MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 54 SUPPLEMENT 1 MAREC 2015



# 18. SCHROTTOVI DNEVI

3 Nekirurško zdravljenje kronične venske bolezni – Ana Benedičič
9 Stafilokokne okužbe v ambulanti zdravnika družinske medicine in možnosti zdravljenja – Bojana Beović
15 Neregistrirana zdravila v ambulantni uporabi – Andreja Čufar
25 Narkolepsija – Leja Dolenc-Grošelj
31 Kronična obstruktivna pljučna bolezen in staranje pljuč – Matjaž Fležar
35 Kaj lahko naredimo za bolnike s kronično vensko boleznijo v ambulanti družinske medicine? – Jana Govc Eržen
41 Pomen dvojne bronhodilatacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni – Stanislav Kajba
47 Vloga zdravnika družinske medicine pri kriznih intervencijah – Janko Kersnik
51 Od epidemiološke do klinične diagnoze osteoporoze – Tomaž Kocjan
55 Individualni pristop k zdravljenju kronične obstruktivne pljučne bolezni – Saša Letonja
61 Celostna obravnava bolnikov z luskavico – Tomaž Lunder
65 Pljučna arterijska hipertenzija – Robert Marčun
73 Tvegano vedenje za spolno prenosljive okužbe med slovensko populacijo – Mojca Matičič
81 Anorektalne bolezni – Boštjan Mlakar
89 Vozniška sposobnost – vloga osebnega zdravnika – Vesna Pekarović Džakulin
95 Zdravilne rastline (dihala, imunski sistem) – Maja Petre
103 Izgubljanje kostne mase med hormonskim zdravljenjem karcinoma dojke in prostate – Marija Pfeifer
109 Zdravila rastlinskega izvora za osrednji živčni sistem in urogenitalni trakt – Alenka Premuš Marušič, Kaja Deberšek
115 eRecept – prednosti in pasti – Romana Rakovec, Andreja Čufar
123 Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni in drugih imunsko pogojenih vnetnih boleznih – pomen sodelovanja bolnikov – Nataša Smrekar
127 Novosti pri kirurškem zdravljenju bolezni ven – Andrej Šikovec
135 Negotovost v družinski medicini – Igor Švab
141 Diagnostika in priporočila za testiranje na HIV – Janez Tomažič
149 Pravočasno prepoznavanje psoriatičnega artritisa – preprečevanje invalidnosti – Matija Tomšič, Rok Ješe
153 Novosti in zdravljenje okužbe s HIV – Tomaž Vovko
159 Osteoporoza, kronična ledvična bolezen in diabetes – kaj imajo skupnega? – Andrej Zavratnik
165 Slovenske spletne novičarske strani in televizijske dnevnoinformativne oddaje o zdravnikih – Karmen Erjavec
171 Komunikacija s strokovno javnostjo: novinar in zdravnik – več skupnega, kot si upate predstavljati – Lucija B. Petavs
175 Zdravniki v luči dobrih in slabih novic v medijih – Milena Zupanič

**MEDICINSKI RAZGLEDI**
Letnik 54; Supplement 1; Marec 2015

**18. SCHROTTOVI DNEVI**
Zbornik predavanj

**ORGANIZATORJI**
Združenje zdravnikov družinske medicine,
Zavod za razvoj družinske medicine
in Katedra za družinsko medicino

**GLAVNA UREDNIKA**
Tonka Poplas Susič, Rajko Vajd

**UREDNIŠKI ODBOR**
Janko Kersnik, Mateja Kokalj Kokot,
Tonka Poplas Susič, Barbara Topek,
Rajko Vajd, Irena Vatovec Progar

**UREDNIŠTVO**
Kristina Jevnikar, Nik Krajnc, Sara
Kukman, Urban Neudauer, Lana Vodnik

**IZDAJO ZBORNIKA SO OMOGOČILI**
GlaxoSmithKline, Amgen, Servier,
Abbbvie, Medis, Altamedics

**UREDNIŠTVO**
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

**T** (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
**E** info@medrazgl.si
**S** www.medrazgl.si

**POR: 02014-0050652588**

**GLAVNI UREDNIK**
Jernej Drobež

**ODGOVORNI UREDNIK**
Matej Goričar

**TEHNIČNI UREDNIKI**
Valentina Ahac, Rok Kučan,
Urban Neudauer

**UREDNIŠKI ODBOR**
Tjaša Gortnar, Anja Kovač, Ožbej
Kunšič, Andraž Nendl, Miha Oražem,
Saša Štupar, Lana Vodnik, Dinko Zavrl,
Črt Zavrnik, Hana Zavrtanik, Jan Žmuc

**LEKTOR**
Kristijan Armeni

**LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK**
Kristijan Armeni

**PRELOM**
SYNCOMP d. o. o.

**TISK**
Tiskarna Pleško d. o. o.

**FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI**
Nik Krajnc

**ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO**
Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

**COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015**
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

## UVOD

Kronična venska bolezen (KVB) je napredujoče bolezensko stanje ven spodnjih okončin, ki je običajno posledica primarne slabosti venske stene in zaklopk in/ali sekundarnih okvar po predhodni globoki venski trombozi, ki vodijo v povratni tok, obstrukcijo ali oboje. Redkeje vodijo v KVB tudi kongenitalne malformacije (*1, 2*). Klinično je opredeljena kot sklop simptomov in znakov, ki nastanejo zaradi povečanega tlaka v povrhnjih in/ali globokih venah spodnjih udov, in zajema vse stadije bolezni od teleangiektazij, varic in otekanja do kožnih sprememb z razjedo (*1–3*). Kronično vensko popuščanje (KVP) zajema le napredovale faze s stalnim otekanjem in kožnimi spremembami z razjedo (*2, 3*). Simptomi KVB so lahko težke noge, tope bolečine, srbenje, utrujenost nog, nočni krči in nemirne noge. Znaki KVB so lahko metličaste vene, mrežaste vene ali krčne žile (varice), otekline in kožne spremembe, kot so temnejša obarvanost (hiperpigmentacija), lipodermatoskleroza, hipostazični dermatitis in venska razjeda (*1–4*).

Nekirurško zdravljenje KVB obsega poleg zdravljenja z zunanjo kompresijo, venoaktivnimi zdravili, endovenskega zdravljenja varic s kemijsko ablacijo (sklerozacijsko zdravljenje) in termične ablacije varic (z uporabo laserja ter radiofrekvenčnih katetrov) tudi zdravljenje tromboflebitisa in zdravljenje venske razjede (*3*).

## ZDRAVLJENJE KRONIČNE VENSKE BOLEZNI Z ZUNANJO KOMPRESIJO

Zunanja kompresija oziroma kompresijsko zdravljenje je temelj konzervativnega zdravljenja, hkrati pa je podporni ukrep pri drugih vrstah zdravljenja KVB. Pomeni izvajanje pritiska na okončino z razteznimi (npr. dolgoelastični in kratkoelastični povoji, medicinske kompresijske nogavice) ali nerazteznimi (npr. cinkovimi povoji) materiali z namenom zmanjšanja venske hipertenzije kot osnovnega patofiziološkega mehanizma KVP (*1–3*). Pri bolnikih s pridruženo periferno arterijsko boleznijo (PAB) lahko zunanjo kompresijo uporabljamo, če je gleženjski indeks (GI) enak ali večji kot 0,8. Pri bolnikih z GI, nižjim od 0,8, in pri bolnikih s sladkorno boleznijo je kompresijsko zdravljenje možno zgolj ob rednih zdravstvenih nadzorih (*3*). Po posvetu z angiologom lahko uporabljamo v primeru venske golenske razjede prilagojeno kompresijsko zdravljenje pri vrednostih GI 0,8–0,5 (*3, 4*). Poleg PAB so ovira za izvajanje kompresijskega zdravljenja tudi bakterijsko vnetje kože gleni, trofične spremembe pri diabetičnem stopalu, dekompenzirano srčno popuščanje, kontaktna alergija na kompresijske materiale, progresivna sistemska skleroza z atrofijami kože, maligni tumorji okončin in motena senzibiliteta okončin. Pri ležečih, samostojno negibljivih, bolnikih s KVB je kontraindicirana uporaba dolgoelastičnih kompresijskih povojev (*5*).

Tlak, ki ga zunanja kompresija izvaja na okončino, mora nevtralizirati patološko povišan tlak v venah spodnjih okončin. Med hojo se obseg goleni zaradi krčenja mišic spreminja, zato se spreminja tudi pritisk kompresijskega pripomočka na površino goleni, kar poveča učinkovitost mišične črpalke ob nezadostnem delovanju venskih zaklopk. Razlika med tlaki, ki nastanejo ob kompresiji okončine med počitkom in med hojo, je odvisna predvsem od sestave kompresijskega pripomočka. Velike razlike tlakov nastanejo pri nerazteznih povojih in kratkoelastičnih materialih (raztegljivost slednjih je manjša od 100 % osnovne dolžine): pasivna intermitentna kompresija. Majhne razlike nastanejo pri dolgoelastičnih materialih (raztegljivost večja od 100 % osnovne dolžine): stalna aktivna kompresija. Ta povzroča tudi dokaj visok tlak med mirovanjem, kar lahko moti arterijsko prekrvavitev okončine, zaradi česar jo je ob daljšem počitku potrebno odstraniti. Za večdnevno kompresijo izbiramo zato neraz-

Ana Benedičič[1]

# Nekirurško zdravljenje kronične venske bolezni

## *Nonsurgical Treatment of Chronic Vein Disease*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična venska bolezen, kompresija, venoaktivna zdravila, endovensko zdravljenje, skleroterapija, zdravljenje tromboflebitisa, lokalno zdravljenje venske razjede.

Kronična venska bolezen vključuje vse dolgotrajne morfološke in funkcionalne nepravilnosti venskega sistema spodnjih okončin, ki se izražajo s simptomi in znaki, ki kažejo na potrebo diagnostike in/ali oskrbe. Zdravljenje kronične venske bolezni je v napredovalnih stadijih kompleksno in multidisciplinarno. Prispevek povzema osnova načela nekirurških metod zdravljenja kronične venske bolezni vključujoč zunanjo kompresijo, uporabo venoaktivnih zdravil, endovensko zdravljenje varic, zdravljenje povrhnjega tromboflebitisa in obravnave venske golenske razjede.

## ABSTRACT

KEY WORDS: chronic venous disease, compression, venoactive drugs, endovenous treatment, sclerotherapy, therapy of superficial thrombophlebitis, topical therapy for venous ulcer

Chronic venous disease includes any long-lasting morphological and functional abnormalities of the venous system in the lower limb manifested by symptoms and signs indicating the need for investigation and/or care. The treatment of chronic venous disease is complex and multidisciplinary in advanced stages. The article summarizes the nonsurgical methods for the treatment of chronic venous disease including external compression therapy, use of venoactive drugs and endovenous treatment of varicose veins, treatment of superficial thrombophlebitis and management of vein leg ulcer.


[1] Prim. mag. Ana Benedičič, dr. med., Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; ana.benedicic@gmail.com

103 Izgubljanje kostne mase med hormonskim zdravljenjem karcinoma dojke in prostate – Marija Pfeifer

109 Zdravila rastlinskega izvora za osrednji živčni sistem in urogenitalni trakt – Alenka Premuš Marušič, Kaja Deberšek

115 eRecept – prednosti in pasti – Romana Rakovec, Andreja Čufar

123 Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni in drugih imunsko pogojenih vnetnih boleznih: pomen sodelovanja bolnikov – Nataša Smrekar

127 Novosti pri kirurškem zdravljenju bolezni ven – Andrej Šikovec

135 Negotovost v družinski medicini – Igor Švab

141 Diagnostika in priporočila za testiranje na HIV – Janez Tomažič

149 Pravočasno prepoznavanje psoriatičnega artritisa – preprečevanje invalidnosti – Rok Ješe, Matija Tomšič

153 Novosti in zdravljenje okužbe s HIV – Tomaž Vovko

159 Osteoporoza, kronična ledvična bolezen in sladkorna bolezen – kaj imajo skupnega? – Andrej Zavratnik

165 Slovenske spletne novičarske strani in televizijske dnevnoinformativne oddaje o zdravnikih – Karmen Erjavec

171 Komunikacija s strokovno javnostjo: novinar in zdravnik – več skupnega, kot si upate predstavljati – Lucija B. Petavs

175 Zdravniki v luči dobrih in slabih novic v medijih – Milena Zupanič

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 54 SUPPLEMENT 1 MAREC 2014

# 18. SCHROTTOVI DNEVI

3 Nekirurško zdravljenje kronične venske bolezni – Ana Benedičič

9 Stafilokokne okužbe v ambulanti zdravnika družinske medicine in možnosti zdravljenja – Bojana Beović

15 Neregistrirana zdravila v ambulantni uporabi – Andreja Čufar

25 Narkolepsija – Leja Dolenc-Grošelj

31 Kronična obstruktivna pljučna bolezen in staranje pljuč – Matjaž Fležar

35 Kaj lahko naredimo za bolnike s kronično vensko boleznijo v ambulanti družinske medicine? – Jana Govc Eržen

41 Pomen dvojne bronhodilatacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni – Stanislav Kajba

47 Vloga zdravnika družinske medicine pri kriznih intervencijah – Janko Kersnik

51 Od epidemiološke do klinične diagnoze osteoporoze – Tomaž Kocjan

55 Individualni pristop k zdravljenju kronične obstruktivne pljučne bolezni – Saša Letonja

61 Celostna obravnava bolnikov z luskavico – Tomaž Lunder

65 Pljučna arterijska hipertenzija – Robert Marčun

73 Tvegano vedenje za spolno prenosljive okužbe med slovensko populacijo – Mojca Matičič

81 Anorektalne bolezni – Boštjan Mlakar

89 Vozniška sposobnost – vloga osebnega zdravnika – Vesna Pekarović Džakulin

95 Zdravilne rastline (dihala, imunski sistem) – Maja Petre

tezne ali kratkoelastične materiale (3). Ni dokazov za prednost določene tehnike povijanja, potrebno pa je zagotoviti zadosten delovni pritisk povojev med hojo in znosnost pritiskov v mirovanju ter ob zmanjšanju pritiskov ob zmanjševanju edema ponovno nameščanje. Večplastni povoji izpolnjujejo navedene zahteve bolje kot enoplastni, dodatna uporaba vate in blazinic (ekscentrična kompresija) pa omogoča dodatno okrepljen pritisk nad zdravljenimi predeli venskega sistema ali za gležnji (1, 2).

Kompresijsko terapijo v aktivni fazi, ko je še prisoten edem in morebitni znaki vnetja, izvajamo s kompresijskimi povoji, v vzdrževalni fazi blažjih oblik KVB pa povoje lahko nadomestimo tudi z izbiro ustreznih kompresijskih medicinskih nogavic potrebne višine (do kolena ali do dimelj) in enega od štirih kompresijskih razredov glede na standardiziran pritisk ob gležnjih. Zdravnik določi vrsto zunanje kompresije, nameščanje pa zagotavlja bolnik sam; v primeru dolgoelastičnih povojev in kompresijskih medicinskih nogavic mu pomagajo svojci oziroma usposobljeno zdravstveno osebje pri uporabi nerazteznih in kratkoelastičnih povojev (3, 4).

## ZDRAVLJENJE KRONIČNE VENSKE BOLEZNI Z VENOAKTIVNIMI ZDRAVILI

Venoaktivna zdravila (VAZ) so raznolika skupina učinkovin, ki temeljijo na zviševanju venskega tonusa, zmanjševanju čezmerne prepustnosti kapilar, izboljšanju limfnega pretoka in reoloških lastnosti krvi ter v primeru flavonidov tudi preprečevanju lepljenja in prehajanja levkocitov skozi vensko steno. VAZ zmanjšujejo simptome in znake KVB, kot so bolečina, neprijeten občutek in edem. Uporabo VAZ priporočajo ob simptomih in znakih KVB kot dopolnilno drugim načinom zdravljenja (3).

Glede na sestavo VAZ delimo na štiri skupine: benzopirone, saponine, druge rastlinske izvlečke in sintetične spojine. V Sloveniji sta na tržišču dostopni mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija (MPFF) iz skupine benzopironov (diosmin, hesperidin) in escin iz skupine saponinov (3).

Glede na uporabnost lahko sem štejemo tudi pentoksifilin, čeprav ne spada med venoaktivna zdravila. Pentoksifilin priporočamo za zdravljenje VGR v kombinaciji s kompresijskim zdravljenjem in tudi v primerih mešanih arterijsko-venskih ulkusov, kjer je kompresijska terapija kontraindicirana (3).

## ZDRAVLJENJE TROMBOFLEBITISA

Povrhnji tromboflebitis (TF) je sterilno akutno vnetje venske stene, ki ga spremlja nastanek strdka in z njim delno ali popolno zaporo povrhnje vene. Kadar TF nastane v varikozno spremenjeni veni, gre prvenstveno za poškodbo vene s posledično vnetno reakcijo, pri nastanku TF v zdravi veni pa je običajno primarna koagulacijska motnja (3).

Zdravljenje TF je odvisno od obsega in lokalizacije bolezni. Vse bolnike zdravimo simptomatsko, kar v prvi vrsti obsega kompresijsko zdravljenje ob normalni telesni dejavnosti: spodbujamo predvsem hojo. Za lokalno zdravljenje s hladnimi obkladki in heparinskimi kremami in geli dokazov o učinkovitosti nimamo. Nekateri bolniki potrebujejo antikoagulacijsko zdravljenje (3, 4). Opisanih je več možnosti, med katerimi je najbolj podprto zdravljenje s fondaparinom, kadar pa to ni možno, je smiselna uporaba enega od nizkomolekularnih heparinov (3).

## ENDOVENSKO ZDRAVLJENJE VARIC

Endovensko zdravljenje varic temelji na izbiri med kemično ablacijo (t. i. sklerozacijsko zdravljenje) in termično katetrsko vodeno ultrazvočno nadzorovano ablacijo varic (najpogosteje z uporabo laserske ali radiofrekvenčne energije kot vira toplote) (3).

Termično endovaskularno zdravljenje varic bo zaradi izvajanja v pogojih operacijske dvorane predstavljeno na drugem mestu.

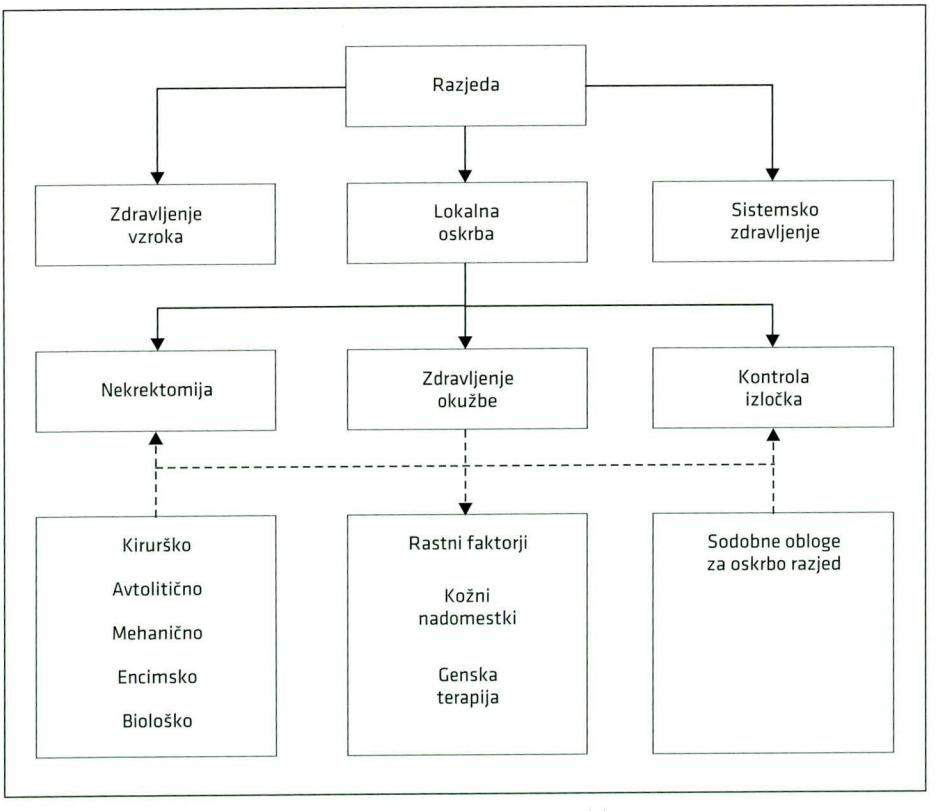
## SKLEROZACIJSKO ZDRAVLJENJE (SKLEROTERAPIJA)

Sklerozacijsko zdravljenje s tekočim sklerozacijskim sredstvom ali s peno, ki v varikozni veni povzroči žilni spazem in nato vnetno reakcijo, ki žilno steno spremeni v trdo brazgotino, je v rokah izkušenega izvajalca ob predhodno izključenih kontraindikacijah varna in učinkovita terapija za zdravljenje teleangiektazij, mrežastih ven in podkožnih varic, uporaba pene pa je učinkovitejša od skleroterapije s tekočim sredstvom za zdravljenje debelnih varic. Skleroterapija s peno je primerna tudi za zdravljenje rekurentnih varic, akcesornih ven, venskih malformacij in napajalnih varic v bližini razjede (*3*).

## ZDRAVLJENJE VENSKE GOLENSKE RAZJEDE

Med kroničnimi razjedami na goleni, ki se ne zacelijo vsaj štiri tedne, je 60–80 % venskih razjed (VGR), 10–30 % razjed zaradi napredovale PAB, pa tudi mešane razjede zaradi sočasnega KVP in PAB ter razjede druge etiologije (npr. nevropatske razjede pri sladkornih bolnikih, razjede ob malignih neoplazmah), ki jih moramo izključiti v diagnostičnem postopku pred odločitvijo o načinu zdravljenja (*3, 4*).

Zdravljenje VGR je kompleksno (slika 1) in zahteva polno sodelovanje bolnika in njegove okolice. Uporaba raznovrstnih terapij, ki so na razpolago, zahteva ne samo




**Slika 1.** Priporočena shema obravnave bolnika z golensko razjedo (*6*).

kritični pogled terapevta, pač pa njegovo usposobljenost (znanje in izkušnje) predvsem v odločitvah o izboru posameznih terapij (6).

Kompresija je zdravljenje prve izbire pri bolnikih z VGR, kot dodatno zdravljenje pa se izvaja tudi po ablaciji povrhnjih ven pri preprečevanju ponovitve venske golenske razjede. Najustreznejša vrsta kompresije je odvisna od klinične slike, izkušenj zdravnika in sodelovanja bolnika, svojcev ali medicinske sestre. Večslojni kompresijski sistemi, ki izvajajo visoko intermitentno kompresijo, se uporabljajo pri zdravljenju VGR, če so za to izpolnjeni pogoji. Koristna so tudi venoaktivna zdravila, zlasti mikronizirani diosmin (3). Sistemsko zdravljenje VGR z zdravili pride v poštev tudi ob potrebi zdravljenja morebitne infekcije, pridruženih bolečin, pridruženih bolezni in ob potrebi nadomeščanja mikroelementov (6).

Skleroterapijo napajalnih varic je možno izvajati, ko na dnu VGR ni fibrinskih oblog oziroma ni prisotna okužba razjede. K hitrejšemu celjenju VGR pripomorejo še operativni posegi; poleg klasičnih operativnih tehnik na varicah so na voljo še rekonstrukcija globokega venskega sistema, posegi na prebodnih varicah in različne tehnike endoluminalne ablacije, kirurška nekrektomija in kritje razjed s kožnimi transplantati (6).

Pri lokalnem zdravljenju VGR najprej odstranimo mrtvine: poleg operativne v splošni anesteziji je možna tudi avtolitična nekrektomija z oblogami, mehanična z obkladki, encimska z mazili in biološka z ličinkami, uporabimo pa lahko tudi lokaliziran podtlak (6).

Ob lokalni oskrbi VGR po umivanju pod mlačno, pitno tekočo vodo razjedo pokrijemo z bolniku cenovno dostopno oblogo za celjenje ran, ki ne povzroča bolečin in se ne lepi na razjedo ali njeno okolico. Izbira ustrezne obloge, ki temelji na oceni prisotnih nekrotičnih ali fibrinskih oblog in granulacij ter količini izločka, izboljša kakovost bolnikovega življenja. V začetni fazi se odločamo med hidrogeli (dno razjede pokrito z nekrozami in fibrinom in razjeda proizvaja malo izločka) oz. alginati ali drugimi vpojnimi oblogami (obilen izcedek), v fazi granulacije pa med polivretanskimi penami, hidrokoloidi ali mikrovlakni. Suhe in plitve erozije pokrivamo s prozornimi filmi (3, 4). Pospeševanje celjenja (tj. spodbujanje granulacije in epitelizacije) VGR je možno tudi z biostimulacijo celjenja z nizkofrekventnim laserjem ali polarizirano svetlobo, aplikacijo rastnih faktorjev, sistemskega in lokaliziranega hiperbaričnega kisika (6).

Za hipostazični dermatitis v okolici razjede svetujemo lokalno kortikosteroidno kremo, ko eritema ni več, pa nevtralna mazila (3). Lokalnih antibiotikov ne uporabljamo (4). Po zacelitvi VGR je za preprečevanje ponovitve potrebno dolgotrajno kompresijsko zdravljenje z ablacijo povrhnjih varic ali brez nje (3).

## ZAKLJUČEK

Nekirurško zdravljenje KVB je obsežno področje, ki v napredovalih fazah bolezni zahteva zelo kompleksen multidisciplinaren pristop. Ta poleg zdravljenja z zunanjo kompresijo, sistemsko delujočih zdravil in endovenskega zdravljenja varic vključuje tudi zdravljenje povrhnjega tromboflebitisa in obravnave venske golenske razjede pa tudi svetovanje o prehrani in (ne)primerni fizični aktivnosti. Zato je v tujini opaziti rastoč trend obravnavi bolnikov z VGR, ki ne celijo, v sodelovanju tima strokovnjakov usposobljenih za oskrbo kroničnih ran (7). Poskusi združevanja strokovnjakov v oskrbi kroničnih ran pa obstajajo tudi v Sloveniji (8).

## LITERATURA


1. Nicolaides A, 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.
2. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2014; 33 (2): 87–208.
3. Kecelj Leskovec N, Kozak M, Slana A, et al. Predlog smernic za odkrivanje in zdravljenje kronične venske bolezni. In: Kozak M, Blinc A, eds. Uporabna angiologija. V tisku 2015.
4. Šikovec A, Planinšek Ručigaj T, Košiček M et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kroničnega venskega popuščanja. Združenje za žilne bolezni SZD. Zdrav Vestn. 2005; 74 (4): 193–202.
5. Kecelj Leskovec N, Planinšek Ručigaj T. Smernice za kompresijsko zdravljenje. Ljubljana: Dermatovenerološka klinika; 2006. p. 1–23.
6. Planinšek Ručigaj T. Zdravljenje venske golenje razjede. In: Kozak M, Blinc A, eds. Bolezni ven: priročnik za obravnavo bolnikov. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za žilne bolezni. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 220–5.
7. White-Chu EF, Conner-Kerr TA. Overview of guidelines for prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. J M Health. 2014; 7: 111–7.
8. Žuran I, Fošnarič L, Benedičič A. Organizacijski model multidisciplinarne obravnave bolnikov z boleznijo ven v centru za bolezni ožilja Splošne bolnišnice Celje. In: Kozak M, Blinc A, eds. Bolezni ven: priročnik za obravnavo bolnikov. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za žilne bolezni. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 231–40.

Bojana Beović[1]

# Stafilokokne okužbe v ambulanti zdravnika družinske medicine in možnosti zdravljenja

## *Stayphylococcal Infections in the Family Physician's Practice: Treatment Options*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Staphylococcus aureus*, okužbe kože, okužbe mehkih tkiv

*Staphylococcus aureus* je pogost povzročitelj okužb kože in mehkih tkiv, ki jih zdravi zdravnik družinske medicine. V Sloveniji zunajbolnišnične stafilokokne okužbe večinoma povzroča za meticilin občutljiv *S. aureus*. Zamejene kožne stafilokokne okužbe zdravimo predvsem z incizijo in drenažo. Za zdravljenje se uporablja peroralne protistafilokokne peniciline; v Sloveniji je odobrena uporaba flukloksacilina. Druge možnosti predstavljajo cefalosporini prve generacije, klindamicin, makrolidi in fluorokinoloni. Za družinskega zdravnika je pomembno tudi prepoznavanje klinične slike hudih stafilokoknih okužb, ki zahtevajo napotitev v bolnišnico in sodelovanje pri nadaljevanju antibiotičnega zdravljenja zapletenih stafilokoknih okužb.



### ABSTRACT

KEY WORDS: *Staphylococcus aureus*, skin infections, skin structure infections

*Staphylococcus aureus* is the causative agent of common skin and skin structure infections. Most of them are treated in the family physician's office. Most staphylococcal infections in out-patients in Slovenia are caused by methicillin-susceptible *S. aureus*. Circumscribed infections should be treated with incision and drainage. Antistaphylococcal penicillins are the drugs of choice for the treatment of skin infections in general practice. The approved drug in Slovenia is flocloxacillin. Other treatment options are first generation cephalosporins, clindamycin, macrolides and fluoroquinolones. Family physicians should recognize the clinical presentation of severe staphylococcal infections, which require prompt referral to the hospital. Prolonged antibiotic treatment of complicated staphylococcal infection demands good collaboration of family physicians with infectious diseases specialist and/or orthopaedic surgeons.


[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

Okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* spadajo med najpogostejše okužbe, zaradi katerih obiščejo bolniki ambulanto družinskega zdravnika. Najpogosteje gre za okužbe kože in mehkih tkiv, redkeje za vnetja sklepov, kosti, mišic, pljuč ali sepso z vnetjem srčnih zaklopk ali brez. Za družinskega zdravnika je zelo pomembna presoja, ali lahko bolnika pozdravi sam, ali je zaradi zapletov potrebna napotitev v bolnišnico *(1)*. Za zdravljenje stafilokoknih okužb uporabljamo predvsem protistafilokokne peniciline, pri preobčutljivih bolnikih lahko posežemo po cefalosporinih zgodnjih generacij ali klindamicinu *(2)*. Okužbe z bakterijo *S. aureus*, odporno proti meticilinu (angl. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), in MRSA iz zunajbolnišničnega okolja (angl. *Community-Acquired Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, CA-MRSA), so v Sloveniji redke *(3)*. V preglednem prispevku so predstavljene najpogostejše stafilokokne okužbe in sodobne možnosti zdravljenja.

## EPIDEMIOLOGIJA OKUŽB S *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN OBČUTLJIVOST

Naravno prebivališče bakterije *S. aureus* je nosna sluznica, kolonizirana pa je lahko tudi koža. 50 do 70 % ljudi je koloniziranih občasno, 15 do 20 % stalno, 15 do 20 % pa nikoli. Na koloniziranost vplivajo številni dejavniki, kot so starost, spol, rasa, genetski dejavniki, osnovne bolezni (sladkorna bolezen, kronični ekcem, atopija) in zdravljenje v bolnišnici. Kolonizacija sicer ne pomeni okužbe, so pa kožne okužbe in tudi okužbe kirurških ran pri koloniziranih ljudeh pogostejše. Stafilokoki se prenašajo z neposrednim stikom s koloniziranim ali okuženim človekom ali živaljo, površino, obleko ali posteljnim perilom, možna je endogena okužba s koloniziranega mesta *(4)*.

Okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih v veliki meri povzročajo stafilokoki, predstavljajo približno 13 % vseh opravljenih pregledov zaradi okužb v ambulanti družinskega zdravnika v Sloveniji *(5)*. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje je v Sloveniji leta 2011 zdravnika zaradi furunklov, karbunklov in kožnih abscesov obiskalo 16.591 bolnikov *(6)*.

Bakterija *S. aureus* je bila v sredini prejšnjega stoletja sicer dobro občutljiva za penicilin, a so se takoj po začetku uporabe penicilina že začeli pojavljati proti penicilinu odporni sevi. V petdesetih letih so razvili proti stafilokokni penicilinazi odporni meticilin, a so že zelo kmalu pričeli poročati tudi o sevih MRSA. Ti so pogosto odporni tudi proti drugim antibiotikom. Sprva je šlo predvsem za bolnišnične okužbe, v osemdesetih letih pa so začela naraščati poročila o MRSA pri bolnikih, ki niso bili nikoli v bolnišnici, bakterijo pa so imenovali CA-MRSA. Značilno se pojavlja v zaprtih kolektivih kot so zapori, zavetišča in športna vadišča. CA-MRSA je za antibiotike bolje občutljiv kot bolnišnični MRSA, za klinično rabo je pomembna predvsem občutljivost za klindamicin. Nekateri sevi CA-MRSA izločajo Panton-Valentine levkocidin, ki je odgovoren za zelo hude oblike okužb. V zadnjih letih predvsem iz severnoevropskih držav poročajo o še eni vrsti zunajbolnišničnega MRSA. Gre za MRSA, ki značilno kolonizira domače živali in ga imenujemo LA-MRSA (angl. *Livestock-Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) *(4)*.

V Sloveniji je med izolati iz hemokultur približno 10 % bakterij *S. aureus* odpornih proti meticilinu. Zanimivo je dejstvo, da se je, odkar slovenski laboratoriji poročajo o izolatih, osamljenih iz sterilnih kužnin, v evropski sistem, več kot podvojilo število bakteriemij, ki jih povzroča *S. aureus (7)*. CA-MRSA je v Sloveniji sorazmerno redek, v letih 2006 do 2013 so osamili 395 izolatov CA-MRSA *(3)*.

## KRATEK PREGLED PROTISTAFILOKOKNIH ZDRAVIL

Zdravila za okužbe, ki jih povzroča *S. aureus*, so protistafilokokni penicilini *(2)*. Za blažje okužbe, pri katerih se odločimo za sistemsko antibiotično zdravljenje, zadošča peroralni antibiotik. V Sloveniji je med peroralnimi protistafilokoknimi penicilini odobren flukloksacilin *(8)*. Pri bolnikih, ki so preobčutljivi na penicilin in ne gre za preobčutljivostno reakcijo tipa 1, predpišemo cefalosporine prve generacije. Če anamneza ni jasna ali gre za preobčutljivostno reakcijo tipa 1, se odločimo za klindamicin ali makrolidne antibiotike *(2)*. Za zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv so odobreni tudi flurokinolonski antibiotiki. Proti stafilokokom sta bolj kot ciprofloksacin učinkovita levofloksacin in še posebej moksifloksacin *(8)*. V Sloveniji je bilo v letu 2013 za flurokinolonske antibiotike (testiran ciprofloksacin) občutljivih le 19 % izolatov *(9)*. Za zdravljenje okužb z MRSA še vedno najpogosteje uporabljamo vankomicin, precej redkeje drugi glikopeptidni antibiotik teikoplanin *(2)*. Za zdravljenje kožnih okužb z MRSA se uveljavlja linezolid, ki ga lahko uporabljamo peroralno, njegova učinkovitost je morda boljša od vankomicina. Proti MRSA delujeta tudi nova parenteralna antibiotika daptomicin, ki je lipoglikopeptid, in glicilciklin tigeciklin *(2)*. Veliko si obetamo od novega lipoglikopeptidnega antibiotika z imenom oritavancin, ki ga bomo zaradi dolgega razpolovnega časa odmerjali parenteralno enkrat tedensko *(10)*. Proti MRSA kot tudi proti dobro občutljivim bakterijam *S. aureus* je pogosto učinkovit tudi trimetoprim s sulfametoksazolom (TMP/SMX), ki ga zaradi pomanjkljivih kliničnih podatkov uporabljamo navadno za blažje okužbe. Prav tako na *S. aureus*, ne glede na občutljivost za meticilin, deluje fusidna kislina, ki jo zaradi hitrega razvoja odpornosti navadno uporabljamo v kombinacijah *(11)*. Med parenteralnimi zdravili je proti vsem stafilokokom dobro učinkovit tudi edini betalaktamski antibiotik, ki deluje na MRSA, novi cefalosporin ceftarolin *(12)*.

Med topičnimi protistafilokoknimi zdravili so v Sloveniji odobreni mupirocin, retapamulin, bacitracin z neomicinom in fusidna kislina. Pri izbiri topičnega zdravila je dobro upoštevati, da je široka raba mupirocina nezaželena, saj želimo ohraniti njegovo učinkovitost pri dekolonizaciji MRSA. Tudi proti fusidni kislini se lahko hitro razvije odpornost. Pri uporabi bacitracina z neomicinom je možno lokalno draženje kože, zaradi katerega so lahko neželeni učinki zdravljenja bolj neprijetni kot bolezen sama *(4)*.

## STAFILOKOKNE OKUŽBE KOŽE IN PODKOŽJA

Med zamejene kožne okužbe spadajo impetigo, folikulitis, kožni absces, furunkel, karbunkel, panaricij in paronihija. Diagnozo običajno postavimo klinično. Impetigo ali krastavost lahko poleg bakterije *S. aureus* povzroča tudi *Streptococcus pyogenes*. Bakteriji lahko ločimo že v gramskem razmazu gnoja, a večinoma se za zdravljenje odločimo samo na podlagi klinične slike. Čeprav je impetigo sam benigna bolezen, lahko preide v bakteriemijo, zato ga je smiselno zdraviti. Manjše zamejene kožne okužbe lahko zdravimo topično. Lokalni antiseptiki ovirajo celjenje ranic, njihova klinična učinkovitost pa ni dobro dokazana *(4)*. Malo večje lezije in impetigo, pri katerem bi lahko šlo za okužbo s *S. pyogenes*, zdravimo s sistemskimi antibiotiki. Za sistemsko zdravljenje se odločimo tudi, kadar želimo preprečiti širjenje povzročiteljev vnetja, še posebej če gre za izbruh poststreptokoknega glomerulonefritisa, ki ga povzroča nefritogeni sev *S. pyogenes (4, 13)*. Za sistemsko zdravljenje uporabimo protistafilokokne peniciline, v Sloveniji je za peroralno rabo odobren flukloksacilin *(8)*. Pri preobčutljivosti za penicilin predpišemo prvo generacijo cefalosporinov (v Sloveniji je odobren cefadroksil)

ali klindamicin *(2, 8)*. Folikulitis je kožna stafilokokna okužba, ki je manj nevarna kot impetigo in jo zdravimo le topično *(4)*.

Kožne abscese, furunkle in karbunkle (konglomerate furunklov) navadno zdravimo z incizijo in drenažo, manjše lezije se predrejo same s toplimi obkladki. Za sistemsko zdravljenje se odločimo: kadar se vnetje širi v okolico; kadar so prisotni sistemski znaki vnetja; kadar gre za zelo majhnega otroka ali pozno starost; pri imunsko oslabelih in pri lezijah, katerih drenaža je težavna, npr. na obrazu, na rokah ali na spolovilu; če je zdravljenje z drenažno incizijo neuspešno *(4, 14)*. Sistemsko zdravljenje je smiselno tudi pri bolnikih z vsadki *(14)*. Zdravilo za sistemsko zdravljenje so protistafilokokni penicilini, druge možnosti zdravljenja predstavljajo predvsem cefalosporini prve generacije in klindamicin *(4)*.

Če se omejena kožna vnetja ponavljajo, je treba najprej izključiti pilonidalni sinus, hidradenitis, tujek ali kakšen drug osnovni razlog. Če spremembe niso očitni furunkli, je smiselna mikrobiološka diagnostika za opredelitev povzročitelja. Poleg zdravljenja s sistemskimi antibiotiki se lahko odločimo za dekolonizacijo z intranazalnim mupirocinom, kopelmi s klorheksidinom in higienskimi ukrepi z menjavo perila in posteljnine *(4, 13)*. Paronihijo in panaricij zdravimo enako kot druge kožne abscese.

Difuzno vnetje kože in podkožja imenujemo celulitis. Povzročitelji celulitisa so najpogosteje streptokoki in stafilokoki, redkeje druge bakterije. Šen (erizipel) je površinski celulitis, ki ga povzroča *S. pyogenes*. Za razliko od celulitisa je ostro omejen od okolice. Pri celulitisu navadno vidimo vstopno mesto okužbe s področjem najbolj intenzivnega vnetja *(4)*. Če klinično ne moremo ločiti šena od celulitisa, se odločimo za protistafilokokne peniciline, ki delujejo na obe bakteriji *(15)*. Bolnike s šenom in celulitisom lahko zdravimo doma, napotitev v bolnišnico svetujejo, če imajo bolniki znake sepse, če obstaja sum na globoko okužbo, ki zahteva kirurški poseg in intenzivno zdravljenje, če je bolnik hudo imunsko oslabljen ali če ne more sodelovati pri zdravljenju *(13)*.

## STAFILOKOKNE OKUŽBE, KI ZAHTEVAJO BOLNIŠNIČNO OBRAVNAVO

*S. aureus* je eden najpogostejših povzročiteljev zunajbolnišnične sepse. Ob tem se lahko razvije vnetje srčnih zaklopk. Bolniki imajo poleg klinične slike sepse in patološkega avskultatornega izvida srca po koži in sluznicah vidne spremembe v obliki podkožnih krvavitev, ki so odraz septičnih embolov ali vaskulitisa zaradi odlaganja imunskih kompleksov. Desnostranski endokarditis se značilno pojavlja pri uživalcih intravenskih nedovoljenih drog, embolični fenomeni se tedaj, v obliki razsejanih infiltratov, pojavijo na pljučih *(1)*.

Bakteriemija se lahko zaplete z vnetjem vretenca in medvretenčne ploščice, spondilodiscitisom. Zanj je poleg sistemskih znakov vnetja značilna navadno huda bolečina na prizadetem mestu hrbtenice, posebej je boleč tudi poklep po vnetem vretencu. Bolnika je treba zaradi parenteralnega antibiotičnega zdravljenja in grozečih nevroloških zapletov takoj napotiti v bolnišnico. Po nekaj tedenskem parenteralnem zdravljenju lahko bolnik antibiotik prejema doma peroralno, navadno nadaljujemo zdravljenje s protistafilokoknim pencilinom, klindamicinom ali fluorokinoloni. Če gre za okužbo z MRSA, lahko bolnika glede na občutljivost bakterije zdravimo peroralno s fluorokinoloni ali TMP-SMX. Zdravljenje lahko traja od šest do dvanajst tednov ali več, zato je zelo pomembno dobro sodelovanje družinskega zdravnika z lečečim specialistom v bolnišnici (infektologom, ortopedom) *(16)*.

Vedno pogostejše so okužbe umetnih sklepov in drugih vsadkov. Tudi tu je *S. aureus* pomemben in pogost povzročitelj. Nadaljevanje zdravljenja je možno per os, izbira antibiotikov je podobna kot pri spondilo-

discitisu. Če okuženega vsadka ne morejo odstraniti, prejema bolnik antibiotike v kombinaciji z rifampicinom. Včasih se zaradi bolnikovega stanja, ki ne omogoča obsežnega kirurškega posega, odločimo za trajno supresivno antibiotično zdravljenje *(17)*.

*S. aureus* ni značilen povzročitelj zunajbolnišnične pljučnice na splošno. Njegova pogostnost se bistveno poveča v sezoni gripe, ko je skupaj s *S. pyogenes* eden najpogostejših povzročiteljev bakterijske pljučnice po gripi, takoj za pnevmokoki. Če bolnika ne napotimo v bolnišnico, moramo možnost stafilokokne okužbe upoštevati pri izbiri peroralnega antibiotika, navadno predpišemo amoksicilin s klavulansko kislino *(18)*.

*S. aureus* je lahko del mešane bakterijske flore, ki povzroča nekrotizirajoči fasciitis. Nekrozirajoči fasciitis je urgentno stanje, zaradi katerega je treba bolnika takoj napotiti v bolnišnico. Klinično se navadno od celulitisa razlikuje po hujši prizadetosti bolnika in izrazitejši bolečini lokalno. Zdravljenje je kombinirano kirurško in antibiotično. Uporabljamo širokospektralne antibiotike, ki delujejo proti stafilokokom, po Gramu negativnim bacilom in anaerobom. Zdravljenje je parenteralno in ga bolnik navadno zaključi že v bolnišnici. Enako hudo stanje je stafilokokno vnetje mišice (miozitis) *(19)*.

Tudi vnetja sklepov med bakterijami najpogosteje povzroča *S. aureus*. Septični artritis zahteva obravnavo v bolnišnici zaradi izpiranja sklepa in parenteralnega antibiotičnega zdravljenja, s katerim dosežemo dovolj visoke odmerke antibiotika v sklepni tekočini. Antibiotično zdravljenje traja nekaj tednov, prva dva tedna navadno parenteralno, nato z zdravljenjem nadaljujemo per os *(20)*. Ker je za uspešno antibiotično zdravljenje nujna osamitev povzročitelja, bolnika s septičnim artritisom po možnosti čimprej napotimo v bolnišnico brez predhodnega antibiotičnega zdravljenja, ki bi mikrobiološko diagnozo lahko zabrisalo.

Če *S. aureus* izloča eksotoksin sindroma toksičnega šoka 1 ali enterotoksine, lahko povzroči sindrom toksičnega šoka. Druga možna posledica delovanja stafilokoknih toksinov je stafilokokna toksična epidermalna nekroliza *(4)*.

## ZAKLJUČEK

Stafilokokne okužbe kože so v ambulanti družinskega zdravnika pogoste. Diagnoza je praviloma klinična in enostavna. Za zdravljenje je najpomembnejša drenaža. Kadar je potrebno sistemsko antibiotično zdravljenje, se kot zdravilo uporablja protistafilokokni penicilin. Večina stafilokoknih okužb kože je blagih, a lahko vodijo v hude sistemske okužbe z zapleti na številnih organih.

## LITERATURA


1. Lejko Zupanc T. Epidemiologija in klinična slika stafilokoknih okužb. In: Čižman M, Strle F. Infektološki simpozij 2001. Med Razgl; 2001; 40 (Suppl 2): 3–12.
2. Čižman M. Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Slovensko zdravniško društvo; 2013.
3. Grmek Košnik H, Ribič H, Rupnik M, et al. Epidemiological surveillance of CA-MRSA infections in Slovenia between 2006 and 2013. In: 5th Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection. Abstract book. Bled; 2014. p. 149.
4. Schoefer H, Bruns R, Effendy I, et al. Diagnosis and treatment of Staphylococcus aureus infections of the skin and mucous membranes. J Dtsch Dermatol Ges. 2011; 11: 953–67.
5. Lovšin B, Beović B. Predpisovanje antibiotikov v ambulanti splošnega zdravnika ljubljanske regije. In: Čižman M, Strle F. Infektološki simpozij 2003: zbornik predavanj. Med Razgl. 2003; 42 (Suppl 1): 43–51.
6. NIJZ: Zunajbolnišnična zdravstvena dejavnost [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2014 [citirano 2015 Jan 12]. Dosegljivo na naslovu: www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&_5_id=65&_5_PageIndex=1&_5_groupId=185&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=46-5.0.#pripeto
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.
8. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: RS Ministrstvo za zdravje. 2012–2014 [citirano 2015 Jan 12]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView
9. Štrumbelj I, Berce I, Harlander T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2013 [internet]. 1. izdaja. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ). c2014 [citirano 2015 Jan 12]. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz
10. Corey R, Kabler H, Mehra P, et al. Single-Dose Oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. N Engl J Med. 2014; 70: 2180–90.
11. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Antimicrob Agents. 1999; 12. S23–34.
12. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, et al. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. J Antimicrob Chemother. 2010; 65 (Suppl 4): iv9–16.
13. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: e10–52.
14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011; 52 (3): e18–55.
15. NICE: Antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures [internet]. London: National institute for health and clinical excellence; c2014 [citirano 2015 Jan 12]. Dosegljivo na: www.nice.org.uk/cg64.
16. Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial. Emerg Med J. 2005; 22: 342–6.
17. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med. 2010; 362: 1022–9.
18. Osmon DR, Berbari, EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013; 56: e1–25.
19. Wim WS. Pandemic flu: clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. Thorax. 2007; 62 (Suppl 1): 1–46.
20. Cimperman J. Okužbe mišic. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 197–8.
21. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010; 375: 846–55.

Andreja Čufar[1]

# Neregistrirana zdravila v ambulantni uporabi

## *Medicines Without Marketing Authorization in Ambulatory Care*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neregistrirana zdravila, zdravila za nujno posamično zdravljenje

Pri izvajanju zdravstvene dejavnosti na terciarni ravni se večkrat pokaže potreba po vnosu ali uvozu določenih zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet, vendar so nujno potrebna za zdravljenje posameznega bolnika ali skupine bolnikov. Ta zdravila se pogosto uporabljajo tudi pri ambulantno zdravljenih bolnikih. Za zagotavljanje nemotene preskrbe in varne uporabe teh zdravil je nujno potrebno dobro poznavanje tako zdravil kot tudi postopkov njihove preskrbe s strani vseh zdravstvenih delavcev, vključenih v procese zdravljenja pacientov tako na terciarni kot tudi na primarni ravni zdravstvenega varstva. V prispevku je predstavljena pravna podlaga ter postopki uvoza oziroma vnosa zdravil brez dovoljenja za promet. Prikazan je pregled neregistriranih zdravil, ki se izdajajo v lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in se uporabljajo za zdravljenje posameznega bolnika oz. skupine bolnikov in ki jih prejemajo tudi ambulantno zdravljeni bolniki. Predstavljeni so tudi ključni vzroki za interventni uvoz teh zdravil.

## ABSTRACT

KEY WORDS: unregistered drugs, indispensable drugs for individual therapy

In tertiary health care, medicines without marketing authorization are frequently needed for the treatment of a particular patient or a group of patients. This kind of medicines is often prescribed also to outpatients. Health care workers on primary level must have all the necessary information about these medications and should be aware of the procedures required for supplying them. In the article, the legislation and procedures concerning procurement of medicines without marketing authorization are explained. Medicines without marketing authorization which were used in the University Medical Centre Ljubljana in 2013 are presented together with the key reasons for their intervention importation.


[1] Asist. mag. Andreja Čufar, mag. farm., spec., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; cufar@siol.net

## UVOD

Vsaka država zagotavlja za svoje državljane kakovost, varnost in učinkovitost zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje na njenem področju tako, da določi pogoje, pod katerimi smejo biti zdravila v prometu. Dovoljenje za promet (DzP) lahko zainteresirani ponudnik pridobi po več različnih postopkih. Kljub splošnemu načelu, da je promet z zdravili brez DzP prepovedan, pa obstajajo določene izjeme, ki dajo zdravniku možnost, da lahko pacientu predpiše nujno potrebno zdravilo tudi v primeru, ko to nima DzP.

## ZAKONSKE PODLAGE ZA UPORABO NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL V RS

Zakon o zdravilih (ZZdr-2) v svojem 20. členu navaja, da je v Republiki Sloveniji (RS) zdravilo lahko v prometu, če ima DzP, DzP s paralelno uvoženim zdravilom oziroma potrdilo o priglasitvi paralelne distribucije ali dovoljenje za sočutno uporabo zdravil *(1)*. Ne glede na to, pa lahko JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke) v izrednih primerih začasno dovoli tudi promet z zdravilom, ki nima DzP. To je mogoče na podlagi zahteve lečečega zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike oziroma inštituta na njegovo osebno odgovornost za potrebe enega ali več posameznih pacientov. Zdravilo mora biti s svojo učinkovino, farmacevtsko obliko in jakostjo uvrščeno na seznam esencialnih zdravil ali nujno potrebnih zdravil, hkrati pa v RS ne sme biti enakega zdravila z DzP. Predlagatelj za pridobitev začasnega DzP je lahko veletrgovec z zdravili. JAZMP v 30 dneh po prejemu popolne vloge izjemoma začasno dovoli promet z zdravili, za katera je bila podana popolna vloga in izpolnjujejo zahtevane pogoje *(1)*. Esencialna zdravila so zdravila, ki so na podlagi najnovejših dognanj v biomedicinskih znanostih in sistemskih opredelitev v okviru nacionalnih zdravstvenih prioritet ob upoštevanju vzdržnosti javnih sredstev prepoznana kot nujno potrebna za izvajanje zdravstvenega varstva ljudi oziroma živali in so uvrščena v seznam esencialnih zdravil *(2)*. Seznam esencialnih zdravil za uporabo v humani medicini določi minister na predlog JAZMP. Nujno potrebna zdravila so zdravila, ki niso vključena v seznam esencialnih zdravil in za katera izvajalec zdravstvene dejavnosti na terciarni ravni ali razširjeni strokovni kolegij za svoje področje pristojnosti utemelji nastanek nove zdravstvene potrebe in jih na tej podlagi ter ob upoštevanju meril zakona JAZMP uvrsti v seznam nujno potrebnih zdravil. Če v prometu v Republiki Sloveniji ni zdravil z DzP, ki bi ustrezala opisu esencialnega zdravila ali opisu nujno potrebnega zdravila, JAZMP začasno dovoli promet z zdravilom *(2)*.

## POSTOPEK VNOSA/UVOZA ZDRAVILA BREZ DZP

### Splošne zahteve

Vnos oziroma uvoz zdravila, ki nima DzP, se začne s pisno vlogo na predpisanem obrazcu, ki jo predlagatelj pošlje JAZMP. Obrazec mora biti izpolnjen s podatki o zdravilu (ime, generično ime, jakost, pakiranje, farmacevtska oblika, ATC klasifikacija, količina, v določenih primerih tudi serijska številka), predlagatelju, izdelovalcu, dobavitelju in končnem uporabniku ter s podatki o DzP v drugi državi *(3)*.

### Zdravila za nujne primere posamičnega zdravljenja

Poleg splošnih zahtev je za pridobitev dovoljenja za vnos zdravil v nujnih primerih posamičnega zdravljenja k vlogi potrebno priložiti obrazložen predlog pristojne klinike ali inštituta za vnos potrebne količine zdravila. Iz predloga mora biti razvidno, zakaj z zdravili, določenimi s smernicami zdravljenja, ki so že pridobila DzP v Republiki Sloveniji in so na trgu, ni možno zagotoviti ustreznega zdravljenja. Navesti je potrebno zdravnike, ki so predlagali vnos zdravila brez DzP v Republiki Sloveniji in

so tako osebno odgovorni za zdravljenje s temi zdravili. Predlog mora v imenu strokovnega kolegija podpisati njegov predstojnik. Kadar je končni uporabnik zdravstveni zavod, ki nima naziva klinike, kliničnega inštituta ali kliničnega oddelka, mora obrazložen predlog končnega uporabnika potrditi predstojnik strokovnega kolegija izvajalca zdravstvene dejavnosti na terciarni ravni. Priložiti je potrebno tudi strokovno utemeljeno izjavo končnega uporabnika, da vnos zdravila ni predlagan izključno zato, ker je cena vnesenega zdravila konkurenčna ceni zdravila z DzP, če je na trgu Republike Slovenije zdravilo z DzP z enako učinkovino, farmacevtsko obliko, jakostjo in pakiranjem kot zdravilo, ki je predmet vloge za izdajo dovoljenja za vnos. Končni uporabnik zdravila mora podati izjavo, da bodo kot v primeru zdravil, ki imajo DzP v Republiki Sloveniji, upoštevane farmakovigilančne obveznosti ter da zdravila ne bodo uporabljena za klinična preskušanja. Priložiti je potrebno tudi originalno naročilnico končnega uporabnika, opis poti zdravila od izdelovalca do predlagatelja, izjavo vnosnika zdravila, da bo upošteval farmakovigilančne obveznosti glede vzpostavitve in dopolnjevanja sistema farmakovigilance, kot to velja za imetnike DzP z zdravili. V primeru cepiv in zdravil iz krvi pa so potrebne še dodatne izjave za ta področja pooblaščenih institucij v Republiki Sloveniji. Poleg tega pa je vlogi potrebno dodati tudi potrdilo, da je zdravilo izdelano po načelih dobre proizvodne prakse (DPP), ni starejše od treh let (certifikat DPP) ali pa certifikat o zdravilu (angl. *Certificate of Pharmaceutical Product* – CPP). Izjemoma, v posebej utemeljenih primerih, se lahko priloži drugo ustrezno dokazilo, ki zagotavlja kakovost zdravila.

## Zdravila, razvrščena na seznam nujno potrebnih zdravil

Za pridobitev dovoljenja za vnos zdravil, ki so razvrščena na seznam nujno potrebnih zdravil in nimajo DzP, je poleg splošnih zahtev potrebno priložiti izjavo predlagatelja, da bo zdravilo opremil s prevodom navodila za uporabo v slovenskem jeziku ter z nalepko v slovenskem jeziku oziroma da je zagotovljena zunanja ovojnina v slovenskem jeziku, kadar gre za nujno zdravilo, ki se izdaja na recept v lekarnah. Izjava mora vsebovati tudi zagotovilo predlagatelja, da bo zdravilo na ta način opremila pravna oziroma fizična oseba, ki ima dovoljenje Agencije za ta del izdelave zdravil z navedbo te osebe. Zdravila, ki so samo za bolnišnično uporabo ali za uporabo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, morajo biti označena v enem od jezikov držav članic Evropske unije, in sicer v latinici. Predlagatelj mora uporabnika oskrbeti z navodili za uporabo v slovenskem ali angleškem jeziku oziroma izjemoma v drugem jeziku, ki je razumljiv naročniku. Priložiti je potrebno tudi izjavo vnosnika zdravila, da bo upošteval farmakovigilančne obveznosti. Tudi v tem primeru je potrebno priložiti dodatne izjave, če gre za cepiva in zdravila iz krvi, ter z dodatnimi izjavami dokazovati kakovost zdravila *(3)*.

## Razlogi za uvoz/vnos zdravil brez DzP

Razlogi, zaradi katerih je potreben interventni uvoz zdravil, so različni. Največkrat med zdravili z DzP z določeno učinkovino ni na voljo zdravila v primerni farmacevtski obliki ali jakosti. Primer sta zdravili Epistatus, raztopina za bukalno uporabo z midazolamom, in Stesolid, rektalna raztopina z diazepamom. Drugi najpogostejši razlog za interventni uvoz zdravila z določeno učinkovino je, da imajo zdravila z DzP z učinkovinami znotraj iste terapevtsko/farmakološko/kemične podskupine drugačne farmakokinetične, farmakodinamske ali farmakovigilančne lastnosti. V tem primeru je potrebno zagotoviti zdravilo z učinkovino, ki se od zdravil z DzP razlikuje le na 5. nivoju ATC klasifikacije. Primer je prednizolon, ki

ima v primerjavi z metilprednizolonom drugačen metabolizem in zato nima interakcij z makrolidnimi antibiotiki in azoli, ima pa tudi manj izraženo vezavo na plazemske albumine in zato drugačno kinetiko izločanja *(4,5)*. Učinkovine v isti terapevtsko/farmakološko/kemični podskupini imajo lahko tudi različno indikacijsko področje. Primer je zdravilo s kabergolinom, ki ima za razliko od bromokriptina indikacijo tudi za sindrom nemirnih nog *(4)*. Vzrok za interventni uvoz/vnos je lahko tudi motnja v preskrbi zdravila z DzP in drugo *(6)*.

## PREGLED NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana se uporablja okoli 300 različnih zdravil brez DzP (neregistrirana zdravila), pri čemer se njihovo število in vrste zelo pogosto spreminjajo. Ta zdravila predstavljajo za Univerzitetni klinični center Ljubljana tudi znatno finančno breme. Ne glede na določila zakona, da sredstva za zdravila za ambulantno zdravljenje zagotavlja ZZZS (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije), pa so neregistrirana zdravila, ki niso na seznamu nujno potrebnih zdravil, posebnost, saj Univerzitetni klinični center Ljubljana krije stroške tudi za ambulantno zdravljene paciente. Na sliki 1 je prikazano število neregistriranih zdravil v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letu 2013 po ATC skupinah. Na sliki 2 je prikazano število neregistriranih zdravil v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letu 2013 po farmacevtskih oblikah. Velika večina neregistriranih zdravil je v obliki za parenteralno aplikacijo.

Tabela 1 prikazuje nabor neregistriranih zdravil v trdnih farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo (tablete in caps.ule), v tabeli 2 pa je nabor zdravil v ostalih farmacevtskih oblikah, razen parenteralnih.

**Tabela 1.** Neregistrirana zdravila v trdnih peroralnih farmacevtskih oblikah v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letu 2013.

| Zdravilo | Učinkovina | ATC |
|---|---|---|
| Cytotec tbl. 60 × 200 mg | mizoprostol | a02bb01 |
| Pentasa gastrorez. tbl. 100 × 500 mg | mesalazin | a07ec02 |
| Becozyme forte tbl. 20 × | vitamini kompleksa B | a11ea |
| Deacura tbl. 50 × 5 mg | biotin | a11ha05 |
| Lento-K caps. 40 × 600 mg | kalijev klorid | a12ba01 |
| Magnesium verla film. obl. tbl. a50 | magnezijev citrat + magnezijev glutamat | a12cc30 |
| Azeptil caps. 100 × 500 mg | traneksaminska kislina | b02aa02 |
| Cyklokapron tbl. 100 × 500 mg | traneksaminska kislina | b02aa02 |
| Cyklokapron tbl. 20 × 500 mg | traneksaminska kislina | b02aa02 |
| Serecor caps. 60 × 300 mg | hidrokinidinijev klorid | c01ba01 |
| Rythmodan retard tbl. 60 × 250 mg | dizopiramid | c01ba03 |
| Tambocor tbl. 100 × 100 mg | flekainid | c01bc04 |
| Methyldopa stada tbl. 50 × 250 mg | metildopa | c02ab01 |
| Catapresan tbl. 30 × 0,15 mg | klonidin | c02ac01 |
| Proglicem caps. 100 × 25 mg | diazoksid | c02da01 |
| Poniten tbl. 100 × 5 mg | minoksidil | c02dc01 |

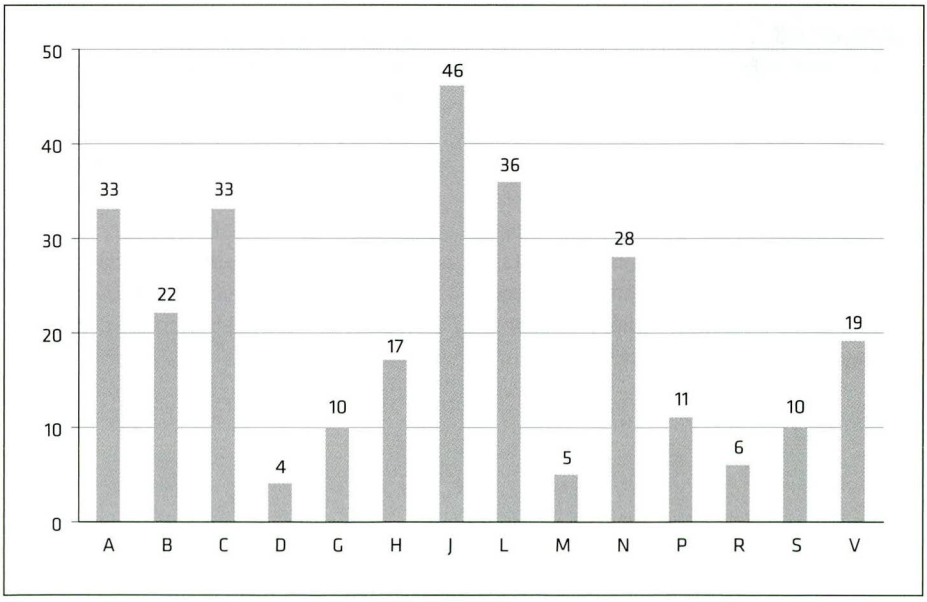
| Zdravilo | Učinkovina | ATC |
|---|---|---|
| Moduretic tbl. 28 × 5 mg / 50 mg | amilorid + hidroklorotiazid | c03ea01 |
| Dibenzyran caps. 100 × 5 mg | fenoksibenzamin | c04ax02 |
| Dibenzyran caps. 30 × 10 mg | fenoksibenzamin | c04ax02 |
| Pentosan polysulfat sodium tbl. 100 × 25 mg | natrijev pentozanpolisulfat | c05ba04 |
| Oxsoralen caps. 50 × 10 mg | metoksalen | d05ba02 |
| Cabergolina teva tbl. 8 × 0,5 mg | kabergolin | g02cb03 |
| Dostinex tbl. 8 × 0,5 mg | kabergolin | g02cb03 |
| Estima caps. 30 × 100 mg | progesteron | g03da04 |
| Utrogestan caps. 30 × 100 mg | progesteron | g03da04 |
| Astonin h tbl. 100 × 0,1 mg | fludrokortizon | h02aa02 |
| Dexason tbl. 50 × 0,5 mg | deksametazon | h02ab02 |
| Fortecortin tbl. 20 × 2 mg | deksametazon | h02ab02 |
| Prednisolon tbl. 100 × 5 mg | prednizolon | h02ab06 |
| Prednisolon tbl. 10 × 25 mg | prednizolon | h02ab06 |
| Prednisolon tbl. 40 × 5 mg | prednizolon | h02ab06 |
| Novothyral 100 tbl. 100 × 100 mcg | levotiroksin + liotironin | h03aa03 |
| Sulfadiazin tbl. 100 × 500 mg | sulfadiazin | j01ec02 |
| Rovamycine tbl. 16 × 1,5 milj. i. e. | spiramicin | j01fa02 |
| Rovamycine tbl. 24 × 1,5 mio i. e. | spiramicin | j01fa02 |
| Furadantin rp trde kapsule 28 × 50 mg | nitrofurantoin | j01xe01 |
| Eremfat tbl. 100 × 450 mg | rifampicin | j04ab02 |
| Eremfat tbl. 50 × 300 mg | rifampicin | j04ab02 |
| Isozid tbl. 100 × 50 mg | izoniazid | j04ac01 |
| Pyrafat tbl. 100 × 500 mg | pirazinamid | j04ak01 |
| Pyrafat tbl. 50 × 500 mg | pirazinamid | j04ak01 |
| Myambutol film. obl. tbl. 100 × 400 mg | etambutol | j04ak02 |
| Dapson tbl. 100 × 50 mg | dapson | j04ba02 |
| Valcyte tbl. 60 × 450 mg | valganciklovir | j05ab14 |
| Retrovir caps. 100 × 100 mg | zidovudin | j05af01 |
| Ixoten tbl. 50 × 50 mg | trofosfamid | l01aa07 |
| Cecenu caps. 20 × 40 mg | lomustin | l01ad02 |
| Ceenu caps. 20 × 40 mg | lomustin | l01ad02 |
| Zavedos caps. 1 × 5 mg | idarubicin | l01db06 |
| Vesanoid caps. 100 × 10 mg | tretionin | l01xx14 |
| Artamin caps. 50 × 150 mg | penicilamin | m01cc01 |
| Lioresal 25 tbl. 50 × 25 mg | baklofen | m03bx01 |
| Gabitril tbl. 100 × 5 mg | tiagabin | n03ag06 |
| Neurontin caps. 50 × 400 mg | gabapentin | n03ax12 |

| Zdravilo | Učinkovina | ATC |
|---|---|---|
| Kemadrin tbl. 100 × 5 mg | prociklidin | n04aa04 |
| Atarax film. obl. tbl. 50 × 25 mg | hidroksizin | n05bb01 |
| Atarax tbl. 20 × 25 mg | hidroksizin | n05bb01 |
| Tript-oh caps. 20 × 100 mg | triptofan | n06ax02 |
| Mytelase tbl. 50 × 10 mg | ambenonium | n07aa30 |
| Sibelium tbl. 28 × 10 mg | flunarizin | n07ca03 |
| Revocon tbl. 112 × 25 mg | tetrabenazin | n07xx06 |
| Xenazine tbl. 112 × 25 mg | tetrabenazin | n07xx06 |
| Arechin tbl. 30 × 250 mg | klorokin | p01ba01 |
| Resochin tbl. 100 × 250 mg | klorokin | p01ba01 |
| Resochin tbl. 30 × 250 mg | klorokin | p01ba01 |
| Primaquin tbl. 100 × 15 mg | primakin | p01ba03 |
| Daraprim tbl. 30 × 25 mg | pirimetamin | p01bd01 |
| Riamet tbl. 24 × 20 mg/120 mg | artemeter + lumefantrin | p01bf01 |
| Biltricide film. obl. tbl. 6 × 600 mg | prazikvantel | p02ba01 |
| Levamisole tbl. 100 × 50 mg | levamizol | p02ce01 |
| Stromectol tbl. 20 × mg | ivermektin | p02cf01 |
| Acetazolamid tbl. 112 × 250 mg | acetazolamid | s01ec01 |
| Acetazolamid-admox tbl. 20 × 250 mg | acetazolamid | s01ec01 |
| Dimaval caps. 20 × 100 mg | unitiol | v03ab |
| Syprine caps. 100 × 250 mg | trientin dihidroklorid | v03ab |
| Metopiron caps. 100 × 250 mg | metirapon | v04cd01 |

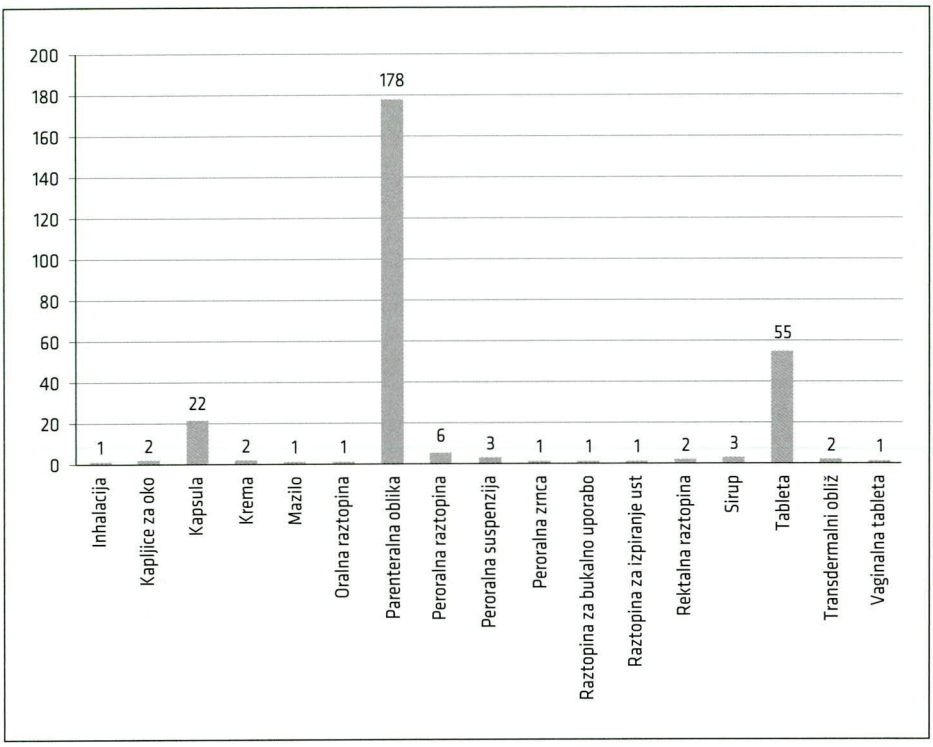
**Tabela 2.** nabor neregistriranih zdravil v vseh farmacevtskih oblikah razen parenteralnih in trdnih peroralnih.

| Zdravilo | Učinkovina | ATC | Farmacevtska oblika |
|---|---|---|---|
| Atrovent inhal. razt. za nebulator 20 ml | ipratropijev bromid | r03bb01 | inhalacija |
| Mydriacyl kapljice za oko 1 % 15 ml | tropikamid | s01fa06 | kapljice za oko |
| Migamox sol 0,5 % 5 ml | moksifloksacin | s01ae07 | kapljice za oko |
| Emla 5 % krema 1 × 5 g | lidokain + prilokain | n01bb20 | krema |
| Emla 5 % krema 5 × 5 g | lidokain + prilokain | n01bb20 | krema |
| Bactroban mazilo za nos 3 g | mupirocin | r01ax06 | mazilo |
| Hexoral oral. razt. 1 mg/ml 200 ml | heksetidin | a01ab12 | oralna raztopina |
| Calcitriol peroral. razt | kalcitriol | a11cc04 | peroralna raztopina |
| Irenat peroral. razt. 300 mg/ml 40 ml | natrijev perklorat | h03bc | peroralna raztopina |
| L-carn sol 50 × 1 g/10 ml | levokarnitin | a16aa01 | peroralna raztopina |

| Zdravilo | Učinkovina | ATC | Farmacevtska oblika |
|---|---|---|---|
| L-carnitin peroral. razt. 1 g/10 ml | levokarnitin | a16aa01 | peroralna raztopina |
| Rebetol per. razt. 40 mg/ml 1 × 100 ml | ribavirin | j05ab04 | peroralna raztopina |
| Retrovir peroral. razt. 10 mg/ml 200 ml | zidovudin | j05af01 | peroralna raztopina |
| Micropaque susp. za peroral. upor. | barijev sulfat | v08ba01 | peroralna suspenzija |
| quantalan plv 50 × 4 g | holestiramin | c10ac01 | peroralna suspenzija |
| questran plv za peror. susp. vrečka 4 g | holestiramin | c10ac01 | peroralna suspenzija |
| Uralyt-u granule 280 g | K, Na-hidrogen citrat | g04bc | peroralna zrnca |
| Epistatus midazolam razt. 1 × 5 ml | midazolam | n05cd08 | razt. za bukalno up. |
| Caphosol razt. za izpiranje ust | umetna slina | a01ad | razt. za izpiranje ust |
| Stesolid rect 5 × 10 mg | diazepam | n05ba01 | rektalna raztopina |
| Stesolid rect 5 × 5 mg | diazepam | n05ba01 | rektalna raztopina |
| Atarax sirup 2 mg/ml 1 × 200 ml | hidroksizin | n05bb01 | sirup |
| Kidmel sirup 1 mg/ml 1 × 200 ml | melatonin | n05ch01 | sirup |
| X-prep sirup 150 mg/75 ml | senini glikozidi | a06ab06 | sirup |
| Catapres tts-1 obliž 4 × 0,1 mg | klonidin | c02ac01 | transdermalni obliž |
| Scopoderm tts transder. obliž 1,5 mg | skopolamin | a04ad01 | transdermalni obliž |
| Prostin e2 vaginal. tbl. 4 × 3 mg | dinoproston | g02ad02 | vaginalne tablete |




**Slika 1.** Število neregistriranih zdravil v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letu 2013 po ATC skupinah. Za ambulantno zdravljenje so primerna samo nekatera zdravila, ki jih bolniki lahko uporabljajo sami.




Slika 2. Število neregistriranih zdravil v UKC Ljubljana v letu 2013 po farmacevtskih oblikah.

## ZAKLJUČEK

Za uspešno zdravljenje in zagotavljanje varne farmakoterapije pri bolnikih, ki se zdravijo z neregistriranimi zdravili, je sodelovanje med zdravniki in farmacevti, ki delajo na primarnem in na terciarnem nivoju zdravstvenega varstva, še posebej pomembno. Neregistrirana zdravila, ki jih bolniki prejemajo v lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za ambulantno zdravljenje, niso vključena v on-line sistem zdravstvenega zavarovanja (KZZ), saj se obravnavajo enako kot zdravila v času hospitalizacije. Družinski zdravnik in farmacevt v javni lekarni morata biti pri ocenjevanju morebitnih interakcij pozorna tudi na ta zdravila in o jemanju povprašati bolnika. Sistem KZZ bi bilo potrebno čim prej dograditi tudi za spremljanje zdravil v času hospitalizacije in neregistriranih zdravil, saj le-ta nekateri bolniki prejemajo doživljenjsko.

## LITERATURA


1. Zakon o zdravilih. Uradni list RS št. 17/14 (20. člen).
2. Zakon o zdravilih. Uradni list RS št. 17/14 (17. člen).
3. Pravilnik o pogojih, načinu in postopku za pridobitev dovoljenja za vnos oziroma uvoz zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS št. 65/12, 20/13 in 17/14 – ZZdr-2 (5.–8. člen).
4. Wolters Cluwer. LexiComp [internet]. Alphen aan den Rijn: Wolters Cluwer; 2014 [citirano Jan 10 2015]. Dosegljivo na http://www.lexi.com/.
5. Szefler SJ. Methylprednisolone versus prednisolone pharmacokinetics in relation to dose in adults. Eur J Clin Pharmacol. 1986; 30 (3): 323–9.
6. Soršak P. Klinični, ekonomski in organizacijski vidiki uporabe zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet v UKC Ljubljana v letu 2013. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; 2015.

Leja Dolenc - Grošelj[1]

# Narkolepsija

## *Narcolepsy*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: narkolepsija, prekomerna dnevna zaspanost, halucinacije, kataplektični napadi, polisomnografija

Narkolepsija je kronična nevrološka motnja spanja. V klinični sliki so poleg prekomerne dnevne zaspanosti prisotni še katapleksija, hipnagogne in hipnopompne halucinacije, paralize ob uspavanju ter fragmentirano spanje. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike, potrdimo pa z nočno polisomnografijo, testi srednje latence uspavanja preko dneva in določitvijo za narkolepsijo značilnega humanega levkocitnega antigena. Pogostost (prevalenca) bolnikov z narkolepsijo v Sloveniji je nizka (1,85/100.000 prebivalcev) glede na prevalenco v svetu, ki je okoli 25/100.000 prebivalcev in kaže na veliko število neprepoznanih bolnikov; zamik v diagnozi v Sloveniji je povprečno 17 let, veliko več pri starejših bolnikih. Zgodnje prepoznavanje bolnikov z narkolepsijo je pomembno, saj lahko na podlagi diagnoze zdravljenje začnemo prej ter s tem bolnikom zmanjšamo simptome in izboljšamo kakovost življenja.

## ABSTRACT

KEY WORDS: narcolepsy, excessive daytime sleepiness, cataplexy, hallucinations, polysomnography

Narcolepsy is a chronic sleep disorder characterized by sudden, uncontrollable attacks of sleep during day time. Apart from excessive daytime sleepiness, other common features are cataplexy, sleep paralysis, hypnagogic and hypnopompic hallucinations and sleep fragmentation. Polysomnography is the gold standard for diagnosing narcolepsy supplemented with objective testing of excessive sleepiness called the multiple sleep latency test. Additional diagnostic tool is determination of typical human leucocyte antigen. Prevalence of narcolepsy worldwide is estimated to be around 25/100,000. With a prevalence of 1.85/100,000 and average time lapse from onset to diagnosis of 17 years narcolepsy in Slovenia is seriously under-diagnosed. It is important to refer patients to the sleep disorder centre, where definite diagnosis can be made with much certainty and not just based on clinical sings. By making or confirming the diagnosis, we can start the treatment and help our patients take control of the disease and enjoy a better quality of life.


[1] Izr. prof. dr. Leja Dolenc - Grošelj, dr. med., Klinični Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Center za motnje spanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška ulica 7, 1525 Ljubljana; leja.dolenc@kclj.si

## UVOD

Narkolepsija je kronična nevrološka motnja spanja, ki nastane zaradi motenega uravnavanja budnosti in spanja in se kaže s prekomerno dnevno zaspanostjo oz. nenadnimi, nenadzorovanimi napadi spanja v času, ko je človek običajno buden. Pogostost narkolepsije v svetu je okoli 25/100.000 prebivalcev. V Evropi ima narkolepsijo okoli 200.000 oseb. Razlikujemo narkolepsijo s katapleksijo in narkolepsijo brez katapleksije. Vzrok bolezni je pomanjkanje živčnega prenašalca (nevrotransmitorja) hipokretina. V klinični sliki poleg prekomerne dnevne zaspanosti lahko najdemo še katapleksijo, hipnagogne in hipnopompne halucinacije, paralize v spanju ter fragmentirano spanje. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike, potrdimo pa z nočno polisomnografijo (PSG), testi srednje latence uspavanja preko dneva (TSLU) in določitvijo za narkolepsijo značilnega humanega levkocitnega antigena (HLA). Zdravljenje narkolepsije je farmakološko in nefarmakološko. Zdravila zmanjšajo pojavljanje simptomov narkolepsije in bolnikom pomembno izboljšajo kakovost življenja *(1–3)*.

## KLINIČNA SLIKA

Mednarodna klasifikacija motenj spanja razlikuje: narkolepsijo s katapleksijo in narkolepsijo brez katapleksije. Običajni štirje simptomi narkolepsije so prekomerna dnevna zaspanost, katapleksija, hipnagogne in hipnopompne halucinacije ter paralize v spanju. Pogosto je prisotno tudi avtomatično vedenje ter fragmentirano spanje ponoči. Ni nujno, da so pri vseh bolnikih prisotni vsi simptomi. Edini simptom, značilen le za narkolepsijo, je katapleksija, ostali se lahko pojavijo pri osebah s hudo deprivacijo spanja ali pri drugih motnjah *(1, 4)*.

Prekomerna dnevna zaspanost se javlja v obliki nenadnih, kratkih napadov spanja, po katerih se bolnik počuti spočito. Napadi spanja se pojavijo tudi takrat, ko je bolnik aktiven in opravlja pomembno nalogo, ne le v monotonih situacijah ali po obilnem obroku. Napadi spanja lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj deset minut. Med napadi spanja je refraktorno obdobje, ki traja nekaj ur. Kljub temu da bolniki večkrat na dan spijo, njihova skupna dolžina spanja v 24 urah ni daljša kot pri zdravih osebah. Podnevi so bolniki lahko zelo utrujeni, zaspani, kar vodi v zmanjšano učinkovitost na delovnem mestu, pozabljivost in avtomatizme *(1, 2, 4)*.

Katapleksija je prisotna pri 60–70 % bolnikov z narkolepsijo. Katapleksija je nenadna, delna ali popolna izguba mišičnega tonusa, povzročena z močnimi čustvi, navadno pozitivnimi, kot je smeh, lahko pa tudi s strahom, jezo ali presenečenjem. Najbolj pogosti so delni napadi izgube mišičnega tonusa z ohlapno spodnjo čeljustjo, padcem glave naprej, izgubo moči v zgornjih okončinah in klecanjem kolen. Zavest je ves čas ohranjena. Govor je lahko prizadet, dihanje pa neredno s kratkimi prekinitvami. Če je izguba tonusa popolna, lahko pride do padcev in poškodb, vendar so takšni napadi redki. Kataplektični napadi navadno trajajo od 30 sekund do dve minuti, zelo redko do 30 minut *(1–4)*.

Halucinacije, ki se pojavijo med uspavanjem (hipnagogne) ali ob zbujanju (hipnopompne), so lahko vidne, slušne ali oboje hkrati ter v kombinaciji s paralizami v spanju lahko močno prestrašijo bolnika. Bolniki običajno vidijo enostavne oblike, lahko pa se pojavijo slike živali ali ljudi, večinoma v barvah. Če so halucinacije slušne, so to lahko preprosti zvoki ali prave melodije.

Paralize v spanju se pojavijo ob uspavanju ali ob prebujanju. Bolnik se ob tem ne more premikati, ne more govoriti, občasno ne more globoko dihati *(1–4)*.

Fragmentirano nočno spanje je tipično za narkolepsijo, prisotna so pogosta nočna prebujanja. Ponoči so lahko pridruženi periodični gibi udov v spanju, ki dodatno motijo spanje oz. povzročajo zbujanja, možna je tudi vedenjska motnja REM (angl. *rapid eye movement*) faze spanja *(1, 2, 4)*.

Prekomerna dnevna zaspanost je najpogosteje prvi znak bolezni, kasneje pa se pridružijo drugi simptomi. Bolezen se po navadi začne med 15. in 25. letom starosti. Nenadzorovani napadi spanja podnevi lahko povzročijo nezgode na delovnem mestu ali v prometu, občasno tudi s hudimi posledicami. Bolniki z narkolepsijo so pogosto ocenjeni kot leni, nemotivirani oz. so napačno zdravljeni zaradi epilepsije ali depresije. Zaradi bolezni imajo pogosto težave na delovnem mestu, lahko so odpuščeni ali predčasno upokojeni. Posledici bolezni sta lahko tudi impotenca in depresija *(1–6)*.

## DIAGNOSTIKA

V ambulanti najprej ocenimo prekomerno dnevno zaspanost z Epworthovo lestvico zaspanosti (angl. *Epworth sleepiness scale*, ESS) *(7)*. Če bolnik z odgovori na osem standardnih vprašanj skupno zbere deset ali več točk, je prisotna prekomerna dnevna zaspanost. Zlati standard v diagnostiki narkolepsije je PSG skupaj s TSLU za objektivno oceno prekomerne dnevne zaspanosti, kar je v Sloveniji možno le v Centru za motnje spanja, Klinični Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana *(7–9)*.

Tipični znaki narkolepsije, ki so prisotni na PSG, so kratka latenca uspavanja ter direktno uspavanje v REM fazo spanja tako zvečer kot na dnevnih snemanjih (pojav REM faze spanja v prvih 15 minutah po uspavanju), poleg tega pa fragmentirano spanje ponoči. Ponoči s PSG spremljamo elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG) brade in spodnjih okončin, elektrokardiogram (EKG), nasičenost arterijske krvi s kisikom ($SaO_2$), pretok zraka skozi nos/usta, dihalni napor (na nivoju prsnega koša in trebuha), smrčanje, položaj telesa ter slikovni in zvočni posnetek. Na osnovi teh podatkov določimo faze spanja, latenco uspavanja, latenco REM faze spanja, prisotnost prekinitev v dihanju, periodičnih gibov okončin v spanju, vedenjsko motnjo REM faze spanja in število prebujanj med spanjem *(2, 4)*. Po opravljeni nočni PSG naslednji dan opravimo še pet TSLU snemanj, s katerimi objektivno opredelimo prekomerno dnevno zaspanost. Posamezni dnevni testi trajajo 20 minut oz., ko bolnik zaspi, snemamo še 15 min, da opredelimo direktna uspavanja v REM fazo spanja. Dnevne teste ponavljamo na dve uri, v temni, zvočno izolirani sobi. Za postavitev diagnoze je potrebno dokazati kratko latenco uspavanja (srednja latenca uspavanja na TSLU osem minut ali manj) ter vsaj dve direktni uspavanji v REM fazo spanja na dnevnih testiranjih.

Dodatne možnosti v diagnosticiranju so določitev ravni hipokretina v likvorju ter za narkolepsijo značilnega HLA. Bolniki z narkolepsijo s katapleksijo imajo raven hipokretina pod 110 pg/ml. Tipični HLA za narkolepsijo je DQB1*0602, prisoten je pri 95 % bolnikov z narkolepsijo s katapleksijo ter pri 40 % bolnikov z narkolepsijo brez katapleksije. V splošni populaciji je 18–35 % ljudi pozitivnih za DQB1*0602 *(2, 4, 7–9)*.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje narkolepsije je simptomatsko. Cilji zdravljenja so nadzorovanje prekomerne dnevne zaspanosti, katapleksije, hipnagognih in hipnopompnih halucinacij, paraliz v spanju, ter izboljšanje nočnega spanja *(7, 8)*. Poleg zdravljenja z zdravili je pomembno tudi ne-farmakološko zdravljenje; bolnikom se svetujejo načrtovana kratka obdobja spanja čez dan, za 15–20 minut, ter redni ritem budnosti in spanja. Bolniki z narkolepsijo niso primerni za nočno ali izmensko delo. Z zdravili lahko dobro nadzorujemo prekomerno dnevno zaspanost ter druge simptome bolezni (katapleksijo, hipnagogne in hipnopompne halucinacije, paralize v spanju) *(2, 4, 7, 8, 10)*. Zdravilo, ki izboljša vse simptome narkolepsije s katapleksijo, je natrijev oksibat (Xyrem). Zdravilo za kontrolo prekomerne dnevne zaspanosti je modafinil (Altasomil). Za dodatno kontrolo

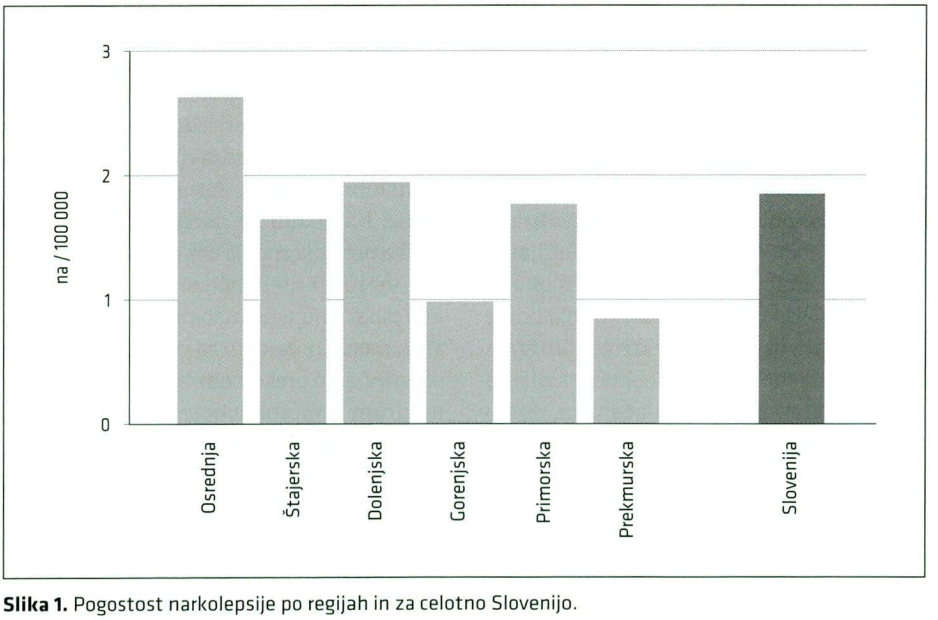
fenomenov REM (kataplektičnih napadov, halucinacij in paraliz) se uporabljajo zdravila iz skupine zaviralcev prevzema norandrenalina in serotonina (npr. venlafaksin) in zdravila iz skupine zaviralcev ponovnega prevzema serotonina (npr. fluoksetin). Za moteno spanje ponoči pa lahko uporabljamo še uspavala *(7, 8, 10)*.

## NARKOLEPSIJA V SLOVENIJI

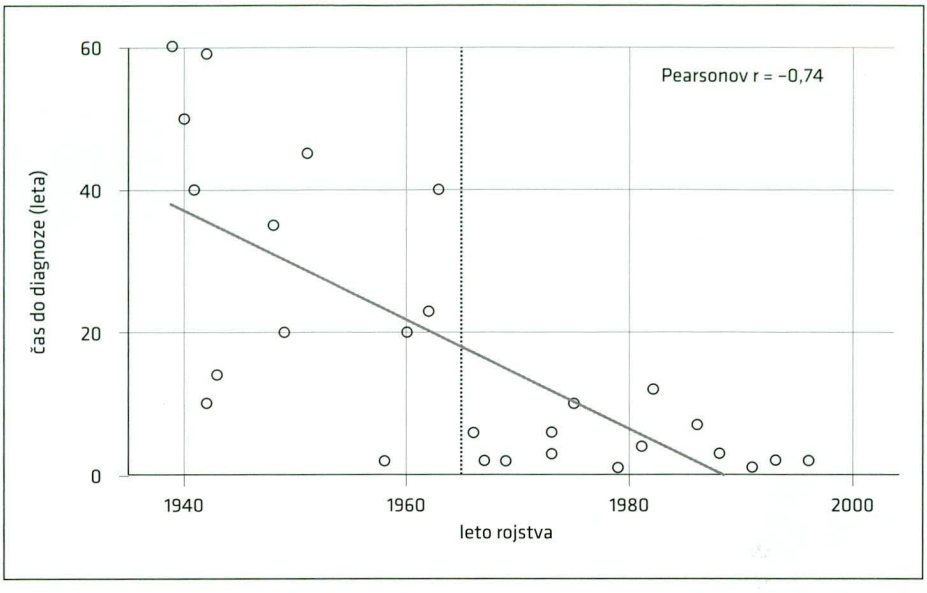
V Sloveniji je trenutno le 40 bolnikov z narkolepsijo, diagnosticiranih v Centru za motnje spanja. Pogostost narkolepsije je 1,85/100.000 prebivalcev, kar je zelo nizko in izjemno odstopa od pričakovane prevalence v svetu (25/100.000). Prisotna je tudi razlika v pogostosti po regijah, najvišja je v osrednji Sloveniji, najnižja pa na Gorenjskem in v Prekmurju (slika 1). Prisoten je velik zamik v diagnozi, ki znaša povprečno 17 let, veliko več za starejše bolnike (do 60 let) (Slika 2). Struktura slovenskih bolnikov se ne razlikuje od opisov v literaturi. Večina diagnosticiranih bolnikov je na ustrezni terapiji. V današnjem času je zdravilo, ki ga kot prvo ponujamo bolnikom, natrijev oksibat, saj deluje hkrati na vse simptome narkolepsije. Uvedba zdravila je možna le na podlagi postavitve diagnoze v Centru za motnje spanja *(7)*.

## ZAKLJUČEK

Narkolepsija je redka, kronična nevrološka motnja spanja, ki lahko hudo prizadene bolnike in negativno vpliva na kakovost življenja *(1, 2)*. Bolezen je potrebno čim prej diagnosticirati, saj z zdravili lahko pomembno zmanjšamo njene simptome in izboljšamo kvaliteto življenja. V Sloveniji je trenutno diagnosticiranih le 40 bolnikov z narkolepsijo, pogostost bolezni je 1,85/100.000 prebivalcev (pogostost v svetu je okoli 25/100.000), kar je daleč od pričakovane pogostosti in kaže na veliko število neprepoznanih bolnikov *(7)*. Pri bolnikih s prekomerno dnevno zaspanostjo in nepojasnjenimi napadi izgube mišičnega tonusa, posebej če so prisotni še drugi tipični simptomi, kot so paralize v spanju ter hipnagogne in hipnopompne halucinacije, je treba posumiti na narkolepsijo. Družinski zdravniki bolnike, pri katerih obstaja sum na narkolepsijo,




**Slika 1.** Pogostost narkolepsije po regijah in za celotno Slovenijo.




**Slika 2.** Korelacija med letom rojstva (starostjo) bolnikov in zamikom v postavitvi diagnoze narkolepsije.

napotijo v Center za motnje spanja, kjer diagnozo lahko potrdimo. Zdravljenje tako lahko začnemo čim prej in na ta način zmanjšamo simptome ter pomembno izboljšamo kakovost življenja bolnikov z narkolepsijo *(7)*.

## LITERATURA


1. American Academy of Sleep Medicine. International classifications of sleep disorders. 3rd ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Billiard M, Dauvilliers Y, Dolenc - Groselj L, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy in adults. In: Gilhus NE, Barnes MR, Brainin M, eds. European handbook of neurological management. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 513–28.
3. Longstreth W, Koepsell T, Ton TG, et al. The epidemiology of narcolepsy. Sleep. 2007; 30: 13–26.
4. Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, et al. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. J Clin Neurophysiol. 2001; 18 (2): 78–105.
5. Morrish E, King MA, Smith IE, et al: Factors associated with a delay in diagnosis of narcolepsy. Sleep Med. 2004; 5: 37–41.
6. Kryger MH, Walid R, Manfreda J. Diagnoses received by narcolepsy patients in the year prior to diagnosis by a sleep specialist. Sleep. 2002; 25 (1): 36–41.
7. Dolenc - Grošelj L., Todosijević M. Bolniki z narkolepsijo v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2014; 83: 776–81.
8. Dolenc - Grošelj L, Vodušek DB. Narkolepsija – opis treh bolnikov. Zdrav Vestn. 1997; 12: 639–43.
9. Dolenc - Grošelj L, Vodušek DB. The importance of HLA DQB1*0602 typing in Slovene patients with narcolepsy. Cell Mol Biol Lett. 2002; 2: 359-60.
10. Lammers GJ, Bassetti C, Billiard M, et al. Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. Sleep Med. 2010; 11: 105–6.

Matjaž Fležar[1]

# Kronična obstruktivna pljučna bolezen in staranje pljuč

## *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Ageing*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: staranje pljuč, kronična obstruktivna pljučna bolezen, zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni

Staranje pljuč je proces, ki se začenja po 22. letu starosti. Na to vplivajo dejavniki okolja, ki so v veliki meri odgovorni tudi za pojav kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). Hiter upad delovanja pljuč pri bolnikih s KOPB vodi v prezgodnjo umrljivost in invalidnost, zato je pomembno, da ga opredelimo. Žal pa KOPB pogosto diagnosticiramo prepozno in zamudimo tisto obdobje razvoja bolezni, ko je upad najhitrejši. Zdravila lahko do neke vplivajo na staranje pljuč pri KOPB, vendar ne tako kot prenehanje kajenja.

### ABSTRACT

KEY WORDS: lung ageing, chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease treatment

Lung ageing is a process that starts at the age of 22. It occurs in every person and is potentiated by environmental factors (particulate matters in inhaled air). Inhaled particles are also responsible for development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Accelerated lung ageing leads to premature mortality and morbidity in COPD patients. Unfortunately, diagnosis is often established too late and the phase of fast lung function decline is often missed. COPD treatment influences lung ageing in COPD, but not as much as cessation of smoking.


[1] Doc. dr. Matjaž Fležar, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; matjaz.flezar@klinika-golnik.si

## UVOD

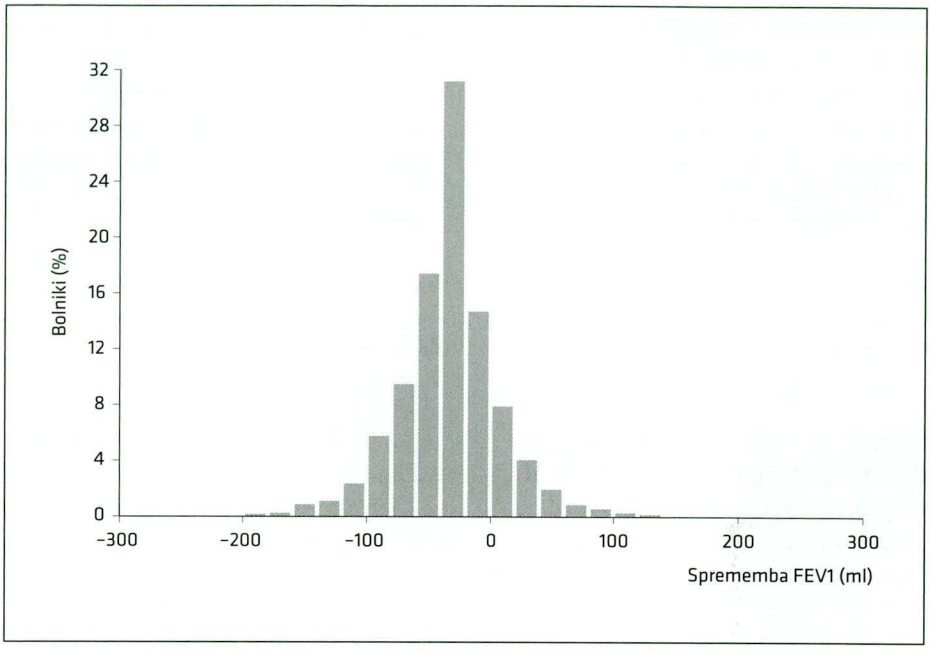
Preden lahko govorimo o staranju pljuč, moramo vedeti, kaj vse se lahko zgodi med normalnim razvijanjem pljuč. Razvoj pljuč se začenja že znotrajmaternično in dejavniki okolja, npr. kajenje pri materi, lahko že v prvem tromesečju povzročijo nenormalen razvoj pljuč plodu. Bronhopulmonalna displazija, ki nastane v pljučih prezgodaj rojenega otroka, je ravno tako zelo pomemben dejavnik nepravilnega razvoja pljuč. Na razvoj pljuč vpliva tudi bronhialna preodzivnost. Razvoj pljuč se konča okrog 22. leta starosti in potem sledi upad delovanja pljuč, ki je pri zdravih ljudeh manj kot 25 ml na leto (če gledamo forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV1)). Vpliv kajenja na staranje pljuč je pri ljudeh različen in ne pripelje vedno do upada pljučne funkcije, ki je hitrejši od normalnega. To se zgodi približno 20 % bolnikom, ki kadijo. Ti bolniki razvijejo kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB). Razvoj KOPB je še bolj verjeten, če ima bolnik tudi bronhialno preodzivnost. Staranja pljuč ne moremo preprečiti, lahko pa preprečimo upad delovanja pljuč pri kadilcu, ki je po novejših študijah najhitrejši na začetku razvoja KOPB. Dovolj jasnih dokazov, da upadanje delovanja pljuč lahko preprečimo z zdravili pa zaenkrat še ni.

## RAZVOJ PLJUČ

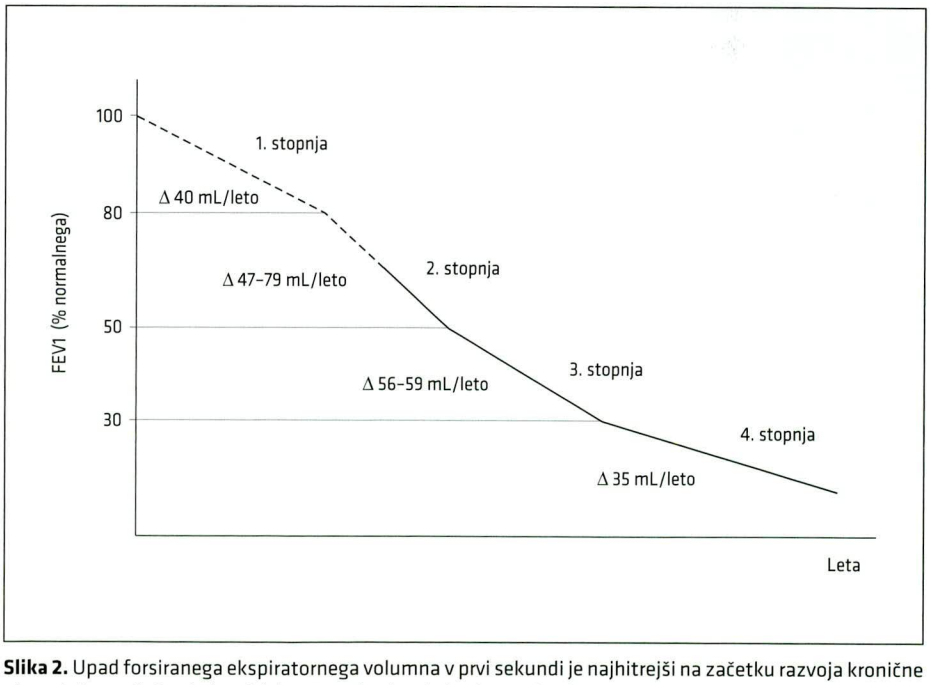
Razvoj pljuč se začenja že znotrajmaternično, in sicer v šestem tednu po spočetju. V prvem in drugem tromesečju je zelo pomembno, da mati ne kadi in da uživa zadosti raznovrstno hrano, saj sta tako pomanjkanje nekaterih lipidotopnih vitaminov kot kajenje jasno povezana s počasnejšim razvojem pljuč že znotrajmaternično. Ko se otrok rodi, se razvoj pljuč nadaljuje do 22. leta starosti, vendar ne linearno, in nekje sledi splošni rasti telesa. Otroci, ki se že rodijo z majhno kapaciteto pljuč, nikoli ne dosežejo predvidene kapacitete za svojo starost, spol in rasno pripadnost. Bronhopulmonalna displazija, ki nastaja pri prezgodaj rojenih med 22. in 30. tednom starosti, močno spremeni nadaljnji razvoj pljuč in je povezana tudi s strukturnimi spremembami. Piskanje v otroštvu, povezano z bronhialno preodzivnostjo in/ali otroško astmo, lahko spremeni razvoj pljuč, predvsem pa dihalnih poti.

## RAZVOJ KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI IN STARANJE PLJUČ

KOPB je bolezen, ki jo označuje trajna okvara in izguba delovanja pljuč in poteka veliko hitreje kot pri zdravih ljudeh. Ta je pri bolnikih, ki razvijajo KOPB, praviloma več kot 35 ml na leto in velikokrat doseže tudi več kot 100 ml letno (slika 1). Upad FEV1 je hitrejši pri zgodnjih oblikah KOPB (slika 2), so pa spremembe zelo različne in pri nekaterih bolnikih do upada FEV1 niti ne pride. Pomembni dejavniki tveganja za hitrejši upad FEV1 so aktivno kajenje, prisotnost bronhialne preodzivnosti in delo v okolju, kjer je zelo veliko škodljivih snovi v vdihanem zraku. Na upad delovanja pljuč v napredovalih stadijih KOPB vpliva tudi zmanjšana telesna aktivnost bolnikov, s čimer se manjša moč dihalnih mišic. V spirometriji je to vidno kot upad tako vitalne kapacitete kot tudi FEV1. Bolniki, ki imajo slabšo pljučno funkcijo, imajo tudi več poslabšanj bolezni in obratno – več poslabšanj bolezni vodi v hitrejši upad pljučne funkcije. Ko FEV1 pade pod 500 ml, spirometrija ni več pravi pokazatelj stanja delovanja pljuč. V teh stadijih moramo pri bolniku vedno nadzirati in opazovati napredovanje znakov popuščanja pljučnega srca. Plinska analiza arterijske krvi je obvezna preiskava pri tako hudih bolnikih. Poleg spirometrije za kontrolo delovanja oz propadanja pljuč uporabljamo tudi difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid, vendar so pri vrednostih pod 30 % meritve nezanesljive in je ravno tako ne opravljamo več.




**Slika 1.** Upad forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi pri bolnikih s kronično obstruktivno boleznijo v treh letih je zvezno razporejen *(1)*. FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi.




**Slika 2.** Upad forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi je najhitrejši na začetku razvoja kronične obstruktivne pljučne bolezni *(2)*. FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi.

## PRENEHANJE KAJENJA IN STARANJE PLJUČ

Že več kot 40 let je jasno, da se staranje pljuč upočasni, če bolnik preneha s kajenjem, in lahko po nekaj letih prenehanja kajenja doseže povsem normalen upad letnih vrednosti FEV1, ki je primerljiv z upadom pri zdravih ljudeh določene starosti. Ob prenehanju kajenja se v štirih do osmih tednih izboljša tudi difuzijska kapaciteta pljuč, medtem ko izboljšanje spirometričnih parametrov ni tako izrazito in je lahko tudi odsotno.

## ZDRAVILA IN STARANJE PLJUČ PRI KRONIČNI OBSTRUKTIVNI PLJUČNI BOLEZNI

Veliko kliničnih raziskav je imelo za enega izmed izidov delovanja zdravila (bronhodilatatorjev in/ali inhalacijskih glukokortikoidov) kot cilj tudi spremljanje upada pljučne funkcije. Največja študija z dolgodelujočim bronhodilatatorjem tiotropijem (Uplift) je v štirih letih opazovanja ugotovila, da je upadanje pljučne funkcije pri optimalni terapiji KOPB praktično enako kot pri zdravi populaciji. V tej raziskavi so imeli bolniki lahko katerokoli kombinacijsko terapijo KOPB poleg tiotropija. Zaključek študije je bil, da upad pljučne funkcije doseže plato, ko ga ne moremo z nobenim zdravilom več preprečiti. Ta raziskava je v primerjavi s prejšnjimi, starejšimi raziskavami pokazala, da terapija upočasni upad pljučne funkcije in staranje pljuč.

## ZAKLJUČEK

Vsi organi v telesu so podvrženi staranju in tudi pljuča niso izjema. Razvoj pljuč, ki se začne že pred rojstvom in se konča okrog 22. leta starosti, sledi počasnemu upadu delovanja do smrti. Naraven proces staranja pljuč pri povsem zdravem človeku bi omogočal, da živimo okrog 130–140 let, vendar pa vsi dejavniki, ki lahko neugodno vplivajo na staranje pljuč in ga pospešijo, to starost pljuč veliko zmanjšajo. Vpliv redne terapije KOPB z bronhodilatatornimi zdravili lahko upočasni staranje pljuč in upad spirometričnih parametrov, vendar nikakor ne tako učinkovito kot prenehanje kajenja.

**LITERATURA:**


1. Tashkin DP. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. Curr Opin Pulm Med. 2013; 19 (2): 116–24.
2. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 95–9.
3. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. Chest. 2009; 135 (1): 173–80.
4. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. Lancet Respir Med. 2013; 1 (9): 728–42.
5. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. Int J Clin Pract. 2014. doi: 10.1111/ijcp.12522.

Jana Govc Eržen[1]

# Kaj lahko naredimo za bolnike s kronično vensko boleznijo v ambulanti družinske medicine?

## *What Can General Practitioners Do for Patients with Chronic Venous Disease?*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična venska bolezen, družinska medicina, mednarodna klasifikacija CEAP

Kronična venska bolezen predstavlja zaradi pogostosti, dolgotrajnega zdravljenja, odsotnosti z dela in zapletov pomemben socialno-ekonomski ter zdravstveni problem. Za kronično vensko bolezen so značilne morfološke in funkcionalne spremembe na venah, ki se odražajo z različnimi simptomi in znaki. Bolniki tožijo o bolečinah, krčih, otekanju nog, pekočih in nemirnih nogah. Spremembe na nogah se izražajo v obliki teleangiektazij, retikularnih in varikoznih ven, edema ter kožnih sprememb, kot so pigmentacije, lipodermatoskleroza, dermatitis in ulceracije. Kronično vensko popuščanje predstavlja napredovalo obliko kronične venske bolezni in vključuje edem, kožne spremembe ter venski ulkus. Zdravniki družinske medicine imajo pomembno vlogo pri obvladovanju kronične venske bolezni, saj so udeleženi pri ugotavljanju prisotnosti bolezni, oceni stadija bolezni, diagnostiki, oceni vpliva na kakovost življenja bolnikov, zdravljenju ter spremljanju bolnikov.

### ABSTRACT

KEY WORDS: chronic venous disease, family medicine, international classification CEAP

Because of its frequency, long-term treatment and subsequent absence from work and complications, chronic venous disease is an important socio-economic and health problem. Chronic venous disease is the cause of a whole spectrum of morphological and functional changes in the veins, which appear with different signs and symptoms. Patients complain of pain, cramps and swollen, burning and restless legs. Changes in the legs are reflected in the form of telangiectasia, reticular and varicose veins, edema, and skin changes such as pigmentation, lipodermatosclerosis, dermatitis and ulceration. Chronic venous insufficiency appears in a more advanced stage of chronic venous disease and includes edema, skin changes and venous ulcers. General practitioners play an important role in the management of chronic venous disease; they are involved in determining the presence of the disease, assessing the stage of the disease, diagnosis, evaluating the impact on patient's quality of life, treatment, and patient monitoring.


[1] Prim. asist. Jana Govc Eržen, dr. med., Zdravstvena postaja Vojnik, Zdravstveni dom Celje, Keršova ulica 1, 3212 Vojnik

## UVOD

Zaradi pogostosti, dolgotrajnega zdravljenja, odsotnosti z dela in zapletov predstavlja kronična venska bolezen pomemben socialno-ekonomski in zdravstveni problem *(1)*. Kronično vensko bolezen ima do 50 % odraslih, razlike v oceni prevalence so v precejšnji meri odvisne od preiskovane populacije *(2)*. V Edinburški raziskavi so z ultrazvočno preiskavo ugotavljali prisotnost kronične venske insuficience v splošni populaciji. Med 1.566 pregledanimi so ugotovili venski refluks pri 9,4 % moških in 6,6 % žensk, pogostnost je naraščala s starostjo (21,2 % pri moških po 50. letu in 12,0 % pri ženskah po 50. letu) *(3)*. V Framinghamski raziskavi so ugotavljali prisotnost krčnih žil pri moških in ženskah skozi 16-letno obdobje, vsaki dve leti. V tem obdobju je na novo obolelo 23 % moških in 30 % žensk. Incidenca krčnih žil je bila najvišja pri ženskah od 40. do 49. leta starosti *(4)*. Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom kroničnega venskega popuščanja, so številni in vključujejo starost, spol, družinsko obremenjenost, debelost, nosečnost, flebitis in predhodno poškodbo nog. Na nastanek obolenj vplivajo tudi okoljski in vedenjski dejavniki, ki vključujejo dolgotrajen stoječ položaj pri delu ali pretežno sedeč način dela. Krčne žile ne predstavljajo le estetske težave temveč pomembno vplivajo na kakovost življenja posameznika *(5)*. Številne raziskave potrjujejo pomen družinske obremenjenosti za nastanek krčnih žil, saj je njihova prisotnost kar 90 % pri osebah, katerih oba starša jih imata in samo 20 %, če jih noben od staršev nima *(6)*. Resnejše zaplete kroničnega venskega popuščanja predstavljajo golenje razjede, katerih prevalenca pri odrasli populaciji je ocenjena na približno 0,3 %, zdravljenje je dolgotrajno; pri več kot 50 % bolnikov traja zdravljenje več kot leto dni. Dolgotrajno zdravljenje vpliva tudi na izgubo delovnih dni in na prezgodnjo upokojitev *(7)*.

## DIAGNOZA KRONIČNE VENSKE BOLEZNI

Diagnozo kronične venske bolezni postavi zdravnik družinske medicine na osnovi natančne družinske in osebne anamneze, klinične slike in rezultatov diagnostičnih preiskav. V okviru anamneze pridobi zdravnik podatke o prisotnosti kronične venske bolezni v družini, o trajanju simptomov in znakov, o drugih pridruženih bolezenskih stanjih, medikamentozni terapiji, uporabi kontraceptivov, morebitni nosečnosti, porodih, dejavnikih tveganja za nastanek kroničnih nenalezljivih bolezni ter o poklicni izpostavljenosti dejavnikom tveganja za nastanek kronične venske bolezni. S kliničnim pregledom ugotavlja zdravnik družinske medicine prisotnost krčnih žil, spremembe barve kože, prisotnost otekline, kliničnih znakov okužbe, razjed in tipljivost stopalnih pulzov *(8)*. Bolniki s kronično vensko insuficienco in ulkusi imajo pogosto pridruženo periferno arterijsko okluzivno bolezen, zaradi česar mora zdravnik družinske medicine opraviti tudi meritve gleženjskih indeksov. Vrednost izmerjenega gleženjskega indeksa, ki znaša ≤ 0,9, potrjuje prisotnost periferne arterijske okluzivne bolezni. Izključitev periferne arterijske okluzivne bolezni je pomembna zaradi načrtovanja kompresijske terapije pri kronični venski bolezni *(9)*. Z neinvazivnimi diagnostičnimi preiskavami ugotavljamo prisotnost kroničnega venskega popuščanja in hemodinamiko. Glavni cilj diagnostičnih preiskav je odkriti, ali je kronično vensko popuščanje posledica refluksa ali obstrukcije. Uporabljamo meritve obratnega toka z ročnim doplerskim merilcem pretoka, ultrazvočni pregled ven in vensko pletizmografijo *(10)*.

## KLASIFIKACIJA BOLEZNI VEN

Mednarodna klasifikacija CEAP opredeljuje bolezni ven glede na klinično sliko (*Clinical*), etiologijo (*Etiology*) ter z anatomskega (*Anatomic*) in patofiziološkega (*Patophysiology*)

**Tabela 1.** Klinični razredi razvrstitve po CEAP klasifikaciji

| Stadij | Znaki |
|---|---|
| 0 | Ni vidnih ali tipnih znakov venske bolezni |
| 1 | Teleangiektazije ali retikularne vene |
| 2 | Varikozno razširjene vene |
| 3 | Edem |
| 4 | Kožne spremembe (hiperpigmentacije, dermatitis, lipodermatoskleroza) |
| 5 | Zaceljena venska razjeda |
| 6 | Aktivna venska razjeda |

vidika. Če so poleg klinične slike prisotni simptomi bolezni, se poleg črke C doda še S *(Symptomatic)*, v kolikor gre za asimptomatsko obliko, pa se črki C doda A *(Asymptomatic)*. CEAP klasifikacija kliničnih razredov kronične venske bolezni je prikazana v tabeli 1.

CEAP klasifikacija opredeljuje etiologijo kronične venske bolezni, ki je lahko kongenitalna, primarna, sekundarna (posttrombotična) ali neznanega vzroka; z anatomskega vidika lahko bolezen prizadene superficialne, perforantne, globoke vene oz. neznane lokacije; s patofiziološkega vidika gre lahko za refluks, obstrukcijo, refluks in obstrukcijo ali pa ni indentificiranega patofiziološkega vzroka *(11)*.

Vzrokov za bolečine in edeme v področju nog je več. V diferencialni diagnozi je potrebno izključiti morebitne sistemske vzroke (srčno popuščanje, kronična ledvična bolezen, endokrini vzroki), stranske učinke zdravil (zaviralci kalcijevih kanalčkov, nesteroidna protivnetna zdravila, oralni hipoglikemiki). Upoštevati je potrebno tudi možnost periferne arterijske bolezni, limfedema, poškodbe ali možnost ortopedskih in nevroloških obolenj *(7)*.

## ZDRAVLJENJE

O načinu zdravljenja se odločamo glede na stopnjo kronične venske bolezni po CEAP klasifikaciji. Vsem bolnikom kot preventivne ukrepe priporočamo telesno aktivnost, počitek z dvignjenimi nogami in udobno obutev. Odsvetujemo sedeč način življenja, sedenje s prekrižanimi nogami ter izpostavljenost vročini. Bolnikom, ki so po CEAP klasifikaciji uvrščeni v razrede od 4 do 6, priporočamo invazivno zdravljenje in jih napotimo k žilnemu kirurgu, prav tako napotimo k specialistu tudi bolnike, ki so razvrščeni v 3. razred ob prisotnosti obsežnih edemov. Ti bolniki imajo veliko tveganje za razvoj ulkusov *(7)*.

### Zdravljenje z zunanjo kompresijo

Zdravljenje z zunanjo kompresijo je osnovno tako pri preprečevanju poslabšanja kronične venske bolezni kot pri zdravljenju bolezni in vključuje uporabo razteznih ali nerazteznih materialov. Več kot 75 % bolnikom s kronično vensko boleznijo zadostuje samo zdravljenje z zunanjo kompresijo *(12)*. Zunanja kompresija, ki jo izvajamo z dolgo- ali kratkoelastičnimi povoji, je odvisna od resnosti obolenja. Priporočila glede zunanje kompresije navajajo, da je kompresija pri 2. in 3. razredu CEAP 20–30 mmHg, pri 4. do 6. razredu CEAP 30–40 mmHg in pri ponavljajočih ulkusih 40–50 mmHg *(7)*. Z zunanjo kompresijo moramo zagotoviti zadosten zunanji tlak na spodnjo okončino, saj s tem vplivamo na bolezensko zvišan tlak v venah spodnjih okončin *(12)*.

### Sklerozacijsko zdravljenje

Sklerozacijska sredstva, ki se uporabljajo pri sklerozacijskem zdravljenju, povzročijo žilni

spazem, ki mu sledi vnetna reakcija, kar spremeni žilno steno v brazgotino. Cilj sklerozacijskega zdravljenja je zapolnitev svetline varikozne vene. Sklerozacijsko zdravljenje se uporablja pri zdravljenju teleangiektazij; pri krčnih žilah premera 1–3 mm; pri krčnih žilah, ki so ostale po operativni terapiji; pri ponovnih krčnih žilah po kirurškem posegu, če izvirajo iz perforantne vene (< 4 mm); pri krčnih žilah zaradi venskih malformacij; krvavitvah zaradi počene krčne žile; prebodnih venah, ki so manjše od 4 mm; krčnih žilah v okolici venske razjede *(13)*. Absolutne kontraindikacije za sklerozacijsko zdravljenje so: alergije na sklerozacijsko sredstvo, globoka venska tromboza in akutni tromboflebitis, antikoagulacijsko zdravljenje, potrombotični 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 *(10)*.

## Zdravljenje z venoaktivnimi zdravili

Venoaktivna zdravila predstavljajo heterogeno skupino učinkovin, večina jih je rastlinskega izvora, nekatera pa so sintetična. Flavonoidi, zlasti diosmin, sodijo med redka zdravila s klinično dokazano učinkovitostjo pri zdravljenju kronične venske bolezni. Mikronizirane prečiščene frakcije flavonoidov imajo antioksidativen učinek, povečajo tonus ven in ugodno vplivajo na mikrocirkulacijo, saj zmanjšajo vnetni proces v njej. Prav tako ugodno vplivajo na zmanjšanje bolečin v nogah, zmanjšanje edemov ter izboljšajo zdravljenje venskih golenjih razjed. V Sloveniji priporočajo strokovnjaki zdravljenje z mikroniziranim diosminom pri vseh stopnjah kroničnega venskega popuščanja in v kombinaciji s kompresijskim zdravljenjem ali drugimi načini zdravljenja, razen če za druge načine zdravljenja obstajajo zadržki, kot velja za kombinirane arterijsko-venske razjede, pri katerih je kompresija kontraindicirana *(10)*.

## Kirurško zdravljenje

Na odločitev o kirurškem zdravljenju varic ven vpliva več dejavnikov, med katerimi velja omeniti bolnikovo osebno odločitev, strokovnost osebnega zdravnika in zmožnost zdravstvene blagajne. Indikacije za kirurško zdravljenje krčnih žil so naslednje *(10)*:

- videz,
- bolečine,
- težke noge,
- hitra utrujenost nog,
- povrhnji tromboflebitis,
- krvavitev iz varic,
- obarvanost (hiperpigmentacija) goleni,
- lipodermatoskleroza,
- bela atrofija (fr. *atrophie blanche*) in
- venska razjeda.

Cilj kirurškega zdravljenja je izboljšanje hemodinamike v venah, bolniku moramo z ustrezno predoperativno pripravo zagotoviti varnost med in po operativnem posegu, operativni poseg mora zagotoviti tudi ustrezen estetski učinek.

Klasično kirurško zdravljenje 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; 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 2–6 po razvrstitvi CEAP, ki imajo

**Tabela 2.** Relativne in absolutne kontraindikacije za operativni poseg na krčnih žilah *(14)*.

| Relativne kontraindikacije | Absolutne kontraindikacije |
|---|---|
| Potrombotična stanja | Potrombotična okluzivna stanja |
| Težka splošna obolenja | Primarni ali sekundarni limfedem |
| Nepomičnost | Periferna arterijska okluzivna bolezen |
| Druge predvidene operacije | Akutna vnetna stanja |
| Debelost | |

z ultrazvokom ugotovljeno insuficienco prebodnih 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 *(10)*.

Pred napotitvijo bolnika na operativni poseg mora zdravnik družinske medicine oceniti prisotnost morebitnih absolutnih in relativnih kontraindikacij (tabela 2).

Če je bolnik v postopku predoperativne priprave na poseg pripravljen v skladu s strokovnimi smernicami in če so upoštevane kontraindikacije za poseg, predstavlja kirurško zdravljenje ven poseg z majhnim tveganjem. Med resne zaplete kirurškega zdravljenja ven sodijo poškodbe femoralne in poplitealne arterije ali vene, globoka venska tromboza in pljučna embolija. Balzer je ugotovil zaplete po operaciji krčnih žil pri 25.457 operiranih v 0,27 %, pri čemer so bili najpogostejši zapleti krvavitev, okužba rane in nekroza. Po operaciji ven se lahko pojavijo bolečine, brazgotina na mestu posega, redko okvara živca, v 20 % lahko pride do ponovitve krčnih žil *(15)*.

## ZAKLJUČEK

Kronična venska bolezen povzroča bolniku mnogo težav in vpliva na kakovost njegovega življenja. Kljub temu je kronična venska bolezen pogosto spregledana tako s strani bolnikov kot s strani zdravnikov. Bolniki se s težavami, ki jih kronična venska bolezen povzroča sprijaznijo, zdravniki družinske medicine pa premalokrat pregledajo bolnikove spodnje okončine. Bolezen je zelo razširjena in lahko vodi v resne zaplete. Po vzoru obvladovanja drugih kroničnih nenalezljivih bolezni, ki jih obravnavamo v referenčnih ambulantah, bi veljalo razmisliti, da se v bodoče na enak način obravnava tudi kronična venska bolezen. Predpogoj za umestitev kronične venske bolezni v referenčne ambulante je razbremenitev zdravnikov družinske medicine. Zdravnik družinske medicine ima pomembno vlogo pri obvladovanju kronične venske bolezni, saj je udeležen pri ugotavljanju prisotnosti bolezni, oceni stadija bolezni, diagnostiki, oceni vpliva na kakovost življenja bolnikov, zdravljenju ter spremljanju bolnikov kot tudi pri svetovanju o zdravem načinu življenja. Slednje zajema tako svetovanje o zdravi prehrani, telesni dejavnosti in vzdrževanju normalne telesne teže kot tudi svetovanje o opustitvi kajenja in uživanja prekomernih količin alkoholnih pijač.

## LITERATURA


1. Abenhaim L, Clement D, Norgren L. The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an international Task Force. Phlebology. 1999; 14 (Suppl 1): S1–126.
2. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. Br J Surg. 1994; 81 (2): 167.
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: 149–53.
4. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, et al. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. Am J Prev Med. 1988; 4 (2): 96.
5. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. Angiology. 2003; 54: S19–31.
6. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, et al. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. J Dermatol Surg Oncol. 1994; 20 (5): 318.
7. Robert T, Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic Venous Insufficiency. Circulation. 2005; 111: 2398–409.
8. Sándor T. Pathomechanism of chronic venous insufficiency and leg ulcer. Acta Physiol Hung. 2004; 91 (2): 131–45.
9. Bach AM, Hann LE. When the common femoral vein is revealed as flattened on spectral Doppler sonography: Is it a reliable sign for diagnosis of proximal venous obstruction? AJR Am J Roentgenol. 1997; 168 (3): 733–6.
10. Šikovec A, Planinšek - Ručigaj T, Košiček M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kroničnega venskega popuščanja. Zdrav Vestn. 2005; 74: 193–202.
11. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg. 2004; 40 (6): 1248–52.
12. Stemmer R, Marescaux J, Furderer C. Compression treatment of the lower extremities particularly with compression stockings. Dermatologist. 1980; 31: 355–65.
13. Frederic V, Schadeck M. Macrosclerotherapy and duplex technology. In: Goldman MP, Bergan JJ, eds. Ambulatory treatment of venous disease. St. Louis: Mosby; 1996. p. 141–8.
14. Heidrich M, Balzer K. Die konventionelle operative Therapie der Stammvenen. Gefässchirurgie. Berlin: Springer Medizin Verlag; 2006.
15. Balzer K. Komplikationen bei Varizenoperationen. Zentralbl Chir. 2001; 126: 537–42.

Stanislav Kajba[1]

# Pomen dvojne bronhodilatacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni

## *The Importance of Dual Bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bronhodilatator, kronična obstruktivna pljučna bolezen

Bronhodilatatorji so temeljna zdravila pri zdravljenju kronične obstruktivne pljučne bolezni, ker zmanjšajo bronhialno obstrukcijo in hiperinflacijo ter izboljšajo praznjenje pljuč in telesno zmogljivost. Vse smernice poudarjajo, da so bronhodilatatorji neobhodna zdravila pri vseh stopnjah kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zadnja priporočila GOLD (angl. *Global initiative for chronic obstructive pulmorary disease*) poudarjajo, da se kombinacije kratkodelujočih simpatikomimetikov in dolgodelujočih antiholinergikov ali dolgodelujočih simpatikomimetikov in dolgodelujočih antiholinergikov predpišejo, če simptomov ni moč več nadzirati s samo enim bronhodilatatorjem. Raziskave s kombinacijo bronhodilatatorjev so pokazale, da sočasna uporaba dveh različnih bronhodilatatorjev izboljša pljučno funkcijo in druge parametre, kot so inspiratorna kapaciteta, simptomi, poraba olajševalca in zdravstveno stanje v primerjavi z enim zdravilom.

### ABSTRACT

KEY WORDS: bronchodilator, chronic obstructive pulmonary disease

Bronchodilators are central to the treatment of chronic obstructive pulmonary disease because they alleviate bronchial obstruction, reduce hyperinflation, and improve emptying of the lung and exercise performance. For this reason, all guidelines highlight that inhaled bronchodilators are the mainstay of the current management of all stages of chronic obstructive pulmonary disease. The revised 2014 GOLD recommendations indicate that the combined use of short-acting β-agonists or long acting β-agonists and long acting muscarinic antagonists may be considered if symptoms are not improved with single agents. Studies of long acting β-agonists/long acting muscarinic antagonists combinations, to date, indicate that combining different classes of bronchodilator results in significantly greater improvements in lung function and other meaningful outcomes such as inspiratory capacity, dyspnoea, symptom scores, rescue medication use, and health status in comparison with individual drugs.


[1] Prim. mag. Stanislav Kajba, dr. med., Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; stanislav.kajba@zd-celje.si

## UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) označuje ireverzibilna in napredujoča obstruktivna motnja ventilacije. Bolezen se lahko prepreči in zdravi. Zapora dihalnih poti je povezana z nenormalnim vnetnim odgovorom pljuč na škodljive delce oz. pline. Za nastanek bolezni je potrebna dolgotrajna izpostavljenost cigaretnemu dimu ali drugim neugodnim mikroklimatskim razmeram (prah, kemikalije). KOPB spremlja sistemsko vnetje s prizadetostjo drugih organov, kar vpliva na samo težo bolezni. Bolezen ima kroničen potek s spremljajočimi akutnimi poslabšanji. Vodi v postopen upad pljučne funkcije in prezgodnjo smrt. Po podatkih Svetovne zdravstvene organziacije je KOPB na četrtem mestu med vzroki smrti *(1,2)*.

Diagnozo KOPB postavimo z izvedbo spirometrije. Postbronhodilatatorni forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi ($FEV_1$) se uporablja kot zlati standard pri diagnozi in delno pri oceni teže bolezni. Je napovednik napredovanja bolezni in umrljivosti pri bolniku s KOPB *(3,4)*.

KOPB je povezana z drugimi nepljučnimi težavami, na primer: s slabo kondicijo, izgubo mišične mase in telesne teže ter komorbidnostmi, kot so osteoporoza, srčno-žilna obolenja, metabolni sindrom, anemija, depresija itd. *(5,6)*. KOPB je kompleksna bolezen, ki zajema več kliničnih fenotipov *(7)*.

## OCENA TEŽAVNOSTNE STOPNJE PRI KOPB

V preteklosti smo težavnostno stopnjo bolezni opredelili le po spirometričnem parametru $FEV_1$. Žal se je izkazalo, da je ta razdelitev malo uporabna, saj med $FEV_1$ in stopnjo dispneje ali kakovostjo življenja ni pomembnejše korelacije. Pogosta poslabšanja bolezni niso vedno vezana na nižje vrednosti $FEV_1$. Svetovne smernice za obravnavo bolnikov s KOPB (GOLD (angl. *Global initiative for chronic obstructive pulmorary disease*)) so sprejele bolj kompleksno razdelitev stabilnih bolnikov s KOPB na skupine A, B, C in D. Nova razdelitev v skupine vključuje oceno simptomov mMRC (angl. *modified Medical Research Council*) in/ali CAT (angl. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test*) vprašalnik in oceno tveganja (stara spirometrijska razdelitev po GOLD in zgodovina poslabšanj) (tabela 1). Pri oceni tveganja izberemo vedno višje tveganje glede na spirometrijsko razdelitev ali zgodovino poslabšanj oziroma hospitalizacije *(8)*.

**Tabela 1.** Ocena težavnostne stopnje pri KOPB v stabilni fazi bolezni. mMRC – angl. *modified Medical Research Council*, CAT – angl. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test*.

| | | | TVEGANJE | | SIMPTOMI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Skupina** | **Značilnosti** | **Spirometrijska razdelitev** | **Poslabšanje (letno)** | **Poslabšanje s hospitalizacijo** | **mMRC** | **CAT** |
| A | nizko tveganje, malo simptomov | GOLD 1–2 | ≤ 1 | 0 | 0–1 | < 10 |
| B | nizko tveganje, več simptomov | GOLD 1–2 | ≤ 1 | 0 | ≥ 2 | ≥ 10 |
| C | visoko tveganje, malo simptomov | GOLD 3–4 | ≥ 2 | ≥ 1 | 0–1 | < 10 |
| D | visoko tveganje, več simptomov | GOLD 3–4 | ≥ 2 | ≥ 1 | ≥ 2 | ≥ 10 |

## ZDRAVLJENJE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI V STABILNI FAZI

Zdravljenje je stopenjsko in je prilagojeno posameznim skupinam bolnikov s KOPB. Vsem skupinam svetujemo, da prenehajo kaditi in se redno vsako leto cepijo proti gripi. Cepljenje za pnevmokok ni obvezno; priporočamo ga bolnikom, starejšim od 65 let, in skupinama C in D. Vsem bolnikom priporočamo dnevno fizično aktivnost. Bolnike iz skupin B–D je potrebno vključiti v program rehabilitacije, ki izboljša bolnikovo telesno zmogljivost, kakovost življenja, zmanjša simptome in utrujenost. Ob pojavu respiracijske insuficience v mirovanju (v stabilni fazi bolezni) uvedemo zdravljenje s kisikom na domu. Za bolnike iz skupine D, ki so telesno ohranjeni, mlajši in brez pomembnih komorbidnosti, sta možnosti redukcijska operacija pljuč in transplantacija pljuč.

Zdravljenje KOPB z zdravili se uporablja za zmanjšanje simptomov, zmanjšanje frekvence in težavnosti poslabšanj, izboljšanje kvalitete življenja ter telesne zmogljivosti. Dolgoročno nobeno od zdravil ne spremeni upada pljučne funkcije. Osnovno zdravljenje KOPB v stabilni fazi so bronhodilatatorji. Začetno zdravljenje z zdravili je odvisno od težavnostne stopnje KOPB v stabilni fazi (tabela 2) *(8)*.

## BRONHODILATATORJI

Bronhodilatatorji so temeljna zdravila pri zdravljenju KOPB. Z zmanjšanjem tonusa gladkih mišic bronhijev izboljšajo pretok zraka v izdihu, zmanjšajo hiperinflacijo pljuč in izboljšajo praznjenje pljuč. Na ta način zmanjšajo dispnejo in izboljšajo telesno zmogljivost. Izboljšajo tudi funkcijo skeletnih mišic in povečajo mukocilijarni klirens *(9)*. V to skupino zdravil uvrščamo simpatikomimetike, antiholinergike in metilksantine (tabela 3). Zaradi slabše učinkovitosti in številnih stranskih učinkov metilksantinov v državah, kjer so dostopni inhalacijski dolgodelujoči bronhodilatatorji, ne priporočajo več *(10)*. Glede na čas delovanja delimo simpatikomimetike in antiholinergike na kratkodelujoče in dolgodelujoče. Obe skupini sta na razpolago v obliki inhalacijskih zdravil (pršilniki in vdihovalniki). Kratkodelujoči bronhodilatatorji se pri zdravljenju stabilne oblike KOPB uporabljajo po potrebi, dolgodelujoči bronhodilatatorji pa redno *(8)*. Simpatikomimetiki (agonisti adrenergičnih receptorjev $\beta_2$) relaksirajo gladko mišico bronhija s stimulacijo adrenergičnega receptorja $\beta_2$, ki sproži povečanje cikličnega AMP (cAMP) v celici. Kratkodelujoči antiholinergiki blokirajo acetilholinski učinek na muskarinskih (M) receptorjih pretežno z blokado $M_2$ in $M_3$ receptorjev. Dolgodelujoči antiholinergiki

**Tabela 2.** Zdravljenje KOPB v stabilni fazi z zdravili. SABA – kratkodelujoči simpatikomimetik (angl. *short acting β-agonist*), LABA – dolgodelujoči simpatikomimetik (angl. *long acting β-agonist*), SAMA – kratkodelujoči antiholinergik (angl. *short acting muscarinic antagonist*), LAMA – dolgodelujoči antiholinergik (angl. *long acting muscarinic antagonist*), IC – inhalacijski glukokortikoid, PDE4 inh – inhibitor fosfodiesteraze 4 (angl. *phosphodiesterase-4 inhibitor*), pp – po potrebi.

| Skupina | Prva izbira | Druga izbira |
|---|---|---|
| A | SABA pp ali SAMA pp | LAMA ali LABA ali SABA + SAMA |
| B | LAMA ali LABA | LAMA + LABA |
| C | IC + LABA ali LAMA | LAMA + LABA ali LAMA + LABA ali LAMA + PDE4 inh. |
| D | IC + LABA ali LAMA | IC + LABA + LAMA ali IC + LABA + PDE4 inh.<br>ali LAMA + LABA ali LAMA + PDE4 inh. |

so bolj selektivni za $M_1$ in $M_3$ receptorje *(8)*. Razporeditev adrenergičnih receptorjev $\beta_2$ po pljučih je različna od razporeditve muskarinskih receptorjev. Gostota adrenergičnih receptorjev $\beta_2$ od segmentnih bronhov proti pljučnemu parenhimu raste, razporeditev muskarinskih receptorjev je bolj heterogena. Gostota $M_3$ receptorjev je največja v segmentnih bronhih, proti periferiji se zmanjša *(11)*. Kljub številnim ugodnim učinkom bronhodilatatorjev, kot so izboljšanje $FEV_1$, inspiratorne kapacitete (angl. *inspiratory capacity*, IC), telesne zmogljivosti, zmanjšanje dispneje, izboljšanje kvalitete življenja, izboljšanje uspešnosti pljučne rehabilitacije in zmanjšanje števila poslabšanj KOPB, pa nobeno od danes obstoječih zdravil dolgoročno ne vpliva na pospešen upad pljučne funkcije in preživetje *(8)*.

V nadaljevanju skušam odgovoriti na temeljna vprašanja v zvezi z optimalno uporabo bronhodilatatorjev pri KOPB.

## Ali zdravimo vse bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo z dolgodelujočimi bronhodilatatorji?

Zdravljenje stabilne oblike KOPB z dolgodelujočimi bronhodilatatorji priporočajo le pri simptomatskih bolnikih in/ali s poslabšanji (skupine B–D). Do sedaj ni opravljenih dovolj raziskav, ki bi podprle to zdravljenje tudi pri bolnikih iz skupine A *(8)*. Raziskavi TORCH (angl. *Toward a Revolution in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Health*) in UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) nista uspeli dokazati, da bi redno zdravljenje z dolgodelujočimi bronhodilatatorji zmanjšalo pospešen upad pljučne funkcije pri vseh bolnikih s KOPB *(12, 13)*.

## Ali je bolje začeti z inhalacijskimi simpatikomimetiki ali antiholinergiki?

Zaenkrat ni dokazov, da bi ena skupina zdravil imela boljši učinek od druge. Redno

**Tabela 3.** Skupine bronhodilatatorjev za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni.

| SKUPINA | ZDRAVILO | NAČIN UPORABE | ČAS DELOVANJA (ure) |
|---|---|---|---|
| **$\beta_2$-agonisti** | | | |
| kratkodelujoči | salbutamol | inhalacije | 4–6 |
| | terbutalin | inhalacije | 4–6 |
| | fenoterol | inhalacije | 4–6 |
| dolgodelujoči | formoterol | inhalacije | 12 |
| | salmeterol | inhalacije | 12 |
| | indakaterol | inhalacije | 24 |
| **antiholinergiki** | | | |
| kratkodelujoči | ipratropijev bromid | inhalacije | 6–8 |
| | oksitropjev bromid | inhalacije | 6–8 |
| dolgodelujoči | aklidinijev bromid | inhalacije | 12 |
| | glikopironijev bromid | inhalacije | 24 |
| | tiotropij | inhalacije | 24 |
| **kombinirani bronhodilatatorji** | | | |
| kratkodelujoči | fenoterol/ipratropij | inhalacije | 6–8 |
| dolgodelujoči | indakaterol/glikopironij | inhalacije | 24 |
| **metilksantini** | | | |
| | teofilin | oralno | 12–24 |
| | aminofilin | iv | 12 |

jemanje inhalacijskih dolgodelujočih bronhodilatatorjev je bolj učinkovito od kratkodelujočih bronhodilatatorjev *(14)*. Izbor dolgodelujočega bronhodilatatorja je odvisen od cilja, ki ga terapevt želi doseči, in morebitnih stranskih učinkov. Pri odpravljanju simptomov med antiholinergiki in simpatikomimetiki ni razlike. Antiholinergiki so nekoliko bolj učinkoviti pri zmanjševanju števila poslabšanj *(15)*.

## Ali je hiter nastop delovanja bronhodilatatorja potreben?

Pri bolnikih s KOPB, ki imajo zelo izražene jutranje simptome, je hiter učinek bronhodilatatorja zaželen. Za izboljšanje adherence pri zdravljenju z zdravili pri tej skupini bolnikov priporočajo jemanje dolgodelujočih bronhodilatatorjev s hitrim delovanjem *(16)*. Pri simpatikomimetikih sta pri odpravljanju jutranjih simptomov od salmeterola učinkovitejša formoterol in indakaterol, pri antiholinergikih pa sta glikopironij in aklidinij učinkovitejša od tiotropija.

## Ali je enkratna doza bronhodilatatorja dnevno boljša od dvakratnega jemanja?

Pri bolnikih s KOPB čas bronhodilatacije po uporabi zdravila določa njegovo klinično učinkovitost. Predlagano je bilo, da podaljšan čas bronhodilatacije, ki se odraža v površini krivulje čas/pretok, poveča jutranji $FEV_1$ po zadnji inhalaciji zdravila (»*trough* $FEV_1$«). Zdravila s 24-urnim delovanjem naj bi zato bolj zmanjšala dispnejo v mirovanju *(17)*. Nedavno pa so na populacijskem farmakodinamskem modelu dokazali, da antiholinergik aklidinij (12-urno delovanje) ob enaki skupni dozi doseže celo višji »*trough* $FEV_1$« kot zdravilo s 24-urnim delovanjem *(18)*. Izbira dolgodelujočega bronhodilatatorja mora biti usmerjena v zmanjševanje nočnih simptomov in simptomov, ki so vezani na prebujanje *(19)*.

Zaenkrat ne moremo trditi, da ima enkratna doza bronhodilatatorja prednost pred dvakratno dozo. Razlika je le v adherenci pri jemanju zdravila.

## Kdaj dodamo drugi dolgodelujoči bronhodilatator z različnim mehanizmom delovanja?

Natančnih raziskav o tem, kdaj dodati pri zdravljenju stabilne oblike KOPB drugi bronhodilatator, ni. Večina ekspertov meni, da pri bolnikih, ki so kljub uporabi enega bronhodilatatorja še vedno simptomatski, lahko kombiniramo dva bronhodilatatorja z različnim delovanjem *(20)*. Zadnja priporočila GOLD 2014 poudarjajo, da se kombinacije kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev $\beta_2$ (angl. *short-acting* $\beta_2$*-agonists*, SABA) in dolgodelujočih agonistov muskarinskih receptorjev (angl. *long-acting mucarinic agonists*, LAMA) ali dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev $\beta_2$ (angl. *long acting* $\beta_2$*-agonists*, LABA) in LAMA predpišejo, če simptomov ni moč več nadzirati s samo enim bronhodilatatorjem (8). Raziskave s kombinacijo bronhodilatatorjev so pokazale, da sočasna uporaba dveh različnih bronhodilatatorjev izboljša pljučno funkcijo in druge parametre, kot so inspiratorna kapaciteta, simptome, porabo olajševalca in zdravstveno stanje, v primerjavi z enim zdravilom *(21)*. Uporaba dvojne bronhodilatatorne terapije z različnim mehanizmom delovanje zmanjša dozo enega zdravila, zmanjša pojav stranskih učinkov in izboljša adherenco *(22)*.

## Kdaj dodamo inhalacijske glukokortikoide?

Inhalacijski glukokortikoidi (IGK) se pri zdravljenju KOPB še vedno preveč predpisujejo tako s strani družinskih zdravnikov kot s strani pnevmologov. Ta skupina zdravil poveča tveganje za pljučnice. Monoterapija z IGK pri KOPB ni dokazano učinkovita *(8)*. Zadnje smernice GOLD priporočajo uporabo fiksne kombinacije zdravil (IGK + LABA) pri skupini C in D s pogostimi poslabšanji *(8)*. Nedavne španske smernice,

ki so razdelile KOPB na različne klinične fenotipe, priporočajo uporabo IGK v kombinaciji z bronhodilatatorji pri zdravljenju AKOS (angl. *Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome*) in pri bolnikih s pogostimi poslabšanji in prevladajočim kroničnim bronhitisom *(23)*.

## LITERATURA


1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176 (6): 532–55.
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23 (6): 932–46.
3. Thomason MJ, Strachan DP. Which spirometric indices best predict subsequent death from chronic obstructive pulmonary disease? Thorax. 2000 Sep; 55 (9): 785–8.
4. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest. 2005; 128 (4): 1995–2004.
5. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2 (4): 367–70.
6. Mahler DA, Criner GJ. Assessment tools for chronic obstructive pulmonary disease: do newer metrics allow for disease modification? Proc Am Thorac Soc 2007; 4 (7): 507–11.
7. Celli BR, Roger S. Mitchell lecture. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3 (6): 461–5.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: GOLD; 2014 [citirano Jan 5 2015]. Dosegljivo na: http://www.goldcopd.com
9. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Efects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and excercise tolerance in COPD. Eur Respir J. 2004; 23: 832–40.
10. Ram FS. Use of theophylline in COPD: examining the evidence. Cur Opin Pul Med. 2006; 12: 132–9.
11. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and ß-adrenoceptors in human airways. Br J Pharmacol. 2012; 166 (6): 1804–14.
12. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 332–8.
13. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008; 359: 1543–54.
14. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in COPD. Eur Respir J. 2002; 19: 17–24.
15. Cazzola M, Page C. Long-acting bronchodilators in COPD: where are we now and where are we going? Breathe. 2014; 10: 110–20.
16. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. Thorax. 2008; 63: 831–8.
17. Beeh KM, Beier J. The short, the long and the »ultralong«: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. Adv Ther. 2010; 27: 150–9.
18. Wu K, Looby M, Pillai G, et al. Population pharmacodynamic model of the longitudinal FEV1 response to an inhaled long-acting anti-muscarinic in COPD patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2011; 38: 105–19.
19. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J. 2011; 37: 264–72.
20. Cazzola M, Brusasco V, Centanni S, et al. Project PriMo: sharing principles and practices of bronchodilator therapy monitoring in COPD: a consensus initiative for optimizing therapeutic appropriateness among Italian specialists. Pulm Pharmacol Ther. 2013; 26: 218–28.
21. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. Prim Care Respir J. 2012; 21: 101–8.
22. Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: current and future. Clin Chest Med. 2014; 35: 191–201.
23. Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2012; 48: 247–57.

Janko Kersnik[1]

# Vloga zdravnika družinske medicine pri kriznih intervencijah

## *The Role of a Family Physician in Crisis Interventions*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krizna intervencija, družinska medicina, obravnava bolnikov, sporazumevanje, napotovanje in vodenje posveta

Zdravniki družinske medicine lahko s celovitim pristopom k obravnavi svojih bolnikov pomembno prispevamo k preprečevanju razvoja kriznih stanj in k zgodnjemu prepoznavanju grozečih kriznih stanj. To nam omogoča poznavanje vzrokov in sprožilnih dejavnikov kriz ter posluh za bolnika in njegove življenjske okoliščine. Smo pa tudi pobudnik hospitalizacij proti volji bolnikov. Psihična podpora ter pravočasna in ustrezna napotitev k psihiatru pomembno prispevata k hitrejši odpravi kriznega stanja in vračanju bolnikov v normalno življenje.

### ABSTRACT

KEY WORDS: crisis intervention, family practice, patient care management, communication, referral and consultation

By adopting a comprehensive approach in treatment and by paying attention to the patients and their life circumstances in general, a family doctor can make important contributions to the prevention of crisis development. Also, early identification of threatening crisis situations is possible by knowing the causes of stress and triggering factors of crises. In Slovenia, family doctors assume the role of initiators of hospitalizations against the patients' will. Psychological support and timely and appropriate referrals contribute significantly to rapid elimination of emergency situations and return patients to their normal life.


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

## UVOD

Pogosto poslušamo o krizi, kriznih stanjih in kriznih intervenc(ij)ah. Besedila se nanašajo predvsem na vlogo psihiatrov in psihologov, malo pa je napisanega o zgodnjem prepoznavanju kriznih stanj in vlogi zdravnika družinske medicine pri kriznih intervencijah.

Za lažje razumevanje je pomembno enotno poimenovanje pojavov, o katerih bo govora. Slovar slovenskega knjižnega jezika (SSKJ) v eni izmed geselnih razlag navaja, da je kriza duševno stanje, ko je človek nesposoben premagati subjektivne in objektivne ovire, intervéncija pa dejanje ali ukrep, s katerim se (odločilno) vpliva na potek česa, kot prosta zveza pridevnika krizen pa je navedeno tudi krizno stanje *(1)*. Kriza v psihaitriji pomeni porušenje čustvenega ravnotežja, ki ga povzroči izguba ali pa le grožnja izgube *(2)*. Podobno Slovenski medicinski slovar med geselnimi razlagami besede kriza navaja čustvene stiske v posameznih življenjskih obdobjih, pomembne za nadaljnji človekov razvoj *(3)*. Pri razlagi gesla intervencija, povzeti po SSKJ, pa dodaja še možni prosti zvezi javnozdravstvena in zdravniška intervencija *(1)*. Čeprav gre za posebno slovarsko enoto, krizne intervencije kot samostojnega gesla ne navaja nobeden od obeh temeljnih slovarjev, zato si moramo pomagati s pojasnili, ki jih v svojih strokovnih delih uporabljajo psihiatri.

Opis kriz oz. kriznih stanj presega namen tega prispevka. Nazorno so opisani v spletno dostopnih virih *(2, 4–6)*. Iz zornega kota javnega zdravja so pri obravnavni kriznih stanj podobno kot pri drugih akutnih in nujnih stanjih pomembni preprečevanje, zgodnje odkirvanje, obravnava (krizne intervencije) in vodenje bolnikov. Večina dostopne literature je namenjena psihologom in psihiatrom, zdravniki družinske medicine smo se morali doslej zadovoljiti z opisom hospitalizacije proti bolnikovi volji v primeru skrajnih kriznih stanj kot uvoda v krizno intervencijo *(7)*.

## PREVENTIVA KRIZNIH STANJ

Preprečevanje kriznih stanj sicer presega namen tega prispevka, vendar zdravnik družinske medicine s svojim pristopom k bolnikom in s svojim ravnanjem pomembno prispeva k pojavu kriznih stanj pri svojih bolnikih. Obvladovanje večine vzrokov in sprožilcev kriz presega moč posameznika in zdravstva. Vodenje znanih bolnikov z duševno motnjo, kjer so krize pogostejše, bo opisano v enem od naslednjih poglavij.

Zdravnik družinske medicine s svojim timom k preventivi kriznih stanj prispeva že s svojo prisotnostjo in dostopnostjo. Iz predhodnih obiskov in iz socialnonapotitvenega sistema ostalih bolnikov bolniki izvedo za način dela in paleto problemov, o katerih se z zdravnikom in njegovimi sodelavci lahko pogovorijo. Pomeben je psihosocialni del zdravnikovega dela in celovitost obravnave, pri čemer se za bolnika zanima tudi v bivanjskem in duhovnem smislu ter v delovnem, duševnem in socialnem okolju *(8)*. Bolj ko je zdravnik psihosocialno naravnan, večja je verjetnost, da mu bodo bolniki zgodaj zaupali svoje stiske in jih ob njegovi podpori uspešneje reševali ter da krize ne bodo tako pogosto izzvale kriznih stanj.

Pomembno vlogo pri preprečevanju kriznih stanj imajo različne oblike pomoči, ki jo različne službe, predvsem v obliki svetovanja po telefonu, nudijo z usposobljenimi prostovoljci. Ker gre za anonimno obliko svetovanja, je težko slediti usodi klicočih, nemogoče raziskovati razvoj njihovih kriznih stanj oziroma jim pomagati s kontaktom njihovega zdravnika družinske medicine ali drugih članov zdravstvene službe, ki bi nadaljevali s krizno intervencijo.

## ZGODNJE PREPOZNAVANJE (GROZEČIH) KRIZNIH STANJ

Krize so sestavni del življenja in same po sebi niso bolezenska stanja *(2)*. Lahko jih pričakujemo pri vsaki pomembni spremembi socialne strukture znotraj skupine, ki ji

posameznik pripada, zato smo pri bolnikih, ki so se znašli v takem življenjskem položaju, kjer se lahko pojavi kriza, pozorni na znake kriznega stanja *(5)*. O kriznem stanju pri posamezniku govorimo, ko nastopi neugodna interackija med posameznikovimi osebnostnimi lastnostmi in okoljem oz. ko neki dogodek ali situacijo zazna kot neznosno do te mere, da presega njegove zmožnosti obvladovanja *(2, 5)*. Ločimo lahko med razvojnimi krizami, ki so pričakovane, nujne razvojne stopnje in del življenjskih obdobij, ki jih nujno spremlja čustvena kriza (adolesecenca, ustvarjanje družine, odhod otrok od doma, klimakterij ...), in travmatskimi oz. naključnimi krizami, ki jim lahko botrujejo zelo različni dogodki *(2, 4, 5)*.

Če je splošni zdravnikov odnos do reševanja zdravstvenih težav bolnikov pomemben za to, da bodo bolniki v času krize oz. kriznega stanja iskali pri njem nasvet, pa je za zgodnje odkrivanje kriznih stanj pomembno poznavanje znakov, ki nas opozarjajo, da bonik doživlja krizo ali da se pri njem razvija krizno stanje. Taki znaki so *(2, 5)*:

- anksioznost v obliki nemira, mišične napetosti, nespečnosti, hiperaktivnosti, zmanjšanja teka, strahu;
- usmerjena pozornost na nebistven vidik svojega doživetja, introspektivna in ruminativna usmeritev ter zmanjšana pozornost do drugih doživljajev;
- nazadovanje (regres), impulzivno in neproduktivno vedenje;
- spremenjena časovna perspektiva, razredčeni in zoženi interesi;
- vsi impulzi in vse potrebe postanejo enako pomembne;
- naraščajoča osamljenost;
- težnja po pomoči od zunaj, povečana sugestibilnost, spremenjen odnos do ljudi, iskanje odvisnega odnosa, otročje vedenje;
- preplavljenost z informacijami o reševanju problema, ki so dezorganizirane, neuporabne in nekoristne zanj.

## OBRAVNAVA KRIZNIH STANJ

Celovita obravnava kriznih stanj sodi na področje psihiatrije, kjer psihologi in psihiatri obravnavajo te bolnike z namenom zmanjšanja neugodnih izidov in zmanjšanja števila hospitalizacij *(2, 4, 5)*. Kljub prosti dostopnosti psihiatrične nujne pomoči je pravočasna ustrezna napotitev na obravnavo pomembna naloga zdravnika družinske medicine, ki se s kriznim stanjem sreča v svoji ambulanti, v dežurni službi ali v nujni medicinski pomoči *(7)*.

### Krizne intervencije

Krizne intervencije izvajajo psihiatri in psihologi. To je podrobneje predstavljeno v učbenikih psihiatrije in člankih, ki opisujejo različne modele kriznih intervencij *(2, 4–6, 9, 10)*.

### Vloga ne-psihiatra in ne-psihologa

O vlogi zdravnika družinske medicine pri neprostovoljni hospitalizaciji kot skrajni obliki ukrepanja zaradi kriznega stanja govorijo vse smernice nujnega ukrepanja *(7)*. V dostopni literaturi pa ni mogoče dobiti uporabnih smernic o vlogi ostalih zdravnikov pri obravnavi kriz in kriznih stanj. Kljub temu lahko vlogo zdravnika družinske medicine opišemo s podobnimi vodili, kot veljajo za intervencijske ekipe, ki obravnavajo krizna stanja *(4)*:

- ocenimo ogroženost,
- vzpostavimo sodelovanje,
- ugotovimo problem(e),
- obravnavamo čustva,
- proučimo možne poti reševanja nastale situacije,
- načrtujemo ukrep(e) in
- spremljamo (če bolnika ne predamo drugi službi).

Kot pri celotnem našem delu je tudi v kriznih intervencijah ključna (z)možnost vzpostavitve čim višje stopnje zaupanja, ki omogoča oz. olajša vse ostale naloge. Pri načrtovanju ukrepov se moramo opreti na širok krog možnih sodelavcev, tj. od socialnih

delavcev, patronažnih medicinskih sester do psihologov, psihiatrov idr., ki bodo lahko izvedli ustrezne ukrepe pri prizadetih v krizni situaciji.

## VODENJE BOLNIKOV Z VEČJIM TVEGANJEM ZA POJAV KRIZNEGA STANJA

Čeprav v to skupino sodijo tudi bolniki, pri katerih pričakujemo eno od razvojnih kriz, imamo v mislih predvsem duševne bolnike, ki so v življenju že doživeli krizno stanje, predvsem zaradi njihove duševne bolezni. Predvsem bolniki z diagnozo psihotične motnje zaslužijo našo posebno skrb, da spremljamo in spodbujamo njihovo sodelovanje pri zdravljenju, se zanimamo za njihovo počutje, doživljanje in zmožnost samooskrbe. Sodelujemo s svojci in patronažno medicinsko sestro, da lahko povežemo bolnikove informacije in naša opažanja. Nudimo jim podporo in skrbimo, da bolniki vedo, da smo jim na voljo, kadar koli bi rabili našo pomoč.

## SKLEP

Kljub temu, da so krizne intervencije področje psihiatrije, lahko zdravniki družinske medicine poleg neprostovoljnih hospitalizacij pomembno prispevamo k preprečevanju razvoja kriznih stanj s celovitim pristopom k obravnavi naših bolnikov, k zgodnjemu prepoznavanju grozečih kriznih stanj s poznavanjem vzrokov in sprožilnih dejavnikov kriz ter s posluhom za bolnika in njegove življenjske okoliščine na sploh. Psihična podpora ter pravočasna in ustrezna napotitev k psihiatru pomembno prispevata k hitrejši odpravi kriznega stanja in vračanju bolnikov v normalno življenje.

## LITERATURA


1. Likar V, ed. Slovar slovenskega knjižnega jezika [internet]. Ljubljana: Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU; c2008 [citirano 2015 Jan 28]. Dosegljivo na: http://bos.zrc-sazu.si/sskj.html
2. Kocmur M. Krizna stanja. In: Romih J, Žmitek A, eds. Urgentna stanja v psihiatriji; 1998 Oct 16–17; Begunje. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; c1999. p. 89–100.
3. Sket D, ed. Slovenski medicinski slovar [internet]. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; c2014 [citirano 2015 Jan 28]. Dosegljivo na: http://www.termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar
4. Roberts AR. Assessment, crisis intervention and trauma treatment: the integrative ACT intervention model. Brief Treat Crisis Interv. 2002: 1–22.
5. Mrevlje G. Krizna stanja pri maldostniku. Zdrav Obz. 1984; 18: 264–73.
6. Pojem U. Krizna stanja v psihoonkologiji. In: Romih J, Žmitek A, eds. Urgentna stanja v psihiatriji; 1998 Oct 16–17; Begunje. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; c1999. p. 32–40.
7. Turk H, Kersnik J. Hospitalizacija proti volji bolnika. In: Grmec Š, ed. Nujna stanja. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2008. p. 239–41.
8. Allen J, Gay B, Crebolder H, et al. The European definition of general practice/family medicine [internet]. Evans P, ed. WONCA EUROPE (The European Society of General Practice/ Family Medicine); 2005 [citirano 2015 Jan 30]. Dosegljivo na: http://www.euract.eu/official-documents/finish/3-official-documents/94-european-definition-of-general-practicefamily-medicine-2005-full-version
9. Anon. Crisis management I: Early detection and crisis prevention. Ballart: Ballart Health Services; 1997.
10. NAMI. Mental health crisis planning [internet]. Minnesota: NAMI; 2008 [citirano 2015 Jan 30]. Dosegljivo na: http://www.namihelps.org/NAMIAdultMHCrisisPlanningMay2013Y.pdf

Tomaž Kocjan[1]

# Od epidemiološke do klinične diagnoze osteoporoze

## *From Epidemiological toward Clinical Diagnosis of Osteoporosis*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diagnoza osteoporoze, dvoenergijska rentgenska absorpciometrija, osteoporozni zlomi, tveganje za zlom

Osteoporozni zlomi so izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnikov, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in povzročajo ogromne stroške. Pred leti je v obravnavi osteoporoze velik napredek predstavljala možnost merjenja mineralne kostne gostote z metodo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (angl. *Dual-energy X-ray Absorptiometry,* DXA). Nizka mineralna kostna gostota namreč predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja za zlom. Svetovna zdravstvena organizacija je z DXA izmerjeno vrednost mineralna kostna gostota, izraženo kot T-vrednost, uporabila za postavitev diagnoze osteoporoze. Ta koncept je bil sprva zasnovan v epidemiološke namene, kasneje pa je prodrl v klinično prakso in nato postal edino merilo za pričetek zdravljenja. V zadnjih letih je postalo jasno, da zgolj z upoštevanjem izvida DXA spregledamo večji del bolnikov, ki bodo utrpeli zlom, saj so za zlom poleg mineralne kostne gostote pomembni še številni drugi dejavniki tveganja. V klinični praksi je zato klasična diagnoza osteoporoze z DXA vse manj pomembna, saj nas zanima le, ali gre pri posamezniku za povečano tveganje za zlom, kar lahko enačimo s klinično diagnozo osteoporoze.

## ABSTRACT

KEY WORDS: diagnosis of osteoporosis, dual-energy X-ray absorptiometry, fracture risk, osteoporotic fractures

Osteoporotic fractures are very common and they considerably impair the quality of life of patients experiencing these fractures, increase patients' mortality, and cause huge costs. Over the past years, the possibility of bone mineral density measurement using a method of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) represented a significant progress in the management of osteoporosis. In order to set the diagnosis of osteoporosis, the World Health Organisation used a DXA measured bone mineral density value expressed as a T-score. This concept was primarily designed for epidemiological purposes and later made its way in clinical practice, becoming the only measure to initiate treatment. It has become evident during the last few years that by taking into account a DXA result only, a large number of patients who will experience fracture is overlooked, since in addition to bone mineral density there are also several other risk factors for fracture that play an important role. In clinical practice, a classic diagnosis of osteoporosis with the use of DXA is therefore becoming less important since our main point of interest is only whether an individual has the increased fracture risk, which may be equated with a clinical diagnosis of osteoporosis.


[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

Osteoporozni zlomi so izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnikov, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in povzročajo ogromne stroške *(1)*. Na srečo lahko tveganje za osteoporozne zlome z zdravili pomembno zmanjšamo *(2)*. Za denosumab so tako dokazali, da učinkovito prepreči nove zlome vretenc in kolka celo pri bolnicah z visokim tveganjem, ki so v preteklosti že utrpele multiple zlome vretenc ali pa so stare 75 let in več *(3)*. Na podlagi metaanaliz upravičeno domnevamo, da zdravljenje osteoporoze ugodno vpliva tudi na preživetje *(4)*. Ker je zdravljenje osteoporoze poleg tega še stroškovno učinkovito, je presenetljivo, da po ocenah v letu 2010 kar 63 % Slovencev in 44 % Slovenk z visokim tveganjem za zlom ni prejemalo zdravil za osteoporozo *(5, 6)*. Eden od glavnih vzrokov za to je zagotovo dejstvo, da pogosto ni jasno, kdaj sploh gre za osteoporozo. Brez diagnoze tudi zdravljenje ne pride v poštev, zato si poglejmo, kako smo diagnozo osteoporoze postavljali nekoč in kaj pomeni osteoporoza danes.

## EPIDEMIOLOŠKA DIAGNOZA OSTEOPOROZE

Diagnoza osteoporoze uradno še vedno sloni na kriterijih, ki jih je leta 1994 na podlagi meritev mineralne kostne gostote (MKG) z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (angl. *Dual-energy X-ray Absorptiometry*, DXA) postavila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). Osnovni namen SZO je bil oceniti prevalenco osteoporoze v populaciji, dobljene rezultate meritev MKG, ki so jih kasneje poimenovali T-vrednosti, pa so izrazili v standardnih deviacijah (SD) glede na povprečno maksimalno kostno maso pri mladih belkah.

SZO je za diagnostični prag izbrala T-vrednost –2,5 SD, kar pomeni, da ima glede na meritve MKG na hrbtenici, kolku in podlahti približno 30 % pomenopavznih žensk osteoporozo. Ta odstotek v isti populaciji približno ustreza njihovemu življenjskemu tveganju za osteoporozni zlom na istih mestih *(7)*.

Pomanjkljivosti kriterijev SZO so predvsem posledica dejstva, da gre v osnovi za epidemiološki pripomoček, ki ni bil zasnovan kot smernice za zdravljenje. Osteopenija (nizka kostna gostota) je zato epidemiološka kategorija in ne pomeni bolezni, pri T-vrednosti ≤ –2,5 SD pa ne gre vedno za primarno osteoporozo, pač pa je možen tudi eden od številnih sekundarnih vzrokov ali druga bolezen kosti *(8)*.

## KLINIČNA DIAGNOZA OSTEOPOROZE

Če kriterije SZO striktno upoštevamo, diagnoze osteoporoze brez DXA sploh ne moremo postaviti, kar je v klinični praksi pogosto ovira za uvedbo zdravil. Ti kriteriji namreč ne vključujejo klinične diagnoze osteoporoze, ki jo že od nekdaj postavljamo na podlagi osteoporoznega zloma ne glede na T-vrednost *(9)*.

Za diagnozo osteoporoze bi teoretično lahko zadoščal katerikoli osteoporozni zlom, v klinični praksi pa to večinoma velja za osteoporozni zlom vretenca ali kolka. Po definiciji gre za zlom zaradi sile, ki je enaka ali manjša kot pri padcu iz stojne višine, oziroma za zlom, ki nastane takrat, ko normalno do zloma ne bi prišlo. Govorimo tudi o zlomu zaradi krhkosti kosti ali zlomu ob minimalni poškodbi oziroma netravmatskem zlomu. Osteoporozne zlome je potrebno razlikovati od travmatskih zlomov, ki so posledica poškodbe, patoloških zlomov zaradi lokalne oslabitve kosti, npr. pri zasevku, in stresnih zlomov, ki nastanejo zaradi pretirane, dolgotrajne obremenitve kosti *(2)*.

V zadnjih letih je postalo jasno, da zgolj z upoštevanjem izvida DXA spregledamo večji del bolnikov, ki bodo utrpeli zlom, saj so poleg MKG pomembni še številni drugi dejavniki tveganja za zlome *(9, 10)*. Njihov skupni vpliv na tveganje za zlom lahko

ovrednotimo s pomočjo računalniškega modela za ocenjevanje tveganja za zlom (ang. *Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX), v katerega lahko vstavimo tudi podatek o izmerjeni MKG vratu stegnenice, če je le-ta na voljo. S pomočjo modela, 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 kakšno je 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 več modelov, in sicer za države, kjer so kvalitetni epidemiološki podatki na voljo. Če lokalni FRAX ne obstaja, lahko uporabimo verzijo druge države s podobno epidemiologijo zlomov, v našem primeru Velike Britanije *(11)*.

V klinični praksi je zato danes klasična, epidemiološka diagnoza osteoporoze z DXA vse manj pomembna, saj nas zanima le, ali gre pri posamezniku za povečano tveganje za zlom, kar lahko enačimo s klinično diagnozo osteoporoze *(12)*.

To novost smo že upoštevali pri oblikovanju aktualnih slovenskih smernic za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko predpišemo zdravila za osteoporozo vsem posameznikom, pri katerih smo na podlagi FRAX-a izračunali visoko, to je vsaj 20-odstotno tveganje za štiri glavne osteoporozne zlome in/ali vsaj 5-odstotno tveganje za zlom kolka. Pri odločitvi za zdravljenje na podlagi izvida DXA moramo poleg najnižje T-vrednosti na dogovorjenih mestih (povprečje ledvenih vretenc, vrat stegnenice, celoten kolk, izjemoma distalna tretjina koželjnice) upoštevati še spol in starost preiskovanca kot dva najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom. Osteoporozni zlom kolka in vretenca (tako klinični kot morfometrični, ki ga ugotovimo na rentgenskem slikanju kot vsaj 20-odstotno znižanje višine vretenca) sta najpomembnejša zapleta osteoporoze, ki močno povečata tveganje za nove zlome, zato ne glede na izvid DXA in/ali FRAX-a zadoščata za diagnozo hude osteoporoze in pričetek zdravljenja *(13)*.

Vsi posamezniki, pri katerih smo na podlagi naših smernic pričeli z zdravljenjem z zdravili, imajo povečano tveganje za zlom, zato je prav, da jim na podlagi nedavno predstavljenega konsenza postavimo klinično diagnozo osteoporoze, ne glede na T-vrednost, ki smo jo morda ugotovili z meritvijo MKG na DXA *(14)*. Za pričetek zdravljenja se torej lahko odločimo tudi brez DXA. Merjenje MKG še vedno priporočamo pri spremljanju zdravljenja, kjer upoštevamo načelo, da prvo kontrolno meritev napravimo eno do dve leti po uvedbi ali zamenjavi zdravila, nato pa v primeru ugodnega rezultata na dve leti ali še redkeje *(13)*.

## ZAKLJUČEK

O osteoporozi danes v klinični praksi govorimo vedno, ko pri posamezniku ugotovimo povečano tveganje za zlom. Razumevanje novega koncepta je pomembno, saj bomo na ta način lažje postavili diagnozo osteoporoze in pričeli z zdravljenjem.

## LITERATURA


1. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2011; 6 (1–2): 59–155.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24 (1): 23–57.
3. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (6): 1727–36.
4. Grey A, Bolland MJ. The effect of treatments for osteoporosis on mortality. Osteoporos Int. 2013; 24 (1): 1–6.
5. Hiligsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Drugs for Postmenopausal Osteoporosis [internet]. Pharmacoeconomics; 2014 [citirano 2015 Jan 10]. Dosegljivo na: http://www.researchgate.net/publication/267931748_A_Systematic_Review_of_Cost-Effectiveness_Analyses_of_Drugs_for_Postmenopausal_Osteoporosis
6. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013; 8 (1–2): 137.
7. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9 (8): 1137–41.
8. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. Eur J Radiol. 2009; 71 (3): 406–14.
9. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005; 16 (6): 581–9.
10. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004; 164 (10): 1108–12.
11. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int. 2011; 22 (9): 2395–411.
12. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, et al. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? Osteoporos Int. 2012; 23 (8): 2093–7.
13. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, et al. Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. Zdrav Vestn 2013; 82: 207–17.
14. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014; 25 (5): 1439–43.

Saša Letonja[1]

# Individualni pristop k zdravljenju kronične obstruktivne pljučne bolezni

## *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy: an Individual Approach*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična obstruktivna pljučna bolezen; stopnja bolezni; nov pristop zdravljenja.

Pogled na kronično obstruktivno pljučno bolezen kot kronično pljučno bolezen se je v zadnjih nekaj letih bistveno spremenil. V središče dogajanja je postavljen bolnik. Zdravljenje izvajamo s farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi. Na odločitev o načinu zdravljenja vpliva stopnja kronične obstruktivne pljučne bolezni, ki je odvisna ne samo od pljučne funkcije, ampak tudi od simptomov, poslabšanj, komorbidnosti in upoštevanja fenotipov. V zdravljenju imajo osnovno mesto dolgo delujoči bronhodilatatorji pa tudi drugi ukrepi, predvsem rehabilitacija. Pristop pri zdravljenju je individualen, potreben je pouk o zdravljenju, izbira za bolnika najboljše učinkovine in tudi najprimernejšega vdihovalnika.

## ABSTRACT

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; disease staging; new treatment approach.

Management of chronic obstructive pulmonary disease has changed over the last few years. The new approach is focused on the patient. Chronic obstructive pulmonary disease is treated with pharmacologic therapies and non-pharmacologic measures. Treatment approach is based on staging chronic obstructive pulmonary disease according to its severity, which is determined not only with lung function measurements, but also with considering patients' clinical symptoms, exacerbations, comorbidities and phenotypes. Long acting bronchodilators are used as basic therapy and among other measures physical rehabilitation is the most important. Treatment approach is individualized, focused on patients' education and their needs.


[1] Prim. Saša Letonja, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Jesenice, Cesta Maršala Tita 78, 4270 Jesenice; sasa.letonja@zd-jesenice.si

## UVOD

Medicina je v zadnjih letih naredila zelo velik korak naprej v načinu diagnostike, zdravljenja pa tudi preventive kroničnih bolezni. Kljub temu kronične bolezni še vedno predstavljajo veliko finančno in družbeno breme. Število bolnikov s kroničnimi boleznimi se v zadnjih letih povečuje zaradi boljše, učinkovitejše diagnostike in zdravljenja teh bolezni prav tako pa tudi na račun staranja prebivalstva. Med številnimi kroničnimi boleznimi ima kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) posebno mesto, saj je bila vrsto let na robu zanimanja, predvsem zaradi slabe ozaveščenosti prebivalcev, odklonilnega odnosa bolnikov in deloma nihilističnega odnosa zdravnikov *(1)*. Stanje se je v zadnjih desetih letih precej spremenilo, deloma zaradi interesa farmacevtske industrije, še bolj pa zaradi povečevanja finančnega bremena, ki ga te bolezni predstavljajo za zdravstveni sistem. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je KOPB četrti vodilni vzrok smrtnosti, ob tem pa je ena redkih kroničnih bolezni, ki vrha pojavljanja še ni dosegla, pojavnost same bolezni pa še vedno raste *(2)*.

## CILJI ZDRAVLJENJA STABILNE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

Po zadnjih smernicah GOLD sta glavna cilja zdravljenja zmanjšati simptome bolezni in zmanjšati ogroženost *(3)*. Trudimo se predvsem odpraviti simptome, izboljšati prenašanje telesnega napora in izboljšati zdravstveno stanje. Ob poskusu zmanjševanja ogroženosti predvsem preprečimo napredovanje bolezni, preprečujemo poslabšanja s tem pa tudi znižamo umrljivost. Po zadnjih smernicah GOLD teže in stopnje bolezni ne ocenjujemo glede na upad spirometrije, ampak ob upadu vrednosti v spirometriji upoštevamo tudi simptome in poslabšanja bolezni *(1)*. Tako sedaj razdelimo bolezen na stopnje od A do D, pri čemer pljučna funkcija ni edini kriterij, ampak lahko v težjo obliko bolezni privedejo ob le minimalno znižani pljučni funkciji tudi številna poslabšanja v zadnjem letu. Za uvrstitev pa je prav tako zelo pomembno, ali je bolnik simptomatski ali ne. Ta klasifikacija torej bolnika postavlja vse bolj v središče dogajanja, pri izbiri terapije pa je potrebno upoštevati vse tri parametre.

Ker je kronična obstruktivna pljučna bolezen kompleksna bolezen s pljučnimi in zunajpljučnimi manifestacijami, ki lahko prispevajo k teži same bolezni, je pomembno, da znotraj same bolezni definiramo tudi podskupine bolnikov, ki imajo podobne karakteristike in si tudi zaslužijo enako terapijo *(4)*. Te podskupine največkrat imenujemo klinični fenotipi; te podtipe so najprej definirali v sami raziskavi ECLIPSE, kasneje pa so jih uvrstile v svoje smernice tako španske kot tudi češke smernice zdravljenja KOPB *(5–8)*. Ker ima glavnina bolnikov prisotno vsaj eno ali več drugih kroničnih bolezni, ki negativno vplivajo na potek KOPB, je potrebno pri pristopu k zdravljenju upoštevati tudi komorbidnost in seveda sobolezni tudi zdraviti.

## KOMORBIDNOST PRI BOLNIKIH S KRONIČNO OBSTRUKTIVNO PLJUČNO BOLEZNIJO

Najpogostejše dodatne kronične bolezni pri bolnikih s KOPB so srčno-žilne bolezni, osteoporoza in depresija, misliti pa moramo tudi na sladkorno bolezen, dislipidemije, anemijo ter oslabelost skeletne muskulature. Optimalno zdravljenje se začne z diagnostiko komorbidnosti, kar je dostikrat lažje v teoriji kot v praksi. Najbolje je, da uporabljamo standardizirane in dobro razdelane potke oz. vprašalnike, ob tem pa mora biti pristop zdravljenja pri bolniku s KOPB ves čas multidisciplinaren. Če bomo namreč zdravili dodatne kronične bolezni, bomo tudi bistveno izboljšali izhod zdravljenja same KOPB *(6)*.

## FENOTIPI KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

Španska in češka klasifikacija upoštevata različne podtipe bolezni, ki jih Čehi razdelijo na šest podskupin, in sicer: bronhitični tip, pogostejši eksacerbator, emfizematozni tip, »*overlap*« sindrom, KOPB z oslabljenostjo muskulature in shujšanostjo ter KOPB z bronhiektazijami *(7)*. Bolj logičen se zdi španski pristop, ki razdeli bolnike na štiri podskupine, in sicer na *(8)*:

- redkejše eksacerbatorje z emfizemom ali kroničnim bronhitisom,
- »*overlap*« sindrom,
- eksacerbatorje z emfizemom in
- eksacerbatorje s kroničnim bronhitisom.

Tip eksacerbatorjev je definiran kot pacienti s KOPB, ki so imeli v zadnjem letu dve ali več zmernih oz. težjih poslabšanj bolezni in ki so potrebovali zdravljenje s sistemskimi kortikoidi ali/in antibiotiki.

Kriteriji za »*overlap*« sindrom so v teh smernicah postavljeni kot zelo pozitiven bronhodilatatorni test (dvig forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV1) za več kot 15 % ali 400 ml, eozinofilija v sputumu, anamneza astme v preteklosti, anamneza atopije in pa višje vrednosti celokupnih IgE).

## ZDRAVLJENJE STABILNE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE BOLEZNI – PRISTOP PRI ZDRAVLJENJU

Bolezen zdravimo s farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi. Pri nefarmakoloških ukrepih je še vedno prvi ukrep prenehanje kajenja, zdravljenje z dodatnim kisikom, pomembna pa je tudi respiratorna rehabilitacija.

Rehabilitacija je proces celostne multidisciplinarne obravnave bolnikov, ki izboljša kakovost življenja, zmanjša bolnikove težave, izboljša telesno zmogljivost, lahko tudi zmanjša uporabo zdravil in zmanjša število obiskov pri zdravniku. Rehabilitacija je namenjena praktično vsem bolnikom s KOPB od začetnih oblik do močno napredovale bolezni in je praktično brez kontraindikacij, edina kontraindikacija je dejansko nesposobnost sodelovanja v procesih. Rehabilitacijo izvajamo v hospitalnih centrih, prav tako pa jo bo potrebno izvajati tudi na terenu. Ob tem je tudi pomembno odstranjevanje faktorjev tveganja, kot so strupeni plini v okolju, saj zmanjšanje izpostavljenosti le-tem upočasni napredovanje KOPB.

Ob intenzivni fizioterapiji in izboljšanju tolerance za napor je potrebno upoštevati tudi komorbidnost, bolniku pa nuditi prehransko podporo in psihološko pomoč.

## FARMAKOLOŠKI UKREPI

Farmakološko terapijo uporabimo za zmanjšanje simptomov bolezni, ob tem zmanjšano tudi pogostnost in težo poslabšanj, predvsem pa izboljšamo zdravstveno stanje in fizično zmogljivost bolnika. Dolgo delujoči bronhodilatatorji imajo osrednje mesto v zdravljenju KOPB in jih uporabljamo praktično pri vseh stopnjah in pri vseh fenotipih bolezni *(2, 6, 8)*. Dolgo delujoči bronhodilatatorji znižajo stopnjo poslabšanj in hospitalizacij ter izboljšajo učinkovitost pljučne rehabilitacije. Bronhodilatatorje različnih prejemališč (agonisti $\beta_2$-receptorjev, antiholinergiki, inhibitorji fosfodiesteraze tipa 4, teofilin) lahko med seboj kombiniramo, kar še izboljša učinkovitost in zniža nevarnost stranskih učinkov zdravljenja. Inhalacijske kortikosteroide v terapiji dodajamo v stopnjah C in D pa tudi pri bolnikih z »*overlap*« sindromom, saj dokazano izboljšajo simptome, pljučno funkcijo in kvaliteto življenja.

Pristop k zdravljenju mora biti individualen *(4, 6, 9)*. Ob sami učinkovini, inhalacijskem bronhodilatatorju ali kortikosteroidu je pomemben tudi način inhalacij oz. naprava, s katero bolnik vdihne prah, suspenzijo ali plin, ta pa pride v večja in manjša dihalna pota. Tukaj je najpomembnejši dober pouk

bolnika in opazovanje načina jemanja terapije. Skupno z bolnikom je potrebno določiti zanj najboljšo obliko zdravila in najboljše naprave. Le ob takem načinu izbire terapije bomo dosegli maksimalno bolnikovo sodelovanje, seveda pa ob načinu inhaliranja zdravila na to vpliva tudi pogostnost uporabe zdravila. Večkrat ko mora bolnik vdihniti zdravilo, manjša je verjetnost, da bo zdravilo tudi redno in natančno jemal.

## POUK O TERAPIJI IN NADZOR NAD ZDRAVLJENJEM

Izvajanje vseh ukrepov, torej medikamentoznega in nemedikamentoznega zdravljenja, je potrebno redno nadzorovati, ponavljati pouk načina farmakološke terapije in beležiti napredek pri toleranci za napor. Bolniki, ki so redno fizično aktivni in ob tem uporabljajo redno bronhodilatatorno terapijo, so namreč v bistveno boljšem psihofizičnem stanju in imajo manj težkih poslabšanj KOPB, ki vplivajo na naravni potek bolezni. Bolnika lahko dodatno motiviramo s ponavljanji šestminutnih testov hoje, saj lahko na ta način objektivizira svoj napredek. Če je bolnik aktiven in izvaja rehabilitacijske programe, se vsekakor hitreje odločimo za kombinacijo dveh bronhodilatatorjev ob zadihanosti ob naporu.

## ZAKLJUČEK

KOPB je vse pogostejša kronična bolezen z visoko smrtnostjo. Ob diagnostiki bolnikov s KOPB je potrebno uvrstiti bolnike v skupine po GOLD (od A do D), ob tem pa upoštevati fenotipe oziroma podskupine. Poleg tega je potrebno upoštevati tudi komorbidnosti. Sedanji način gledanja na KOPB postavlja v prvi plan bolnika. Ko smo ga ustrezno razvrstili, se odločimo za način zdravljenja, ki mora vsekakor vsebovati farmarkološke in nefarmakološke ukrepe. V farmakološkem zdravljenju imajo dolgo delujoči bronhodilatatorji osrednje mesto, seveda pa glede na fenotip in stopnjo dodajamo še inhalacijske kortikosteroide, metilksantine in inhibitorje fosfodiesteraze tipa 4.

V individualnem načinu zdravljenja je vsekakor potrebno bolnika za zdravljenje zainteresirati, mu najti ob učinkovini tudi najbolj optimalno pripravo oz. vdihovalnik, s katero bo inhaliral zdravila, saj bodo le bolnikovo sodelovanje, pravilen način inhalacije in kombinacija z ostalimi ukrepi rodili uspeh. Bolnike je potrebno stalno nadzorovati predvsem pa preverjati način uporabe inhalatorjev.

## LITERATURA


1. Agusti AG. COPD a multicomponent disease: implications for management. Respir Med. 2005; 99 (6): 670–82.
2. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO Report 2012. Ženeva: WHO; 2012 [citirano 3. 2. 2015]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Stragety for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda (MD): National Institute of Health; 2011.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182 (5): 598–604.
5. Vestbo J, Anderson W, Coxson Ho, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). Eur Respir J. 2008; 31 (4): 869–73.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 347–65.
7. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157 (2): 189–201.
8. Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) Prim Care Respir J. 2013; 22 (1): 117–21.
9. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. Prim Care Respir J. 2012; 21 (3): 329–36.

Tomaž Lunder[1]

# Celostna obravnava bolnikov z luskavico

## *Comprehensive Management of Psoriasis Patients*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: luskavica, zdravljenje, sočasne bolezni

Luskavica ali psoriaza je med najpogostejšimi kožnimi boleznimi, katere incidenco v zahodnih industrializiranih državah ocenjujejo na 2 % prebivalstva. Za način zdravljenja se odločamo glede na obliko in razširjenost bolezni. Ta lahko zajema lokalno zdravljenje, fototerapijo in sistemsko zdravljenje. Ker je luskavica pogosto povezana tudi z drugimi boleznimi, so poglavitni cilji kakovostne obravnave zagotavljanje dobre kakovosti življenja teh bolnikov in zgodnje, učinkovito obvladovanje sočasnih obolenj, še posebej psoriatičnega artritisa, metabolnega sindroma in kardiovaskularnih obolenj.

### ABSTRACT

KEY WORDS: psoriasis, treatment, comorbidities

Psoriasis is one of the most common skin diseases. Its incidence in Western industrialized countries is estimated at 2 % of the total population. The choice of treatment is made according to the form of disease and depending on its severity. Treatment modalities include topical treatment, phototherapy and systemic treatment. Since psoriasis is often linked with comorbidities, the most important goals of its management are therefore to provide a good quality of life to patients with psoriasis and to provide early and effective trement of comorbidities, especially of psoriatic arthritis, metabolic syndrome and cardiovascular disorders.


[1] Prof. dr. Tomaž Lunder, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

## UVOD

Luskavica ali psoriaza je pogosta kronična kožna bolezen, ki se pojavlja pri 1,5–2 % svetovnega prebivalstva *(1)*. V več kot 80 % primerov se srečamo z luskavico s plaki, za katero je značilno pojavljanje ostro omejenih rdečkastih in luščečih se vnetnih plošč (eritematoskvamoznih plakov), zlasti na izteznih straneh okončin. Žarišča lahko ostajajo stacionarna dalj časa ali pa se širijo na večje površine telesa. Med hujše oblike psoriaze sodijo eritrodermična psoriaza, pustulozna psoriaza in artropatska psoriaza. Pri slednji so prizadeti sklepi. Redkejše oblike so psoriasis guttata, intertriginozna psoriaza in inverzna psoriaza. Za vse oblike luskavice velja, da niso nalezljive. Pri nastanku bolezni imajo pomembno vlogo dedna nagnjenost in imunološke reakcije v koži, ki privedejo do nastanka bolezenskih sprememb.

## LUSKAVICA IN PRIDRUŽENE BOLEZNI

Danes se zavedamo, da luskavica predstavlja veliko psihično in fizično breme za bolnika ter zmanjšuje kakovost njegovega življenja. Stopnja vpliva je seveda odvisna od razširjenosti in oblike bolezni. Navajajo izrazito negativen vpliv te bolezni na delovno situacijo, saj so bolniki z luskavico težje zaposljivi, imajo povečano odsotnost z dela ipd. Ob tem je velika tudi njihova čustvena obremenjenost zaradi občutka sramu in stigmatizacije. Raziskave kažejo, da je vpliv na duševno stanje bolnikov z luskavico primerljiv tistemu, ki ga čutijo bolniki z miokardnim infraktom, kongestivnim srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo tipa 2 in rakom *(2)*. Ob tem bolniki navajajo simptome depresije, pogoste pa so tudi samomorilne misli. V eni od raziskav, ki je zajela 217 bolnikov z luskavico, je kar 9,7 % bolnikov navedlo, da si želijo umreti, 5,5 % pa je aktivno razmišljalo o samomoru *(3)*.

Nova spoznanja kažejo, da je luskavica velikorat povezana tudi z drugimi boleznimi. Njen sistemski vpliv se kaže v povečani sopojavnosti dveh skupin bolezni. Tistih, povezanih z vnetji, ki jih povzročajo motnje v delovanju imunskega sistema (npr. psoriatični artritis in Crohnova bolezen) in tistih, povezanih z nepravilnim delovanjem metabolizma (npr. metabolni sindrom ter srčno-žilne bolezni). Tako imajo bolniki z luskavico povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2, srčno-žilnih bolezni pa tudi limfomov in malignomov.

Čeprav sistemska narava luskavice pogosto ostane neprepoznana, so lahko prisotni vnetni procesi povezani z razvojem sočasnih obolenj, ki imajo pomemben vpliv na bolnikovo zdravje in kakovost življenja *(4)*. Relativno tveganje miokardnega infarkta in možganske kapi je pri bolnikih z luskavico večje v primerjavi s splošno populacijo. To še posebej velja za mlajše bolnike s hujšimi oblikami bolezni. Hude oblike luskavice lahko prispevajo tudi od tri do štiri leta krajši pričakovani življenjski dobi. Nedavni rezultati velikih študij kažejo, da je povečano srčno-žilno tveganje možno vsaj delno pripisati luskavici, neodvisno od prisotnosti sočasnih presnovnih obolenj. Posebej ogroženi so bolniki, ki že mladi razvijejo hude oblike luskavice *(5)*.

Medsebojni vpliv luskavice in srčno-žilnih bolezni je kompleksen *(4)*. Genetska predispozicija za nekatere presnovne bolezni in stanja, kot sta debelost in diabetes, se prekriva s predispozicijo za luskavico. Verjetna je tudi interakcija omenjenih stanj na funkcionalni ravni. Zdi se, da debelost in proinflamatorni mediatorji pri bolnikih z luskavico vplivajo na homeostazo adipocitov, kar lahko spodbuja nekatere aktivnosti imunskega sistema in prispeva k vzdrževanju vnetja pri luskavici. Pri tem obstaja podobnost z imunopatogenezo ateroskleroze. Moteni profil adipokinov in vnetje, ki je prisotno pri luskavici, povečujeta odpornost na inzulin, kar povzroča nadaljnjo disfunkcijo endotela žil, aterosklerozo in morebitne koronarne dogodke. Ni povsem jasno, v kolikšni meri je opisani profil posledica vpliva

luskavice in kolikšen je pri tem vpliv nenadzorovanih klasičnih dejavnikov tveganja za povečano pojavnost obolenj srca in ožilja.

Uspešno zdravljenje z metotreksatom znižuje pogostnost miokardnega infarkta pri bolnikih z luskavico. Znano je, da zaviralci dejavnika tumorske nekroze α (angl. *Tumor Necrosis Factor*, TNF-α) zmanjšajo odpornost na inzulin. Zdravljenje z zaviralci TNF-α ima pri bolnikih z luskavico še večji zaščitni učinek pred razvojem sladkorne bolezni ali nastankom sočasnih srčno-žilnih obolenj kot pri drugih bolnikih. Zadnji podatki nakazujejo, da je zelo pomembno zgodnje in ustrezno zdravljenje luskavice z zdravili, kot so zaviralci TNF-α. Tak pristop lahko bistveno izboljša izid zdravljenja luskavice in verjetno tudi prispeva k zaščiti pred nastankom sočasnih obolenj *(7, 8)*.

Pri bolnikih z luskavico smo posebej pozorni na morebitni sočasni psoriatični artritis. Podatki različnih epidemioloških raziskav se sicer razlikujejo, vendar večina teh raziskav kaže, da približno 20–30 % bolnikov z luskavico razvije psoriatični artritis. Luskavica na koži se običajno pojavi pred sklepno prizadetostjo, pri čemer je vmesni zamik do deset let. Pri 10 % bolnikov pa se najprej pojavi sklepna prizadetost. Med razširjenostjo luskavice na koži in aktivnostjo psoriatičnega artritisa ni korelacije, po drugi strani pa je med bolniki z bolj razširjenimi oblikami luskavice na koži psoriatični artritis pogostejši *(6)*. Nekatere klinične značilnosti luskavice so verjetno povezane z večjo verjetnostjo za pojav psoriatičnega artritisa, mednje štejemo prizadetost nohtov, lezije na skalpu in prizadetost perianalne oziroma interglutalne regije.

## SKLEP

Za kakovostno obravnavo bolnikov z luskavico je potrebno dobro sodelovanje specialistov družinske medicine, dermatovenerologov in revmatologov. Poglavitni cilji so zagotavljanje dobre kakovosti življenja bolnikov z luskavico ter zgodnje in učinkovito obvladovanje sočasnih obolenj, posebej psoriatičnega artritisa, metabolnega sindroma in kardiovaskularnih obolenj.

## LITERATURA

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol. 2007; 25 (6): 535–46.
2. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999; 41: 401–7.
3. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, et al. Suicidal ideation in psoriasis. Int J Dermatol. 1993; 32: 188–190.
4. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26 (Suppl 2): 3–11.
5. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006; 296: 1735–41.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol. 2005; 53 (4): 573.
7. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2012; 148: 1244–50.
8. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. J Intern Med. 2013; 273: 197–204.

Robert Marčun[1]

# Pljučna arterijska hipertenzija

## *Pulmonary Arterial Hypertension*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučna hipertenzija, diagnostika, terapija

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom ≥ 25 mmHg, izmerjenim z desnostransko srčno katetrizacijo v mirovanju. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu. Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Pri zdravljenju pljučne hipertenzije je prišlo v zadnjih letih do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto, ampak tudi preživetje bolnikov. Za zdravljenje kronične pljučne trombembolične hipertenzije je pomemben razvoj kirurških tehnik, ob odpovedi terapije pride v poštev tudi transplantacija pljuč.

## ABSTRACT

KEY WORDS: pulmonary hypertension, diagnostics, treatment

Pulmonary hypertension is defined as mean pulmonary arterial pressure equal to or greater than 25 mmHg measured via right heart catheterisation in a relaxed patient. An alteration in the right heart associated with pulmonary hypertension in diseased lungs is called cor pulmonale. The diagnosis of the disease is gradual and its causes are sought simultaneously. Echocardiogram is the main non-invasive investigation when pulmonary hypertension is highly suspected. A lot of progress has been made recently in the treatment of pulmonary hypertension; some types of pulmonary hypertension are treated with newer drugs that not only increase the quality of life of patients but also their survival. Surgical advancements remain important for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension while lung transplantation is the last resort when treatment fails.


[1] Dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; robert.marcun@klinika-golnik.si

## UVOD

Pljučna hipertenzija je stanje z zvišanim krvnim tlakom v pljučnem krvnem obtoku. Povzroča obremenitev desnega srca, kar vodi najprej v funkcionalne, nato pa še morfološke spremembe desnega srca. Klinično se kaže kot desnostransko srčno popuščanje. Kadar so spremembe desnega srca povezane s pljučno hipertenzijo v sklopu prizadetosti pljuč, govorimo o pljučnem srcu.

Zaradi raznovrstne etiologije in patogeneze pljučne hipertenzije bolnike s pljučno hipertenzijo obravnavajo različne medicinske specialnosti: pnevmologija, kardiologija, revmatologija, hematologija, infektologija, pediatrija in radiologija.

Nezdravljena pljučna hipertenzija je povezana s slabo prognozo. Do nedavnega je bilo zdravljenje samo podporno. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka v zdravljenju nekaterih oblik pljučne hipertenzije tako z zdravili kakor tudi operativno. Zaradi raznolikosti razlogov za nastanek pljučne hipertenzije je pred odločitvijo za uvedbo zdravljenja nujno potrebno opredeliti vzrok nastanka, pristop k obravnavi pa je običajno multidisciplinaren.

Ker se področje razumevanja etiopatogeneze, diagnostike in zdravljenja različnih oblik pljučne hipertenzije v zadnjih desetletjih hitro razvija, je potrebno stalno spremljati novosti tako glede obravnave kot zdravljenja. Soglasja o tem se sprejema na Svetovnem simpoziju o pljučni hipertenziji, ki poteka neodvisno od farmacevtskih podjetij pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije vsakih nekaj let. Četrti po vrsti je bil v Dana Pointu v Kaliforniji leta 2008, po katerem so bile 2009 izdane smernice, smernice obravnave pa so obnovili 2013 po 5. Simpoziju v Nici *(1,2)*.

## DEFINICIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija je opredeljena s srednjim pljučnim arterijskim tlakom ≥ 25 mmHg, izmerjenim z desnostransko srčno katetrizacijo v mirovanju. Če je pljučni zagozditveni kapilarni tlak izmerjen sočasno pod 15 mmHg, govorimo o prekapilarni ali pljučni arterijski hipertenziji, ki je posledica bolezni pljuč in/ali motene mehanike dihanja zaradi sprememb v prsnem košu in/ali motene regulacije dihanja in/ali trombembolije in/ali prizadetosti samega pljučnega žilja. Kadar je pljučni zagozditveni kapilarni tlak večji od 15 mmHg, govorimo o postkapilarni ali pljučni venski hipertenziji, ki je posledica bolezni levega srca *(1,2)*.

## ETIOPATOGENEZA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Etiopatogeneza pljučne hipertenzije je raznolika. Doslej je najbolj raziskana etiopatogeneza pljučne arterijske hipertenzije, povezane s sistemskimi boleznimi veziva, s perifernimi trombembolizmi in idiopatske ali družinske pljučne hipertenzije. Pri tej obliki pljučne hipertenzije igra najpomembnejšo vlogo endotelijska disfunkcija pljučnih žil, ki vodi do konstricije pljučnih žil, in situ tromboz in končno do remodelacije celotne žilne stene. Do endotelijske disfunkcije pride zaradi različnih razlogov, tako pridobljenih kakor tudi genetskih.

Sočasno potekajo procesi preprečevanja proliferacije in nastajnja in situ tromboz. Zaradi endotelijske disfunkcije se zniža nastajanje prostaciklina in endogenega dušikovega oksida ob istočasnem povečanem nastajanju endotelina-1. Vse to povzroča vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišic v pljučnih arteriolah. Okvari žilne stene se pridruži fibrinoidna nekroza in lokalne tromboze. Posledica je povečan upor v arterijskem pljučnem žilju. Ker je pljučno žilje pri zdravem človeku sistem z nizkimi tlaki, povečanje upora pomeni obremenitev desnega prekata pri iztisu. Posledica sta hipertrofija in dilatacija desnega srca, ki v napredovalem stanju privede do odpovedi, simptomov in znakov desnostranskega srčnega popuščanja, majhnega minutnega volumna srca in kronične hipoksemije,

sprva le ob naporu, kasneje pa tudi v mirovanju *(1)*.

## KLASIFIKACIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Pljučna hipertenzija se pojavlja pri različnih boleznih. Zadnja veljavna je klasifikacija iz Nice, ki nam omogoča lažje odločanje o obravnavi in zdravljenju bolnikov z različnimi oblikami pljučne hipertenzije.

## KLINIČNA SLIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Klinična slika pljučne hipertenzije je posledica majhnega minutnega volumna, obremenitve desnega prekata, ki lahko postane tudi ishemičen, kronične hipoksemije ter lokalnih težav zaradi raztezanja pljučnih arterij in pritiska razširjenih pljučnih arterij na okolne strukture. Vodilni simptom pljučne hipertenzije je, ne glede na njeno etiologijo, dispneja. Sprva se pojavlja samo ob naporih, kasneje pa že v mirovanju. Običajno se poveča leže (ortopneja) in kadar se bolniki sklonijo. Glede na stopnjo dispneje uvrstimo bolnike po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (angl. *New York Heart Association*, NYHA) v štiri funkcijske razrede, od česar je odvisna tudi odločitev o nadaljnjih diagnostičnih postopkih in

**Tabela 1.** Klinična klasifikacija pljučne hipertenzije *(2)*.

1. Pljučna arterijska hipertenzija
   1.1. idiopatska
   1.2. hereditarna
   1.3. zdravila in toksini
   1.4. povezana z:
      1.4.1. boleznimi veziva
      1.4.2. infekcijo s HIV
      1.4.3. portalno hipertenzijo
      1.4.4. prorojene srčne napake s shunti
      1.4.5. shistosomiaza

1' Pljučna venookluzivno bolezen in/ali pljučno kapilarna hemangiomatoza

1' Perzistentna pljučna arterijska hipertenzija novorojenčka

2. Pljučna hipertenzija zaradi prizadetosti levega srca
   2.1. sistolična disfunkcija
   2.2. diastolična disfunkcija
   2.3. bolezni zaklopk
   2.4. prirojene srčne napake z obstrukcijo ali kardiomiopatije

3. Pljučna hipertenzija zaradi pljučnih bolezni in/ali hipoksemije
   3.1. pri obstruktivnih boleznih pljuč
   3.2. pri boleznih pljučnega intersticija
   3.3. pri drugih pljučnih boleznih
   3.4. pri motnjah dihanja v spanju
   3.5. pri alveolni hipoventilaciji
   3.6. pri življenju v višavju
   3.7. pri motnjah v razvoju in rasti pljuč

4. Kronična trombembolična pljučna hipertenzija

5. Pljučna hipertenzija nepojasnjenega ali kombiniranega mehanizma
   5.1. hematološke bolezni
   5.2. sistemske bolezni
   5.3. metabolične motnje
   5.4. ostalo

zdravljenju. Pomembna je tudi hitrost nastanka dispneje. Pri akutni dispneji je vedno v igri možnost akutne pljučne embolije. Že od zgodnje faze bolezni naprej se pojavlja tudi utrujenost.

Z napredovanjem bolezni se pričnejo pojavljati bolečine v prsnem košu, podobne angini pektoris (posledica raztezanja pljučnih arterij in/ali ishemije preobremenjenga desnega prekata), simptomi in znaki desnostranskega srčnega popuščanja, med katerimi je najbolj očitno otekanje nog, ter sinkope in presinkope ob naporu zaradi premajhnega minutnega volumna srca. V napredovalem obdobju se lahko pojavijo tudi hemoptize in redko hripavost (Ortnerjev sindrom) zaradi pareze leve glasilke ob kompresiji levega povratnega laringealnega živca z razširjeno levo pulmonalno arterijo.

## DIAGNOSTIKA PLJUČNE HIPERTENZIJE

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno pa se išče vzrok nastanka. Ko na osnovi kliničnega pregleda postavimo sum na pljučno hipertenzijo, opravimo najprej osnovne preiskave, EKG, RTG prsnega koša v dveh projekcijah in pri bolnikih, ki jim stanje dopušča, spirometrijo z difuzijsko kapaciteto pljuč za CO. V EKG lahko najdemo p-pulmonale, znake obremenitve in hipertrofije desnega prekata, v napredovali fazi bolezni je pogosta atrijska fibrilacija. Na RTG prsnega koša v dveh projekcijah so lahko vidne široke centralne pljučne arterije, žilje proti periferiji je reducirano, povečana sta lahko desni atrij (izbočena desna kontura srca na PA projekciji) in desni ventrikel (povečana kontura srca zapolni restrosternalni prostor – vidno na stranski projekciji). Na RTG prsnega koša vidimo tudi morebitno osnovno pljučno bolezen (npr. intersticijske spremembe pljuč). V pljučni funkciji je že samo zaradi pljučne hipertenzije običajno znižana difuzijska kapaciteta pljuč za CO, pokaže pa tudi spremembe zaradi morebitne osnovne pljučne bolezni. Če je bolnik v respiracijski insuficienci, je nujna seveda tudi plinska analiza arterijske krvi.

Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Z ehokardiografijo ocenimo pljučno hipertenzijo, določimo funkcijo in morfologijo levega in desnega ventrikla ter spremljamo odziv na terapijo pri bolnikih s pljučno hipertenzijo.

Pogoj za dopplersko oceno sistolnega tlaka v pljučni arteriji je trikuspidalna insuficienca in ustrezna vidljivost. Pri sistolnem tlaku v pljučni arteriji nad 35 mmHg je prevalenca trikuspidalne insuficience 80 %, pri tlaku nad 50 mmHg pa v več kot 95 %. Pri bolnikih s KOPB pa je problem vidljivost, ki je le v 44 % zadovoljiva za ustrezne meritve. Ob ustrezni vidljivosti in signalu trikuspidalne insuficience Dopplersko izmerimo maksimalno hitrost trikuspidalne insuficience, iz katere potem z Bernulijevo enačbo izračunamo maksimalni gradient tlaka med desnim atrijem (DA) in desnim prekatom (DP). Tlak v desnem atriju lahko ocenimo klinično ali ultrazvočno in ga prištejemo maksimalnemu gradientu tlaka med DA in DP. Tlak, ki ga s tem dobimo, je sistolni tlak v pljučni arteriji (angl. *pulmonary artery systolic pressure*, PASP). Pogoj za to je prisotnost signala trikuspidalne insuficience in odsotnost pulmonalne stenoze.

S srčno katetrizacijo izmerimo srednji tlak v pljučni arteriji (angl. *pulmonary artery pressure*, PAP). Ultrazvočno ga lahko izračunamo s pomočjo formule: 0,65 × PASP + 2 mmHg.

Ocena morfologije in funkcije desnega prekata je otežena zaradi nenavadne stožčaste oblike, lege in trabekulacije. Pri oceni zato upoštevamo rezultate več ehokardiografskih presekov, kjer ocenimo velikost in obliko desnega prekata, debelino in gibanje proste stene, interventrikularnega septuma in trikuspidalnega obroča (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE).

Za natančnejšo opredelitev funkcije in morfologije desnega srca bo v prihodnosti verjetno metoda izbora magnetna resonanca srca in tridemenzionalna ehokardiografija.

Funkcionalno stanje bolnika ocenimo s šestminuntnim testom hoje (prehojena razdalja manj kot 200 m napoveduje slabo prognozo, nad 500 m pa dobro) in z določanjem serumske vrednosti možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP).

Pri neinvazivno dokazani pljučni hipertenzji, ki ni povezana z nobeno od drugih bolezni ali je večja, kot bi jo pričakovali glede na osnovno bolezen, vedno opravimo V/P scintigrafijo pljuč in/ali CT angiografijo pljučnih arterij za izključitev pljučnih trombembolizmov. Zaenkrat je pri akutni pljučni emboliji metoda izbora CT angiografija, pri kroničnih trombembolizmih pa V/P scintigrafija pljuč (s CT angiografijo pljučnih arterij se namreč lahko spregleda delno rekanalizirane pljučne arterije), prednost ima le pri bolnikih s pomembno pljučno boleznijo.

Za postavitev končne diagnoze pljučne hipertenzije in njeno dokončno opredelitev je potrebno invazivno merjenje tlakov v pljučnem obtoku z desnostransko katetrizacijo srca, ob sumu na levostransko prizadetost srca se sočasno opravi tudi levostranska katetrizacija srca. V primeru, da gre za pljučno arterijsko hipertenzijo, se opravi še test reverzibilnosti pljučne arterijske hipertenzije z vazodilatacijksim testom z dušikovim oksidom, redkeje z drugimi vazodilatatorji. Pozitiven vazoreaktivni test je opredeljen kot vsaj 10 mmHg padec srednjega pljučnega arterijskega tlaka, ki mora pasti vsaj do 40 mmHg ob nespremenjenem minutnem volumnu srca. Nekateri opredeljujejo pljučno vazodilatacijo kot vsaj 20 % padec pljučnega žilnega upora, saj zmanjšanje pljučnega arterijskega tlaka zaradi povečanja minutnega volumna srca ne pomeni zmanjšanja upora in s tem ne vazodilatacije pljučnega žilja *(3)*.

## ZDRAVLJENJE PLJUČNE HIPERTENZIJE

Še nedavno nazaj je bilo zdravljenje pljučne hipertenzije samo simptomatsko, prognoza pa slaba. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega napredka, saj imamo za nekatere oblike pljučne arterijske hipertenzije že možnost zdravljenja z novejšimi zdravili, ki izboljšajo ne samo kvaliteto, ampak

**Tabela 2.** Vloga ultrazvoka v diagnostiki pljučne hipertenzje in kroničnega pljučnega srca *(3)*. IVS – interventrikularni septum, TAPSE – angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TDI – tkivni Doppler (angl. *tissue Doppler imaging*), Sm – maksimalna sistolična hitrost anulusa trikuspidalne zaklopke.

- kvalitativna in kvantitativna ocena desnega prekata,
- ocena debeline proste stene desnega prekata,
- dimenzija desnega atrija,
- neinvazivna ocena centralnega venskega pritiska,
- ocena stopnje trikuspidalne insuficience in ocena sistoličnega tlaka v pljučni arteriji,
- izračun srednjega tlaka v pljučni arteriji,
- ocena tlakov v desnem srcu glede na signal pulmonalne insuficience,
- ocena sistolične funkcije desnega prekata:
  - gibanje IVS,
  - položaj IVS,
  - TAPSE,
  - McConnelov znak,
  - TDI: Sm in
- ocena morebitne prizadetosti levega srca.

tudi preživetje bolnikov. Še posebej je pomemben razvoj kirurških tehnik za zdravljenje kronične pljučne trombembolične hipertenzije. Ob odpovedi medikamentoznega zdravljenja je pri nekaterih oblikah pljučne hipertenzije zadnji izhod transplantacija pljuč.

## Simptomatsko zdravljenje in zdravljenje osnovne bolezni

Obsega splošne ukrepe in podporno zdravljenje ter zdravljenje osnovne bolezni. Bolniki ne smejo biti izpostavljeni dejavnikom, ki povečujejo pljučni arterijski tlak in/ali zmanjšujejo minutni volumen srca in/ali zmanjšujejo oksigenacijo. Prav tako ne smejo kaditi, bivati v višavju ali leteti v zračnih plovilih z nezadostnim zračnim tlakom. Nosečnost odsvetujemo. Zaradi večje možnosti in situ tromboz uvedemo antikoagulantno zdravljenje. Digoksin uporabimo ob nadprekatnih motnjah ritma, ob popuščanju pljučnega srca pa diuretik, vendar postopno in previdno zaradi nevarnosti padca minutnega volumna srca ob zmanjšanju polnitve srca. Hipoksemični bolniki pričnejo s trajnim zdravljenjem s kisikom na domu.

## Zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na tonus in remodelacijo pljučnih arterij

Nova zdravila, ki vplivajo na tonus in remodelacijo pljučnih arterij, delujejo na ravni preprečevanja posledic endotelijske disfunkcije pljučnih arterij, nadomeščajo zmanjšano endogeno nastajanje prostaciklina, zvišujejo raven NO ali zavrejo receptroej za endotelin-1. V prvi skupini so to naravni in sintetični prostaciklini, v drugi skupini so inhibitorji fosfodiesteraze 5, v tretji pa so inhibitorji endotelinskih receptorjev, pri nas je trenutno na voljo bosentan. Študije so pokazale, da ta zdravila izboljšajo telesno zmogljivost, NYHA razred, zmanjšajo pljučno hipertenzijo ob povečanju minutnega volumna srca, izboljšajo kvaliteto življenja in podaljšajo čas preživetja oziroma čas do transplantacije pljuč. Ugodne hemodinamske učinke pripisujejo ne samo vazodilataciji ampak tudi vplivu na remodeliranje arterijskega pljučnega žilja, saj delujejo tako antiproliferativno kot tudi antitrombotično.

Zdravila uporabljamo pri ozki skupini bolnikov z idiopatsko in družinsko pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) in pri bolnikih s PAH, pridruženo sistemskim boleznim veziva ter kroničnim pljučnim trombembolizmom, če ti niso operabilni. Način zdravljenja simptomatskih bolnikov iz skupin NYHA 2 do 4 usmerja vazoreaktivni test. Če je ta pozitiven (le pri 10 % bolnikov), pride v poštev poskus zdravljenja s kalcijevimi antagonisti in uvedba novih zdravil le, če kalcijevi antagonisti niso učinkoviti. Strategija zdravljenja za skupino NYHA 1 še ni izdelana. V fazi raziskav so še številna nova zdravila, ki delujejo na drugih oprijemališčih in obetajo, da bo v prihodnosti zdravljenje pljučne hipertenzije še bistveno drugačno; zato je potrebno stalno sledenje novosti.

## ZAKLJUČEK

Diagnoza pljučne hipertenzije se postavlja stopenjsko, sočasno pa se išče vzrok nastanka. Ehokardiografija je temeljna neinvazivna preiskava ob kliničnem sumu na pljučno hipertenzijo. Zdravila uporabljamo pri ozki skupini bolnikov NYHA 2 do 4, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in pri pljučni hipertenziji zaradi kroničnih pljučnih trombembolizmov, če ti niso operabilni.

## LITERATURA

1. Galie N, Simonneau G, et al. Proceeding of the 5th Word Symposium on Pulmonary Hypertension, JACC. 2013; 62 (25 Suppl D): D1-126.
2. Galie N, Hoeper MM, Torbicki A, et al. Gudelines for the diagnosis and tratement of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009; 30: 2493–537.
3. Ruxandra Jurcut R, Sorin Giusca S, La Gerche A, et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? Eur Heart J. 2010; 11: 81–96.

Mojca Matičič[1]

# Tvegano vedenje za spolno prenosljive okužbe med slovensko populacijo

## *Risky Behaviour for Acquiring Sexually Transmitted Infections in Slovene Population*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolno prenosljive okužbe, tvegano spolno vedenje, Slovenija, moški, ki imajo odnose z moškimi

Spolno prenosljive okužbe so razširjene po vsem svetu in predstavljajo veliko javnozdravstveno breme. Določeno spolno vedenje predstavlja tveganje za spolno prenosljive okužbe, vključno z virusom HIV. Okužbe pogosto potekajo brez bolezenskih znakov, kar otežuje njihovo pravočasno odkritje in omogoča tihi prenos povzročitelja, pri okuženem pa lahko pripelje celo do življenje ogrožajočih posledic. Temelj obvladovanja tovrstnih okužb je zavedanje o možnem tveganju, torej anamnestično prepoznavanje tveganega vedenja, ki nas usmeri k ustrezni diagnostiki ter zdravljenju oziroma še pravočasni uvedbi zaščite po izpostavljenosti (poekspozicijske profilakse). Prispevek prikazuje epidemiološke značilnosti spolno prenosljivih okužb v Sloveniji (še posebej stanje v skupinah z velikim tveganjem za okužbo), podrobneje razčleni tvegano vedenje za okužbo s spolno prenosljivimi mikrobi, prikazuje sodoben pristop k pridobivanju spolne anamneze v vsakodnevni klinični praksi in prinaša usmeritve za prihodnost, ki bi izboljšale obvladovanje teh bolezni v Sloveniji.

## ABSTRACT

KEY WORDS: sexually transmitted infections, risky sexual behaviour, Slovenia, men who have sex with men

Sexually transmitted infections are globally spread and represent a huge public health problem. Particular sexual behaviour represents a risk factor for acquiring sexually transmitted infections including HIV. Because these infections are commonly symptomless, it is difficult to promptly diagnose and treat them which can lead to further spread and possibly even to life-threatening consequences. The baseline for the management of such infections is the awareness of risky sexual behaviour, i.e. proper questions on sexual history posed by a doctor that can lead to a prompt diagnosis, treatment and, if necessary, post-exposure prophylaxis. In the present paper, epidemiological situation of sexually transmitted infections in Slovenia, in high risk groups in particular, is presented together with risk factors for acquiring sexually transmitted microbes. A practical approach for acquiring sexual epidemiological history in everyday clinical praxis is outlined along with baseline guidelines for improving the management of sexually transmitted infections in Slovenia.


[1] Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; mojca.maticic@kclj.si

## UVOD

Spolno prenosljive okužbe (SPO), ki se po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2001 pojavljajo v pandemični obliki, so ene najpogosteje zaznanih okužb v svetu. Leta 1990 je za t. i. ozdravljivimi SPO (sifilis, gonoreja, klamidijska okužba in trihomonoza) zbolelo nad 250 milijonov svetovnega prebivalstva, leta 2005 pa je letna pojavnost (incidenca) narasla na 448 milijonov v starosti 15–49 let *(1–4)*. Tovrstnim SPO se pridružujejo še virusne okužbe, kot so okužba s humanim virusom papiloma (angl. *human papillomavirus*, HPV), ki je najpogostejša SPO, virusom herpesa simpleksa (angl. *herpes simplex virus*, HSV) in spolno pridobljena okužba z virusom hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus*, HBV), s katerim je kronično okuženih še dodatnih 350 milijonov ljudi. Možna je tudi redko spolno prenosljiva okužba z virusom hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV) s 170 milijoni kronično okuženih. Če vsem naštetim pridružimo še okužbo z virusom HIV, s katerim je v svetu okuženih skoraj 35 milijonov ljudi in je v pomembnem soodnosu z epidemiologijo ostalih SPO, postane današnji »bazen« okuženih, ki so vir prenosa mikrobov s tveganim spolnim stikom, ogromen *(5–7)*.

V novem tisočletju pa tudi znotraj samih SPO beležimo številne spremembe tako zaradi razvoja specifičnih diagnostičnih in preventivnih metod (cepiva), pojava in naraščanja odpornosti spolno prenosljivih mikrobov na priporočene protimikrobne učinkovine kot tudi zaradi sprememb v načinu spolnega vedenja oz. tveganjih za prenos SPO in premikov v skupinah z velikim tveganjem za SPO. Po kriterijih SZO in Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Center for Disease Prevention and Control*, ECDC) je temelj sodobnega obvladovanja SPO zavedanje o problematiki in pravočasna prepoznava morebitnega tveganega spolnega vedenja. Ustrezna diagnostična obravnava, pravilno zdravljenje ter epidemiološki nadzor nad SPO se namreč brez temeljnega argumenta – tveganega spolnega vedenja, ne bodo izvajali *(8, 9)*. Za uspešno obvladovanje SPO, še posebej okužbe s HIV, v vsakodnevni klinični praksi in na nacionalnem nivoju je v posamezni državi ključnega pomena poznavanje spolnega vedenja splošnega prebivalstva in posebej izpostavljenih skupin, torej vedenjskih vzorcev, ki najpogosteje vodijo v SPO, ter poznavanje epidemioloških značilnosti teh bolezni.

## EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB V SLOVENIJI

Z nekaj izjemami gibanje SPO v Sloveniji v grobem ne odstopa od tistega v drugih evropskih državah. *(5)*. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje RS (NIJZ) je bilo leta 2013 prijavljenih 1.189 primerov SPO, po pogostosti: genitalne bradavice (n = 466), klamidijske okužbe (n = 248), nespecifični uretritis (n = 234), sifilis (n = 65; od tega 35 primerov zgodnjega sifilisa), genitalni herpes (n = 113) in gonoreja (n = 62) *(10)*. Leto poprej je bilo zabeleženih precej manj primerov genitalnih bradavic (n = 249), skoraj tretjino manj primerov gonoreje (n = 45) in za 56 % več primerov primarnega sifilisa (n = 63) *(11)*. Realnega podatka o bremenu tovrstnih SPO zagotovo nimamo, o čemer zgovorno priča podatek, da je bilo v obdobju od 2007 do 2010 epidemiološki službi prijavljenih le 35,8 % klamidijskih okužb, ki so bile prepoznane z ustreznimi mikrobiološkimi diagnostičnimi preiskavami na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani *(10)*. Slovenija se z oceno pogostosti (prevalence) oseb s prisotnim plaščnim antigenom virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B surface antigen*, HBsAg) pod 1 % uvršča med države z nizko pogostostjo okužbe s HBV.

V letu 2012 je bilo v Sloveniji 45 novo odkritih okužb s HIV (21,9/1.000.000 prebivalcev), glavnina primerov med moškimi,

ki imajo odnose z moškimi (angl. *men who have sex with men*, MSM) *(11)*. Ker je veliko okuženih s HIV diagnosticiranih relativno pozno, so podatki o prijavljenih novih diagnozah okužbe s HIV podcenjeni.

Vzrokov za podcenjeno breme SPO v Sloveniji je več in tičijo v nedoslednem prijavljanju SPO epidemiološki službi s strani različnih zdravnikov specialistov, predvsem pa v odsotnosti diagnostike SPO. Zaradi pogosto brezsimptomnega poteka se okuženi okužbe namreč ne zaveda, zato tudi ne išče ustrezne zdravniške pomoči. Aktivno iskanje okuženih, ki so brez simptomov, še posebej v skupinah z velikim tveganjem za okužbo (npr. MSM), nam tako lahko prikaže povsem drugačno podobo bremena SPO v Sloveniji.

## TVEGANO SPOLNO VEDENJE ZA PRENOS SPOLNO PRENOSLJIVIH MIKROBOV

Poznavanje spolnega vedenja prebivalstva je pomembno za razumevanje epidemioloških značilnosti SPO ter za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Tvegan spolni odnos za okužbo s SPO je vsak odnos, ki se ne zgodi med dvema zvestima in neokuženima partnerjema. Na stopnjo tveganja za prenos SPO vplivajo različni dejavniki: zgoden vstop v spolno življenje, nezaščiteni oralni, vaginalni in/ali analni spolni odnosi, veliko število in pogosto menjavanje spolnih partnerjev, spolni odnosi z osebo iz skupine z večjim tveganjem za SPO ali z osebo z znano okužbo. Tvegano spolno vedenje je pogostejše znotraj določenih skupin, kot so MSM, spolni delavci in delavke ter uživalci in uživalke nedovoljenih drog.

Posebno okoliščino predstavljajo potovanja, saj je znano, da je tveganje za SPO med potovanjem do trikrat večje kot v domačem okolju. Kar 5–51 % potnikov se namreč na kratkotrajnih potovanjih predaja priložnostnim spolnim odnosom, delež pa je še mnogo večji pri dalj časa trajajočih potovanjih *(12)*.

Raziskave so pokazale, da se stopnje tveganja za prenos različnih SPO med seboj razlikujejo *(3)*. Stopnja tveganja za prenos SPO pri enkratni izpostavitvi ob nezaščitenem heteroseksualnem spolnem stiku je za gonorejo ocenjena na 20–50 %, za sifilis do 60 % ter za HIV v povprečju pod 0,5 %, v populaciji MSM pa je kar 1–3 % *(13, 14)*. Prenos gonoreje in klamidijske okužbe je enako učinkovit tako pri heteroseksualnem spolnem stiku kot pri MSM in je ocenjen med 20 % in 90 % *(15)*. Na tveganje za prenos okužbe vpliva tudi način spolnega stika. Največ raziskav je na področju okužbe s HIV, kjer največje tveganje predstavlja analni receptivni odnos (Tabela 1) *(16)*.

Prisotnost genitalnih razjed lahko dramatično zveča tveganje za okužbo s HIV in najverjetneje tudi z drugimi SPO. Raziskave so potrdile, da pri HIV-negativnih osebah prisotnost katerekoli SPO zveča tveganje za

**Tabela 1.** Tveganje za okužbo z virusom HIV glede na način spolnega vedenja *(16)*.

| Način nezaščitenega spolnega stika | Tveganje za prenos okužbe pri enem spolnem stiku |
|---|---|
| Receptivni analni s HIV-pozitivno osebo | 0,1–7,5 % |
| Receptivni analni z osebo neznanega HIV-statusa | 0,06–0,49 % |
| Insertivni analni z osebo neznanega HIV-statusa | 0,02–0,19 % |
| Receptivni vaginalni | 0,05–0,15 % |
| Insertivni vaginalni | 0,03–5,6 % |
| Oralni | tveganje ni poznano; opisi posameznih primerov, predvsem pri izlivu sperme v usta |

okužbo s HIV tako zaradi močno zmanjšane oz. oslabljene mehanske (fizikalne) bariere na predhodno okuženem mestu spolnega stika kot tudi zaradi tamkajšnje zvečane gostote receptorskih celic, ki so močno aktivirane. HIV-pozitivne osebe s sočasno prisotno drugo SPO pa predstavljajo veliko tveganje za prenos HIV pri tveganem spolnem odnosu zaradi zvečane koncentracije HIV v lezijah in spolnih tekočinah. Zaradi zmanjšanega področnega in sistemskega imunskega odziva so okuženi s HIV v primerjavi s HIV-negativnimi dovzetnejši za pridobitev drugih SPO.

## SKUPINE Z VEČJIM TVEGANJEM ZA SPOLNO PRENOSLJIVE OKUŽBE V SLOVENIJI

Iz podatkov obsežne raziskave NIJZ iz leta 2000 o spolnem vedenju Slovencev, starih med 18 in 49 let, ki je zajela 849 moških in 903 ženske, lahko sklepamo, da je tvegano spolno vedenje Slovencev v povprečju relativno majhno *(17)*. Med rojenimi v letih 1975–1982 je le 17 % moških in 14 % žensk imelo prvi heteroseksualni spolni odnos pred starostjo 16 let. Med tistimi, ki so imeli prvi spolni odnos v obdobju 1995–1999, je kar 71 % moških in 64 % žensk uporabljalo kondom. O vzporednih partnerskih zvezah je poročalo 24 % moških in 8 % žensk; 3 % vprašanih moških je plačalo za spolni odnos, 1 % vključenih moških je imelo spolni odnos z moškim. Dosledno in občasno so kondom pogosteje uporabljali moški z več spolnimi partnerkami in neporočeni moški.

V skupinah z velikim tveganjem za SPO pa imamo v Sloveniji v zadnjih letih na voljo še največ podatkov za skupino MSM, ki je v Sloveniji najpogosteje okužena z virusom HIV. Ta skupina je zelo izpostavljena tudi ostalim SPO: porastu sifilisa (z nebolečo primarno lezijo večinoma v ustni votlini ali zadnjiku), porastu odpornih sevov *N. gonorrhoeae*, hitro napredujočemu spolno pridobljenemu hepatitisu C (prvi primer, prinešen iz tujine, smo že zabeležili) in okužbi s HPV, povezani rakom zadnjika in spolovila *(10, 11)*. Raziskave so pokazale, da se v Sloveniji MSM vedejo precej tvegano, saj jih le dobra polovica redno uporablja kondom, slaba petina pa sploh nikoli *(10)*. Leta 2011 je imelo od 342 HIV-pozitivnih, med katerimi je večina MSM (76 %), kar 30 % klinično sliko in/ali serološke označevalce sifilisa; pri polovici pa je bila diagnoza sifilisa ugotovljena hkrati z okužbo s HIV *(18)*. Leta 2012 je bilo polovico vseh prijavljenih primerov gonoreje pri MSM *(11)*. Aktivno iskanje gonoreje v tej skupini pa je v raziskavi, izvedeni istega leta na 306 brezsimptomnih MSM, razkrilo prisotnost *N. gonorrhoeae* kar pri 4,2 %, od tega pri 2,3 % v žrelu. V manjši skupini 67 MSM je bila brezsimptomna gonoreja prisotna v zadnjiku pri 9,2 % *(19)*. Najnovejša raziskava je razkrila, da ima kar 88/135 MSM, vključenih v raziskavo, v analnem kanalu prisoten virus HPV beta, značilno pogosteje tisti, ki so okuženi s HIV *(20)*.

V obdobju 1986–2013 je bilo v Sloveniji 639 diagnosticiranih primerov okužbe s HIV, od tega 553 (87 %) pri moških; kar 377/639 (59 %) je bilo MSM *(21)*. Sočasna aktivna okužba s HBV (pozitiven HBsAg) je bila prisotna pri 4 % (19/543), sočasna okužba s HCV (pozitiven anti-HCV) pa pri 8 % (44/579), od tega je bila pri 3 % prenesena spolno.

Za ostale skupine z zvečanim tveganjem za SPO žal večinoma nimamo tovrstnih podatkov, opravljeno pa je bilo nekaj raziskav, ki posredno nakazujejo na stanje okužb v določenih populacijah. V manjši raziskavi populacije oseb, ki so obiskale ambulanto za SPO, je bila seroprevalenca genitalnega herpesa 24,11 %, medtem ko je v splošni populaciji znašala le 8,6 % *(22)*. Pogostost *C. trachomatis* v teh ambulantah je bila med leti 1999 in 2003 pri heteroseksualnih moških 19,5 % (334/1714) in pri ženskah 10,7 % (96/892); najvišja je bila v starostni skupini 15–30 let *(23)*. Med mladimi vojaškimi rekruti celjske regije je bil

v letih 1999–2001 ugotovljen brezsimptomni klamidijski uretritis pri 2,6 % *(24)*.

V obsežni raziskavi o prisotnosti brezsimptomne klamidijske okužbe v splošni populaciji, stari od 18–49 let, ki jo je leta 2000 izvedel Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ RS), je bila odkrita visoka pogostost klamidijske okužbe moških in žensk, starih med 18–24 let (4,1 % v obeh skupinah), od tega v starosti 20–24 let kar 5,1 % za ženske in 4,6 % za moške *(25)*. V starosti 18–24 let je bila klamidijska okužba pogostejša pri tistih, ki so imeli prvi heteroseksualni spolni stik pred 16. letom starosti, v preteklem letu nezaščitene spolne odnose z vsaj enim heteroseksualnim spolnim partnerjem ali vsaj eno sočasno heteroseksualno razmerje. Statistično pogosteje pa se je klamidijska okužba pojavila pri tistih, ki so tekom življenja imeli vsaj pet heteroseksualnih spolnih partnerjev *(25)*. V nacionalni presečni raziskavi splošne populacije žensk na obisku pri ginekologu, starih med 20–64 let, je bilo leta 2010 ugotovljeno, da jih je bilo skoraj 60 % seropozitivnih na vsaj en visoko tvegan genotip HPV, 12 % pa je trenutno imelo prisoten virus v materničnem vratu *(10)*.

## ODKRIVANJE TVEGANEGA SPOLNEGA VEDENJA V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Zaradi številnih izjemnosti zavzemajo SPO v vsakodnevni klinični praksi posebno mesto in jih je tako potrebno tudi obravnavati *(5)*. Že zaradi samega načina prenosa predstavljajo veliko oviro pri njihovem odkrivanju številni socialni, antropološki, religiozni in drugi vzroki, SPO namreč še vedno nosijo pečat stigmatizacije: prenosljive so bodisi s heteroseksualnim ali z istospolnim stikom z okuženo osebo, prenašajo se lahko z okužene matere na novorojenčka, nekatere trajajo vse življenje, za nekatere ne poznamo zdravila, lahko so tudi smrtne. Nepoznavanje ali napačne in nasprotujoče si informacije o SPO lahko vodijo do strahu pred njihovim razkritjem, še posebej če gre za socialno ali geografsko majhna področja *(3)*. Pomembno oviro pri odkrivanju SPO predstavlja tudi dejstvo, da jih večina lahko poteka brezsimptomno in pacienta k zdravniku privedejo šele posledice nezdravljenih ali nepravilno zdravljenih SPO, ki so lahko kronične narave, lahko celo ogrozijo življenje zbolelega, okužba pa se lahko prenese na spolnega partnerja ali plod oz. novorojenca.

Ker vse SPO lahko potekajo brezsimptomno, je edini način za njihovo razkritje zavedanje o tveganem vedenju za okužbo in čim prejšnja ustrezna mikrobiološka diagnostika ter zdravljenje. Zato je epidemiološka oz. usmerjena spolna anamneza ključ do uspeha.

Še vedno pa žal živimo v času, ko pogovori o spolnosti niso brez zadreg, bolezni, ki jih s sabo prinašajo tovrstna tveganja, pa so žal še vedno močno stigmatizirane. Zato je potreben ustrezen prostor, kjer bo pogovor o tovrstnih tveganjih lahko stekel brez motečih dejavnikov, pacientu pa je potrebno zagotoviti molčečnost in si pridobiti njegovo zaupanje.

Pri sumu na tvegano spolno vedenje poizvemo o tem, kdaj je bil zadnji tvegan spolni odnos, kakšni so pacientovi načini spolne prakse, o številu spolnih partnerjev v zadnjih šestih mesecih, spolnih odnosih za denar, pripadnosti določeni skupini z velikim tveganjem za okužbo ipd., ter seveda o morebitnih zdravstvenih težavah. Ko si na podlagi pacientovih anamnestičnih podatkov izdelamo delovno diagnozo suma na SPO, razložimo diagnostične in terapevtske postopke ter pacienta napotimo k ustreznemu specialistu. Ker imamo v Sloveniji na voljo dobro dostopne, hitre in zanesljive mikrobiološke preiskave, je zdravljene SPO vzročno in ne sindromno, kar spodbuja k presejalnem testiranju na vse SPO. Že enkratno tvegano spolno vedenje namreč pomeni možnost za hkratno okužbo z različnimi spolno prenosljivimi mikrobi, ki lahko vrsto let poteka brezsimptomno *(3)*.

Diagnostično obravnavo pacientov s sumom na SPO v vsakodnevni klinični praksi

v Sloveniji izvajajo različni specialisti sekundarne ravni zdravstva: večinoma dermatovenerologi in infektologi, manj ginekologi, proktologi in urologi. Vsi specialisti za obravnavo SPO, razen izbranega ginekologa, so dostopni z napotnico izbranega osebnega zdravnika. Edina možnost brezplačnega anonimnega testiranja, torej brez napotnice, je presejalno testiranje na okužbo s HIV, HBV in HCV na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Aktivno odkrivanje brezsimptomnih SPO v populacijah z večjim ali velikim tveganjem za SPO je v Sloveniji dokaj skopo. Sorazmerno visoka pogostost klamidijske okužbe med brezsimptomnimi udeleženci raziskav, posebej v določeni starostni skupini, kaže, da je problem pri nas podcenjen in da bi se stroka morala opredeliti do presejalnega testiranja.

Še posebej problematična pa je obravnava SPO pri populaciji MSM, saj je tej populaciji za »analno zdravje« trenutno na voljo le zasebna ambulanta. V sistemu javnega zdravstva populacija MSM ni posebej opredeljena, čeprav ji je po navodilih Ameriškega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni po navodilih CDC priporočljivo ponuditi rutinsko testiranje na HIV, sifilis, gonorejo in klamidijsko okužbo (morebiti tudi HSV-2) vsaj enkrat letno *(26)*. V primeru tveganih odnosov z nepoznanimi, zelo številnimi partnerji ali s hkratnim uživanjem drog pa bi bilo tako testiranje potrebno vsaj dva- do trikrat letno. Ob tem bi bilo potrebno tudi izhodiščno testiranje na okužbo s HBV in virusom hepatitisa A (angl. *hepatitis A virus*, HAV) ter v primeru negativnega izvida rutinsko cepljenje proti enemu ali obema hepatitisoma *(26)*.

## UKREPANJE PO TVEGANEM SPOLNEM VEDENJU

Po tveganem spolnem vedenju ne priporočamo rutinskega predpisovanja zaščite po izpostavitvi (angl. *post-exposure prophylaxis after sexual exposure*, PEPSE), t. i. poekspozicijske profilakse, predvsem ne »jutranjega antibiotika«, tako zaradi možnosti prekomerne uporabe oz. zlorabe antibiotikov kot tudi zaradi lažnega občutka varnosti in možne zvečane izpostavljenosti SPO in tveganemu spolnemu vedenju, kar so opazili v nekaterih raziskavah *(27)*.

Rutinsko PEPSE priporočajo znotraj omejenega časa po tvegani izpostavitvi okužbam s HBV (do 14 dni), HIV (do 72 ur) in *T. pallidum* (do 3 mesece) ter tudi po morebitnem posilstvu, ko je ob kliničnem pregledu potrebna takojšnja uvedba kombinirane kemoprofilakse: ceftriakson 1 × 500 mg i. v. skupaj z metronidazolom 1 × 2 g p. o., azitromicin 1 × 2 g p. o., hiperimuni B gamaglobulini (angl. *hepatitis B immune globulin*, HBIG) in cepljenje proti hepatitisu B (pri še necepljenih) po shemi 0, 1–2, 4–6 mesecev, skupaj s štiritedensko protiretrovirusno kemoprofilakso *(28)*. Obstaja tudi možnost predekspozicijske profilakse pred tveganim spolnim odnosom s HIV-pozitivno osebo, ki v visokem odstotku zmanjša možnost prenosa okužbe s HIV, vendar je v vsakodnevni praksi njena uporaba še nedorečena.

## ZAKLJUČEK

Tvegano spolno vedenje lahko vodi do SPO, ki so pogosto brezsimptomne, zato je ustrezna spolna anamneza pri zgodnjem odkrivanju in ustreznem zdravljenju ali pa preprečevanju SPO neprecenljiva. Presejanje na najpogostejše SPO, vključno s testiranjem na HIV, je nujno potrebno po vsakem tveganem spolnem vedenju. Posebej pomembno je aktivno iskanje SPO v skupinah z velikim tveganjem za okužbo.

V Sloveniji je zato potrebno izboljšati dosegljivost pregleda in omogočiti neposredno dostopnost do diagnostične obravnave pri ustreznih specialistih na sekundarni ravni zdravstvenega varstva in to z možnostjo ambulantnega pregleda brez napotitve izbranega zdravnika. Pri Ministrstvu za zdravje RS je proces pridobitve take dostop-

nosti že v povojih. Moški, ki imajo odnose z moškimi, v sistemu javnega zdravstva potrebujejo ambulanto za »analno zdravje« oz. smernice za reden diagnostični nadzor nad SPO, močno pa bi bilo v tej skupini potrebno ojačiti preventivo oz. ozaveščanje o varnejši spolnosti. Diagnostični nadzor nad SPO oz. presejanje pri spolnih delavcih in delavkah je realno izvedljiv ob legalizaciji prostitucije in ne ob dekriminalizaciji, ki jo imamo v Sloveniji. V splošni populaciji bi bilo potrebno ojačiti ozaveščanje o zmanjševanju tveganega vedenja, o varni spolnosti in pravočasnem ukrepanju, predvsem med mladimi.

## LITERATURA


1. WHO. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: Overviews and estimates. Ženeva: World Health Organization; 2001.
2. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. Lancet. 1998; 351: 2–4.
3. Aral SO, Holmes KK. Epidemiology of sexual behaviour and sexual diseases. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., eds. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw Hill; 1990. p. 19–36.
4. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections–2008. Ženeva: World Health Organization; 2012.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010. Stockholm: ECDC; 2012.
6. Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, et al. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. J Viral Hepat. 2013; 20 (Suppl 2): 1–20.
7. United Nations Programme on HIV/aids. AIDS epidemic update, 2007. Ženeva: World Health Organization; 2007.
8. World Health Organization (WHO). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseriagonorrhoeae. Ženeva: WHO; 2012.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012.
10. Klavs I, Kustec T. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji: letno poročilo 2013. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014.
11. Klavs I, Kustec T, Kastelic Z. Spolno prenesene okužbe v Sloveniji: letno poročilo 2012. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2013.
12. Ryan ET, Wilson ME, Kain CK. Illness after international travel. N Engl J Med. 2002; 347: 505–16.
13. Hook EW, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., eds. Sexually transmitted diseases. New York: MCGraw-Hill; 1990. p. 181–93.
14. Thin RN. Syphilis in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., eds. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill; 1990. p. 221–62.
15. Stamm W, Holmes KK. Chlamydia trachomatis infection in adults. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., eds. Sexually transmitted diseases. New York: MCGraw-Hill; 1990. p. 181–93.
16. Lorenzen T. Post-Exposure Prophylaxis (PEP). In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV book 2011 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2011 [citirano 2015 Jan 31]. Dosegljivo na: www.hivbook.com
17. Klavs I, Rodrigues LC, Wellings K, et al. Sexual behavior and HIV/sexually transmitted infection risk behaviours in the general population of Slovenia, a low HIV prevalence country in central Europe. Sex Transm Infect. 2009; 85: 132–8.
18. Saje A, Tomažič J. Syphilis and HIV co-infection: excellent response to multiple doses of benzathine penicillin. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adrait. 2014; 23: 1–3.

19. Jeverica S, Unemo M, Mlakar B, et al. Prevalence of Neisseria gonorrhoeae infection in two distinct men-who-have-sex-with-men (MSM) populations in Slovenia, 2012. In: International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). Book of abstracts; 2013 Jul 12–14; Dunaj. STI&AIDS World Congress.
20. Mlakar B, Kocjan BJ, Hošnjak L, et al. Betapapillomaviruses in the anal canal of HIV positive and HIV negative men who have sex with men. J Clin Virol. 2014; 61: 237–41.
21. Seme K, Lunar MM, Tomažič J, et al. Low prevalence of hepatitis B and C infections among HIV-infected individuals in Slovenia: a nation-wide study, 1986–2009. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2009; 18: 153–6.
22. Rogelj-Butinar M, Potočnik M, Marin J. Prevalence of HSV antibodies in Slovene patients attending STD clinic. Acta Dermatovenerol APA. 2002; 11 (Suppl): 148–50.
23. Keše D, Matičič M, Potočnik M. Chlamydia trachomatis infections in heterosexuals attending sexually transmitted disease clinics in Slovenia. Clin Microbiol Infect. 2005; 11: 240–2.
24. Skaza A, Grsković B, Plestina S, et al. Prevalence of asymptomatic chlamydial urethritis in military recruits in the Celje region, Slovenia. Int J STD AIDS. 2003; 14: 765–9.
25. Klavs I, Rodrigues LC, Wellings K, et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population of Slovenia: serious gaps in control. Sex Transm Infect. 2004; 80: 121–3.
26. Radcliffe K. European STD Guidelines. Int J STD AIDS. 2001; 12 Suppl 3: 4–87.
27. Hawkes S, Hart GJ, Bletsoe E, et al. Risk behaviour and STD acquisition in genitourinary clinic attenders who have traveled. Genitourin Med. 1995; 71: 351–4.
28. Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travelers: A review. Travel Med Infect Dis. 2006; 4: 184–95.

Boštjan Mlakar[1]

# Anorektalne bolezni

## *Anorectal Diseases*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: anus, rektum, hemoroidi, fisura, kondilomi

Bolezni zadnjika in danke niso redke, a so še vedno tabu. Mnogim je s svojim zdravnikom nerodno govoriti o težavah, povezanih z anorektumom. Čas je, da zdravniki pričnejo promovirati analno zdravje in postanejo bolj domači v anorektalnem področju. V članku predstavljamo osnovno anorektalno anatomijo, anamnezo, simptome in znake najpogostejših anorektalnih bolezni ter postopke zdravljenja le-teh.

### ABSTRACT

KEY WORDS: anus, rectum, hemorrhoids, fissure, anal warts

Anorectal diseases are not uncommon but still considered a taboo. Many patients feel uncomfortable talking about their problems in the anorectal region and avoid seeking medical help. It is time that physicians start promoting anal health and become more familiar with anorectal region. In the article we present basic anorectal anatomy, history taking, symptoms and signs of the most common anorectal diseases as well as treatment procedures.


[1] Doc. dr. Boštjan Mlakar, dr. med., Zasebna klinika Zdrav splet, Lackova cesta 45, 2000 Maribor; bostjan.mlakar@zdravsvet.si

## UVOD

Žal ne drži splošno prepričanje, da so za vse težave anorektalne regije krivi hemoroidi in da jih bomo odpravili s svečkami ali mazili. V proktološki regiji se tako srečujemo z dermatološkimi, internističnimi, kirurškimi, venerološkimi, psihiatričnimi, ortopedskimi in funkcionalnimi problemi. Nobena od teh specialnosti pa temu področju telesa ne posveča veliko pozornosti. Področje proktologije je med študijem medicine in specializacijo slabo zastopano, zato ne preseneča dejstvo, da se mnogi zdravniki zaradi pomanjkanja znanja izogibajo anorektalnemu pregledu in imajo težave tako s pridobivanjem kot tudi z interpretacijo anamnestičnih podatkov. V članku bomo zato opozorili na posamezne posebnosti anorektalne anamneze in pregleda in spomnili na bistveno anatomsko ločnico, ki jo predstavlja zobata črta. Pri najpogostejših anorektalnih obolenjih bomo obravnavali tudi različne načine zdravljenja.

## ANATOMIJA ANOREKTUMA

Najpomembnejše ločnice anorektuma so analni rob, zobata črta in anorektalni obroč. Na analnem robu prehaja perianalna koža v kožo analnega kanala, ta pa se približno dva centimetra globoko končuje na zobati črti, ki je meja med prebavno cevjo (entodermom) in kožnim plaščem (ektodermom). Zobata črta predstavlja hkrati tudi mejo med somatskim in avtonomnim živčevjem, kar ima ključne klinične posledice. Vnetni zunanji hemoroidi ali fisura so boleči, ker so v področju somatskega oživčenja, povečani in krvaveči notranji hemoroidi ali polipi danke pa ne bolijo, ker je to področje oživčeno avtonomno. Zobčki zobate črte so tkivne odebelitve (papile), vmesne prostore pa predstavljajo žepki (kripte), v katere se praznijo analne žleze, pomembne za razvoj paraanalnih abscesov in fistul. V prehodni coni nad zobato črto dolžine 0,5–1,5 cm prehaja ploščati epitelij analnega kanala v visokoprizmatski epitelij rektalne sluznice. Anorektalni obroč leži 1,0–1,5 cm nad zobato črto.

## PROKTOLOŠKA ANAMNEZA

Številna obolenja anorektuma povzročajo zelo značilne simptome in znake, zato pogosto že anamneza zadošča za postavitev delovne diagnoze, ki jo z digitorektalnim pregledom le še potrdimo. Anorektum primarno služi kot organ za kontrolirano izločanje črevesnih izločkov, lahko pa ima tudi funkcijo spolnega organa.

Proktološka anamneza mora zajemati osnovne podatke o zdravstvenem stanju posameznika, predhodnih operativnih in diagnostičnih postopkih, družinsko anamnezo rakavih obolenj, okvirno ginekološko/urološko anamnezo, podatke o prehrambnih navadah, razvadah, morebitnih alergijah in jemanju zdravil. Z anamnezo moramo pridobiti podatke o simptomih in znakih, s pregledom pa jih potrditi ali ovreči.

## SPECIFIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI

### Krvavitev

Sodi med najpogostejše znake anorektalnih obolenj. Zanimajo nas predvsem:

- jakost krvavitve,
- barva krvi,
- pogostost in okoliščine, ob katerih se kri pojavi, in
- ostala opažanja (mešanje krvi z blatom, sled krvavitve na površini blata, kapljanje krvi v školjko, sled na spodnjem perilu ali na toaletnem papirju).

Na osnovi barve krvi lahko dobimo približno orientacijo izvora krvavitve. Vedeti moramo tudi, ali se krvavitev ponavlja redno ali le občasno ob močnem napenjanju ob odvajanju trdega, zasušenega blata.

### Anorektalna bolečina

Zanima nas, ali:

- se je bolečina pojavila akutno ali je kronična,

- je stalna ali le občasna,
- je povezana z odvajanjem blata, s stresnimi dogodki ali morda s položajem telesa itd.

Kadar je bolečina povezana z odvajanjem blata in včasih traja še več ur, je najverjetnejši vzrok analna fisura, ki je nastala ob odvajanju trdega zasušenega blata. Konstantna utripajoča bolečina, povezana z nenadno nastalo tipno zatrdlino ob vhodu v zadnjik, je praviloma tromboza zunanjega hemoroida. Fluktuacijska, pordela zatrdlina ob vhodu v zadnjik, ki jo spremlja močna bolečina, mrzlica in/ali povišana temperatura, je skoraj gotovo perianalni absces. Bolečino v danki lahko povzročajo tudi vnetje prostate, retrorektalni tumorji, anevrizma iliakalne arterije, ginekološka obolenja itd.

## Prolaps

Izpadlo (prolabirano) tkivo iz zadnjika je najpogosteje izpadla rektalna sluznica in notranji hemoroidi, redkeje izpad celotne debeline stene danke. Pri obravnavi proktološkega bolnika se ne smemo izogniti vprašanjem o morebitnem izpadanju črevesja, obsežnosti le-tega, spontani ali ročni repoziciji izpadlega tkiva, morebitnih spremljajočh krvavitvah, bolečinah in okoliščinah, ki so privedle do tega. Bolnika vprašamo tudi, ali pride do prolapsa ob vsakem odvajanju blata ali pa morda že ob kašljanju ali dvigovanju težjih bremen. Zavedati se moramo, da lahko prolabira tudi obsežen polip ali karcinom.

## Pruritus

Analni srbež je pogost spremljevalec različnih obolenj zadnjika in zadnjikovega kanala. Lahko je posledica različnih kožnih obolenj (psoriaza, glivična obolenja, alergijski dermatitis), spolno prenosljivih bolezni virus herpesa simpleksa, povzročajo pa ga lahko tudi črevesni paraziti, metabolne motnje itd.

## Izrastki zadnjika

Najpogostejši izrastki zadnjika so kožne gube, ki so pogosto ostanek nezdravljenih tromboziranih zunanjih hemoroidov. Gube motijo nego in čiščenje zadnjika, lahko pa se tudi vnamejo, otekajo, srbijo ali so le estetski problem.

## Otekline in izcedki zadnjika

Najpogostejši oteklini, ki povzročata bolečino v anorektalnem predelu, sta tromboza zunanjega hemoroida in perianalni absces. Sluzavo krvavi izcedki iz zadnjikovega kanala so lahko posledica adenoma, karcinoma rektuma ali proktitisa, zato zahtevajo takojšnjo proktološko ali gastroenterološko obravnavo.

## Tenezmi

Bolnik bo navajal občutek bolečega spazma sfinktra, nujo po odvajanju blata, nehoteno napenjanje ob izredno slabem praznjenju danke. Vzrok za težave je lahko karcinom danke ali močan proktitis.

## Sprememba ritma odvajanja

Ker je normalen ritem odvajanja zelo širok pojem, moramo raziskati spremembo ustaljenega ritma odvajanja glede na posameznika. Izključiti moramo karcinom ali vnetno črevesno obolenje. Spremembe ritma lahko povzročijo tudi zdravila in infekcijske bolezni črevesja.

## Zaprtje

Izvedeti moramo, ali zaprtje za bolnika pomeni neredno odvajanje ali le vsakodnevno odvajanje z mučnim napenjanjem ob izrivanju zasušenega blata.

## Inkontinenca

Poizvedeti moramo, ali:

- ima bolnik težave z zadrževanjem plinov in tekočega blata, trdo pa lahko zadrži,
- se pojavlja uhajanje brez vsakršnega občutka ali
- bolniku le zmanjka časa, da bi dosegel stranišče, itd.

## SPOLNO USMERJENA ANAMNEZA

Ker ima anorektum lahko tudi funkcijo spolnega organa, moramo pomisliti tudi na spolno prenosljive proktološke bolezni. Delež teh bolezni, predvsem kondilomov, intraanalnih displazij ter celo analnega karcinoma narašča, zato je pomembno, da je zdravnik usposobljen za pridobivanje spolne anamneze.

Pogovor se izvaja individualno, pri tem pa bolniku razložimo, da v sklopu preprečevanja spolno prenosljivih obolenj rutinsko vsem spolno aktivnim postavimo nekaj vprašanj in da je pogovor popolnoma zaupen. Vprašanja morajo biti zastavljena jasno in brez obsojanja. Ignoriranje dejstva, da je anorektum lahko tudi spolni organ, lahko vodi k napačni diagnozi, nepravilnemu zdravljenju in ima lahko tudi resne posledice za zdravje bolnika. Starost, videz, obnašanje in poročen status nas ne smejo zavesti, da opustimo istospolno usmerjeno anamnezo *(1)*.

## PREGLED ANOREKTALNE REGIJE

Pregled, ki ga lahko opravi vsak zdravnik, zajema ogledovanje zadnjika in okolice od trtice do zunanjega spolovila. Bolniku je praviloma neprijetno, zato je pomembno, da mu pojasnimo, kako bo pregled potekal in zakaj je potreben. Pregled praviloma izvedemo tako, da preiskovanec leži na levem boku s pokrčenimi nogami.

### Inspekcija

Najprej moramo oceniti, ali je koža razdražena in toliko spremenjena, da lahko govorimo o dermatitisu. Pozorni smo na morebitne izrastke (kondilome, herpetične izpuščaje itd.), odvečno kožo v obliki kožnih gub, trombozo zunanjega hemoroida, izpadle notranje hemoroidalne vozliče in morebitne fistulne odprtine.

### Palpacija

Koža zadnjika je izredno občutljiva, zato dotiku praviloma sledi refleksno krčenje anorektalnega mišičja, ki želi preprečiti vdor od zunaj. Najprej pretipamo okolico zadnjika, da ne spregledamo morebitnih zatrdlin, npr. abscesov, in da se bolnik nekoliko sprosti.

Analno fisuro lahko pričakujemo, če nam je bolnik med pogovorom tožil o bolečini, ki jo povzroča iztrebljanje in traja nato še več ur. Ob hudem krču mišice pregleda zaradi bolečin ne moremo v celoti opraviti, temveč se omejimo le na razpiranje vhoda v zadnjik. Pred razpoko je pogosto kožna guba (stražar). Ko poskušamo razmakniti robove zadnjika, se nam običajno pokaže spodnji rob razpoke, pri kronični obliki pa v notranjosti v predelu zobate črte zatipamo še tretji sestavni del razpoke, to je tršo, običajno za grah veliko papilo.

Zelo boleč je tudi anorektalni absces. Povrhnjega bomo zatipali zlahka, globljega, ki je prebil mišičje, pa mnogo težje. Preiskava je boleča, bolnik nam bo povedal, da ima že nekaj dni stalne bolečine s pridruženo vročino ali mrzlico, tipali pa ne bomo ničesar. Takrat se je potrebno odločiti za pregled v anesteziji, ki nam bo omogočil diagnostiko in terapevtski poseg.

Del danke nad anorektalnim obročem bi moral biti prazen, zato blato v večjih količinah predstavlja bolezenski izvid. Zdrava danka je namreč le signalni prostor in ne skladišče za blato. Kadar bolnik ob polni danki ne čuti potrebe po praznjenju, govorimo o rektalni disheziji, najpogostejši obliki zaprtja.

Z rektalnim pregledom pa ne moremo ugotoviti izvora krvavitev. Namen rektalnega pregleda pri krvavečem ni, da bi ugotovili stanje hemoroidov, ampak da otipamo morebitni adenom ali karcinom. Kadar je digitorektalni pregled negativen, ne odkrijemo vzroka krvavitve in so zato potrebne nadaljnje diagnostične preiskave (proktoskopija, koloskopija).

## NAJPOGOSTEJŠE ANOREKTALNE BOLEZNI

### Hemoroidalna bolezen

Hemoroidalni pletež ven in arterij je normalna anatomska struktura. Notranji hemo-

roidalni pletež leži proksimalno od zobate črte in je pokrit s sluznico, zunanjega pa prekriva koža in se nahaja distalno od zobate črte. O hemoroidalni bolezni govorimo v primeru povečanih hemoroidalnih vozlov, njihovem vnetju, krvavitvi in/ali prolapsu. Pomembno vlogo pri nastanku hemoroidalne bolezni imajo neurejena prebava, kronično zaprtje z dolgotrajnimi poskusi odvajanja in prirojena slabost vezivnega tkiva, ki notranje hemoroide pripenja na notranji sfinkter. Težave se poslabšajo s starostjo, nosečnostjo, dolgotrajnim kašljem in diarejo. Alkohol in močno začinjena hrana prav tako poslabšata simptomatiko. Spola sta prizadeta enako, incidenca v odrasli populaciji je približno 70 % *(2)*.

Hemoroidalno bolezen razdelimo na zunanjo in notranjo. Zunanja se pogosteje pojavlja pri ženskah med nosečnostjo in po porodu. Kaže se s trombozo, ki lahko ulcerira in krvavi.

Simptomatske zunanje hemoroide lahko razdelimo v akutno trombozirane (nenadno nastala, boleča, modrikasta, običajno za češnjo velika zatrdlina ob vhodu v zadnjik) in kronične kožne gube, ki so praviloma ostanek nezdravljenih tromboziranih zunanjih hemoroidov.

Za boljšo razvrstitev notranjih simptomatskih hemoroidov uporabljamo Goligherjev sistem klasifikacije, ki jih razdeli v štiri stopnje. V prvi stopnji hemoroidi krvavijo in ne prolabirajo (so neboleči), v drugi pa krvavitev spremlja tudi prolaps, ki mu sledi spontano vračanje hemoroidov v zadnjikov kanal. V tretji stopnji je hemoroide potrebno po odvajanju potisniti nazaj v zadnjikov kanal, medtem ko so v četrti stalno prolabirani. Tako notranji kot zunanji hemoroidi so praviloma trije (desni sprednji, desni zadnji in levi).

Bolnik navaja krvavitev oziroma svetlo kri na toaletnem papirju ali v školjki, občutek nepopolne izpraznitve po odvajanju in izpadanje črevesja ob odvajanju. Takšna anamneza nam ne pomaga pri dokončni diagnozi hemoroidov, saj imajo lahko enako klinično sliko tudi druge bolezni, kot so polipi in drugi tumorji v danki ter proktitis.

Ker zgolj z anamnezo ne moremo potrditi diagnoze, naredimo tudi klinični pregled, ki vsebuje inspekcijo, palpacijo in proktoskopijo, pri nejasnih kliničnih znakih in starejših od 50 let pa tudi koloskopijo. V primeru prisotnosti tumorjev črevesja v družinski anamnezi naredimo koloskopijo tudi pri mlajših od 40 let.

Ko diagnostično potrdimo hemoroidalno bolezen, predstavimo bolniku možne metode zdravljenja. Pri tem se odločamo predvsem med manj invazivnim postopnim zdravljenjem, ki morda ne bo popolnoma uspešno, in radikalno terapijo z daljšim okrevanjem in možnimi postoperativnimi bolečinami in zapleti. Pri akutni trombozi zunanjih hemoroidov je najbolj učinkovita kirurška odstranitev strdka.

Simptomatske notranje hemoroide zdravimo glede na stopnjo obolenja. Prvo stopnjo zdravimo s spreminjanjem prebave z ustrezno prehrano, za krajši čas priporočamo tudi mazilo, za zaustavitev krvavitve in vnetja pa predpišemo mikronizirane flavonoide (Detralex). Pri drugi stopnji običajno prej opisane ukrepe kombiniramo s podvezovanjem notranjih hemoroidalnih vozlov z elastično ligaturo, s katero prekinemo pretok krvi in tako praviloma neboleče odstranimo vozlič. Pri tretji stopnji poleg ligature razmišljamo o operativnem zdravljenju. Na voljo imamo operacijo s krožnim mehaničnim spenjalnikom ali podvezovanje hemoroidalnih arterij z ultrazvočno analno doplersko sondo. Pri četrti stopnji hemoroidov trajno izpadle vozle zdravimo s klasično kirurgijo. Lahko se odločimo tudi za kombinacijo različnih metod. Zdravljenje prilagodimo glede na želje bolnika, pridružena obolenja zadnjika in druga sistemska obolenja.

## Analna razpoka – fisura

Razpoka kože zadnjikovega kanala po navadi nastane v dorzalnem delu in je najpogostejši

vzrok za krvavitev z močno bolečino ob odvajanju. Običajno koža poči med iztrebljanjem zaradi trdega blata. Bolečina pogosto vodi v krč mišice zapiralke, kar poslabša prekrvavitev, stalno draženje ranjene kože analnega kanala s črevesno vsebino pa dodatno ovira celjenje. Razlika med akutno in kronično fisuro je v tem, da pri akutni koža poči pod zobato črto in se tako nastala poškodba hitro zapre, medtem ko se pri kronični pred razpoko oblikuje stražar, v notranjosti pa oteče analna papila v višini zobate črte. Robovi fisure so zadebeljeni, v njenem dnu pa pogosto vidimo mišične vitre notranjega sfinktra. Pojavljajo se sveže krvavitve na blatu ali papirju, prisotna pa je tudi huda bolečina, ki lahko traja ure po odvajanju. Iz globoke kronične fisure se lahko kasneje razvije tudi fistula.

Analno razpoko zdravimo tako, da težimo k rednemu odvajanju mehkega blata, ki manj pritiska na rano. Zadnjikov kanal je potrebno pred odvajanjem v notranjosti namazati z olivnim oljem ali nitroglicerinskim mazilom, ki s kemično sprostitvijo notranjega sfinktra še dodatno olajša odvajanje blata. Razpoka se mora z robov zarasti v zrelo brazgotino, ki ne bo razpokala pri nadaljnjem odvajanju. Masažo lahko nekaj mesecev izvajamo tudi z analnimi čepi, vendar se zaradi bolečine pogosto odločimo za sproščanje mišice z injekcijo botulin toksina v notranji sfinkter. Če se kljub konzervativnemu zdravljenju fisura ne zaceli, je potrebna operacija.

## Anogenitalne bradavice – kondilomi

Kondilomi se pojavljajo v celotni anogenitalni regiji, tudi znotraj analnega kanala, kjer jih lahko dokažemo le s proktoskopijo. So gladkejši in mehkejši v primerjavi z bradavicami na ostalih delih telesa. V tej regiji najdemo približno 30 vrst človeškega virusa papiloma (angl. *human papillomavirus*, HPV) *(3)*. Okužba je praviloma posledica spolnega odnosa, redkeje je prenos možen z brisačo, spolnimi pripomočki, med porodom ali prek obleke.

Ob pojavljanju kondilomov v analni regiji je obvezen pregled analnega kanala, pri ženskah pa tudi cerviksa in vagine. Bolnike testiramo za HIV, saj se pri zmanjšani imunosti kondilomi pojavljajo pogosteje kot po navadi. Pomisliti moramo tudi na sifilitične kondilome.

Za zdravljenje okužbe s HPV ni zdravila. Terapija temelji na povečanju odpornosti in odstranitvi sprememb, ki se pojavljajo. Ker je kondilomsko tkivo krhko, prej zakrvavi med spolnim odnosom in zato poveča tveganje za okužbo z drugimi spolno prenosljivimi okužbami. Kondilome odstranjujemo kirurško ali z zamrzovanjem s tekočim dušikom. Intraanalni kondilomi so v petini primerov povezani z displazijo, zato je histologija teh sprememb nujna *(4)*. Mazilo Aldara (imikvimod), ki je imunomodulator, poveča lokalno odpornost ter zmanjša ponavljanje bolezni. Zdravimo 4–16 tednov. Nujno je redno spremljanje bolnika. Okrog 50 % vseh spolno aktivnih ljudi ima vsaj en podtip HPV, vendar se virus klinično izraža le v majhnem odstotku. Pri osebah, ki prakticirajo analne spolne odnose, lahko izvajamo tudi analno citologijo po vzoru brisa materničnega vratu.

Poleg kondilomov v skupino bolezni, ki se prenašajo s spolnim stikom, spadajo tudi vnetje kože zadnjika zaradi okužbe z virusom herpesa simpleksa klamidijski proktitis, rektalna gonoreja, glivične okužbe kože zadnjika, sifilitičen čankar anusa itd.

## Abscesi in fistule

Najpogostejši vzrok za nastanek perianalnega abscesa je vnetje analne žleze. Poznamo več oblik abscesov, najpogostejši in najpreprostejši je perianalni, ki se pokaže tik ob vhodu v kanal zadnjika. Ishiorektalni in supralevatorski absces lahko predstavljata diagnostičen problem, prav tako pa je zapleteno tudi zdravljenje. Pri abscesu je zdravljenje vedno kirurško, saj antibiotiki

nimajo učinka. Operacijski poseg naredimo radikalno in, v kolikor je mogoče, poiščemo fistulno odprtino v notranjosti analnega kanala. Simptomatika je tipična za vnetje, prisotne so bolečine, povišana temperatura, levkocitoza itd.

Fistula predstavlja gnojni kanal, ki se kaže kot patološka povezava med analnim kanalom/rektumom in perianalno kožo in iz katerega se cedi gnoj. Fistule razdelimo glede na njihov odnos do analnih sfinkterskih mišic na:

- intersfinkterske,
- transsfinkterske,
- suprasfinkterske in
- ekstrasfinkterske.

Drenaža je skoraj stalna in se poveča pri odvajanju, perianalna higiena pa se težko vzdržuje. Diagnozo potrdimo z digitalnim pregledom, proktoskopijo, pri bolj zapletenih oblikah se poslužujemo transanalnega UZ in MRI. Potrebna je fistulotomija, pogosto se poslužujemo tudi začasne ali trajne drenaže v obliki Setonove ligature.

## ZAKLJUČEK

Številne anorektalne bolezni bistveno poslabšajo kvaliteto življenja ali ga celo ogrožajo, zato je zelo pomembno, da javnost seznanjamo, da lahko večino težav zadnjika in danke hitro in neboleče odpravimo, če s pregledom ne odlašamo. Bolnike moramo podučiti o naravi samega obolenja in njihovi soodgovornosti za uspešnost zdravljenja.

## LITERATURA


1. Milošević M, Mlakar B. Najpogostejše spolno prenosljive bolezni zadnjika in danke. Med Mes. 2008; 4: 105–16.
2. Haas PA, Haas GP, Schmaltz S, et al. The prevalence of hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 1983; 26 (7): 435–9.
3. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005; 32 Suppl 1: 16–24.
4. Mlakar B. Proctoscopy should be mandatory in men that have sex with men with external anogenital warts. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2009; 18 (1): 7–11.

Vesna Pekarović Džakulin[1]

# Vozniška sposobnost – vloga osebnega zdravnika

## *Driving Ability – the Role of the Family Doctor*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zmožnost za varno vožnjo, prometne nesreče, žrtve prometnih nesreč, preventiva, zakonodaja

Vozniška uspešnost je rezultat vozniških spretnosti, ki jih pridobimo v procesu šole vožnje in z izkušnjami, vozniške zmožnosti in tudi sreče oz. spleta okoliščin. Vozniška zmožnost je opredeljena kot sposobnost varnega upravljanja motornega vozila v prometu kljub morebitni duševni ali telesni oviranosti. Uspešen voznik je torej tisti, ki ne povzroča prometnega nasilja in ki uspe s svojimi ustreznimi vozniškimi manevri preprečiti posledice neustreznega ravnanja drugih udeležencev v prometu. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo motornih vozil je v domeni specialistov medicine dela, prometa in športa, vendar Zakon o voznikih zdravnikom specialistom oz. izbranim osebnim zdravnikom nalaga, da v primeru, ko med pregledom ali zdravljenjem imetnika vozniškega dovoljenja utemeljeno podvomijo o njegovi zmožnosti za vožnjo, o tem obvestijo izbranega osebnega zdravnika. Ta ga mora potem napotiti na kontrolni zdravstveni pregled za ponovno oceno vozniške sposobnosti.



## ABSTRACT

KEY WORDS: ability to drive safely, traffic accidents, road crash victims, prevention, legislation

Driving performance is the result of driving skills, which develop based on practice and experience, driving ability and even luck, i.e. coincidence of external factors. Driving ability is defined as the ability to safely operate a motor vehicle and participate in traffic despite possible physical or psychological impairments or handicaps. A well-performing driver is a driver that does not drive aggressively and knows how to execute appropriate maneuvers to prevent potential serious consequences of faulty actions of other traffic participants. The evaluation of driving ability is in the domain of specialists in occupational, traffic and sports medicine although Slovene legislation states that every other specialist who is examining or treating a patient with driving license must notify the family doctor when there is a substantial doubt about the person's driving ability. The family doctor must then refer this person to a specialist to re-evaluate his driving ability.


[1] Asist. Vesna Pekarović Džakulin, dr. med., Diagnostični center Šentjur, Ulica Dušana Kvedra 27, 3230 Šentjur pri Celju; vesna.pekarovic@siol.net

## UVOD

Avtomobil je v današnjem času simbol svobode in mobilnosti, v krajih, kjer ni dobro urejenega javnega prometa (avtobusi, tramvaji, vlaki), pa predstavlja tudi neizogibni del vsakdanjega življenja. Promet je postalo gibanje, v katerem na takšen ali drugačen način sodeluje praktično celotna populacija v vsej svoji pestrosti. Tako so vozniki motornih vozil osebe, starejše od 16 let, ki se med seboj razlikujejo po socialni, biološki, izobrazbeni, kulturni in spolni strukturi, nenazadnje pa tudi po vozniških izkušnjah, kar ima velik pomen za posledice, ki se dogajajo na cestah *(1)*. Promet in njegova varnost imata zaradi izjemno velikega smrtnega davka velik splošno družbeni pomen in seveda tudi neprecenljivo velik osebni pomen, tako za žrtve prometnih nesreč kot tudi za njihove svojce (nevidni svet žrtev). Svetovne ceste na leto zahtevajo približno 1,2 milijona človeških življenj, približno 50 milijonov ljudi se telesno poškoduje. Na cestah v EU je v letu 2008 umrlo 38.855 ljudi. Slovenske ceste so od leta 1991 do 2011 zahtevale 6.549 človeških življenj, 233.486 oseb se je telesno poškodovalo *(2)*. Zagotavljanje prometne varnosti temelji na več med seboj povezanih segmentih, med katere sodijo cestna infrastruktura, vozilo in človek. Mnoge statistike kažejo, da je človek glavni dejavnik prometne varnosti oz. nevarnosti. Ljudje po svoji biološki naravi nismo najbolj prilagojeni sodobnemu prometu, njegovim visokim hitrostim, preobilici obvestil ipd. Kljub temu, da je skoraj nemogoče napovedati prometno nesrečo, poznamo več dejavnikov, ki povečajo tveganje za nastanek prometne nesreče. Medte dejavnike bi zagotovo lahko uvrstili hitrost vozila, obnašanje voznika (npr. pitje alkohola) in različna bolezenska stanja, kot so sladkorna bolezen, srčno-žilne in možgansko-žilne bolezni, psihiatrične bolezni, neustrezna korekcija vida in debelost *(3)*.

## OCENA VOZNIŠKE SPOSOBNOSTI

Oceno vozniške sposobnosti poda specialist medicine dela, prometa in športa (MDPŠ) na podlagi telesnih in duševnih lastnosti ter zmogljivosti voznika ali kandidata za voznika, pri čemer mora upoštevati Pravilnik o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil. Pravilnik ne predpisuje, da je pogoj za vožnjo telesno in duševno zdravje, ampak kot pogoj navaja odsotnost določenih telesnih in duševnih bolezni ali stanj, odsotnost poškodb ali hib *(1)*. Splošno pravilo je, da so za poklicne voznike potrebne strožje zahteve in redni kontrolni zdravniški pregledi, ki poleg ostalega vključujejo tudi pregled pri psihologu.

## VPLIV BOLEZNI NA VOZNIŠKO SPOSOBNOST

Pri ocenjevanju vozniške sposobnosti ima pomembno vlogo prisotnost določenih bolezenskih stanj, kljub temu da ta niso najpomembnejši dejavnik, ki je povezan s prometnimi nesrečami. Ko so v metaanalizi med seboj primerjali relativna tveganja za prometno nesrečo pri voznikih z različnimi boleznimi, so ugotovili, da je bilo to daleč največje v primeru obstruktivne apneje v spanju (OAS) in narkolepsije (relativno tveganje 3,71), pri čemer je bila zaradi večje prevalence večina tega tveganja posledica OAS *(3,4)*.

Bolezni lahko zmanjšujejo vozniško sposobnost zaradi motenj srčnega ritma in posledičnih motenj zavesti, zmanjšanja kognitivnih sposobnosti, podaljšanja reakcijskega časa, hipoglikemij, nevroloških bolezni, ki povzročajo upočasnjenost, rigidnost in izgubljanje avtomatičnih gibov, ortopedskih bolezni, ki prizadenejo gibljivost, ter drugih, ki so opisane v Pravilniku o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil (Uradni list RS št. 47/2011) *(1)*.

## VPLIV ALKOHOLA NA VOZNIŠKO SPOSOBNOST

Vožnja pod vplivom alkohola je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za

nastanek prometne nesreče, prav tako pa močno vpliva na težo poškodb. Alkohol vpliva na spremembo vozniških sposobnosti z zavoro delovanja vseh človekovih funkcij. Najprej oslabi sposobnost normalnega miselnega presojanja, spreminja razpoloženje, poveča samozavest in nekritično borbenost. Kljub subjektivnemu občutku večje moči se zmanjša sposobnost razumnega ravnanja. Posledica tega je vožnja preko lastnih zmožnosti in zmožnosti vozila, neupoštevanje cestnoprometnih predpisov in drugih udeležencev v cestnem prometu. Alkoholizirani vozniki značilno vozijo prepočasi ali prehitro, težje obvladujejo ali spreminjajo smer vožnje, ne vklapljajo smernih kazalcev, ustavljajo se pri zeleni luči, prevozijo rdečo itd. Zakon o voznikih omogoča, da se lahko voznik, ki je vozil pod vplivom alkohola (0,5–0,8 g/kg krvi oz. do 0,5 g/kg krvi za nove voznike in določene kategorije voznikov), udeleži zdravstvenega pregleda s svetovanjem pri izbranem zdravniku, s čimer si lahko enkrat v treh letih zbriše štiri kazenske točke. V primeru suma zasvojenosti z alkoholom mora izbrani zdravnik bolnika napotiti na kontrolni zdravstveni pregled k pooblaščenemu izvajalcu zdravstvene dejavnosti (nekateri spec. MDPŠ). V primeru vožnje pod večjim vplivom alkohola so vozniki lahko napoteni v rehabilitacijske programe (edukacijske ali psihosocialne delavnice) ali pa v programe zdravljenja odvisnosti od alkohola *(5)*.

Odvisnost od alkohola pomeni hkratnost spremenjene nevrobiologije in neprilagojeno vedenje. Nevroadaptacija je tako nevrobiološko bolezensko stanje, vožnja pod vplivom alkohola pa je neprilagojeno vedenje, ki ga ni mogoče tolerirati. Odvzem vozniškega dovoljenja je lahko pomemben motiv odločitve za zdravljenje odvisnosti *(6)*.

## ZASPANOST ZA VOLANOM

Šele pred nedavnim je bilo odkrito, da je zaspanost za volanom eden glavnih vzrokov prometnih nesreč s smrtnim izidom, še posebej na avtocestah, ki sicer spadajo med najbolj varne ceste. Ocenjujejo, da je zaspanost za volanom povzročitelj približno 20 % prometnih nesreč na cestah v Evropi in 10–30 % v ZDA. Na osnovi podatkov presejalnih testiranj je ocenjeno, da ima v ZDA 17–28 % poklicnih voznikov obstrukcijsko apnejo med spanjem (OAS), ki spada med najpogostejše vzroke prekomerne dnevne zaspanosti.

### Glavni vzroki zaspanosti za volanom

Glavni vzroki zaspanosti za volanom so naslednji:

- Pomanjkanje spanja – nezadostno število ur spanja ponoči je glavni vzrok za zaspanost za volanom. V primerjavi z osebo, ki spi osem ur na noč, spanje med šest in sedem ur na noč poveča tveganje za prometno nezgodo zaradi zaspanosti za volanom za 1,8-krat. Spanje manj kot pet ur na noč poveča to tveganje za 4,5-krat. Neprekinjeno budno stanje 17–18 ur povzroča napake pri vožnji, ki so primerljive z 0,5 g/l alkohola v krvi. Neprekinjeno budno stanje 24 ur pa napake, ki so primerljive z 1,0 g/l alkohola v krvi.
- Motnje spanja – apneja v spanju, narkolepsija, druge hipersomnije, nespečnost, depresija itd. Vozniki z apnejo v spanju imajo za 2- do 7-krat večje tveganje za prometno nesrečo zaradi zaspanosti.
- Zdravila in snovi, ki povzročajo zaspanost – pomirjevala, nekateri antidepresivi, uspavala, antihistaminiki, nekateri antipsihotiki in mišični relaksanti, alkohol, kanabis itd.

V največji nevarnosti za prometno nesrečo zaradi zaspanosti za volanom so:

- Mladi vozniki, ker zelo pogosto združujejo pomanjkanje spanja ponoči z nočno vožnjo. Pri približno 50 % prometnih nesreč zaradi zaspanosti za volanom so udeleženi vozniki, stari do 25 let.

- Moški.
- Delavci z izmenskim delom.
- Poklicni vozniki, saj vozijo na dolgih razdaljah, pogosto po avtocestah in velikokrat ponoči. Običajno spijo v slabih pogojih in ne dovolj dolgo, izpostavljeni so tudi pritisku zaradi povečanja ur vožnje. Pri teh voznikih je pogosta obstruktivna apneja med spanjem, ki lahko izzove čezmerno dnevno zaspanost.
- Drugi dejavniki, ki povečujejo tveganje za prometno nesrečo zaradi zaspanosti za volanom, so: vožnja brez sopotnika, neizkušenost voznikov, ki so pred kratkim pridobili vozniško dovoljenje, uživanje alkohola in drog, vožnja po obroku ter vožnja po avtocestah in na dolgih razdaljah. Vendar se je potrebno zavedati, da je prometna nesreča zaradi zaspanosti za volanom možna tudi na kratki razdalji.

Prometne nesreče zaradi zaspanosti za volanom so najpogostejše med 2. in 6. uro ter med 14. in 16. uro. Nočna vožnja sama po sebi povečuje tveganje za nesrečo za petdo šestkrat. Ob teh urah so naši možgani manj budni in bolj pripravljeni na spanje *(2)*.

## VOZNIŠKA SPOSOBNOST V STAREJŠIH LETIH

Starejši ljudje spadajo med najhitreje rastoči del populacije. Ocenjujejo, da bo v nekaterih državah EU leta 2030 vsaka četrta oseba stara 65 ali več let. Starejši vozniki imajo povečano tveganje za prometno nesrečo zaradi naslednjih dejavnikov:

- podaljšanje reakcijskega časa,
- velika obolevnost in uporaba številnih zdravil,
- prisotnost demence in s tem povezanega kognitivnega upada, kar otežuje procesiranje informacij in pravilno odločanje.

Zakonodaja v Sloveniji je do pred kratkim omogočala neomejeno vozniško dovoljenje do 80. leta starosti, razen če je izbrani zdravnik podvomil v bolnikovo zmožnost varne vožnje in ga napotil na kontrolni zdravstveni pregled, kar se je zgodilo le izjemoma. Nova zakonodaja predpisuje kontrolni zdravniški pregled pri starosti 70 let, vendar ne velja za voznike, ki imajo trenutno veljavno vozniško dovoljenje do 80. leta starosti. Zakonodajalec tako nalaga posameznikom veliko odgovornost in samokritičnost, ki pa je v starosti zaradi spremenjene osebnostne strukture pogosto znižana. Kljub temu, da starejši vozniki ne izsiljujejo prednosti, ne vozijo hitro in objestno, povzročajo v prometu marsikatero neprijetno situacijo, ki privede do nepravilnega reagiranja ostalih udeležencev. Po drugi strani je vozniško dovoljenje za starejše ljudi pomembno sredstvo za vzdrževanje svobode in neodvisnosti, prav tako pa je povezano z večjim samospoštovanjem *(7)*. Ocenjevanje vozniške sposobnosti starostnikov je zelo zahtevno, zato si pogosto pomagamo s podatki svojcev, nevropsihološkim testiranjem ali testom varne vožnje z izkušenim inštruktorjem.

## VOZNIŠKA SPOSOBNOST INVALIDOV IN OSEB S POSEBNIMI POTREBAMI

Sposobnost za vožnjo avtomobila je za invalidne osebe zelo pomembna, saj jim izboljša kvaliteto življenja in omogoča večjo socialno vključenost. Ocena vozniških sposobnosti invalidov je zelo kompleksna in zahtevna in jo izvajajo v ambulanti za voznike s posebnimi potrebami na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu – Soča. V multidisciplinarnem timu sodelujejo zdravnik, psiholog, delovni terapevt, tehnik in inštruktor praktične vožnje. Pregledi se opravljajo na osnovi napotnice osebnega zdravnika, stroške pregledov in po novem tudi večji del stroškov prilagoditve vozila krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

## ZAKONSKO DOLOČENA VLOGA OSEBNEGA ZDRAVNIKA PRI ZAGOTAVLJANJU PROMETNE VARNOSTI V SLOVENIJI

V Sloveniji je leta 2010 pričel veljati nov Zakon o voznikih (Uradni list RS št. 109/10). V 81. členu tega zakona je zapisano, da »če zdravnik specialist oz. izbrani osebni zdravnik med pregledom ali zdravljenjem imetnika vozniškega dovoljenja utemeljeno podvomi o njegovi telesni ali duševni zmožnosti za vožnjo zaradi bolezenskega stanja, okvar ali hib, katerih simptomi lahko predstavljajo nevarnost v cestnem prometu in lahko pomenijo povečano tveganje za varno udeležbo v prometu, ga izbrani osebni zdravnik napoti na kontrolni zdravstveni pregled k pooblaščenemu izvajalcu zdravstvene dejavnosti [...]«. Pri tem mora navesti in pojasniti razloge za podan dvom, da imetnik vozniškega dovoljenja telesno ali duševno ni zmožen za vožnjo motornega vozila. Če oseba ne opravi kontrolnega zdravstvenega pregleda, pooblaščeni izvajalec zdravstvene dejavnosti o tem obvesti upravno enoto.

## ZAKLJUČEK

Osebni zdravnik je svojim bolnikom dolžan svetovati o vplivu bolezni in zdravil na varno upravljanje vozil v cestnem prometu in jih spodbujati k defenzivni vožnji. V primeru utemeljenega dvoma o vozniški sposobnosti mora svojega bolnika napotiti na kontrolni zdravstveni pregled. Za takšno »napotitev« ne potrebuje bolnikovega soglasja, ampak je to dolžan storiti po zakonu. To je v nasprotju s pravilom zaupnosti med bolnikom in zdravnikom, vendar gre za javni interes morebitnega ogrožanja zdravja in življenja drugih ljudi. V nasprotnem primeru zdravnik prevzema del odgovornosti za morebitne posledice prometne nesreče.

## LITERATURA


1. Bilban M. Vozniška zmožnost. In: Zupan A, Bilban M. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila: zbornik predavanj; 2014 Feb 14–15; Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut. p. 59–72.
2. Pekarović Džakulin V, Bilban M, Dolenc Grošelj L. Zaspanost za volanom-predlog obravnave. In: Zupan A, Bilban M. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila: zbornik predavanj; 2014 Feb 14–15; Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut. p. 93–104.
3. The Obstructive Sleep Apnoea Working Group. New Standards and Guidelines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea syndrome [internet]. Bruselj: Evropska komisija; 2013 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf.
4. Vaa T. Impairments, diseases, age and their relative risks of accident involvement: Results from a meta-analysis. Oslo: Institute of Transport Economics; 2003.
5. Bilban M. Ocenjevanje vozniške zmožnosti in alkohol. In: Zupan A, Bilban M. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila: zbornik predavanj; 2014 Feb 14–15; Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut. p. 105–34.
6. Makovec Rus M. Ocenjevanje vozniške sposobnosti pri odvisnih od alkohola. In: Zupan A, Bilban M. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila: zbornik predavanj; 2014 Feb 14–15; Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut. p. 135–42.
7. Bilban M. Vozniška zmožnost v starejših letih. In: Zupan A, Bilban M. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila: zbornik predavanj; 2014 Feb 14–15; Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut. p. 161–78.
8. Zupan A. Ocenjevanje vozniške sposobnosti oseb s posebnimi potrebami (invalidov) v Sloveniji. In: Zupan A, Bilban M. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila: zbornik predavanj; 2014 Feb 14–15; Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut. p. 249–56.

Maja Petre[1]

# Zdravilne rastline (dihala, imunski sistem)

## *Medicinal Plants (Respiratory Tract, Immune System)*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravilne rastline, imunski sistem, dihala, klinične raziskave

V prispevku so predstavljene zdravilne rastline, ki delujejo na imunski sistem in dihala, s poudarkom na tistih zdravilnih rastlinah, katerih učinkovitost in varnost sta znanstveno podkrepljeni. Med zdravilnimi rastlinami, ki delujejo na imunski sistem, so najbolje preučeni ameriški slamnik, ginseng in rožni koren. Med zdravilnimi rastlinami, ki delujejo na dihala, pa navadni bršljan in ozkolistni trpotec. Med predstavljenimi zdravilnimi rastlinami je zaradi možnih resnih neželenih učinkov največja pozornost potrebna pri uporabi efedre.

## ABSTRACT

KEY WORDS: medicinal plants, immune system, respiratory tract, clinical trials

The article presents the medicinal plants that act on the immune and respiratory system with emphasis on those medicinal plants with the best available clinical evidence for efficacy and safety. Best studied medicinal plants that act on the immune system are echinacea, ginseng and roseroot. Best studied medicinal plants that act on the respiratory tract are ivy and narrow leaf plantain. The use of ephedra requires maximum attention due to the potential for serious adverse reactions.


[1] Maja Petre, mag. farm., spec. klinične farmacije, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; maja.petre@ukc-mb.si

## UVOD

Zdravilne rastline so osrednjo vlogo med zdravili ohranile vse do sredine dvajsetega stoletja, ko so jih začela izpodrivati zdravila, pridobljena s kemijsko sintezo. Od rastlinskih snovi so pomembno vlogo zadržale le tiste, ki so jih dovolj dobro preučili, da so jih znali uporabljati v čisti, kemijsko definirani obliki *(1)*.

## ZDRAVILNE RASTLINE, KI DELUJEJO NA IMUNSKI SISTEM

Med boleznimi, kjer gre za okužbo dihal, je samozdravljenje najbolj primerno za prehlad in gripo. Zdravilne rastline se uporabljajo predvsem za spodbujanje imunskega sistema. Poznamo pa še adaptogene, ki poleg delovanja na imunski sistem povečujejo tudi psihične in fizične sposobnosti in tako varujejo telo pred stresom in utrujenostjo. Včasih smo takšne učinkovine poznali pod imenom toniki *(1)*.

### Zdravilne rastline za spodbujanje imunskega sistema

#### Ameriški slamnik (*Echinacea spp.*)

Ameriški slamnik spada med trajnice iz družine nebinovk in je najbolj raziskana zdravilna rastlina za spodbujanje imunskega sistema. V farmaciji uporabljamo tri vrste ameriškega slamnika: škrlatni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*), ozkolistni ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia*) in bledi ameriški slamnik (*Echinacea palida*). Vse tri vrste imajo nekoliko drugačno kemijsko sestavo. Kot droga so uporabni: korenina, ki jo izkopljemo jeseni po štirih letih gojenja; sveži nadzemni deli cvetoče rastline; sok iz zeli ameriškega slamnika; suhi sok iz zeli ameriškega slamnika; tekoči izvlečki zeli in korenin ameriškega slamnika. Glavne učinkovine, ki delujejo imunostimulativno, so cikorna kislina (fenolna spojina, derivat kavne kisline) in polisaharidi v škrlatnem ameriškem slamniku ter lipofilni alkilamidi v vseh vrstah. Cikorni kislini pripisujejo tudi protivirusno delovanje. Na vsebnost cikorne kisline vplivajo postopki pridelave in shranjevanja droge. Pri alkoholnih izvlečkih delujejo imunostimulatorno lipofilni alkilamidi in derivati kavne kisline, v stisnjenem soku, vodnih izvlečkih ter v uprašeni suhi drogi pa tudi polisaharidi *(1)*.

V Sloveniji imamo registrirani dve zdravili z ameriškim slamnikom, ki se izdajata brez recepta in imata indikacijo kratkotrajnega preprečevanja in zdravljenja prehlada. Prvo zdravilo je tekoči etanolni ekstrakt iz sveže zeli v kombinaciji z tinkturo korenine (razmerje 95 : 5), drugo pa suh ali iztisnjen sok iz cvetoče zeli *(2, 3)*.

V kliničnih raziskavah, ki so proučevale učinkovitost in varnost ameriškega slamnika, so kot primarni izid učinkovitosti opazovali število posameznikov, ki so utrpeli vsaj en prehlad (preventivna uporaba) in trajanje prehlada (zdravljenje prehlada). Kot varnostni izid so opazovali število posameznikov, ki so izstopili iz raziskave zaradi neželenih učinkov. Zadnja metaanaliza je pokazala, da obstaja malo zares kvalitetnih raziskav, zato ne moremo govoriti o močnih dokazih za preprečevanje in zdravljenje prehlada. Se je pa zdravljenje z ameriškim slamnikom izkazalo za varno, saj ni bilo značilno več neželenih učinkov kot v skupini z placebom. Metaanaliza je ponovno pokazala, da se nakazujejo precejšnje razlike v učinkovitosti v uporabljeni vrsti ameriškega slamnika, v sami drogi in njeni pripravi, zato je primerjava teh raziskav še toliko bolj otežena *(4–6)*.

Preizkusi protivirusne učinkovitosti proti virusu influence tipa A (H3N2) so pokazali, da imata zel v primerjavi s koreninami ter sveža rastlina v primerjavi s posušeno boljšo protivirusno učinkovitost. V raziskavi niso znali natančno pojasniti, katere učinkovine so ključne za protivirusno delovanje, sklepajo pa, da lipofilne, saj so jih uspeli izolirati z etanolnim izvlečkom *(7)*.

Uporaba ameriškega slamnika se odsvetuje ob alergiji na drogo ali na druge rastline

iz družine nebinovk. Prav tako se odsvetuje v primeru tuberkuloze, avtoimunskih bolezni, v stanjih zmanjšane imunske odpornosti, v primeru zdravljenja z zaviralci imunskega sistema, pri boleznih belih krvnih celic, v nosečnosti ter pri otrocih mlajših od štirih let *(1–3)*.

## Adaptogeni

### *Ginseng*

Ginseng uporabljajo v tradicionalni kitajski medicini že 5.000 let, predvsem za splošno krepitev telesa in spolne moči. Poznanih je več vrst ginsenga, najbolj cenjeni pa so: pravi ali azijski ginseng (*Panax ginseng*), ameriški ginseng (*Panax quinquefolius*) in sibirski ginseng (*Eleutherococcus senticosum*).

Droga, ki se uporablja, je korenina ali suhi izvleček korenine. Korenine ginsenga se izkopljejo šele po štirih do osmih letih. Pri izdelavi droge lahko dobimo beli ali rdeči ginseng, pri čemer je beli kakovostnejši.

Ginseng vsebuje približno 30 učinkovin, ki spadajo med triterpenske saponine (azijski ginseng – ginsenozidi ali panaksozidi, sibirski ginseng – elevterozidi). Suha droga pravega ginsenga mora vsebovati vsaj 1,5 % ginsenozidov, droga sibirskega ginsenga pa 0,6 do 0,9 % *(1)*. Kot učinkovita dnevna količina pravega ginsenga se priporoča 200 mg izvlečka korenine ali 0,5–2 g korenin. Dnevni odmerek sibirskega ginsenga je 2 do 3 g droge korenine ali izvlečka, ki vsebuje vsaj 1 mg elevterozidov *(8)*.

Klinične raziskave so proučevale vpliv na imunski sistem (prehlad, gripa), protitumorno delovanje, sladkorno bolezen in adaptogene učinke. Kot verjetno učinkovit se je izkazal pri preprečevanju in zdravljenju prehlada. Ob pregledu petih raziskav, ki so proučevale ameriški ginseng na 747 udeležencih, so ugotovili, da so raziskave metodološko zelo različne. Skupina, ki je jemala ginseng, je imela nižjo incidenco pojavnosti vsaj enega prehlada v primerjavi s placebo skupino (RR: 0,70; 95 % CI: 0,48, 1,02). Dve raziskavi na 198 udeležencih sta pokazali značilno skrajšanje trajanja prehlada (RR: –6,2 dneva; 95 % CI: –9,00, –3,36) *(9)*.

Uporaba ginsenga lahko povzroči nespečnost, nemir, evforijo, drisko, dvig ali spust krvnega tlaka in vaginalno krvavitev. Ginseng lahko zmanjša koncentracijo alkohola v krvi in učinkovitost varfarina. Sočasna uporaba z zaviralci monoaminske oksidaze (angl. *monoamine oxidase inhibitor*, MAOi) lahko vodi do nastanka maničnih simptomov. Posebna previdnost je potrebna pri sladkornih bolnikih in bolnikih s hipertenzijo. Odsvetuje se uporaba pri otrocih, med nosečnostjo in dojenjem. Uporaba se odsvetuje tudi pri visokem krvnem pritisku, akutni astmi, akutni okužbi, ob krvavitvah iz nosu in obilni menstruaciji *(8, 10)*.

### *Rožni koren (Rhodiola rosea)*

Rožni koren raste na visokih višinah v arktičnih območjih Evrope in Azije, sicer pa je rastlina pogosta tudi v slovenskih Alpah. Že stoletja se uporablja v tradicionalni medicini Rusije in skandinavskih držav. Kot droga se uporablja korenina rožnega korena. Aktivne učinkovine v korenini rožnega korena so salidrozidi (standardizirani na 0,8–1 %) in rozavini (standardizirani na vsaj 3 %). Slednji so specifični samo za rožni koren. Ta naj bi deloval na centralni živčni sistem in uravnaval raven monoaminov (dopamina in serotonina). Običajni dnevni odmerki naj bi znašali med 200 in 600 mg *(1)*.

Objavljenih je kar nekaj kliničnih raziskav, ki so proučevale adaptogeno delovanje rožnega korena v smislu vpliva na fizično in psihično utrujenost. V številnih raziskavah so dokazali značilno izboljšanje mišljenja, pozornosti, zvečano odpornost organizma na čustveni in fizični stres, vrednoteno preko različnih standardiziranih vprašalnikov. Rožnemu korenu pripisujejo še protitumorno delovanje, antioksidativno in spolno stimulativno delovanje *(11, 12)*.

Neželeni učinki, opaženi v raziskavah, so bili zelo redki in blagi *(11)*. Ker lahko povzroča žive sanje, ga je priporočljivo jemati

zjutraj. Previdnost je potrebna pri sladkornih bolnikih in bolnikih z arterijsko hipertenzijo. O uporabi med nosečnostjo in dojenjem ni podatkov, zato se odsvetuje. Prav tako se uporaba odsvetuje pri bolnikih z bipolarno motnjo in manično depresijo. Interakcije z drugimi zdravili niso dobro dokumentirane, se pa svetuje previdnost ob sočasnem jemanju z zdravili, ki delujejo na strjevanje krvi, in zdravili, ki delujejo depresorno na centralni živčni sistem *(1)*. Ostali adaptogeni, ki so manj znani ali pa manj raziskani, so še vitanija, mačja trava, gotu kola, kitajski grahovec ter goba kitajski glavatec.

## ZDRAVILNE RASTLINE, KI DELUJEJO NA DIHALA

Za obvladovanje težav z dihali pogosto posežemo po zdravilnih rastlinah, še posebej, ko gre za obvladovanje kašlja. Pri zdravljenju kašlja je najprej pomembno, da poskusimo odstraniti vzroke. Če to ni mogoče, poskusimo zdraviti simptomatsko. Kašelj je lahko produktiven (v dihalnih poteh nastaja velika količina sluzi) ali neproduktiven (suh kašelj). Najpogostejše farmacevtske oblike za zdravljenje kašlja so sirupi, čaji in pastile.

Zdravilne učinkovine lahko razdelimo glede na mehanizem delovanja na ekspektorante, antitusike in antiastmatike *(1)*.

### Ekspektoranti

Ekspektorante delimo na sekretomotorične (povzročijo pospešeno premikanje izločkov iz dihalnih poti) in sekretolitične (utekočinijo, razredčijo in razmehčajo izločke v dihalnih poteh). Na slovenskem tržišču sta dosegljiva dva sintezna ekspektoranta – acetilcistein in ambroksol. Rastlinske ekspektorante pa lahko razdelimo na droge s saponini ter droge z eteričnimi olji.

#### Navadni bršljan (*Hedera helix L.*)

Bršljan je zimzelena ovijalka. Njegovi listi vsebujejo 5–8 % saponinov, ki naj bi imeli mukolitičen, spazmolitičen, bronhodilatoren in antibakterijski učinek. Imenujemo jih hederasaponini B do I, prevladuje pa hederasaponin C, iz katerega po fermentaciji (po sušenju listov) nastane α-hederin *(1)*. Slednji povzroča povečanje $ß_2$ adrenergične odzivnosti pljučnega tkiva. Alveolarne celice tipa II zato proizvajajo več surfaktanta, kar deluje sekretolitično in bronhospazmolitično *(13)*.

Zanimiv je podatek, da so v Nemčiji v letu 2007 kar v 80 % kot ekspektorant uporabili list bršljana *(14)*. Kot zdravilo brez recepta je tudi v Sloveniji registriran pripravek z listom navadnega bršljana v obliki pastil, sirupa in šumečih tablet *(15)*.

Med raziskavami, ki so preiskovale le pripravek z navadnim bršljanom, ni takšnih, ki bi bile primerjane s placebom. Obstaja le s placebom kontrolirana študija, kjer so uporabili sirup, ki je vseboval list bršljana in timijana. V vseh merjenih parametrih (pogostost kašljanja, čas za dosego 50 % znižanja pogostosti kašlja, simptomi akutnega bronhitisa, čas za dosego regresije) je bil testni pripravek značilno učinkovitejši od placeba *(14, 16)*. Zanimiva je še velika post-marketinška raziskava na 9.657 bolnikih z akutnim ali kroničnim bronhitisom (5.181 otrok, starih od 0–15 let, in 4.476 odraslih), ki so jemali sirup iz ekstrakta listov navadnega bršljana. Po sedmih dneh je do izboljšanja simptomov prišlo pri 95,1 % bolnikov (pri 93 % sta izginila kašelj in izmeček, pri 91 % sta se izboljšali dispnea in prsna bolečina). Pri 2,1 % bolnikov je prišlo do blagih neželenih učinkov, od tega je bilo 1,5 % gastrointestinalnih, predvsem slabost, bruhanje in driska *(17)*.

#### Vrtni timijan (*Thymus vulgaris*)

Timijan je pri nas kot zdravilna rastlina v ljudskem zdravilstvu manj znan in cenjen kot njegov divje rastoč sorodnik poljska materina dušica (lat. *Thymus serpyllum*), čeprav je njegov zdravilni učinek, posebno pri kašlju, močnejši. Kot drogo se uporablja zel, list ter timijanovo eterično olje. Sestava olja se spreminja glede na podnebje, rastišče in letni čas. Pozimi prevladuje timol, poleti pa je veliko fenolov, med kate-

rimi prevladuje karvakrol. Timijan vsebuje med drugim še saponine, čreslovine (rožmarinska kislina) in grenčine. Vrtni timijan nabiramo ob cvetenju in v svežnje povezane rastline sušimo v senci na prepihu *(1)*. Timijan deluje kot ekspektorant (sekretolitik in sekretomotorik) in bronhospazmolitik. Timol deluje antiseptično in zavre rast bakterij v dihalih.

Eteričnega olja timijana ne smemo nanašati majhnim otrokom na obraz, prsi ali hrbet, ker lahko pride do čezmernega izločanja sluzi in zadušitve. Znani so primeri kontaktnega dermatitisa *(1)*.

S timijanovimi pripravki so izvedli zelo malo kliničnih raziskav. Dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava, ki je primerjala učinkovitost timijana z bršljanom, je opisana v poglavju z bršljanom *(16)*. Znana je še ena, dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava, ki pa je primerjala učinkovitost fiksne kombinacije ekstrakta timijana in tinkture korenine jegliča pri 150 bolnikih z akutnim bronhitisom. Bolniki so se zdravili 7–9 dni. V skupini, ki je prejemala zdravilni pripravek, so opazili značilno zmanjšanje simptomov bronhitisa, vrednoteno po točkovniku BSS (angl. *Bronchitis Severity Scale*). BSS je validiran točkovnik za oceno resnosti akutnega bronhitisa. Ob koncu zdravljenja je bilo v skupini, ki je jemala zdravilni pripravek, značilno več bolnikov brez prisotnih simptomov. Resnih neželenih učinkov med raziskavo niso zabeležili *(18)*.

Ostali ekspektoranti, o katerih imamo malo kliničnih raziskav, so še:

- pomladanski jeglič (*Primula veris L.*) in visoki jeglič (*Primula elatior*); droga: cvet in korenina; glavne učinkovine: saponini in fenolni glikozidi;
- navadni komarček (*Foeniculum vulgare Mill.*); droga: plod in eterično olje; glavne učinkovine: trans-anetol in (+)-fenkon;
- sladki janež (*Pimpinella anisum L.*); droga; plod in eterično olje; glavne učinkovine: trans-anetol;
- golostebelni sladki koren (*Glycyrrhiza glabra L.*); droga: korenina in sok; glavne učinkovine: saponini.

## Antitusiki

Antitusiki naravnega izvora delujejo za razliko od sinteznih lokalno v zgornjih dihalnih poteh. V to skupino uvrščamo droge s sluzmi, ki prekrijejo sluznico in jo tako zaščitijo pred draženjem ter ublažijo kašelj. Vse droge s sluzmi zaradi zaščitne plasti upočasnijo absorpcijo učinkovin iz prebavnega trakta, zato je priporočeno, da se pripravek zaužije nekaj ur prej ali po tem, ko vzamemo zdravila. Njihova uporaba v nosečnosti in med dojenjem ni raziskana, zato se odsvetuje *(1)*.

### Islandski lišaj (*Centraria islandica*)

Islandski lišaj raste na tleh v obliki blazinic. Najbolj razširjen je v tundrah severne Evrope in Azije. Učinkovine v steljki so sluzi iz polisaharidov (lihenin, izolihenin) ter lišajske kisline, ki mu dajejo grenak okus. Učinkovine delujejo tudi šibko protimikrobno in protivnetno. Za islandski lišaj ni znano, da bi povzročal neželene učinke. Zelo veliki odmerki lahko povzročijo razdraženost želodca in motnje v delovanju jeter in ledvic. Kontrolirane klinične raziskave z islandskim lišajem ne obstajajo *(1, 19)*.

### Navadni slez (*Althaea officinalis L.*)

Navadni slez je visoka trajnica, ki raste v toplejših ter nižjih in vlažnih predelih. Kot droga se uporabljajo korenina, cvet in list navadnega sleza, ki vsebujejo sluzi. Največ, kar 35 %, sluzi je v korenini. Posebnost pri pripravi droge navadnega sleza je, da jo pripravljamo z maceracijo (nekaj ur jo namakamo v hladni vodi). V literaturi ne najdemo podatkov o neželenih učinkih, prav tako ne najdemo kliničnih raziskav o učinkovitosti te zdravilne rastline *(1)*.

### Ozkolistni trpotec (*Plantago lanceolata*)

Ozkolistni trpotec je zelo razširjena zdravilna rastlina s tipičnimi suličastimi listi.

Kot droga se uporabljajo listi in celotna zel, ki vsebuje sluzi, avkubin, katalpol, feniletanoide, čreslovine, eterično olje, vitamine A, C in K ter veliko mineralnih snovi. Deluje protivnetno, protivirusno, protibakterijsko, spazmolitično ter imunostimulativno. Neželeni učinki uporabe niso znani *(1)*. Sočasna uporaba lahko zmanjša ali zavre absorpcijo karbamazepina, litija, metildigoksina in železovih soli *(20)*.

Znani sta dve klinični raziskavi, povezani s proučevanjem učinkovitosti ozkolistnega trpotca. Prva raziskava je potekala na 593 bolnikih z akutnim bronhitisom in suhim kašljem. Bolniki so deset dni prejemali sirup, ki je vseboval 6,3 g posušene zeli trpotca. Ugotovili so značilno izboljšanje simptomov (pogostost in intenzivnost kašlja, prsna bolečina, količina gnojnega izmečka, dispnea in suh kašelj) *(1)*. Druga raziskava je bila s placebom kontrolirana randomizirana dvojno slepa pri 102 otrocih (starih 3–6 let) z vztrajajočim kašljem, ko so osem dni prejemali ali placebo ali pa zdravilen pripravek iz grindelije, ozkolistnega trpotca, laškega smilja in medu. Že po štirih dneh zdravljenja so ugotovili značilno zmanjšanje kašlja ponoči in podnevi v primerjavi s placebom *(21)*.

## Antiastmatiki

Od zdravilnih rastlin pri astmi uporabljamo bršljan in efedro.

Nekaj raziskav bršljana so opravili samo na bolnikih z astmo. Po uporabi sicer niso ugotavljali izboljšanja forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV1), značilno pa se je zmanjšal upor pljuč proti toku zraka *(22)*. Več o bršljanu je zapisano v poglavju o ekspektorantih.

### Efedra (*Ephedra sinica*)

Efedra raste predvsem v Mongoliji in na Kitajskem. Kot droga je uporabna zel efedre. Gre za zdravilno rastlino z relativno ozko terapevtsko širino, zato je bolje uporabljati kar iz efedre izoliran čisti efedrin, ki je poleg psevdoefedrina glavna učinkovina v drogi. Droga mora vsebovati vsaj 1 % efedrina. Efedrin deluje kot agonist na alfa in beta receptorjih. Deluje tudi protivnetno in antitusično. Uporablja se za zdravljenje astme pri nizkem krvnem pritisku kot nosni dekongestiv ter v kombinaciji s kofeinom v preparatih za hujšanje. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, tahikardija, tremor, retenca urina, stimulacija osrednjega živčnega sistema in razvoj odvisnosti ob daljši uporabi. Znani so primeri srčnih infarktov. Efedra ni primerna za bolnike s sladkorno boleznijo, hipertenzijo, hiperplazijo prostate, glavkomom in boleznijo ščitnice. Prav tako ni primerna za otroke mlajše od šest let ter v času nosečnosti in dojenja. V kombinaciji s srčnimi glikozidi lahko pride do motenj srčnega ritma, lahko zmanjšuje delovanje antidiabetikov in kortikosteroidov. V kombinaciji z inhibitorji monoaminske oksidaze z MAOi je kontraindicirana. V Sloveniji jo najdemo v kar nekaj zdravilih, predvsem v kombiniranih preparatih za zdravljenje prehlada *(1, 23, 24)*.

## ZAKLJUČEK

Ločimo dve vrsti ukvarjanja z zdravilnimi rastlinami. Prvo je tradicionalno in izhaja iz izkušenj naših prednikov, drugo pa moderno in znanstveno podkrepljeno. Vsaka učinkovina v zdravilni rastlini lahko prispeva k učinku ali prenosljivosti zdravilnega pripravka. Prav tako je znanstveno dokazano, da se lahko pripravki iz iste zdravilne rastline med seboj razlikujejo po učinkovitosti in varnosti. V prispevku so predstavljene zdravilne rastline, ki delujejo na imunski sistem in dihala, s poudarkom na tistih zdravilnih rastlinah in njihovih pripravkih, katerih učinkovitost in varnost sta znanstveno podkrepljeni.

## LITERATURA


1. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. 2nd ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013.
2. Centralna baza zdravil. Echinaforce. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2015 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si.
3. Centralna baza zdravil. Immunal. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2015 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si.
4. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2014.
5. Woelkart K, Linde K, Bauer R. Echinacea for preventing and treating the common cold. Planta Med. 2008; 74 (6): 633–7.
6. Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Intern Med. 2004; 164 (11): 1237–41.
7. Vimalanathan S, Schoop R, Hudson J. High-potency Anti-influenza Therapy by a Combination of Encinacea purpurea fresh herb and root tinctures. JAPS. 2013; 3 (12): 1–5.
8. Kiefer D, Pantuso T. Panax ginseng. Am Fam Physician. 2003; 68 (8): 1539–42.
9. Seida JK, Durec T, Kuhle S. North American (Panax quinquefolius) and Asian Ginseng (Panax ginseng) Preparations for Prevention of the Common Cold in Healthy Adults: A Systematic Review. Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 2011: 282151.
10. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. CMAJ. 1996; 155 (3): 293–5.
11. Hung SK, Perry R, Ernst E. The effectiveness and efficacy of Rhodiola rosea L.: a systematic review of randomized clinical trials. Phytomedicine. 2011; 18 (4): 235–44.
12. Ishaque S, Shamseer L, Bukutu C, Vohra S. Rhodiola rosea for physical and mental fatigue: a systematic review. BMC Complement Altern Med. 2012; 12: 70.
13. Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, et al. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the $\alpha_2$-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. Pulm Pharmacol Ther. 2014.
14. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 2011: 382789.
15. Centralna baza zdravil. Prospan. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2015 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si.
16. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung. 2006; 56 (9): 652–60.
17. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, et al. Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine. 2009; 16 (1): 17–24.
18. Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung. 2005; 55 (11): 669–76.
19. Kempe C, Grüning H, Stasche N, et al. Icelandic moss lozenges in the prevention or treatment of oral mucosa irritation and dried out throat mucosa. Laryngorhinootologie. 1997; 76 (3): 186–8.
20. Kahzal H, Katayoon H, Mohsen Z. A review of Plantago plant. Indian Journal of Traditional Knowledge. 2014; 13 (4): 681–5.
21. Canciani M, Murgia V, Caimmi D, et al. Efficacy of Grintuss® pediatric syrup in treating cough in children: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled clinical trial. Ital J Pediatr. 2014; 40 : 56.
22. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. Thorax. 2000; 55 (11): 925–9.
23. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med. 2000; 343 (25): 1833–8.
24. Rasmussen CB, Glisson JK, Minor DS. Dietary supplements and hypertension: potential benefits and precautions. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012; 14 (7): 467–71.

Marija Pfeifer[1]

# Izgubljanje kostne mase med hormonskim zdravljenjem karcinoma dojke in prostate

## *Hormone Therapy-induced Bone Loss in Breast and Prostate Cancer*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kostna masa, rak dojke, rak prostate, aromatazni inhibitorji, antiandrogeno zdravljenje, osteoporoza

Adjuvantno zdravljenje bolnic z rakom dojke z aromataznimi inhibitorji in bolnikov z rakom prostate z zaviranjem izločanja testosterona povzroča hitro in znatno izgubo kostne mase in povečuje tveganje za osteoporozne zlome. Pred uvedbo obeh vrst zdravljenja je zato potrebno izmeriti mineralno kostno gostoto in opredeliti druge dejavnike tveganja za osteoporozne zlome. Bolnice in bolniki naj prejemajo vitamin D, uživajo hrano, bogato s kalcijem, in se gibljejo v pokončnem položaju. Zdravila za osteoporozo uvedemo pri tej populaciji bolnikov prej – po blažjih kriterijih kot pri zdravljenju primarne osteopenije ali osteoporoze. Zdravila izbora so parenteralni zaviralci kostne razgradnje (zoledronska kislina in denosumab). Za bolnice z rakom dojke je Evropsko združenje za klinične in ekonomske poglede na osteoporozo in osteoartritis objavilo posebne smernice. Zdravljenje in preprečevanje izgube kostne mase se v resničnem svetu izvaja le pri majhnem deležu bolnic in še manjšem deležu bolnikov iz obeh ogroženih skupin. Potrebno je izobraževanje zdravstvenih delavcev in laikov o nevarnostih, ki jih prinašata omenjeni hormonski zdravljenji, in o možnostih odkrivanja, preprečevanja in zdravljenja kostnih zapletov.

## ABSTRACT

KEY WORDS: bone mass, breast cancer, prostate cancer, aromatase inhibitors, androgen deprivation therapy, osteoporosis

Adjuvant treatment of patients with breast cancer with aromatase inhibitors and prostate cancer by inhibiting the secretion of testosterone causes rapid and significant loss of bone mass and increases the risk of osteoporotic fractures. Before the introduction of both types of treatment, it is therefore mandatory to measure bone mineral density and to identify other risk factors for osteoporotic fractures. Patients should receive vitamin D, eat foods rich in calcium and exercise in upright position. For these patients the criteria for prescribing medications for osteopenia or osteoporosis are less strickt than for patients with primary osteoporosis. Parenteral antiresorptives like zoledronic acid IV or denosumab SC are treatments of choice. Specific guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors has been recently published. Treatment and prevention of bone loss is carried out only in a small proportion


[1] Prof. dr. Marija Pfeifer, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška ulica 7, 1000 Ljubljana; misa.pfeifer@kclj.si

of female patients and in even smaller proportion of male patients in both groups at risk. It is necessary to educate health professionals and lay people about the dangers posed by the said hormone therapies and about the possibilities for detection, prevention and treatment of bone complications.

## RAK DOJKE IN ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE Z AROMATAZNIMI INHIBITORJI

Rak dojke je najbolj razširjen rak v Evropi in najpogostejši rak pri ženskah v svetu; incidenca je v Evropi leta 2010 znašala 56–145 primerov na 100.000 prebivalcev (Grčija < Belgija) *(1)*. Predstavlja 1/3 vseh vrst raka pri ženskah, 75 % bolnic zboli po menopavzi. Večini bolnic postavijo diagnozo v zgodnjem stadiju, ko je rak omejen (v 61 %) ali razširjen v lokalne bezgavke (31 %) in je njihovo petletno preživetje med 84 in 98 % *(2)*.

Estrogeni hormoni (E) so pomemben dejavnik v razvoju, napredovanju in prognozi raka dojke; 75 % rakov dojke ima estrogenske receptorje (ER). Zaviranje delovanja estrogenov je glavni princip zdravljenja raka dojke v zgodnji fazi (adjuvantno zdravljenje) ali v primarnem zdravljenju napredovale bolezni *(3, 4)*. Po menopavzi izločanje E iz jajčnikov usahne, vendar encim aromataza v različnih tkivih pretvarja šibke androgene, ki še vedno nastajajo v nadledvičnicah klimakteričnih žensk, v E (estradiol, estriol, estron) *(5)*. Nastajanje E pri ženski po menopavzi zavrejo aromatazni zaviralci (angl. *aromatase inhibitors*, AI), vezavo E na ER v dojki pa selektivni modulator ER tamoksifen. Med AI sodijo letrozol, anastrozol in eksemestan. Tamoksifen je bil desetletja glavno zdravilo za raka dojke, AI pa so se pokazali kot bolj učinkovito zdravilo, zato predstavljajo zdravilo izbora v standardnih shemah zdravljenja. Imajo ugoden varnostni profil, a v primerjavi s tamoksifenom povzročajo pospešeno kostno prenovo, ki povzroča izgubo mineralne kostne gostote (MKG) in zveča pojavnost zlomov. AI so se v študiji ATAC izkazali kot bolj učinkoviti v adjuvantnem zdravljenju raka dojke v primerjavi s tamoksifenom *(6)*. Nedavna meta analiza je pokazala, da je preživetje brez bolezni za 28 % in splošno preživetje bolnic z rakom dojke za 11 % boljše, če adjuvantno zdravljenje traja dlje kot 5 let *(7)*. Ker AI zmanjšajo raven E za 80 %, E pa so potrebni za zdravje kosti, saj zavirajo kostno razgradnjo, se po uvedbi zdravljenja z AI kostnina pospešeno razgrajuje. Izguba kostnine je najbolj izražena v kortikalni kosti, ki daje skeletu največjo čvrstost in odpornost proti zlomom *(8)*. MKG se v prvem letu zdravljenja z AI zmanjša za 3–7 %, pri premenopavznih ženskah, ki jim z agonisti gonadoliberina ali s kemoterapijo povzročijo zgodnjo menopavzo, pa za več kot 7 % *(9)*. Slednje so še posebej ogrožene za osteoporozne zlome, zato jim moramo posvečati posebno pozornost *(10)*. V primerjalnih študijah med tamoksifenom in AI so ugotavljali značilno večjo pojavnost zlomov v skupinah zdravljenih z AI. Tamoksifen ima namreč ugodne, estrogenom podobne učinke na kost in zmanjšuje pojavnost zlomov. V neki analizi FDA (angl. *Food and Drug Administration MedWatch*) so ugotovili, da ženske, ki so bile zdravljene zaradi raka dojke, veliko prej in pogosteje utrpijo osteoporozni zlom; prevladujejo predvsem zlomi kolka, ki so najhujši osteoporozni zlomi z nepovratnimi posledicami *(11)*.

## SMERNICE ESCEO ZA PREPREČEVANJE IZGUBE KOSTNE MASE IN ZLOMOV PRI ŽENSKAH, ZDRAVLJENIH Z AROMATAZNIMI ZAVIRALCI

Evropsko združenje za klinične in ekonomske poglede na osteoporozo in osteoartritis (angl. *European Society for Clinical and*

*Economical Aspects of Osteoporosis and Osteoartritis*, ESCEO) je izdalo smernice za preprečevanje izgube kostne mase in osteoporoznih zlomov pri ženskah z rakom dojke, ki jih zdravijo z AI *(12)*. Naloga zdravstvenih delavcev je, da med ženskami z rakom dojke na adjuvantnem zdravljenju z AI odkrijejo tiste s povečanim tveganjem za zlome. Vsem ženskam pred uvedbo AI moramo izmeriti MKG in oceniti dejavnike tveganja za zlom. Dobro je oceniti serumsko koncentracijo kalcija, zaloge vitamina D in pri ogroženih uvesti preventivno zdravljenje za preprečevanje zlomov.

Vsaki ženski priporočimo, da poveča telesno dejavnost v pokončnem položaju, da jemlje vitamin D do 10.000 E/teden (50 gtts Plivita D3) ali najmanj 1.000 E/dan ter uživa hrano, bogato s kalcijem, da prejme 1.000 mg kalcija na dan.

Kandidatke za uvedbo diferentnega zdravljenja z zaviralci kostne razgradnje so *(12)*:

- vse ženske, starejše od 75 let,
- če imajo T < –2,5 ali vsaj en osteoporozni zlom,
- če imajo T < –1,5 in vsaj en dejavnik tveganja za osteoporozni zlom,
- če imajo T < –1,0 in vsaj dva dejavnika tveganja,
- oceno tveganja za osteoporozni zlom s programom FRAX (angl. *Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX) kolka več kot 3 % ali za druge osteoporozne zlome več kot 20 % in
- premenopavzne ženske, ki prejemajo agoniste gonadoliberina za zavoro hipotalamo-hipofizno-gonadne osi, in AI in imajo T < –1,0 ali so že utrpele osteoporozni zlom.

Učinkoviti zdravili za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze pri bolnicah, ki jemljejo AI, sta parenteralni bisfosfonat zoledronska kislina, ki so jo bolnice v študijah prejemale 4 mg i. v. vsakih šest mesecev, in denosumab, ki so ga dajali 60 mg s. c. na šest mesecev *(13, 14)*. Zdravljenje običajno traja vsaj tri leta, pogosto ves čas zdravljenja z AI, sicer pa se odločamo glede na smernice po preteku treh let in ponovni oceni tveganja *(12)*.

## RAK PROSTATE IN ZDRAVLJENJE Z ZAVIRANJEM ANDROGENOV

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških. Pojavnost raka prostate je podobna pojavnosti raka dojke pri ženskah in narašča zaradi staranja populacije. Vsaj polovico bolnikov zdravijo z antiandrogeno terapijo (angl. *androgen deprivation therapy*, ADT), tako da z agonisti gonadoliberina povsem zavrejo izločanje gonadotropinov in posledično testosterona ter estradiola *(15, 16)*. Oba hormona sta pomembna za vzdrževanje zdravja kosti pri moških. Ko njuna raven zaradi ADT skoraj povsem usahne, se kost pospešeno razgrajuje, tvorba nove kostnine pa je zavrta, zato se kostna masa manjša, razvije se osteopenija in sčasoma osteoporoza. Kortikalna kost je bolj prizadeta kot trabekularna. Največja izguba kostne mase se zgodi v prvem letu zdravljenja, letno zniževanje MKG je lahko tudi večje kot 10 % *(15)*. Tveganje za zlome se zato dramatično poveča. Za zdravljenje raka prostate uporabljajo še selektivne zaviralce androgenih receptorjev, ki preprečujejo delovanje testosterona.

ADT je tudi standardna terapija prvega izbora za metastatični karcinom prostate, izboljša pa preživetje tudi pri bolnikih z lokalno razširjenim karcinomom. Splošno preživetje bolnikov z rakom prostate je dokaj visoko, 5-letno preživetje so v neki študiji ocenili na 98,1 % *(16)*. Dolgoročni neželeni učinki ADT so zato toliko bolj pomembni. ADT ima torej številne pomembne neželene učinke, ki so v glavnem posledica z zdravili povzročenega hipogonadizma. Med njimi predstavlja izguba kostne mase poseben izziv, saj jo je možno predvideti in preprečevati ali vsaj omiliti *(17)*.

## PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE IZGUBE KOSTNE MASE MED ANTIANDROGENO TERAPIJO

Pri bolnikih, ki jim uvedemo ADT, je potrebno izmeriti MKG in oceniti tveganje za osteoporozne zlome s programom FRAX. Prag za uvedbo diferentnega zdravljenja je nižji kot pri bolnikih s primarno osteoporozo *(17)*. Vsi naj uživajo hrano, bogato s kalcijem, in prejemajo vitamin D. Vsekakor priporočamo spremembo življenjskega sloga, opustitev kajenja, zmanjšanje vnosa alkohola in redno telesno dejavnost v pokončnem položaju. Od zdravil priporočamo zaviralce kostne razgradnje iz skupine bisfosfonatov ali denosumab, selektivni zaviralec receptorskega aktivatorja jedrnega dejavnika κB liganda (angl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL) *(18)*. Na žalost v svetu in pri nas ugotavljamo, da le manjšino moških pred uvedbo ADT pošljejo na meritev MKG in jim svetujejo preventivne ukrepe ali celo zaščito kosti z zdravili *(19, 20)*.

### LITERATURA


1. Ferlay J, Héry C, Autier P, et al. Global burden of breast cancer. In: Li C, ed. Breast cancer epidemiology. New York: Springer; 2010. p. 1–19.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005 [internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2008 [citirano 2015 Feb 18]. Dosegljivo na: www.seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_04_breast.pdf
3. Murase K, Yanai A, Saito M, et al. Biological characteristics of luminal subtypes in pre- and postmenopausal estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancers. Breast Cancer. 2014; 21 (1): 52–7.
4. Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. Ann Oncol. 2008; 19 (1): 16–27.
5. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med. 2003; 348 (24): 2431–42.
6. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2008; 9 (1): 45–53.
7. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. Breast Cancer Res Treat. 2013; 140 (2): 233–40.
8. Cheung AM, Tile L, Cardew S, et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer: a nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012; 13 (3): 275–84.
9. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). J Bone Miner Res. 2006; 21 (8): 1215–23.
10. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2001; 19 (14): 3306–11.
11. Edwards BJ, Raisch DW, Shankaran V, et al. Cancer therapy associated bone loss: implications for hip fractures in mid-life women with breast cancer. Clin Cancer Res. 2011; 17(3): 560–8.
12. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. Osteoporos Int. 2012; 23 (11): 2567–76.
13. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol. 2008; 9 (9): 840–9.
14. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26 (30): 4875–82.

15. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med. 2009; 360 (24): 2516–27.
16. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. J Urol. 2004; 171 (6): 2285–90.
17. Alibhai SMH, Rahman S, Warde PR, et al. Prevention and management of osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy: a survey of urologists and radiation oncologists. Urology. 2006; 68 (1): 126–31.
18. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. New Engl J Med. 2009; 361 (8): 745–55.
19. Tanvetyanon T. Physician practices of bone density testing and drug prescribing to prevent or treat osteoporosis during androgen deprivation therapy. Cancer. 2005; 103 (2): 237–241.
20. Gulamhusein H, Yun L, Cheung AM, et al. Bisphosphonate prescriptions in men with androgen deprivation therapy use. JAMA. 2014; 312(21): 2285–6.

Alenka Premuš Marušič[1], Kaja Deberšek[2]

# Zdravila rastlinskega izvora za osrednji živčni sistem in urogenitalni trakt

## *Herbal Drugs for Central Nervous System and Urogenital Tract*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravilne rastline, pomirjevala, benigna hiperplazija prostate, klimakterij

V rastlinskem svetu najdemo veliko spojin z bioaktivnim delovanjem. V prispevku so predstavljene tiste, ki učinkujejo na osrednji živčni sistem in urogenitalni trakt. Učinki na osrednji živčni sistem so večinoma pomirjevalni ali stimulativni, pripravke za urogenitalni trakt pa uporabljamo pri zdravljenju benigne hiperplazije prostate, predmenstrualnih težavah, simptomih klimakterija, blažjih okužbah urinarnega trakta in kot diuretike.

## ABSTRACT

KEY WORDS: medicinal plants, sedatives, benign prostatic hyperplasia, climactery

Plant world is full of compounds with bioactive activity. In the paper, we present those with effects on the central nervous system and urogenital tract. Drugs acting on central nervous system are mostly depressants or stimulants. Preparations for the urogenital tract are used for the treatment of benign prostatic hyperplasia, premenstrual problems, climacteric symptoms, mild infections of urinary tract and as diuretics.


[1] Asist. Alenka Premuš Marušič, mag. farm., spec., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota; alenka.premus@gmail.com

[2] Kaja Deberšek, štud. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

## UVOD

Zdravila rastlinskega izvora imajo dolgo tradicijo uporabe, vedno bolj priljubljena pa so tudi v današnjem času. V rastlinskem svetu najdemo veliko spojin z bioaktivnim delovanjem, predstavljene bodo tiste, ki učinkujejo na osrednji živčni sistem (OŽS) in urogenitalni trakt. Učinki na CŽS so pomirjevalni, antidepresivni, nootropični, analgetični ali stimulativni, pripravke za urogenitalni trakt pa uporabljamo pri zdravljenju benigne hiperplazije prostate, predmenstrualnih težavah, simptomih klimakterija, blažjih okužbah urinarnega trakta in kot diuretike.

## OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM

### Pomirjevala

#### Baldrijan *(Valeriana officinalis)*

Z baldrijanom je bilo narejenih največ raziskav med zdravilnimi rastlinami s pomirjevalnim delovanjem. Glavne aktivne učinkovine so seskviterpeni (valerenska kislina) in valepotriati *(1)*. Najpogosteje se priporoča za lajšanje blage živčne napetosti in motenj spanja, vendar nekatere raziskave kažejo, da bi se naj čas, ki ga bolniki porabijo, da zaspijo, v primerjavi s placebom zmanjšal za manj kot minuto *(2)*. Uporablja se uprašena korenina v obliki zdravilnih čajev, tinktur ali izvlečkov, vgrajenih v kapsule ali tablete. Priporočen dnevni odmerek droge je 2–3 g oz. ustrezen odmerek izvlečka *(3)*. Ker učinek nastopi postopoma, je potrebno zdravila jemati neprekinjeno najmanj 2–4 tedne *(4)*.

#### Sivka *(Lavandula angustifolia)*

Pripravki iz cvetu sivke na OŽS delujejo pomirjevalno, anksiolitično, antidepresivno, nevroprotektivno in antikonvulzivno, imeli bi naj tudi določen analgetičen učinek *(5)*. Glavni učinkovini eteričnega olja sta linalool in linalil acetat, ostale pomembne sestavine so lavandulol, 1,8-cineol, lavandulil acetat in kafra *(6)*. Pomen sivke v terapiji je bolj posledica tradicionalne uporabe, v uporabi so poparki, eterično olje in etanolni izvlečki.

#### Hmelj *(Humulus lupulus)*

Pripravki iz hmelja se v tradicionalni fitoterapiji uporabljajo kot pomirjevalo. Kot drogo uporabljamo ženska socvetja, ki vsebujejo grenčine in eterično olje. Izvlečki so pogosta sestavina čajev za pomirjanje in nekaterih zdravilnih pripravkov v obliki tablet in kapsul. Učinek je zaradi pomanjkanja študij vprašljiv *(7)*.

#### Melisa *(Melissa officinalis)*

List melise lahko uporabljamo za lajšanje blagih motenj spanja, deloval naj bi tudi anksiolitično. Med aktivnimi učinkovinami so pomembni predvsem polifenoli, flavonoidi in triterpeni *(8)*. Pogosto jo najdemo kot dopolnilno drogo v čajih za pomirjanje, priporočen enkratni dnevni odmerek je 1,5–4,5 g droge *(3)*.

#### Pasijonka *(Passiflora incarnata)*

Cvet pasijonke ima dolgo tradicijo uporabe. Nekatere raziskave potrjujejo učinkovitost pri motnjah spanja in anksioznosti, vendar so dokazi šibki *(9–11)*. Poleg cvetov drogo predstavljajo listi in ostali nadzemni deli rastline, priporočen dnevni odmerek je 4–8 g *(3)*.

### Antidepresivi

#### Šentjanževka *(Hypericum perforatum)*

Cvetovi šentjanževke vsebujejo več biološko aktivnih snovi, med katerimi so najpomembnejši hipericin, psevdohipericin in hiperforin *(12)*. Antidepresivno delovanje alkoholnih izvlečkov pri zdravljenju blagih in zmerno hudih depresij je primerljivo s sintetičnimi antidepresivi, ob tem ima šentjanževka tudi manj neželenih učinkov *(13)*. Med največkrat omenjene neželene učinke spada fototoksičnost, ki pa se naj ne bi pojavljala ob jemanju priporočenih terapevtskih odmerkov *(3, 14)*. Večjo težavo predstavljajo interakcije z drugimi zdravili, saj šentjanževka inducira transmembranski prenašalec glikoprotein P in encime citokroma P450, še posebej encim 3A4, ki

sodeluje pri metabolizmu velikega števila zdravilnih učinkovin in se tako lahko njihova učinkovitost zmanjša *(15)*. Za dosego učinka je potrebno jemati vsaj 300 mg izvlečka (4–8 : 1, metanol ali etanol) dnevno, začetek antidepresivnega delovanja pa lahko pričakujemo po štirih tednih zdravljenja *(3, 16)*.

## Nootropne rastline

### Ginko *(Ginkgo biloba)*

Izvleček ginka je v Sloveniji na voljo kot zdravilo brez recepta, glavne učinkovine v njegovih listih so flavonoidi, ginkolidi A, B, C in bilobalid *(17)*. Priporočen dnevni odmerek standardiziranega suhega izvlečka listov za lajšanje simptomov blage do zmerne demence je 120–240 mg, razdeljenih na dva do tri odmerke *(3)*. Prvi znaki izboljšanja bi se naj pokazali po enem mesecu, priporočeno jemanje je vsaj tri mesece. Odsvetuje se sočasna uporaba zdravil, ki preprečujejo strjevanje krvi *(17)*. Izsledki študij o učinkovitosti pri demencah niso skladni, predvsem glede na novejše študije pa je učinkovitost vprašljiva *(18)*.

## Analgetiki

### Beli vratič *(Tanacetum parthenium)*

Uporaba belega vratiča v Sloveniji ni razširjena, učinkovit pa bi naj bil pri preprečevanju migrenskih glavobolov *(19–21)*. Pomembnejše spojine, ki jih vsebuje so partenolid, flavonoidi in eterično olje *(3)*. Priporoča se uporaba celotnih listov, saj dokazi o učinkovitosti ekstraktov niso prepričljivi *(3, 22)*. Priporočen odmerek je 100–500 mg droge, jemanje pa mora trajati vsaj 1–3 mesece *(3)*. Zaradi pojavljanja neželenih učinkov, kot so preobčutljivostne reakcije, prebavne motnje, vrtoglavica, zgaga, vnetje ustne sluznice in jezika, se zdravljenje priporoča le pod nadzorom zdravnika *(23)*.

## Stimulanti

### Rastline s kofeinom

Znanih je več kot šestdeset rastlinskih vrst, ki vsebujejo kofein, med najbolj razširjenimi viri so semena kave in kakavovca ter listi čajevca *(24)*. Njegovi stimulativni učinki so bili preučevani v številnih raziskavah in rezultati kažejo, da bi naj kofein v nizkih odmerkih povečal budnost in pozornost. Pojavljali so se dvomi, da je zmanjšanje teh sposobnosti ob umiku kofeina samo posledica navajenosti organizma nanj, vendar so bili podobni učinki dokazani tudi pri ljudeh, ki kofeina niso vajeni *(25, 26)*.

### Rožni koren *(Rhodiola rosea)*

Rožni koren je pri nas manj znan, ima pa dolgo tradicijo uporabe v hladnejših predelih sveta, predvsem v Rusiji in Skandinaviji, kjer korenino uživajo v obliki poparka. Rožni koren je adaptogen, pripisujejo mu stimulativno, nevroprotektivno, kardioprotektivno, antidepresivno, anksiolitično in nootropično delovanje. Vsebuje več aktivnih učinkovin, glavni sta rozavin in salidrozid. Interakcije z drugimi zdravili in neželeni učinki so zelo redki *(27)*.

## UROGENITALNI TRAKT

## Benigna hiperplazija prostate

### Palmeto *(Serenoa repens)*

Drogo palmeta predstavljajo posušeni plodovi, iz katerih se pridobivajo izvlečki. Aktivne sestavine so steroli in proste maščobne kisline *(28)*. Narejenih je bilo veliko kliničnih raziskav, ki so potrdile učinkovitost izvlečka plodov palmeta, vseeno pa so rezultati nekaterih študij nasprotujoči *(29)*. Uporaba se odsvetuje pri bolnikih s sladkorno boleznijo, boleznimi jeter in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo hormonska zdravila ali zdravila, ki upočasnjujejo strjevanje krvi. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi ginka, česna in ingverja *(3)*.

### Pigej *(Prunus africana)*

Izvleček skorje pigeja se uporablja za zdravljenje benigne hiperplazije prostate v zgodnji stopnji. Poveča maksimalni pretok urina in zmanjša volumen zaostalega urina ter pogostnost uriniranja *(30)*. Vseh aktivnih

učinkovin še ne poznamo, med njimi pa naj bi bili steroli, nenasičene maščobne kisline, primarni alkoholi in triterpenske spojine. Običajno odmerjanje je 100 mg izvlečka na dan *(3)*.

#### Kopriva *(Urtica dioica)*

Pripravke iz korenin koprive uporabljamo za zdravljenje benigne hipertrofije prostate, zel in list pa delujeta diuretično *(3)*. Glavne sestavine izvlečkov korenine so lektini, polisaharidi, lignani in maščobne kisline *(31)*. Najpogosteje se uporabljata suhi (5 : 1, 20 % metanol) in tekoči izvleček (1 : 1, 45 % etanol), priporočeni odmerki so 600–1200 mg suhega ali 1,5–7,5 ml tekočega izvlečka *(3)*.

## Predmenstrualni sindrom

#### Navadna konopljika *(Vitex agnus-castus)*

Učinkovitost plodov navadne konopljike pri zdravljenju predmenstrualnega sindroma je dobro potrjena *(32)*. Uporabljajo se pri zdravljenju številnih ženskih bolezenskih stanj, kot so motnje menstruacije (amenoreja, dismenoreja), predmenstrualna disforična motnja, insuficienca rumenega telesca, hiperprolaktinemija, neplodnost, akne, menopavza, motena laktacija, ciklična mastalgija in vnetna stanja, diareja ter vetrovi *(33)*. Droga vsebuje eterično olje, flavonoide in iridoide, pri učinku gre verjetno za sinergizem več učinkovin *(3)*. V uporabi so tekoči in posušeni ekstrakti v obliki kapsul in tablet. Priporoča se dnevni vnos 30–40 mg posušenega zelišča, običajno se jemlje zjutraj s tekočino, več mesecev zaporedoma *(33)*.

## Klimakterij

#### Cimicifuga *(Cimicifuga racemosa)*

Korenika cimicifuge se uporablja za zdravljenje psihičnih in nevrovegetativnih klimakteričnih simptomov *(3)*. Vsebuje triterpenske glikozide, fenilpropanoide, alkaloide, N-metilserotonin, škrob, maščobne kisline, smole in tanine *(34)*. Dnevni odmerek izvlečka za odrasle osebe ustreza 40 mg droge. Delovati bi naj začela po 2–4 tednih jemanja, optimalni učinek pa se pokaže po treh mesecih *(3)*. Raziskave o učinkovitosti si zelo nasprotujejo, najbolj učinkovita pa bi naj bila izopropanolni in etanolni BNO 1055 ekstrakt *(3)*. V nekaj primerih je bila opažena hepatotoksičnost, vendar novejše študije tega ne potrjujejo *(35)*.

#### Fitoestrogeni

Največ fitoestrogenov je v soji in lanenem semenu, pomembnejši viri so še rž, arašidi, hmelj in črna detelja *(3)*. Pomembni naj bi bili predvsem kot preventiva pri osteoporozi in raku dojke ter prostate, vendar so za prepričljivejše dokaze potrebne nadaljnje raziskave *(36–38)*.

## Diuretiki

Mnoge zdravilne rastline se uporabljajo kot diuretiki. Pomagajo lahko pri menstrualnih težavah, edemih, povišanem krvnem tlaku in boleznih sečil. Aktivne učinkovine so flavonoidi, saponini in eterična olja *(3)*. V primerjavi s sintetičnimi diuretiki je njihov učinek blažji in imajo manj neželenih učinkov *(39)*. Uporaba izhaja predvsem iz tradicionalne medicine, s kliničnimi raziskavami potrjeno učinkovitost pa imajo zel zlate rozge *(Solidago virgaurea)*, list ortosifona *(Orthosiphon aristatus)*, list navadne breze *(Betula pendula)*, list navadnega regrata *(Taraxacum officinale)* in list velike koprive *(Urtica dioica* in *Urtica urens) (3)*. Priporočena oblika uživanja so poparki od dva- do trikrat dnevno, pri regratu in koprivi tudi tinktura.

## Uroantiseptiki in antiadhezivi

#### Vednozeleni gornik *(Arctostaphxlos uva-ursi)*

Droga iz lista vednozelenega gornika je namenjena zdravljenju akutnega vnetja mehurja in sečnice. Uporablja se v obliki poparka ali macerata, in sicer največ pet dni in največ petkrat na leto *(23)*. Največji prispevek k učinku se pripisuje hidrokinonskemu derivatu arbutinu, vendar je za optimalne učinke potrebno sinergistično delovanje več spojin. Kombinacija s pripravki,

ki povzročijo nakisanje urina ni priporočljiva, saj se s tem protimikrobno delovanje vednozelenega gornika zmanjša *(3)*.

**Ameriška brusnica *(Vaccinium macrocarpon)***
Pripravki iz plodov ameriške brusnice preprečujejo vezavo bakterij na sluznico urogenitalnega trakta, zato se uporabljajo za preprečevanje ponavljajočih se okužb sečnice in mehurja. Optimalen odmerek in način jemanja nista povsem jasna, pripravki pa so varni tudi za uporabo med nosečnostjo in dojenjem *(3)*.

## ZAKLJUČEK

Med pripravki rastlinskega izvora je kar nekaj takšnih, ki izkazujejo klinično učinkovitost pri zdravljenju oz. lajšanju nespečnosti, anksioznosti, benigni hiperplaziji prostate, simptomov klimakterija idr. Tudi v Sloveniji so nekatere zdravilne rastline dosegljive kot zdravilo brez recepta. Pri preprečevanju ali zdravljenju bolezni ljudje velikokrat kot samozdravljenje uporabljajo zdravila rastlinskega izvora, zato je pomembno poznati delovanje pri nas dostopnih pripravkov rastlinskega izvora, tudi zaradi sinergističnega delovanja z zdravili na recept, zaradi neželenih učinkov ali potencialnih interakcij z ostalimi zdravili.

## LITERATURA


1. Patocka J, Jakl J. Biomedically relevant chemical constituents of Valeriana officinalis. J Appl Biomed. 2010; 8: 11–8.
2. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, et al. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep Med 2010; 11: 505.
3. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013.
4. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Baldrijan [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2015 [citirano 2015 Jan 27]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/.
5. Hossein Koulivand P, Khaleghi Ghadiri M, Ali Gorji. Lavender and the Nervous System. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 681304.
6. Prashar A, Locke IC, Evans CS. Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. Cell Prolif. 2004; 37 (3): 221–9.
7. Zanoli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of Humulus lupulus L. J Ethnopharmacol. 2008; 116 (3): 383–96.
8. Cases J, Ibarra A, Feuillere N, et al. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. Med J Nutrition Metab. 2011; 4 (3): 211–8.
9. Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. Phytotherapy Research. 2011; 25 (8): 1153–9.
10. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, et al. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. Eur Neuropsychopharmacol. 2011; 21 (12): 841–60.
11. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, et al. Passiflora incarnata L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. J Ethnopharmacol. 2013; 150 (3): 791–804.
12. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature«. Psychopharmacology (Berl). 2001; 153 (4): 402–14.
13. Linde K, Berner MM, Kriston L. Cochrane Database Syst Rev. St John's wort for major depression. 2008; (4): CD000448.

14. European Medicines Agency. Committee on herbal medicines products (HMPC). Assessment report on Hypericum perforatum L., herba [internet]. London: European Medicines Agency; 2010 [citirano 2015 Jan 7]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/01/WC500059144.pdf.
15. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. Drugs. 2009; 69 (13): 1777–98.
16. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Šentjanževka [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2015 [citirano 2015 Jan 27]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ginko biloba [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2015 [citirano 2015 Jan 27]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/.
18. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (2): CD003120.
19. Levin M. Herbal treatment of headache. Headache. 2012; 52 Suppl 2: 76–80.
20. Saranitzky E, White CM, Baker EL, et al. Feverfew for migraine prophylaxis: a systematic review. J Diet Suppl. 2009; 6 (2): 91–103.
21. Mauskop A. Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. Continuum (Minneap Minn). 2012; 18 (4): 796–806.
22. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD002286.
23. Pisk N. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011.
24. Wood S, Sage JR, Shuman T. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. Pharmacol Rev. 2013; 66 (1): 193–221.
25. James JE, Rogers PJ. Effects of caffeine on performance and mood: withdrawal reversal is the most plausible explanation. Psychopharmacology (Berl). 2005; 182 (1): 1–8.
26. Addicott MA, Laurienti PJ. A comparison of the effects of caffeine following abstinence and normal caffeine use. Psychopharmacology (Berl). 2009; 207: 423–31.
27. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine. 2010; 17 (7): 481–93.
28. Gordon AE, Shaughnessy AF. Saw palmetto for prostate disorders. Am Fam Physician. 2003; 67 (6): 1281–3.
29. Kim TH, Lim HJ, Kim MS, et al. Maturitas. Dietary supplements for benign prostatic hyperplasia: an overview of systematic reviews. 2012; 73 (3): 180–5.
30. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1): CD001044.
31. Pagano E, Laudato M, Griffo M et al. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. Phytother Res. 2014; 28 (7): 949–55.
32. van Die MD, Burger HG, Teede HJ et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013; 79 (7): 562–75.
33. Rani A, Sharma A. The genus Vitex: A review. Pharmacogn Rev. 2013; 7 (14): 188–98.
34. Beer AM, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on Cimicifuga racemosa's Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 860602.
35. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. Menopause. 2011; 18: 366.
36. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens in the prevention of postmenopausal bone loss. J Clin Densitom. 2013; 16 (4): 445–9.
37. Bilal I, Chowdhury A, Davidson J, et al. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. World J Clin Oncol. 2014; 5 (4): 705–12.
38. van Die MD, Bone KM, Williams SG, et al. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int. 2014; 113 (5b): E119–30.
39. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, et al. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence. J Ethnopharmacol. 2007; 114 (1): 1–31.

Romana Rakovec[1], Andreja Čufar[2]

# eRecept – prednosti in pasti

## *ePrescription – Benefits and Pitfalls*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eRecept, elektronsko predpisovanje, elektronsko komuniciranje, lekarna

Elektronsko predpisovanje zdravil zmanjša število napak, izboljša varnost pacientov, zmanjša obremenitev osebja in ima pozitivne ekonomske učinke. Kljub nespornim pozitivnim vplivom pa se je pomembno zavedati nekaterih novih tveganj, ki jih prinaša spremenjen način dela zdravstvenih delavcev. Projekt eRecept, ki teče v Sloveniji, omogoča zdravniku pri predpisovanju zdravil nove možnosti v smeri učinkovitejšega, preglednejšega in varnejšega predpisovanja, lekarniškemu farmacevtu pa prinaša predvsem prihranek na času zaradi samodejnega prenosa podatkov iz administrativnega in strokovnega dela recepta. Ta se zato lahko bolj posveti pacientu in s svetovanjem o pravilni in varni uporabi predpisanega zdravila izboljša možnosti za ugodnejši izid zdravljenja. K temu dodatno pripomore tudi možnost neposredne komunikacije med zdravnikom in farmacevtom.



## ABSTRACT

KEY WORDS: ePrescription, electronic prescribing, electronic communication, pharmacy

Electronic prescribing of medications has many benefits among which are reducing medication errors, improving patient safety, lessening the work load of health care workers and improving economic outcomes. Nevertheless electronic prescribing requires changes in the workflow and it can generate new kinds of errors. The ePrescription project, currently running in Slovenia, offers new possibilities for prescribers to do their work more efficaciously, transparently and safely. While it reduces the time needed to do the input of data into the information system, it offers community pharmacists more time to advise the patients about the proper use of medications, which consequently improves the outcomes. The system enables direct, safe electronic communication between the physician and the pharmacist which additionally has positive impact on the outcomes.


[1] Romana Rakovec, mag. farm., Gorenjske lekarne, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj; romana.rakovec@gorenjske-lekarne.si
[2] Asist. mag. Andreja Čufar, mag. farm., spec., Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Lekarna, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.cufar@kclj.si

## UVOD

Elektronsko predpisovanje (e-predpisovanje) zdravil se zaradi številnih prednosti v mnogih razvitih državah pospešeno uvaja tako v bolnišnicah kot tudi na primarnem nivoju zdravstvenega varstva. Pri tem države namenjajo znatne finančne spodbude izvajalcem, ki se odločajo za uvedbo elektronskega načina dela *(1–4)*. Elektronski recept (e-recept) nadomešča ročno predpisovanje zdravil, ki je znan vir napak pri uporabi zdravil. Mnoge programske rešitve, ki so podpora e-predpisovanju, zato poleg samega elektronskega zajema in posredovanja podatkov preko varnega omrežja vključujejo tudi dodatne funkcionalnosti, s pomočjo katerih se zmanjša tveganje za napake tako v fazi predpisovanja kot tudi v fazi izdajanja zdravil. Med temi so posebej pomembne funkcije za podporo kliničnemu odločanju, nekatere rešitve pa poleg tega omogočajo spremljanje bolnikove zavzetosti za zdravljenje in s tem dodatne aktivnosti za izboljšanje le-te.

## Prednosti e-predpisovanja

Ključne prednosti sistemov e-predpisovanja, ki so že dokazane, so predvsem *(1, 2, 4, 5)*:

- Večja varnost pacientov. E-predpisovanje po nekaterih podatkih tudi do sedemkrat zmanjša število napak pri predpisovanju zdravil *(1)*. Dostop do podatkov o pacientovi zgodovini zdravljenja z zdravili omogoča odkrivanje nepravilnosti pri uporabi zdravil, sistemi za podporo kliničnemu odločanju pa omogočajo preverjanje in opozarjanje v primeru interakcij med zdravili, kontraindikacij ali alergij, preračunavanje odmerkov in opozarjanje v primeru prekoračitev, informiranje o medsebojni zamenljivosti in terapevtskih alternativah predpisanih zdravil itd. Pri e-predpisovanju odpade problem nečitljivosti receptov in s tem tveganje za napake pri izdajanju zdravil.
- Pacientu prijaznejša oskrba z zdravili. E-recept je za pacienta prijaznejši, ker mu ni več potrebno skrbeti za papirne dokumente in lahko lekarna zdravila na recept pripravi vnaprej, kar skrajša čas čakanja v lekarni. E-recept zagotavlja varen predpis zdravila tudi na daljavo; pacientu tako ni potrebno obiskati ambulante, ampak gre lahko samo v lekarno po zdravilo, ki ga farmacevt pripravi na osnovi zdravnikovega elektronskega predpisa.
- Nižji stroški. Sistemi za podporo kliničnemu odločanju omogočajo zdravniku izbiro najcenejše ustrezne terapije.
- Večja dostopnost do podatkov o predpisanih zdravilih za posameznega pacienta. Stalen dostop do ažurnih podatkov o pacientu in njegovih zdravilih zmanjša potrebo po telefonski in pisni komunikaciji med zdravnikom in farmacevtom. E-recept zagotavlja varno shranjevanje vseh podatkov o pacientu, ki so potrebni za varno uporabo zdravil.
- Izboljšanje procesov dela v lekarni. V lekarni je manj vnosa podatkov v informacijski sistem, zato je proces hitrejši, možnost napak pa manjša. Zaradi boljše sledljivosti je v primeru odpoklica zdravila ta izvedljiv do nivoja pacienta.
- Druge prednosti. Poleg pacientov, zdravnikov in farmacevtov pozitivne učinke e-predpisovanja občutijo tudi v zavarovalnicah in končno vsi plačniki v sistemu zdravstvenega zavarovanja, tako delojemalci kot njihovi delodajalci.

## Tveganja e-predpisovanja

Kot običajno, tudi v primeru e-predpisovanja slika ni črno-bela in izkušnje kažejo, da je uvajanje novih tehnologij pri predpisovanju zdravil lahko povezano tudi z določenimi tveganji; nekatera so nova, druga pa ostajajo enaka tistim pri ročnem predpisovanju receptov *(1, 5)*.

Največja tveganja, povezana z e-predpisovanjem zdravil, so *(4, 6)*:

- Razjasnjevanje v primeru netočnih ali nepopolnih informacij. Pomanjkljive ali napačne informacije na e-receptu lahko

drastično podaljšajo čas izdaje zdravila, saj mora farmacevt pred izdajo dopolniti oz. popraviti podatke v informacijskem sistemu. Tako je po nekaterih podatkih v primeru e-recepta intervencija farmacevta potrebna v 2,0 % do 11,7 % primerov *(4, 5)*. Za vsako intervencijo farmacevt porabi v povprečju šest minut, po nekaterih podatkih lahko intervencija zahteva od nekaj minut do celo več dni dela farmacevta *(4)*.

- Neustrezna programska podpora. Neustrezna programska podora lahko močno poveča tveganje za napake. Med najpogostejšimi vzroki za napake pri e-predpisovanju so vgrajeni spustni seznami, slabe ekranske slike, funkcije avtomatičnega izpolnjevanja polj itd. Poleg tveganja za paciente so neustrezni programi tudi vzrok za upočasnjene in motene procese v lekarni in dodatno delo farmacevtov z vnosom manjkajočih in popravljanjem napačnih podatkov. Počasno delujoč sistem je vzrok za zastoje v procesih dela v lekarni in podaljšano čakanje pacientov.
- Povečevanje stroškov. Neustrezno delujoč sistem vodi v povečanje stroškov zaradi povečevanja števila potrebnih intervencij, telefonskih klicev za usklajevanje nejasnosti ali popravljanje ugotovljenih napak itd. Stroški pa se povečajo tudi zaradi uvajanja in vzdrževanja sistema.
- Psihosocialni vplivi. Spremenjen način dela, razlike v sposobnostih uporabe informacijske tehnologije, številne spremembe in neustrezno delovanje programa imajo močan vpliv na obnašanje posameznika in na odnose na delovnem mestu.
- Povečano tveganje za paciente. Navedena tveganja so lahko tudi vir napak, ki lahko predstavljajo škodo za paciente. Najpogostejše napake, ki se na novo pojavljajo pri e-predpisovanju, so povezane z napačnim vnosom podatkov v informacijski sistem. Posledica je izbira napačnega zdravila, napačne farmacevtske oblike za izbrano pot aplikacije, napačen odmerni interval *(6)*.

## Ergonomija in inženiring človeških dejavnikov

Pri načrtovanju in prilagajanju programskih rešitev za potrebe e-recepta je potrebno upoštevati načela ergonomije, saj se je izkazalo, da to vpliva na izboljšanje varnosti in učinkovitosti dela osebja, ki dela v visoko tveganih okoljih – torej tudi zdravstvenega osebja *(3, 4)*. Inženiring človeških dejavnikov je znanstvena disciplina v okviru ergonomije, ki proučuje interakcije med ljudmi, delovnimi sistemi in okolji ter vplive teh dejavnikov na varnost in obnašanje ljudi. Uporabniško testiranje novih programskih orodij je ključno, saj lahko končni uporabniki podajo najboljše informacije za implementacijo načel inženiringa človeških dejavnikov.

## eZDRAVJE IN eHEALTH

eRecept je del obsežnega projekta eZdravje, ki ga vodi Ministrstvo za zdravje (MZ) RS. Uvodne aktivnosti projekta eZdravje so se začele v septembru 2008, predvideno trajanje projekta je do junija 2015, ko so na voljo za sofinanciranje tudi sredstva evropskega socialnega sklada (27 milijonov €). Preostali del je financiran iz državnega proračuna.

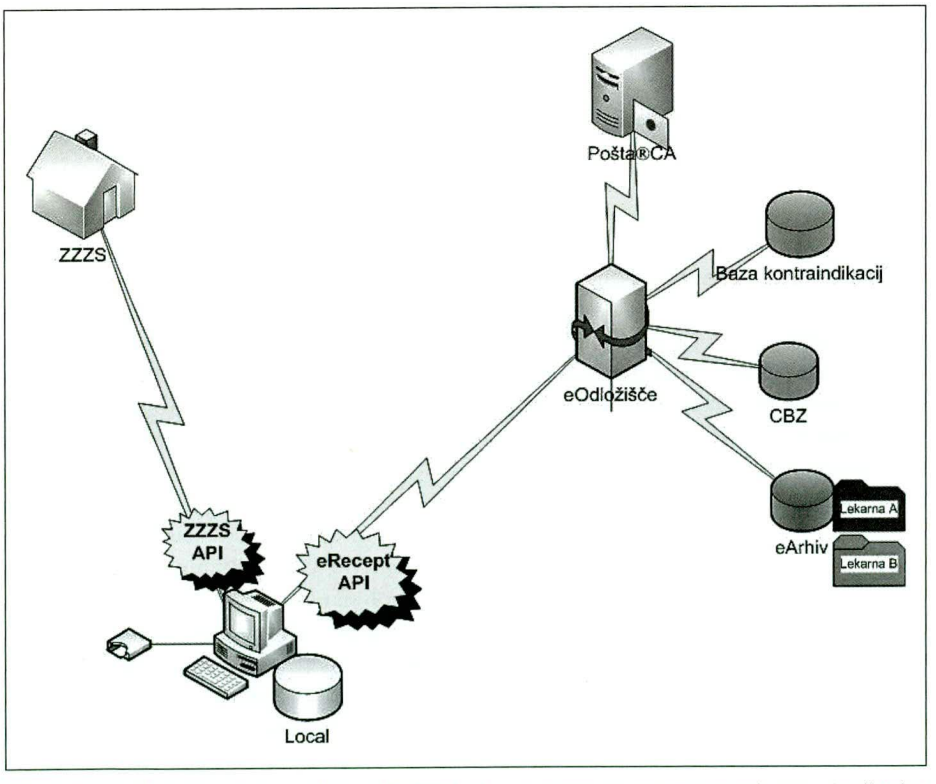
Projekt eZdravje pomeni izvajanje konceptov eEurope in eHealth, ki ju je sprejela Evropska unija in predvideva izboljšanje kakovosti življenja posameznikov EU s širšo uporabo komunikacijskih in informacijskih sredstev. Tako EU v svoji strategiji eZdravja jasno poudarja zahtevo po urejeni zdravstveni informatiki vsake države članice, s ciljem povezave evropskih zdravstvenih informacijskih sistemov, kar naj bi omogočilo uveljavljanje zdravstvenega varstva kjerkoli v EU. To pa zahteva interoperabilnost zdravstvenih informacijskih sistemov in uporabo enotnih standardov *(7)*. Projekt eZdravje je povezan tudi s projekti: epSOS, eHealth in EU, čezmejni projekt eHealth, terminološki slovar zdravstvene informatike, šifrant vrst zdravstvenih dejavnosti in telemedicinski projekt Alias.

Po podatkih Evropskega združenja javnih lekarn so e-predpisovanje zdravil na recepte že pred nami začeli uporabljati na Danskem, Švedskem, Finskem, Estoniji, v Veliki Britaniji, Franciji ter nekaterih predelih Španije (Andaluzija, Baleari, Galicija). Malo pred nami so ga uvedli tudi na Hrvaškem, Nizozemskem in v Romuniji. Sistemi se med seboj razlikujejo po stopnjah informacijske varnosti, razmerju elektronska-papirna oblika in ostalih funkcionalnostih modula *(8)*.

## eRECEPT – PREDSTAVITEV

Glavne komponente rešitve eRecept so prikazane na sliki 1 *(9)*. eRecept podpira celoten proces predpisovanja in izdaje zdravil na zelenem in belem receptu, ki se trenutno izvaja v papirni obliki na primarni ravni zdravstvenih storitev, razen narkotikov. Cilji informatizacije so naslednji:

- Povečati varnost pacientov in zmanjšati število napak zaradi napačne uporabe zdravil, z izboljšano berljivostjo receptov in manjšim številom administrativnih napak.
- Poenostaviti postopke za paciente v primerih, ko se recept z upoštevanjem medicinskih smernic lahko izda v odsotnosti pacienta, saj v tem primeru pacientu ne bo treba obiskati predpisovalca za prevzem recepta.
- Zagotoviti učinkovitejše predpisovanje in uporabo zdravil z upoštevanjem podatkov o predhodno predpisanih in izdanih zdravilih.
- Povečati učinkovitost procesa izdaje zdravil znotraj posameznih akterjev in med




**Slika 1.** Shematični prikaz sistema eRecept *(9)*. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje. API – Application Programming Interface (aplikacija za vmesno programiranje). CBZ – Centralna baza zdravil.

akterji v zdravstvu, predvsem z zmanjševanjem nepotrebnih stikov in poti.
- Zmanjšati administrativne stroške z odpravo uporabe papirnih obrazcev (nakup obrazcev, tiskanje v ambulantah, arhiv v lekarnah).
- Zagotoviti potrebne podatke za različne analize, vključno z različnimi raziskavami.

Zdravnik s pomočjo Centralne baze zdravil (CBZ) in baze interakcij predpiše elektronski recept (ali paket receptov), ga elektronsko podpiše in po varni poti pošlje v bazo evidence elektronskih receptov (EER) na zaledni strani sistema eRecept. Pacient pri zdravniku dobi seznam predpisanih zdravil, ki pa ni nujen pogoj za izdajo zdravil v lekarni. V lekarni je nujna le kartica zdravstvenega zavarovanja, s pomočjo katere se elektronski recept iz baze EER prenese v lekarno za nadaljnjo obdelavo. Sistem eRecept temelji torej na varni komunikaciji s šifriranjem podatkov, po prenosnih kanalih ter avtentikacijo in avtorizacijo uporabnikov s kvalificiranimi digitalnimi potrdili *(10)*. Uvedba eRecepta pomeni precejšnje tehnične spremembe pri zdravnikih. Za tak način predpisovanja zdravil mora zdravnik nujno uporabljati računalnik, ključnega pomena pri delu pa postane tudi profesionalna kartica (PK) kot medij za kvalificirano digitalno potrdilo. Služi kot identifikator osebe, ki ima pooblastilo za predpisovanje zdravil. Poleg teh tehničnih sprememb pa eRecept zdravniku prinaša tudi nove funkcionalnosti, ki zagotavljajo varnejše in kakovostnejše predpisovanje zdravil, kot je preverjanje interakcij med zdravili in kontrola za posamezne rizične skupine (npr. nosečnice, športniki). V kolikor želi zdravnik konzultacijo z lekarniškim farmacevtom, lahko to naredi preko posebnega komunikacijskega kanala. To pot bi zdravnik praviloma moral uporabiti vsakič, ko dobi na bazi opozorila o interakcijah med predvidenimi zdravili. Modul eRecept omogoča zdravnikom tudi predpisovanje zdravil na daljavo oz. brez prisotnosti pacienta. Kako pogosto in v kakšnih primerih se bodo zdravniki posluževali te možnosti, je v njihovih pristojnostih. Modul eRecept zdravniku omogoča tudi vpogled v vsa predpisana in izdana zdravila za posameznega pacienta, kar je še posebej pomembno pri tistih pacientih, ki jim zdravila predpisuje več zdravnikov različnih specialnosti *(10)*.

## Uporaba tehnične rešitve eRecept

MZ je na spletni strani recept.ezdrav.si objavilo dokumente in navodila za izvajalce zdravstvene dejavnosti, za elektronsko izmenjavo podatkov o predpisanih in izdanih zdravilih. Predpogoj za uporabo te rešitve je uporaba ene izmed obstoječih aplikacij, ki jih zdravniki in lekarne uporabljajo. V okviru projekta eRecept je bil razvit vmesnik, ki omogoča, da vse te aplikacije znajo uporabljati tudi centralni del rešitve eRecept. Uporabnik pa mora v svoji aplikaciji imeti nameščene pravice za uporabo z ustreznimi pooblastili. Pogoje za uporabo lahko razdelimo na tri sklope:

1. Kvalificirano digitalno potrdilo (KDP). V okviru projekta eRecept se uporabljajo KDP; ta se že nahajajo na profesionalnih karticah (PK) in so bila izdana zdravnikom in farmacevtom v javni mreži ZZZS, ki pa sicer še niso partnerji v projektu. Na PK se nahajata dve potrdili, eno je nekvalificirano in se že sedaj uporablja za dostop do on-line podatkov, drugo pa je kvalificirano in se uporablja izključno v okviru eRecepta. Aplikacija omogoča uporabo tudi ostalih KDP, ki so izdana v RS. Takšna je npr. Sigen-CA ali Pošta®CA.
2. Pravice za uporabo centralnega dela rešitve. Zdravnik ali farmacevt jih pridobi na podlagi podatkov iz zbirke Evidenca gibanja zdravstvenih delavcev in mreža zdravstvenih zavodov (BPI), ki jo upravlja Nacionalni inštitut za javno zdravje. Podatki iz BPI se redno prenašajo v centralni del rešitve eRecept.

3. Informacijski sistem, ki zna uporabljati centralno rešitev eRecept. MZ je izgradnjo informacijskega sistema izvedlo s konzorcijem sedmih podjetij, ki so na stroške MZ pri vseh izvajalcih izvedla namestitve in usposabljanja. Vsi izvajalci, ki imajo že izpolnjena prva dva pogoja (KDP in urejene pravice), lahko pristopijo k aktivaciji modula eRecept. Informacijski sistemi, ki to omogočajo, so: ISOZ 21, IRIS, HIPOKRAT, PROMEDICA, RECIPE, PROLIS in ORKA.AOR. Pomembno področje je poenostavitev registracij KDP v primerih, ko zdravniki ali farmacevti delajo na več postajah znotraj organizacije. Obstajata dva načina, ki omogočata skladišče certifikatov in prepoznavo certifikata na vseh delovnih postajah, kjer je PK prisotna v čitalniku kartic *(9)*.

## Osebni podatki in eRecept

Celotna infrastruktura eRecepta je last MZ, ki zagotavlja tudi elektronsko arhiviranje podatkov skozi daljši čas. Predvideno je tudi, da bo MZ zagotavljalo pacientom dostop do lastnih osebnih podatkov iz EER. Ob tem je dne 8. 9. 2014 Urad informacijskega pooblaščenca RS opozoril na pravni problem: MZ nima ustrezne pravne podlage za upravljanje centralne zbirke EER, ki vsebuje osebne podatke, med njimi tudi zelo občutljive. Za zakonito obdelavo osebnih podatkov bi bilo čim prej potrebno zagotoviti ustrezno zakonsko podlago z novim zakonom, ki bo urejal zbirke podatkov s področja zdravstvenega varstva. Urad svetuje, da se projekt e-Recept do izpolnitve te zahteve ustavi *(11)*. Po informacijah MZ je zakon že v pripravi in naj bi bil sprejet konec januarja 2015, če ne bo zapletov *(12)*.

## eRECEPT – PILOTNA FAZA

Pilotna faza je potekala od junija 2013 do marca 2014 na območju Bleda, Kranja, Sevnice in Ormoža. V tem obdobju so bile testirane osnovne informacijske rešitve in dograjene v skladu s potrebami, ki so se pojavljale v praksi. Precej dela je bilo tudi na sami infrastrukturi, ki je bila v začetku le testna, postopoma se je vzpostavljala produkcijska in do konca pilotne faze so vsi izvajalci že pričeli z delom v realnem okolju. Ob koncu pilotnega projekta so bila zbrana mnenja nekaterih magistrov farmacije, ki se s tem soočajo v praksi. Večinoma so izpostavili, da se z e-predpisovanjem izboljša čitljivost receptov, s tem se zmanjša možnost napak izdaje z naslova slabo berljivih predpisov. Odpravljene so tudi težave z naslova administrativnih napak na papirnatem receptu (npr. manjka žig, podpis zdravnika, datum). Velika možnost napredka je dana z možnostjo direktne komunikacije med zdravnikom in lekarniškim farmacevtom. V negativnem smislu je bila zaradi številnih napak in pomanjkljivosti predstavljena CBZ, ki je osnova za predpisovanje zdravil. Tako prihaja do predpisovanja napačnih zdravil (ugotovljeno neskladje papirnatega in elektronskega recepta) ali zdravil, ki jih ni na trgu, kar zahteva posvet farmacevta z zdravnikom in podaljšuje samo izdajo.

Pri implementaciji sistema v redno prakso se ne bo možno izogniti prehodnemu obdobju, tj. obdobju, v katerem vsi izvajalci še ne bodo na eReceptu. Do vključitve vseh lekarn v sistem eRecept bo potrebno dvojno delo na strani zdravnikov, saj bo potrebno vzporedno pisati tudi papirnate obrazce. Na strani lekarn pa vzporedno obdobje pomeni bistveno podaljšan čas izdaje zdravil, saj je informacijski sistem zastavljen tako, da najprej išče eRecept in šele ko ga ne najde, dovoli klasični način obdelave. Zato je nujno, da bo prehodna faza pri uvajanju v redno prakso čim krajša. Formalni pogoj za odpravo papirnatih receptov je dan z zadnjo spremembo Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS št. 45/4. 6. 2010). Implementacija v redno prakso pa je predvsem odvisna od pravne

podlage za zbiranje osebnih podatkov, ki jo mora MZ priskrbeti, če želi s projektom nadaljevati oz. če želi ostati upravljavec njegove infrastrukture.

## KAJ PA PACIENT?

Za zaključek pa se moramo vprašati še, kaj bo drugače za pacienta? Še vedno bo moral k zdravniku zaradi predpisa zdravil. Pri zdravniku ne bo dobil fizičnega recepta, kar bo vsaj na začetku pri pacientih povzročilo predvsem zmedo, saj so nekateri informacije v medijih že sedaj razumeli napačno (npr. da bodo po uvedbi eRecepta vsa zdravila v lekarnah dobili brez recepta). Zdravil na obnovljive recepte ne bo potrebno dvigovati vedno v isti lekarni, kar pa ni nujno prednost, saj je za pacienta bolje, če ga spremlja vedno isti farmacevt. Prednost za pacienta bo predpis na daljavo, na osnovi telefonskega dogovora z zdravnikom. Največja prednost pa je bistveno večja verjetnost, da bo njegova terapija zares racionalna, varna in učinkovita.

## LITERATURA


1. Tolley, R. An overview of e-prescribing in secondary care. Nursing standard. 2012; 26 (22): 35–38.
2. 4MedApproved: Understanding e-Prescribing [internet]. Chicago: Medical Web Experts; c2015 [citirano 2015 Jan 2]. Dosegljivo na: http://www.4medapproved.com/e-prescribing.php
3. Odukoya, OK, Chui MA. E-prescribing: Characterization of Patient Safety Hazards in Community Pharmacies Using a Sociotechnical Systems Approach. BMJ quality & safety. 2013; 22 (10): 816–25.
4. Odukoya, OK, Chui MA. E-prescribing: a focused review and new approach to addressing safety in pharmacies and primary care. Res Social Adm Pharm. 2013; 9 (6): 996–1003.
5. Ducker MS., Riser C, Shawn T. Pros and Cons of E-Prescribing in Community Pharmacies. US Pharmacist. 2013; 8 (38 P&T suppl): 4–7.
6. Tully MP. Prescribing errors in hospital practice. British Journal of Clinical Pharmacology. 2012; 74 (4): 668–75.
7. Spletno mesto projekta eZdravja [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, RS; c2012 [citirano 2015 Jan 2]. Dosegljivo na: www.ezdrav.si
8. PGEU: E-Health [internet]. Brussels: PGEU, c2015 [citirano 2015 Jan 2]. Dosegljivo na: http://www.pgeu.eu/en/policy/9-e-health.html
9. Uvajanje eRecepta na nacionalno raven v letu 2013 in Predstavitev s strani članov konzorcija na seji UO LZS dne 23. 5. 2013. Zapisnik 7. seje UO LZS z dne 23. 5. 2013 Ljubljana; 2013.
10. Lado Modic: eRecept: zdravnik – farmacevt – pacient; infoSRC 75, SRC d. o. o.; marec 2014.
11. Odločba Urada informacijskega pooblaščenca RS št. 0712-1/2014/2876 z dne 8. 9. 2014 in 0712-1/2014/2876, Urad informacijskega pooblaščenca Republike Slovenije, Editor. 2014.
12. Zapisnik sestanka na temo stanja projekta eRecept predstavnikov LZS, MZ in konzorcija z dne 2. 12. 2014. Ljubljana; 2014.
13. Modic, L. Poročilo o uporabi eRecepta v lekarnah v obdobju 1. 6. 2013 do 15. 1. 2014. Ljubljana; 2014.

Nataša Smrekar[1]

# Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni in drugih imunsko pogojenih vnetnih bolezni: pomen sodelovanja bolnikov

## *Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: the Importance of Patient's Adherence*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: imunsko pogojene vnetne bolezni, sodelovanje bolnika, odnos zdravnik-bolnik, motivacijski pogovor

Imunsko pogojene vnetne bolezni so skupina bolezni s progresivnim kroničnim potekom. Nezdravljena bolezen vodi do nepopravljive okvare organa. Slabo sodelovanje pri zdravljenju je velik problem pri bolnikih z imunsko pogojenimi vnetnimi boleznimi. Nesodelovanje vpliva na izhod zdravljenja in trajanje remisije bolezni. Na splošno velja, da je sodelovanje pri zdravljenju mnogo boljše med akutno zbolelimi v primerjavi s kroničnimi bolniki. Nesodelovanje v procesu zdravljenja se pojavi po šestih mesecih zdravljenja. Dobra komunikacija med bolnikom in zdravnikom je temeljni pogoj za uspešno izvajanje procesa zdravljenja. Bolnik zelo težko sprejme dejstvo, da je bolan ter da se mora spremeniti. Zaradi tega je razdvojen med željo po upoštevanju zdravstvenih nasvetov ter zanikanjem le-teh. Motivacijski pogovor ali intervju je neposreden, na posameznika osredotočen svetovalni stil, katerega namen je spodbuditi spremembo vedenja tako, da pomaga posamezniku raziskati in razrešiti njegovo razdvojenost.

## ABSTRACT

KEY WORDS: immune-mediated inflammatory diseases, patient's compliance, physician-patient relationship, motivational interviewing

Immune mediated inflammatory diseases is a group of progressive and potentially debilitating conditions that can affect various parts of the body and have serious and damaging impact on the lives of affected people. In patients with immune mediated inflammatory diseases, long term treatment persistence is an important factor. Low compliance to prescribed medical therapy is a big problem among these patients. Non-adherence impacts the chance of therapeutic success, delays therapeutic remission and increases disease severity. In general, adherence rates are higher among patients with acute conditions compared to patients with chronic diseases. Consistent adherence among patients with chronic conditions is disappointingly low, dropping most dramatically after the first six months of therapy. Good communication between patient and health care practitioners is basic


[1] Nataša Smrekar, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; natasa.smrekar@kclj.si

for successful medical care. Accepting the disease and changing behavior is often difficult for the patient. The patient is torn between the desire to follow the medical guidelines and the denial of having to cope with the disease. Good communication is crucial for patient's adherence. Motivational interviewing is a collaborative, person-centered form of guiding to elicit and strengthen motivation for change.

## UVOD

Imunsko pogojene vnetne bolezni (angl. *Immune mediated inflammatory diseases*, IMID) so skupina bolezni s progresivnim kroničnim potekom. Nezdravljena bolezen vodi do nepopravljive okvare organa. Med IMID spadajo revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, kronična vnetna črevesna bolezen ter luskavica. Sodelovanje bolnikov igra pomembno vlogo v procesu zdravljenja vseh kroničnih bolezni. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije 30–78 % bolnikov s kroničnimi boleznimi ne jemlje predpisanih zdravil. Nesodelovanje se prične pojavljati po šestih mesecih zdravljenja. Bolniki, ki ne sodelujejo v procesu zdravljenja, imajo več zapletov, so pogosteje sprejeti v bolnišnico in imajo večjo umrljivost. Sodelovanje in vztrajnost pri zdravljenju sta dejavnika, ki povečata verjetnost, da bomo dosegli zadani terapevtski cilj *(1, 2, 3)*. Poznamo dve obliki nesodelovanja:

- popolno neupoštevanje navodil in
- delno upoštevanje navodil (bolniki ne jemljejo vseh zdravil, ne dovolj dolgo, ne celotnega odmerka).

Med bolniki jih 30 % nenamerno ne jemlje zdravil, večinoma zaradi slabega razumevanja navodil, danih s strani zdravnika, zaradi depresije, pozabljivosti ali nizke motivacije. Med bolniki jih 70 % zdravil namerno ne uživa, ker se bojijo stranskih učinkov, ker ne vidijo smisla v jemanju zdravil, ker jim ne pomagajo, ker jim poslabšajo stanje itd.

Zakaj bolniki ne sodelujejo v procesu zdravljenja? Razlogi so različni; največkrat gre le za slabo komunikacijo med zdravnikom in bolnikom ali pa te sploh ni. Dobra komunikacija v procesu zdravljenja pozitivno vpliva na ugodnejši izid. Bolniki so zaradi tega zadovoljni in bolje sodelujejo pri samem zdravljenju. Komunikacija je človekova zavestna aktivnost. Človek komunicira s pomočjo besed (verbalna komunikacija) in/ali z nebesednim izražanjem (mimika, drža telesa itd.). Zavedati se moramo, da bolnik težko sprejme dejstvo, da je bolan ter da se mora spremeniti *(1, 2, 3)*. Težava je toliko večja, če prihaja težnja po spremembi iz okolice in ne s strani bolnika. Oseba je tako razdvojena (ambivalentna) med željo po upoštevanju zdravstvenih nasvetov ter zanikanjem le-teh. Ko zdravstveno osebje izrazi željo po spremembi zdravstvenih navad, se bo bolnik na to odzval na tri načine:

- s spremembo navad,
- z vzdrževanjem obstoječega stanja in
- z uporom.

Upor ali rezistenca je normalen pojav in je izvabljen s strani izpraševalca. Zdravstveno osebje mora prepoznati znake rezistence (prepirljivost, ignoranca, prekinjanje pogovora, obsojanje, zanikanje) in se nanj pravilno odzvati. Pojav rezistence je signal za spremembo načina pogovora. Bolniki od zdravstvenega osebja pričakujejo spoštovanje, pozornost, doslednost, razumevanje, varnost, strokovnost in predvsem sočutnost (empatija). Empatija je kognitivna sposobnost zdravstvenega delavca, da razume bolnikove potrebe in emocije *(4)*. Z izražanjem empatije pri bolniku dosežemo:

- občutek zaupanja,
- zmanjšanje nemira,
- boljše sodelovanje v procesu zdravljenja in
- boljši izhod zdravljenja.

Sodelovanje bolnikov lahko izboljšamo z:
- izobraževanjem,
- vzpostavitvijo partnerskega odnosa,
- aktivnim sodelovanjem bolnika pri odločitvah in
- s pomočjo motivacijskega pogovora (zdravniki, ki so pri komunikaciji spretnejši, imajo 2,16-krat boljše sodelovanje bolnikov)

Motivacijski pogovor (angl. *motivational interviewing*, MI) je neposreden, na posameznika osredotočen svetovalni stil, katerega namen je spodbuditi spremembo vedenja tako, da pomaga posamezniku raziskati in razrešiti njegovo ambivalentnost oz. razdvojenost ter hkrati zmanjšati njegov upor. MI temelji na predpostavki, da odgovornost in sposobnost za spremembe ležita v bolniku samem. Vodilni princip MI je tako razumevanje bolnikove motivacije, poslušanje in spodbujanje na poti do sprememb. Pri tem se moramo izogibati t. i. refleksu popravljanja. Najpomembnejše »orodje« MI je aktivno poslušanje *(4)*. To pomeni, da pozorno spremljamo vsebino sporočila, kako ga bolnik izrazi in kakšna čustva pri tem izraža. Pri aktivnem poslušanju uporabljamo tehniko refleksije. Refleksija ali odsev omogoči bolniku, da se sliši, in mu zagotavlja, da smo ga razumeli. Na ta način zmanjšamo bolnikov upor ter spodbudimo sodelovanje in medsebojno zaupanje. Vsaka refleksija je v bistvu povzetek tistega, kar je bolnik povedal. Ponudimo jo kot ugotovitev in ne kot vprašanje. Vsako poslušanje se prične z vprašanjem, ki naj bo v večini primerov odprtega tipa, s katerim preprečimo, da bi bolnik odgovarjal le s preprostim da ali ne, kot je to običajno pri vprašanjih zaprtega tipa (tabela 1). Z odprtim vprašanjem povabimo bolnika, da spregovori, nam pa omogoči poslušanje in razumevanje. Takšna komunikacija sicer zahteva nekaj časa, vendar bolniku omogoči, da pove, kaj je zanj pomembno. Na ta način spoznamo bolnikova pričakovanja, dojemanje bolezni in procesa zdravljenja *(1, 2, 3, 4)*.

## ZAKLJUČEK

Dober odnos zdravnik–bolnik zagotavlja boljše razumevanje bolezni, boljše sodelovanje, boljši in stabilen izhod bolezni, doslednо jemanje zdravil ter redno prihajanje na kontrolne preglede. Zdravnik naj uporablja odprti slog komunikacije in tako bolniku omogoči, da izrazi svoje mnenje. Takšna komunikacija zahteva nekaj več časa, a prinaša boljše učinke v celostnem procesu zdravljenja.

**Tabela 1.** Razlika med zaprtim in odprtim tipom vprašanj.

| ZAPRTA VPRAŠANJA | ODPRTA VPRAŠANJA |
|---|---|
| • za dosego specifičnih informacij,<br>• odgovor je kratek: da ali ne. | • za poizvedbo bolnikovih pričakovanj, pomembnosti,<br>• odgovor ni kratek. |
| Primeri vprašanj: | Primeri vprašanj: |
| • Koliko časa imate težave?<br>• Kje vas boli?<br>• Ali so težave hujše podnevi ali ponoči? | • Kako vam lahko pomagam?<br>• Kako so se težave pričele?<br>• Kaj vas najbolj skrbi glede bolezni? |

## LITERATURA

1. E Vermeire, H Hearnshaw, P van Royen, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther. 2001; 26: 331–42.
2. KBH Zolnierek, MR DiMatteo. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment: A Meta-analysis. Med Care. 2009; 47: 826–34.
3. B Jimmy, J Jose. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. Oman Med J. 2011; 26: 155–9.
4. S Rollnick, WR Miller, CC Butler. Motivational interviewing in health care: Helping patients change behavior. New York: Guilford Press; 2008.

Andrej Šikovec[1]

# Novosti pri kirurškem zdravljenju bolezni ven

## *New Techniques of Varicose Vein Surgery*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krčne žile, operativno zdravljenje, endovenska laserska ablacija, endovenska radiofrekvečna ablacija

Kirurško zdravljenje krčnih žil se je v zadnjem desetletju zaradi uporabe znotrajžilne tehnike z ultrazvočnim vodenjem temeljito spremenilo. Uporaba ultrazvoka se je od diagnostike prenesla na medoperacijsko uporabo za vodenje posega. To je omogočilo razvoj metode ultrazvočno vodene ablacije debelne vene s termično energijo. S tem se je zdravljenje bolezni ven, tudi napredovane, preneslo iz operacijskih dvoran in bolnišnic na nivo dnevnih bolnišnic in ambulantnih posegov. Smernice za zdravljenje bolezni ven v ZDA in razvitih evropskih državah (vključno s Slovenijo) dajejo tej metodi prednost pred klasično kirurško metodo. V članku so opisane znotrajžilne termične metode zdravljenja bolezni ven, ki uporabljajo lasersko oz. radiofrekvenčno energijo za povzročitev nepovratne termične poškodbe vene, ki se v nekaj mesecih razgradi in postane neopazna tudi z ultrazvokom. Uspešnost te metode je vsaj enakovredna klasični kirurški metodi, vendar ne zahteva splošne ali spinalne anestezije in hospitalizacije. Razvoj se s tem ni končal in gre v smeri uporabe mehano-kemičnih metod in zapiranja vene s cianoakrilartnimi lepili.



## ABSTRACT

KEY WORDS: varicose veins, surgical treatment, endovenous laser ablation, endovenous radiofrequency ablation

Surgical treatment of varicose veins has changed substantially in the last decade due to the use of endovascular techniques with ultrasound guidance. The use of ultrasound as the diagnostic tool has been transferred to the field of intraoperative guiding tools. This has led to the development of new methods for ultrasound-guided ablation of the stem vein with thermal energy. This treatment has transferred the treatment of even most advanced vein diseases from the operating theatres and hospitals to the level of day hospitals and outpatient clinics. Guidelines for the treatment of chronic venous disease in the US and developed European countries (including Slovenia) recommend this method preferably over conventional surgical method. This article describes endovascular thermal treatment methods for vein diseases using the laser or radiofrequency energy to cause the irreversible thermal damage to the vein, which will degrade in a few months and will become undetectable with ultrasound. The success of this method is at least equivalent to the conventional surgical method, but does not require general or spinal anesthesia and hospitalization. The development has not stopped and is moving towards the use of mechanochemical methods for closing the vein. Recently, however, the possibility of closing the veins with cianoacrylat adhesives has also appeared on the market.


[1] Mag. Andrej Šikovec, dr. med., Center za žilno kirurgijo Avelana, Dobrava 72, 8222 Otočec; sikovec@gmail.com

## UVOD

Sodobno kirurško zdravljenje bolezni ven spodnjih okončin se je začelo pred več kot 100 leti. Cilj zdravljenja je odstraniti obratni tok (refluks) v deblu safenskih ven s prekinitvijo oziroma podvezo vtočišča safenskih debel v globoke vene ter odstraniti debla slabo funkcionalnih (inkompetentnih) safenskih ven in vse vidne varice (flebektomije) *(1, 2)*. V zadnjih letih so se metode kirurškega zdravljenja kroničnega venskega popuščanja (KVP) izboljšale predvsem zaradi splošne uporabe treh novosti:

- izboljšane klasične operacijske tehnike ob novih spoznanjih o anatomiji in patofiziologiji KVP,
- uporabe manj invazivnih operacijskih tehnik (endovenske termične ablacije – EVTA) in
- neposredne predoperativne preiskave z ultrazvokom in uporabe ultrazvoka med samo operacijo za določitev načina in mesta zdravljenja ter izvajanja anestezije.

Ocenjujejo, da se v ZDA za znotrajžilno kirurško zdravljenje odloča približno 8 % vseh bolnikov s KVP, v Evropi pa so podatki med državami precej različni, v Veliki Britaniji je na primer letno s to metodo operiranih približno 80.000 bolnikov s krčnimi žilami *(3)*. Indikacije za operacijsko zdravljenje KVP so namreč številne: spremenjen zunanji videz, bolečine, občutek težkih nog, hitra utrujenost spodnjih okončin, ponavljajoči se povrhnji tromboflebitisi, krvavitve iz počenih varic, hiperpigmentacije v okolici gležnja, lipodermatoskleroza, bela atrofija kože in aktivna ali zaceljena venska razjeda.

Primarne krčne žile so posledica še ne popolnoma razumljene okvare venskih zaklopk v povrhnjih venah spodnje okončine. Okvara venske zaklopke omogoči v okvarjeni veni obratni tok krvi, kar povzroči volumsko obremenitev vene, ki se razširi in podaljša. Vena se varikozno spremeni. Obratni tok se prenaša vzdolž vene v proksimalno in distalno smer in tako povzroča postopno slabšanje venskega obolenja. V razviti obliki je okvarjeno celo deblo safenske vene in govorimo o debelnih ali trunkalnih varicah. Sekundarne krčne žile pa so posledice motenj venskega odtoka v mednici zaradi zunanjega pritiska (sindrom May-Thurner) ali stanja po preboleli globoki venski trombozi. Sekundarne krčne žile predstavljajo manj kot 10 % vseh krčnih žil.

## MOŽNOSTI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA KRČNIH ŽIL

Običajno in do sedaj edino uspešno zdravljenje primarnih krčnih žil z obratnim pretokom v safeno-femoralnem ustju (SFU) ali safeno-poplitealnem ustju (SPU) in v deblu velike ali male safenske vene (lat. *vena saphena magna*, VSM, lat. *vena saphena parva*, VSP) je prekinitev na najvišji točki obratnega toka in odstranitev dela vene, ki ima okvarjene zaklopke iz obtoka *(1, 2)*.

### Klasično kirurško zdravljenje

Zgornji cilj lahko dosežemo s podvezo VSM/VSP na vtočišču v globoko veno, odstranitvijo VSM/VSP v področju stegna oz. proksimalne goleni in odstranitvijo čim večjega števila varikozno spremenjenih vej *(3)*. To klasično kirurško zdravljenje KVP obsega sledeče tehnike *(3, 4)*:

- odstranitev velike safenske vene od dimelj do gležnja z dodatnimi odstranitvami varic,
- segmentno odstranitev safenske vene z dodatnimi odstranitvami varic,
- podvezo (visoko, srednjo, nizko) safenske vene in dodatne zapore ven (sklerozacije),
- podvezo safenske vene z dodatnimi odstranitvami varic ali
- samo odstranitve varic.

Prospektivne randomizirane raziskave so pokazale, da je visoka podveza velike safenske vene z odstranitvijo stegenskega dela vene uspešnejša od zgolj podveze vene in dodatnih odstranitev varic *(5)*. Zato se pri vsaki klasični operaciji KVP priporoča

odstranitev velike safenske vene do nivoja kolena *(6, 7)*. Kirurgija male safenske vene zahteva drugačen pristop: odstranjujemo le proksimalni in slabo funkcionalni del male safenske vene. *(8)*.

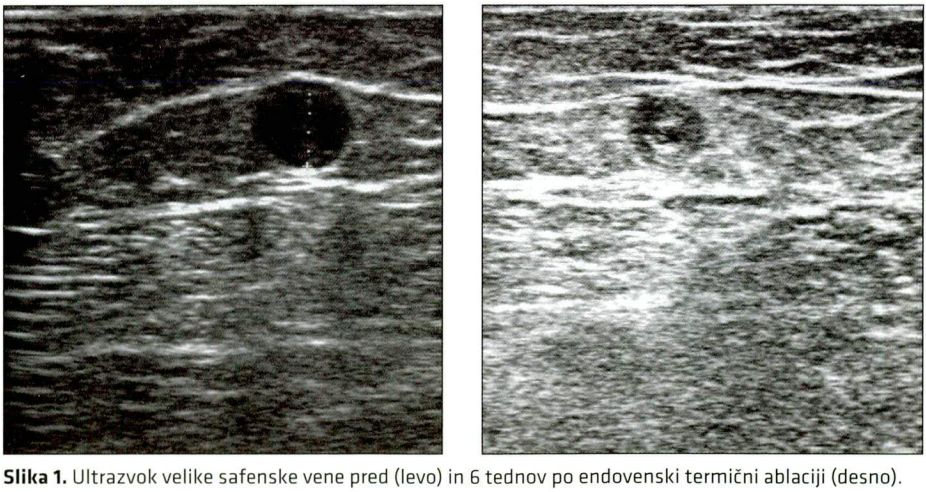
V zadnjem času se je klasična kirurška metoda razvila v smeri manjše invazivnosti in jo je možno pod nadzorom ultrazvoka opraviti v lokalni anesteziji. S pomočjo te tehnike in uporabe inverznega stripinga je tudi ta metoda dobila svoje mesto v ambulantnem zdravljenju krčnih žil.

## Endovenske termične ablativne metode zdravljenja

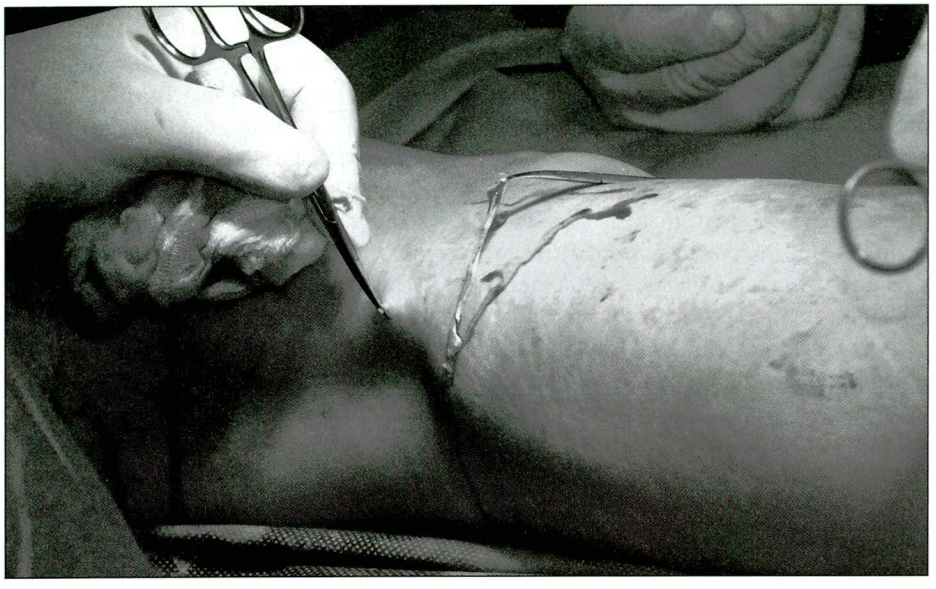
V zadnjih letih se je uveljavila perkutana endovenska termična metoda, ki z dovajanjem toplotne energije povzroči zaporo safenske vene. Vir toplote je lahko laser ali radiofrekvenčna energija. Metoda ima nekaj prednosti pred klasično operacijo *(9)*. Opravlja se v lokalni, t. i. tumescentni anesteziji in se lahko izvaja ambulantno. Poseg se opravlja pod nadzorom ultrazvoka, ki omogoča perkutano namestitev radiofrekvenčnega (RF) katetra ali laserske fibre v safensko veno na točno določeno mesto. Bolniki v primerjavi s klasično operacijo čutijo manj pooperativnih bolečin in se hitreje vrnejo na delo. Endovenska termična metoda zajema radiofrekvenco (endovenska radiofrekvenčna ablacija (EVRF)) ali laser (endovenska laserska ablacija (EVLA)). Zadnje čase pa poročajo tudi o ablaciji vene z vodno paro, ki tudi uniči endotelij in povzroči kontrakcijo kolagena *(10)*.

Za znotrajžilni poseg potrebujemo ultrazvok, s katerim prikažemo mesto vstopa v veno, prodiranje najprej žice in preko nje katetra do vtočišča safenske vene v globoko veno. Po tem ko je laserska fibra ali RF kateter pravilno nameščen v bližini vtočišča, v okolico cele vene zopet pod nadzorom ultrazvoka vbrizgamo močno razredčen lokalni anestetik (ksilokain) z dodatkom adrenalina. Nato apliciramo lasersko/radiofrekvenčno energijo in sondo počasi vlečemo iz vene. Vena se zaradi delovanja termične energije zapre (slika 1). Ta del posega je končan v približno 20 minutah in nadomesti klasično odstranitev vene. Sledi odstranjevanje povrhnjih ven, ki jih sedaj odstranjujemo skozi tako male incizije, da šivi ali Steri-strip obliži niso potrebni (slika 2).

Radiofrekvenčna ablacija je bila prva endosvakularna metoda za zdravljenje debelne insuficience. O uporabi laserja za zaporo debelne vene je prvi poročal Bone leta 1999 *(11)*. Kmalu so metodo sprejeli v ZDA in drugje *(12–25)*.



**Slika 1.** Ultrazvok velike safenske vene pred (levo) in 6 tednov po endovenski termični ablaciji (desno).



**Slika 2.** Odstranjevanje varic (flebektomija).

Primeren bolnik za zdravljenje z EVLA je bolnik, ki ima debelne vene z vsaj pet cm dolgim, primerno širokim, slabo funkcionalnim, subfascialnim segmentom povrhnje vene *(9)*. Takih bolnikov je več kot 95 % vseh bolnikov s krčnimi žilami. Kontraindikacije so: zelo tanka vena (< tri mm), vena, ki leži nad povrhnjo fascijo, vena po tromboflebitisu, preveč zvijugana vena in razširitve ven (venektazije), večje od 20 mm *(9)*. Splošne kontraindikacije so: nesposobnost za hojo, nosečnost in dojenje, neozdravljive bolezni jeter, ki onemogočajo uporabo lokalnega anestetika, in alergije na lokalni anestetik *(9)*. Za razliko od drugih klasičnih operacij za endovenski poseg ni potrebno prekiniti antikoagulantnega zdravljenja.

### Rezultati endovenske laserske ablacije

Min in sodelavci poročajo o 93 % zapori zdravljene VSM pri 499 nogah po treh letih *(26)*. Po petih letih poročajo o 76 % primarni zapori pri 509 nogah *(27)*. Pri zdravljenju VSP so rezultati podobni: 95,9 % zapora po enem letu *(28)*. Izid zdravljenja z EVLA je prikazan na sliki 3.



**Slika 3.** Leva spodnja okončina pred endovensko lasersko ablacijo in odstranjevanjem varic (flebektomijami) in tri mesece po posegu.

### Komplikacije endovenske laserske ablacije

V registru mednarodne delavne skupine, ki vsebuje 3696 vpisov endovenskih laserskih posegov, so opazili podkožne modrice pri 75 % bolnikov, parestezije pri 3 %, tromboflebitis pri 1,87 %, kožno opeklino pri 0,46 % in globoko vensko trombozo ali endovensko toplotno povzročeno trombozo pri 0,27 % *(29)*. Samo en bolnik je imel pljučno embolijo *(29)*. Pri nekaterih bolnikih se peti do sedmi dan po posegu pojavi vnetna reakcija v področju z laserjem ali radiofrekvenčno energijo obsevane zaprte vene. Področje vene je na otip boleče, rahlo oteklo, včasih tudi toplejše in rahlo pordelo. Klinična slika spominja na tromboflebitis velike ali male safenske vene. Ob takih znakih splošni zdravnik bolnika večkrat napoti na ultrazvočni pregled. Ultrazvočni videz zdravljene vene je zelo podoben veni v začetni fazi tromboflebitisa, razlika je le v tem, da vena ni širša, vendar je to težko primerjati, če nimamo izhodiščne vrednosti. Zato je včasih stanje po laserskem/radiofrekvenčnem posegu proglašeno za tromboflebitis in posledično tako zdravljeno. To pa ni potrebno, ker je zapora vene po posegu drugačna kot pri tromoflebitisu in ni možnosti embolizacije.

### Endovenska laserska ablacija v primerjavi s klasično operacijo – visoko podvezo in stripingom – safenskih ven

Sedem randomiziranih kliničnih študij (ang. *randomized controlled trial*, RCT) primerja ta dva tipa posegov *(33–39)*. V študijah ne ugotavljajo razlik v smislu varnosti, učinkovitosti ali pri zgodnji pooperativni kakovosti življenja (angl. *quality of life*, QOL), vendar je bila EVLA precej dražja. Stopnja ponovitve je bila pri klasični operaciji (visoki podvezi in stripingu (angl. *high ligation and stripping*, HL/S)) po dveh letih 33 %, po EVLA pa 26 % *(34)*. Pri EVLA je bil ugotovljen krajši čas za vrnitev na delo (dva dni po EVLA proti sedmim dni po HL/S), potrjenih pa je bilo tudi manj pooperativnih težav v neposrednem pooperativnem obdobju *(35)*.

### Endovenska radiofrekvenča ablacija v primerjavi s klasično operativno tehniko

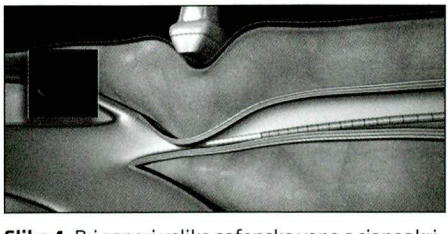
Štiri randomizirane študije primerjajo EVRF in HL/S *(40–44)*. Študije so pokazale znatno manj bolečin, hitrejšo ozdravitev in vrnitev na delo v skupini EVRF *(41)*. Oboperativni stroški so bili pri EVRF višji, vendar je bil zaradi hitrejše vrnitve na delo celokupen strošek za družbo nižji (1.401 US$ proti 1.926 US$). Dve leti po posegu sta imeli obe skupini enak hemodinamski in klinični rezultat *(45)*. Skupina EVRF je imela 91,2 % zdravljenih udov brez povrhnjega refluksa, klasična skupina pa 91,7 % (ni statistično značilno) *(45)*.

### Endovenska radiofrekvenča ablacija v primerjavi z endovensko lasersko ablacijo

Štiri RCT študije primerjajo EVRF in EVLA *(42, 46–49)*. Študije kažejo na manjše podkožne hematome in manj bolečin v skupinah z EVRF, vendar pa niso uspele dokazati večje učinkovitosti ene metode od druge v daljšem obdobju.

## Netermične metode zapore debelne vene, ki ne potrebujejo lokalne anestezije

Slaba stran zgoraj navedenih termičnih metod ablacije debelnih ven je v tem, da zahtevajo ultrazvočno vodeno lokalno anestezijo. Ta zahteva posebno spretnost operaterja, zato se poskušajo na različne načine izogniti potrebi po lokalni anesteziji. Do sedaj sta razviti in v Evropi potrjeni dve metodi. Ena je mehanokemična metoda



**Slika 4.** Pri zapori velike safenske vene s cianoakrilatnim lepilom je potrebno s kompresijo preprečiti vdor lepila v femoralno veno.

(ClariVein®), ki združuje mehansko vrtenje žičnatega katetra in hkratno vbrizgavanje sredstva za zaporo žil *(50)*. Druga metoda pa uporablja cianoakrilatno lepilo in posebej sestavljen kateter, na katerega se lepilo ne prilepi *(51)*. Zaradi visokih cen teh sistemov, ki so za enkratno rabo (1.000 do 2.000 €), ni verjetno, da se bodo pri nas kmalu uveljavili (slika 4).

## ZAKLJUČEK

Endovenska termična ablacija slabo funkcionalne safenske vene je vsaj tako učinkovita kot klasična operacija, povzroča pa manj zapletov, je manj boleča in omogoča hitrejšo vrnitev na delo. Ta metoda je tako bolj priporočljiva kot klasična operacija, ki se je na dolgi rok izkazala za enako uspešno kot endovenske termične ablacije.

## LITERATURA


1. Mayo CH. Treatment of varicose veins. Surg Gynec Obst. 1906; 2: 385–8.
2. Babcock WW. A new operation for the extirpation of the varicose veins of the leg. NY Med J. 1907; 86: 153–6.
3. Bergan JJ. Surgical management of primary and recurrent varicose veins. In: Gloviczki P, Yao JST, eds. Handbook of venous disorders. London: Arnold; 2001. p. 289–302.
4. Bergan JJ, Kistner RL. Surgery of primary venous insufficiency: Overview and commentary. In: Bergan JJ, Kistner RL, eds. Atlas of venous surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 3–40.
5. Rutgers PH, Kitslaar P. Randomised trial of stripping versus high ligation combined with sclerotherapy in the treatment of the incompetent greater saphenous vein. Am J Surg. 1994; 168: 311–5.
6. Fligelstone LJ, Salaman RA, Oshodi TO et al. Flush safenofemoral ligation and multiple stab phlebectomy preserve a useful greater saphenous vein four vears after surgery. J Vasc Surg. 1995; 22: 588–92.
7. Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K, et al. Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial. J Vasc Surg. 1999; 29: 589–92.
8. Hobbs JT. Perioperative venography to ensure accuarte sapheno-popliteal vein ligation. Br Med J. 1980; 280: 1578–9.
9. Kabnick LS. Varicose veins: endovenous treatment. In: Cronenwett JL, Johnston KW, eds. Rutherford's vascular surgery. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 871–8.
10. Van den Bos RR, Milleret R, Neumann M, et al. Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. J Vasc Surg. 2011; 53: 181–6.
11. Boné C. Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo: estudio preliminary. Rev Patol Vasc. 1999; 5: 35–46.
12. Navarro L, Min RJ, Boné C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins: preliminary observations using an 810 nm diode laser. Dermatol Surg. 2001; 27: 117–22.
13. Min RJ, Zimmet SE, Isaacs MN, et al. Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. J Vasc Interv Radiol. 2001; 12: 1167–71.
14. Proebstle TM, Lehr HA, Kargl A, et al. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940 nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles. J Vasc Surg. 2002; 35: 729–36.
15. Proebstle TM, Moehler T, Gül D, et al. Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1,320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser. Dermatol Surg. 2005; 31: 1678–83.
16. Proebstle TM, Moehler T, Herdemann S. Reduced recanalization rates of the great saphenous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent. J Vasc Surg. 2006; 44: 834–9.
17. Kalra M, Gloviczki P. Fifteen years ago laser was supposed to open arteries, now it is supposed to close veins: what is the reality behind the tool? Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2006; 18: 3–8.
18. Kabnick LS. Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation. J Vasc Surg. 2006; 43: 88–93.

19. Mozes G, Kalra M, Carmo M, et al. Extension of saphenous thrombus into the femoral vein: a potential complication of new endovenous ablation techniques. J Vasc Surg. 2005; 41: 130–5.
20. Puggioni A, Kalra M, Gloviczki P. Superficial vein surgery and SEPS for chronic venous insufficiency. Semin Vasc Surg. 2005; 18: 41–8.
21. Puggioni A, Kalra M, Carmo M, et al. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications. J Vasc Surg. 2005; 42: 488–93.
22. Van den Bussche D, Moreels N, De Letter J, et al. Endovenous laser treatment for primary varicose veins. Acta Chir Belg. 2006; 106: 32–5.
23. Van den Bos R, Arends L, Kockaert M, et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. J Vasc Surg. 2009; 49: 230–9.
24. Christenson JT, Gueddi S, Gemayel G, et al. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up. J Vasc Surg. 2010; 52: 1234–41.
25. Chandler JG, Pichot G, Sessa CS, et al. Treatment of primary venous insufficiency by endovenous saphenous-vein obliteration. Vascul Surg. 2000; 34: 201–13.
26. Min RJ, Khilnani N, Zimmet SE. Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results. J Vasc Interv Radiol. 2003; 14: 991–6.
27. Myers KA, Jolley D. Outcome of endovenous laser therapy for saphenous reflux and varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 37: 239–45.
28. Knipp BS, Blackburn SA, Bloom JR, et al. Endovenous laser ablation: venous outcomes and thrombotic complications are independent of the presence of deep venous insufficiency. J Vasc Surg. 2008; 48: 1538–45.
29. Kabnick LS. Complications of endovenous therapies: statistics and treatment. Vascular. 2006; 14 (Suppl 1): 31–2.
30. Kabnick LS. Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation. J Vasc Surg. 2006; 43: 88–93.
31. Pannier F, Rabe E, Maurins U. First results with a new 1470 nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. Phlebology. 2009; 24: 26–30.
32. Doganci S, Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010; 40: 254–9.
33. Christenson JT, Gueddi S, Gemayel G, et al. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up. J Vasc Surg. 2010; 52: 1234–41.
34. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, et al. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. J Vasc Surg. 2007; 46: 308–15.
35. Darwood RJ, Theivacumar N, Dellagrammaticas D, et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins. Br J Surg. 2008; 95: 294–301.
36. De Medeiros CA, Luccas GC. Comparison of endovenous treatment with an 810 nm laser versus conventional stripping of the great saphenous vein in patients with primary varicose veins. Dermatol Surg. 2005; 31: 1685–94.
37. Vuylsteke M, Van den Bussche D, Audenaert EA, et al. Endovenous laser obliteration for the treatment of primary varicose veins. Phlebology. 2006; 21: 80–7.
38. Kalteis M, Berger I, Messie-Werndl S, et al. High ligation combined with stripping and endovenous laser ablation of the great saphenous vein: early results of a randomized controlled study. J Vasc Surg. 2008; 47: 822–9.
39. Pronk P, Gauw SA, Mooij MC, et al. Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: one year results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010; 40: 649–56.
40. Lurie F, Creton D, Eklof B, et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVeS Study). J Vasc Surg. 2003; 38: 207–14.
41. Rautio T, Ohinmaa A, Perälä J, et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. J Vasc Surg. 2002; 35: 958–65.
42. Eklof B. Fire, foam, and knife for varicose veins: what have randomized, prospective trials taught us? J Vasc Surg. 2011; 53 Suppl 5: 2S-48S

43. Stotter L, Schaaf I, Bockelbrink A, et al. Radiowellenobliteration invaginierendes oder kryostripping: welches verfahren belastet den patienten am wenigsten? Phlebologie. 2005; 34: 19–24.
44. Hinchliffe RJ, Ubhi J, Beech A, et al. A prospective randomised controlled trial of VNUS closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006; 31: 212–8.
45. Lurie F, Creton D, Eklof B, et al. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVeS): two-year follow-up. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005; 29: 67–73.
46. Morrison N. Saphenous ablation: what are the choices, laser or RF energy. Semin Vasc Surg. 2005; 18: 15–8.
47. Gale SS, Lee JN, Walsh ME, et al. A randomized, controlled trial of endovenous thermal ablation using the 810 nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein. J Vasc Surg. 2010; 52: 645–50.
48. Shepherd AC, Gohel MS, Brown LC, et al. Randomized clinical trial of VNUS ClosureFAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins. Br J Surg. 2010; 97: 810–8.
49. Almeida JI, Kaufman J, Göckeritz O, et al. Radiofrequency endovenous ClosureFAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). J Vasc Interv Radiol. 2009; 20: 752–9.
50. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. Phlebology. 2012; 27 (2): 67–72.
51. Lawson J, Gauw S, van Vlijmen C, et al. Sapheon: the solution? Phlebology. 2013; 28 (Suppl 1): 2–9.

Igor Švab[1]

# Negotovost v družinski medicini

## *Uncertainty in Family Medicine*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska medicina, negotovost, odločanje

Negotovost predstavlja velik del družinske medicine. Medicina in znanost se trudita, da bi to negotovost zmanjšali in da bi bilo tveganje naših odločitev čim manjše. Tako zdravniki kot bolniki si želijo večje gotovosti. Ob tem obstaja realna nevarnost, da se zaradi želje po vse večji gotovosti zatečemo v poenostavljanje bolnikovih problemov, ki so pogosto tako kompleksni, da ne prenesejo poenostavitve. To se še posebej pogosto dogaja v družinski medicini. Članek predstavlja primer bolnice ter različne ravni gotovosti in zahtevnosti pri njeni obravnavi, s tem pa opozarja na težave, ki jih prinaša poenostavitev bolnikovih problemov.

### ABSTRACT

KEY WORDS: family medicine, uncertainty, decision-making

Uncertainty is an essential part of family medicine. Medical experts and scientists are trying to reduce the uncertainty and hence to minimize the risk of our decisions. Both doctors and patients want more certainty. At the same time, there is a real danger that the desire for certainty will lead to simplifications of patient's problems, which are often so complex that they cannot tolerate simplification. This is particularly often the case in family medicine. The article presents the case of a patient and the different levels of difficulty and complexity in its management. It draws attention to the problems stemming from oversimplification of the patient's problems.


[1] Prof. dr. Igor Švab, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; igor.svab@mf.uni-lj.si

## UVOD

Delo zdravnika, zlasti specialista družinske medicine, bo vedno spremljala določena stopnja negotovosti. Čeprav so naše odločitve pogosto enake, ne privedejo vedno do enakih rezultatov, saj na izid zdravljenja vpliva več različnih dejavnikov. Vedno znova se nam zato dogajajo presenečenja, ki so pogosto neprijetna. Z razvojem medicinske znanosti je nepredvidljivih dogodkov sicer vedno manj, vendar le-ti ne bodo nikoli izginili. Zaradi želje po večji predvidljivosti in čim manj neželenih posledicah je medicinska znanost v zadnjih desetletjih razvila množico standardnih protokolov ukrepanja, ki so podprti z izsledki na dokazih temelječe medicine.

Vsak tak pristop ima svoje omejitve in nevarnosti, zato prispevek obravnava prednosti in omejitve težnje po gotovosti v družinski medicini na primeru bolnice.

## PRIMER BOLNICE

V ambulanto pride 79-letna bolnica, ki se zdravi zaradi sladkorne bolezni, hipertenzije in osteoporoze. Potoži, da je zadnjih nekaj mesecev bolj žalostna.

To bolnico lahko zdravnik družinske medicine obravnava na več ravneh. Vsaka od njih ima svojo stopnjo gotovosti, zahtevnosti in odgovornosti.

### Prva raven: administrativna obravnava

Obravnava na prvi ravni zadošča le administrativnim in pravnim omejitvam naše stroke.

V tem primeru to pomeni, da se držimo uradnih predpisov o vodenju takega bolnika, ki jih določajo zakonodaja in pravila zavarovalnice, ter poskrbimo, da ne čaka predolgo v ambulanti. V obravnavo sodita tudi preverjanje pacientkinega zavarovanja in ustrezno predpisovanje zdravil, ki nam jih svetujejo klinični specialisti, vključno z upoštevanjem pooblastil za predpisovanje, torej pogostosti in naših pravic do predpisov. Pacientkin prihod v ambulanto moramo vestno zapisati v zdravstveno dokumentacijo in poskrbeti, da so zapisi ustrezni in s tem utemeljujejo naše ukrepe. Bolnico napotimo h kliničnim specialistom, do katerih ima pravico, in sicer z ustrezno stopnjo nujnosti. Če ima bolnica pravico do socialnih ugodnosti, pravilno izpolnimo obrazce in poskrbimo, da so naše zahteve v skladu s predpisi.

Zadostitev tej ravni zahtevnosti ne terja veliko medicinskega znanja. Zdravnik mora poznati zdravstveni sistem in toliko klinične medicine, da je sposoben osnovnega sklepanja o boleznih. Tako znanje ima običajno vsak diplomant medicinske fakultete. Za tako delo ni potrebno nobeno specialno znanje, kaj šele dolgoletna specializacija. Posodabljanje znanja je preprosto, saj zakonodajalci poskrbijo, da so izvajalci o spremembah dovolj hitro in dobro obveščeni. Verjetnost za napako je majhna, saj ima sistem zdravstvenega varstva v sebi vgrajenih dovolj varoval, ki poskrbijo, da redko pride do napak. Če se napake pojavijo, jih lahko zlahka odkrijemo z administrativnim nadzorom in ustrezno ukrepamo. Na tej ravni poteka tudi administrativni nadzor plačnika zdravstvenih storitev.

Slabosti takega delovanja so očitne: zdravnik dela na nivoju zdravstvenega administratorja in usmerjevalca bolnika skozi zdravstveni sistem. Vse ključne odločitve so v rokah drugih, njegova naloga je le skrb za formalno pravilnost postopkov.

### Druga raven: upoštevanje kliničnih pravil

Druga raven zajema odločanje, ki se strogo drži kliničnih priporočil in smernic. Medicina je v tem primeru opredeljena kot industrija storitev, saj je kot v proizvodnji možno predvideti vsa odstopanja od normale.

Naloge zdravnika, ki dela na takšen način, so:
- redni nadzor bolezni:
  - kontrola krvnega tlaka,
  - preverjanje bolnikovega nadzora krvnega tlaka v primeru merjenja doma,
  - preverjanje bolnikovega nadzora krvnega sladkorja,
  - pregled stopal v primeru nevropatije, sicer preverjanje stopal na senzacijo, strukturo, biomehaniko, vaskularni status in intaktnost kože in
  - ocena duševnega stanja in samomorilnega nagnjenja,
- laboratorij:
  - mikroalbuminurija enkrat letno,
  - kreatinin in elektroliti enkrat ali dvakrat letno,
  - holesterol enkrat letno,
  - testi jetrne funkcije dvakrat letno in
  - glikolizirani hemoglobin od dvakrat do štirikrat letno,
- napotitve:
  - fizikalna terapija,
  - okulist (očesno ozadje),
  - merjenje kostne gostote na dve leti in
  - psihiater ali psihoterapevt,
- vzgoja bolnika:
  - dejavniki tveganja za poškodbe stopal,
  - nega nog,
  - ustrezna obutev,
  - osteoartritis,
  - sladkorna bolezen in
  - depresija.

Smernice predvidevajo, da pri zdravljenju sodeluje bolnik, ki se sooča z naslednjimi nalogami:
- zaščita nog,
- telesna aktivnost:
  - aerobna aktivnost 30 min večino dni,
  - vaje za moč in
  - vaje za gibljivost,
- razbremenitev stopal v primeru okvare stopal,
- ustrezna obutev,
- omejitev ali opustitev uživanja alkohola,
- nadzor telesne teže in
- ohranjanje socialnih stikov.

Sodelovanje bolnice pri zdravljenju je zelo zahtevno, saj prednjo postavlja resne zahteve (tabela 1).

Potrebno znanje za ukrepanje na tej ravni je bistveno večje. Zdravnik mora biti v stiku z dosežki medicinske znanosti predvsem na kliničnem področju. Zaradi stalnega posodabljanja smernic je največji problem ohranjanje stika s tem razvojem.

Na tem področju se v zadnjem času pojavlja precej zanimivih novosti, ki naj bi olajšale tako delo zdravnika kot tudi sodelovanje bolnika. Vse medicinske smernice je namreč možno prevesti v računalniške algoritme odločanja in jih vnesti v programe, ki olajšajo zdravnikovo delo. Tudi za bolnike so na spletu že dostopne aplikacije za mobilne računalnike, ki jim omogočajo samostojno vodenje kronične bolezni brez obiska zdravnika *(1, 2)*. Teh je zlasti veliko pri tistih stanjih, kjer pisanje zdravil ali medicinskih pripomočkov ni potrebno (npr. duševne bolezni, življenjski slog) *(3, 4)*. Razvijajo se aplikacije na pametnih telefonih, ki bodo delovale kot zdravnikovi pomočniki in bodo opominjale bolnika ob pomoči podatkov, pridobljenih prek prenosnih senzorjev, ki jih bo imel bolnik pri sebi, ali stacionarnih senzorjev na bolnikovem domu. Tako bo npr. telefon lahko sporočil, ali je gibanje bolnika zadostno, saj bo s pomočjo signala globalnega sistema pozicioniranja (angl. *Global Positioning System*, GPS) lahko preračunal prehojeno razdaljo. Na daljavo je prek enostavnih aplikacij možno nadzirati tudi pulz, snemati EKG ipd.

Tak način dela je seveda bistveno boljši in ima vrsto prednosti pred administrativnim. Gre za pravo klinično medicino. Ker se klinične smernice lahko prevedejo v standardne postopke in pravila, je izvajalce možno na tak način tudi nadzirati in plačevati, zato razvoj protokolov in smernic podpirajo plačniki zdravstvenih storitev. Že nekaj desetletij se v svetu uveljavlja plačevanje po merilih kakovosti, pri katerem je merilo kakovosti doseganje kliničnih smernic in

**Tabela 1.** Urnik in navodila za bolnico.

| Čas | Zdravilo | Navodila |
|---|---|---|
| 7.00 | • alendronat enkrat tedensko<br>• tramadol<br>• paracetamol | • pregled nog<br>• pokončno sedenje 30 min v primeru jemanja alendronata<br>• kontrola sladkorja<br>• merjenje krvnega tlaka<br>• jutranja telovadba: razgibavanje |
| 8.00 | • metformin<br>• vitamin D<br>• acetilsalicilna kislina<br>• perindopril<br>• omeprazol<br>• paroksetin | • zajtrk (ustrezna količina natrija, kalija, magnezija, kalcija, maščob in kalorij)<br>• aerobna vadba 30 min<br>• vaje za moč |
| 11.00 | | • dopoldanska malica (ustrezna količina natrija, kalija, magnezija, kalcija, maščob in kalorij) |
| 12.00 | • tramadol<br>• paracetamol | • kosilo (ustrezna količina natrija, kalija, magnezija, kalcija, maščob in kalorij) |
| 16.00 | | • popoldanska malica (ustrezna količina natrija, kalija, magnezija, kalcija, maščob in kalorij)<br>• obisk prijatelja ali druga družabna dejavnost |
| 19.00 | • metformin<br>• vitamin D<br>• acetilsalicilna kislina<br>• omeprazol<br>• tramadol<br>• paracetamol<br>• paroksetin | • večerja (ustrezna količina natrija, kalija, magnezija, kalcija, maščob in kalorij) |

ravnanje v skladu z njimi. Zdravniki sledenje kliničnim smernicam odobravajo tudi zaradi zagotovljene varnosti v primeru neželenega izida zdravljenja.

## Tretja raven: prilagajanje pravil bolniku

Pomembna omejitev pristopa na tretji ravni je v tem, da zanemarja bolnikovo individualnost, ki je bistvenega pomena v družinski medicini, in v ospredje postavlja bolezen. Pri tem največji problem predstavlja dejstvo, da ima večina bolnikov, s katerimi se srečuje zdravnik družinske medicine, več bolezni. Uporabnost smernic, ki so razvite za posamezno bolezen, je pri njih pogosto vprašljiva, saj so smernice praviloma narejene za bolnika z eno boleznijo, poleg tega pa marsikdo izmed njih ni sposoben ali ne želi slediti natančnim navodilom za vsako bolezen. V družinski medicini imamo namreč opravka z edinstvenimi posamezniki, od katerih ima vsak s svoje značilnosti, ki jih je potrebno upoštevati.

Če pogledamo našo bolnico, lahko hitro ugotovimo, da so klinične smernice za različne bolezni za to bolnico le okvir, v katerem se gibljemo, in da moramo skupaj z njo najti njej prilagojeno ukrepanje. Pred sabo imamo človeka z lastnimi prepričanji, težavami in osebnostjo in tudi na drugi strani mize je človek – zdravnik, ne pa računalniški program. V sodelovanju z bolnikom je potrebno najti najboljšo rešitev z uporabo klinične presoje in upoštevanjem bolnikovih prioritet. Pomembne postanejo veščine, ki jih je najteže učiti: modrost, empatija, razumevanje, sklepanje dogovorov.

Tak način dela je krona družinske medicine in predstavlja ideal, ki bi moral postati praksa slehernega zdravnika družinske medicine. S seboj nosi vrsto nevarnosti, saj moramo včasih izstopiti iz varnega okvira smernic in protokolov, ravnati drugače in uporabljati zdravo pamet, včasih tudi čustva. Tak način dela ni dostopen računalniškim algoritmom, je pa vsekakor tisti, ki naredi medicino eno najbolj uglednih disciplin, družinsko medicino pa eno najbolj zahtevnih vej medicine. Hkrati izpostavlja negotovost, ki je medicini lastna in zaradi katere medicina nikoli ne bo postala industrija medicinskih storitev.

## ZAKLJUČEK

Družinska medicina se bo spreminjala še naprej in postajala vse varnejša, zanesljivejša in predvidljivejša, medicinska tehnologija pa vse bolj prilagodljiva bolniku. Kljub temu bodo še vedno ostala področja negotovosti, s tem pa bo ostala tudi dilema, v kolikšni meri smo pripravljeni sprejeti negotovost kot stalno spremljevalko našega dela in v kolikšni meri so dopustne poenostavitve.

## LITERATURA

1. Zhai YK, Zhu WJ, Cai YL, et al. Clinical- and Cost-effectiveness of Telemedicine in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2014; 93 (28): 312.
2. Nolan RP, Liu S, Shoemaker JK, et al. Therapeutic benefit of internet-based lifestyle counselling for hypertension. Can J Cardiol. 2012; 28 (3): 390–6.
3. Wright JH, Wright AS. Computer-assisted psychotherapy. J Psychother Pract Res. 1997; 6 (4): 315–29.
4. Lekić K, Konec Juričič N, Tratnjek P, et al. Slovenian practice story: 10 years of e-counselling service for teenagers. Stud Health Technol Inform. 2011; 165: 105–10.

Janez Tomažič[1]

# Diagnostika in priporočila za testiranje na HIV

## *HIV Diagnostics and Recommendations for Testing*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: HIV/aids, diagnostika, indikatorske bolezni

Število bolnikov s HIV/aidsom se v Sloveniji postopoma povečuje. Za obravnavo tovrstnih bolnikov so poleg infektologov, epidemiologov, mikrobiologov in drugih zdravstvenih delavcev nujno potrebni tudi drugi specialisti, med katerimi imajo posebno mesto specialisti družinske medicine. Za diagnozo okužbe je pomembno prepoznati dejavnike tveganja ter glavne klinične slike okužbe s HIV. Zdravnik družinske medicine ima pri tem še posebej pomembno vlogo, ker bolnika najbolje pozna in mu lahko zgodaj priporoči testiranje na okužbo s HIV. V prispevku je prikazana diagnostika in klinična stanja, ki so kazalci okužbe s HIV.

### ABSTRACT

KEY WORDS: HIV/aids, diagnostics, indicator diseases

In Slovenia the number of patients with HIV/aids is gradually increasing. Apart from infectologists, epidemiologists and mycrobiologists, other medical specialists are also important for complex management. Among the latter, family doctors have a very important place. It is important to be familiar with risk factors and major clinical presentations of HIV infection. Family doctors play a very important role in the diagnostic procedure because they are acquainted with the patient's potential risk behavior and may advise him early testing. The aim of our paper is to present the diagnostic procedures, risk factors and different HIV/aids clinical pictures.


[1] Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; janez.tomazic@kclj.si

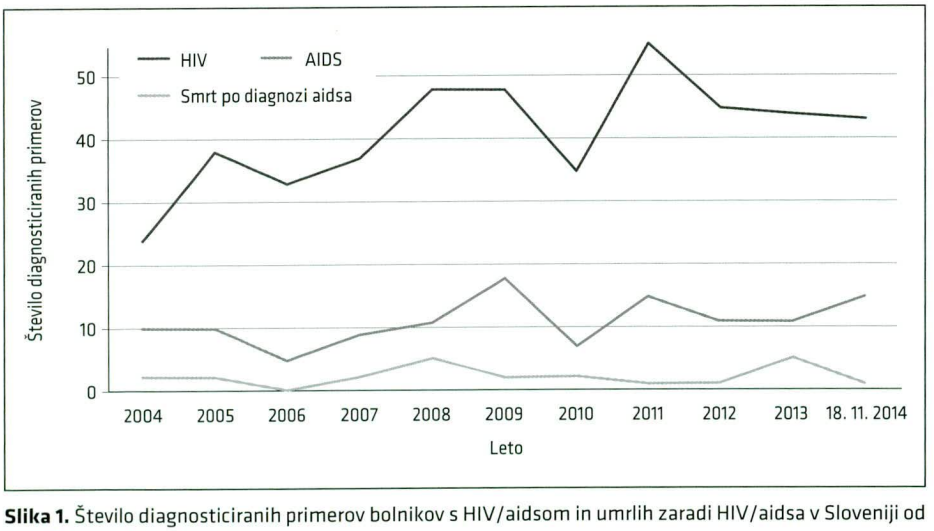
## EPIDEMIOLOGIJA OKUŽBE S HIV V SLOVENIJI

Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je bilo v Sloveniji od leta 1986 do konca leta 2014 prijavljenih 675 oseb s HIV/aidsom. Z aidsom je zbolelo 227 oseb, kar je približno tretjina vseh okuženih. Zaradi okužbe s HIV ali že razvite bolezni aids je v tem obdobju po uradnih podatkih umrlo 95 oseb. Letna incidenca na novo okuženih je bila med leti 1986 do 2003 okrog 15 bolnikov, leta 2004 pa je poskočila na 24 oseb. Epidemija se je začela bistveno povečevati leta 2005, ko je incidenca zrasla na 38 in se nato povečevala do leta 2011, ko je bilo 55 na novo odkritih bolnikov s HIV/aidsom. Zadnja leta se je »stabilizirala« na med 40 do 50 oseb. Slovenija ostaja država z majhno prevalenco HIV okužbe (< 1 oseba/1000 prebivalcev), vendar pa je skrb zbujajoče, da je med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), okrog 5 % okuženih. Do leta 1998 je bila smrtnost relativno velika (največ bolnikov je umrlo leta 1995 – 13), nato je umrlo od 1 do 5 bolnikov letno. Skupno je po uradnih podatkih umrlo 95 bolnikov (slika 1).

V Sloveniji trenutno živi okrog 500 poznanih oseb s HIV/aidsom, predvidevamo pa, da je še nekaj sto oseb, ki za okužbo ne vedo. Večina novih diagnoz je v skupini MSM (slika 2). Žal odkrijemo več kot polovico oseb, ko že zamujajo zdravljenje (CD4 < 350/mm$^3$), tretjina ima koncentracijo celic CD4 pod 200/mm$^3$ (velika nevarnost za razvoj aidsa), več kot četrtina na novo odkritih oseb pa ima že bolezni, ki opredeljujejo aids *(1, 2)*.

## TESTIRANJE ZA HIV V SLOVENIJI

V zadnjem desetletju v Sloveniji opravimo med 1 in 1,8 testa na 100 prebivalcev, število testiranj je do leta 2011 naraščalo, zadnje dve leti pa beležimo manjši trend upada števila testiranj; leta 2014 je bilo opravljenih le 1,6 testov na 100 prebivalcev. Evropsko povprečje testiranja je približno sedem testov na 100 prebivalcev. Na tem področju je potrebna večja aktivnost vseh slovenskih zdravnikov. Vendar tudi to ne bo dovolj. Že pred leti so se v iskanje neodkritih okuženih oseb zelo aktivno vključili predstavniki nevladnih MSM organizacij s »testirnimi mesti« zunaj zdravstvenih ustanov, v MSM klubih, testiranjem na domu, z aktivnostjo po spletu in na terenu. MSM populacija




**Slika 1.** Število diagnosticiranih primerov bolnikov s HIV/aidsom in umrlih zaradi HIV/aidsa v Sloveniji od leta 2004 do 18. 11. 2014 *(1)*.

je sociološko zelo heterogena skupnost in s stališča preventive predstavlja velik izziv. V zahodnem svetu se čedalje pogosteje odločajo za vsesplošno testiranje, testiranje vsakega, ki potrka na vrata zdravnika, in podobno bomo morda morali ukrepati tudi mi. Na žalost pa smo tudi ena redkih evropskih držav, ki ne izvaja presejalnega testiranja nosečnic – kliniki smo to predlagali že pred dvema letoma *(1)*.

## VZROKI ZA POVEČEVANJE EPIDEMIJE

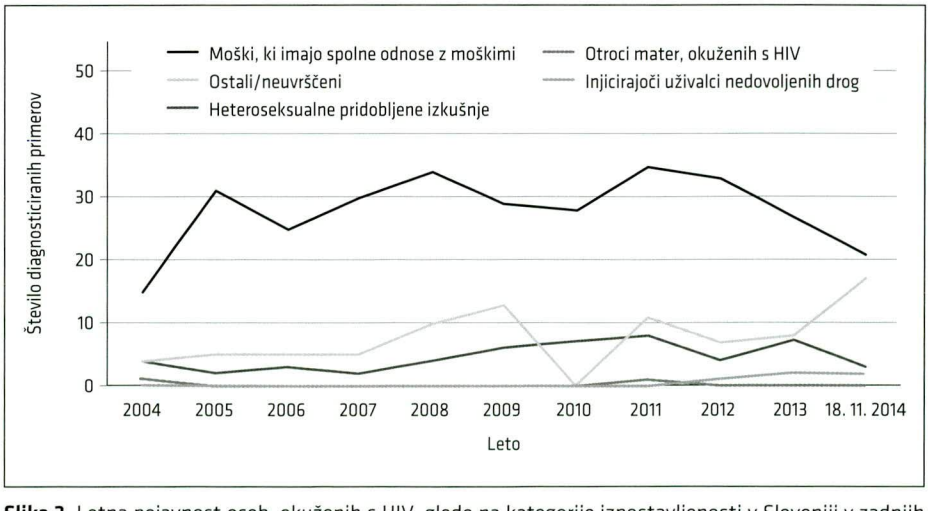
Očitno je zaradi učinkovitega zdravljenja (t. i. »treatment optimism«) in zaradi »sodobnega načina življenja« med MSM popustila preventiva: neuporaba kondoma in lubrikanta, predvsem pri receptivnih analnih odnosih, nepoznavanje partnerja, predvsem njegovega HIV statusa, in vse bolj promiskuitetno obnašanje.

Porašča tudi pojavnost drugih spolno prenosljivih okužb (sifilisa, gonoreje, nespecifičnega uretritisa, genitalnega herpesa), ki povečujejo možnost prenosa virusa; posebej pa je zaskrbljujoča neustrezna skrb in obravnava tovrstnih bolnikov v Sloveniji (še posebno MSM) *(3, 4)*.

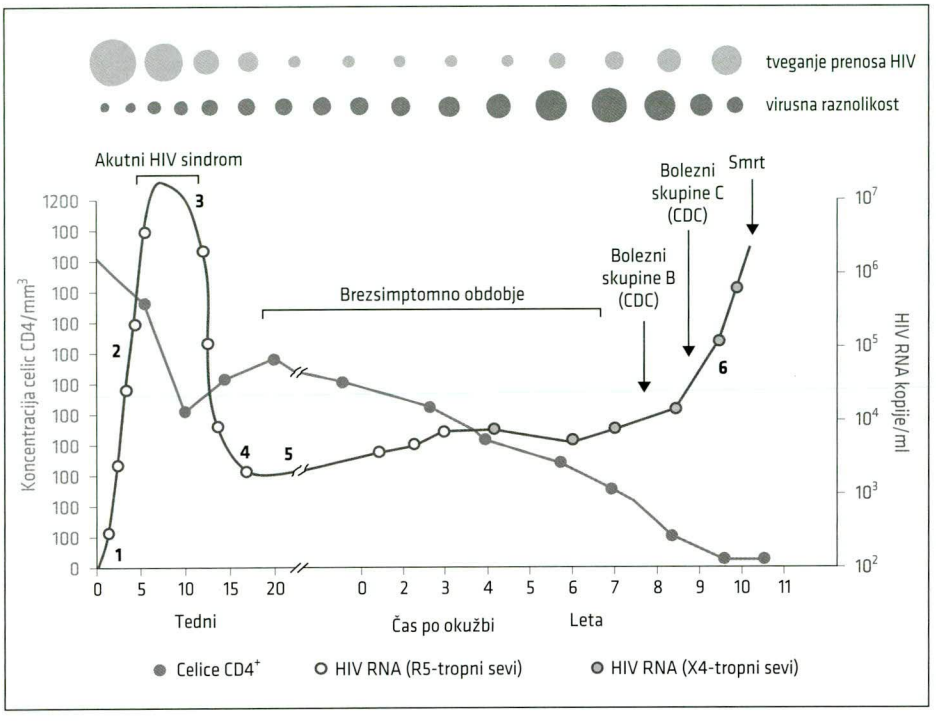
## VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Zgodnje odkrivanje oseb, okuženih s HIV, in zgodnje zdravljenje okuženih oseb, sta poleg promocije bolj odgovornega obnašanja prioriteti v boju proti HIV/aidsu. Zdravljenje je namreč odlična (najučinkovitejša) preventiva – tako lahko zelo učinkovito preprečujemo nove okužbe. Tveganje za prenos je največje, če je oseba, ki je izvor HIV, v začetnem ali v poznem obdobju okužbe, ko je koncentracija virusa v telesnih tekočinah velika (slika 3, slika 4). Okužena oseba najpogosteje prenese virus na druge osebe v prvih mesecih po okužbi (60 % vseh prenosov), ker je takrat najbolj kužna, ne ve za svojo okužbo in se pogosto obnaša promiskuitetno.

Nujno je potrebno promovirati kombinacijo bolj odgovornega obnašanja (varnejši spolni odnosi, uporaba kondomov in lubrikantov, poznavanje partnerja, izogibanje promiskuiteti) in pogostejšega testiranja, predvsem najbolj izpostavljenih oseb. Pomembno je, da okužbe odkrijemo v zgodnjem obdobju in osebe čim prej zdravimo. Zdravljenje je tudi odlična preventiva. Pri bolnikih, ki se uspešno zdravijo, je tveganje




**Slika 2.** Letna pojavnost oseb, okuženih s HIV, glede na kategorije izpostavljenosti v Sloveniji v zadnjih desetih letih *(1)*.

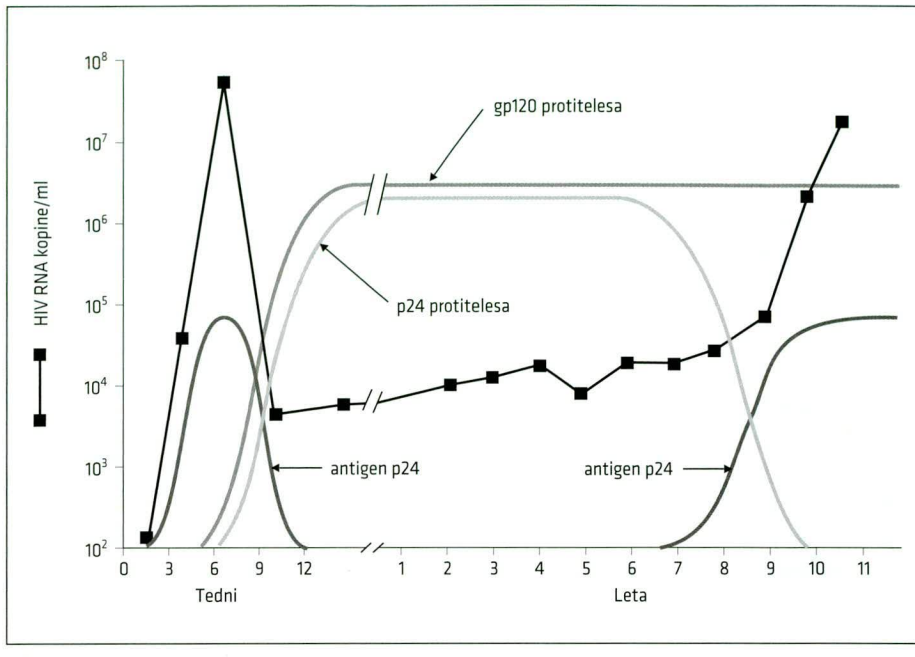



**Slika 3.** Naravni potek okužbe s HIV: dinamika koncentracije HIV RNA v krvi (virusno breme) in koncentracije celic CD4 v krvi glede na bolnikovo klinično sliko *(8)*. Naravni potek bolezni pri več kot polovici okuženih (60–70 %), pri ostalih okuženih osebah je potek hitrejši ali počasnejši, CDC – Center za nadzor in preprečevanje bolezni v ZDA (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*), HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti, 1 – primarna okužba, 2 – razsoj virusa (primarna viremija), 3 – imunski odziv; delni imunski nadzor razmnoževanja virusa traja do točke 6, 4 – serokonverzija, 5 – točka ureditve (angl. set point): glede na koncentracijo celic CD4 in virusno breme lahko napovemo potek bolezni, 6 – sekundarna viremija (po 8–10 letih pride do popolne izgube imunskega nadzora: razvije se aids).

za prenos okužbe na spolnega partnerja zmanjšano za več kot 90 %. V borbo za zajezitev epidemije želimo pritegniti družinske zdravnike in zdravnike, ki se ukvarjajo z mladino (dijaki, študenti). Ti morajo delovati vzgojno in svojim varovancem, predvsem tistim s tveganim obnašanjem, pogosteje predlagati testiranje na HIV. Še posebno to velja za MSM; če npr. osebni zdravnik pozna tvegane spolne navade bolnika, naj mu svetuje testiranje; seveda ne smemo pozabiti tudi na druge ogrožene osebe s tveganim obnašanjem *(5, 6)*.

V skladu s 17. členom »Splošnega dogovora« lahko zdravstveni domovi, zasebni zdravniki oziroma izvajalci s koncesijo in izvajalci programa splošnih ambulant ter ginekoloških dispanzerjev v bolnišnicah zaračunavajo testiranje na HIV Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije kot »ločeno zaračunljiv material«, in sicer pri boleznih oziroma v skladu s priporočili, ki jih je določilo Ministrstvo za zdravje RS (tabela 1). *(7)*

Za diagnozo okužbe je pomembno prepoznati dejavnike tveganja (epidemiološke okoliščine) ter glavne klinične slike okužbe s HIV. Zdravnik družinske medicine ima pri tem še posebej pomembno vlogo, ker bolnika najbolje pozna in mu lahko zgodaj priporoči testiranje na okužbo s HIV (npr. zaradi tveganega vedenja pri MSM).




**Slika 4.** Prisotnost specifičnih protiteles proti HIV, antigena p24 in z metodo verižne reakcije s polimerazo določene HIV RNA v krvi v različnih obdobjih okužbe s HIV *(8)*.

## NARAVNI POTEK OKUŽBE S HIV

### Primarna okužba

Potek prikazuje slika 3. Pri primarni okužbi oseba nima kliničnih težav, okužbe v krvi pa s serološkimi testi ne moremo dokazati (obdobje okna). Čez dva do šest tednov se pri več kot polovici okuženih razvije akutni HIV sindrom, katerega glavne klinične značilnosti so: vročina, utrujenost, izpuščaj, bolečine v žrelu in generalizirana limfadenopatija (sindrom infekcijske mononukleoze), redkeje pa so v ospredju simptomi in znaki okužbe osrednjega živčevja – serozni meningitis, lahko tudi encefalitis.

### Točka ureditve

Od šest do deset mesecev po primarni okužbi se na točki ureditve (angl. *viral set-point*)

**Tabela 1.** Zdravniki, določeni s Splošnim dogovorom Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, lahko kot »ločeno zaračunljiv material« Zavodu za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije obračunavajo posebej tudi testiranje za HIV pri boleznih/stanjih, ki jih je določilo Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije *(7)*.

| |
|---|
| Za vse odrasle, mladostnike in otroke, ki imajo znake in bolezenske težave ali bolezenska stanja, ki bi lahko kazali na okužbo s HIV ali aids. To vključuje, a ni nujno omejeno na tuberkulozo in druga stanja, ki so navedena v definicijah okužbe s HIV in aidsa za namene zdravljenja ali epidemiološkega spremljanja. |
| Za otroke, rojene s HIV okuženim materam. |
| Za bolnike ambulant za spolno prenosljive okužbe. |
| Za bolnike s simptomi in znaki za spolno prenosljivo okužbo. |
| Za injicirajoče uživalce drog. |
| Za vse, ki so se izpostavili tveganju okužbe s HIV (npr. moške, ki imajo spolne odnose z moškimi, prostitutke, kliente prostitutk itd.). |

vzpostavi ravnovesje med viremijo ter imunskimi odzivi gostitelja.

## Brezsimptomno obdobje

Sledi brezsimptomno obdobje, ki lahko traja več let. V tem obdobju se virus stalno razmnožuje, paradoksalno pa ves čas povzroča aktivacijo imunskega sistema. Tako se lahko še bolj intenzivno razmnožuje, sočasno pa uničuje predvsem celice CD4 in postopoma slabi in izčrpava imunski sistem.

## Simptomatska okužba s HIV

Nekaj let pozneje se razvije simptomatska okužba s HIV. Pojavijo se bolezni, ki jih po klasifikaciji Centrov za nadzor in preprečevanje nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) uvrščamo v skupino B (tabela 2, slika 3).

## Aids

Pri več kot polovici bolnikov (60–70 %) imunski sistem dolgo, običajno od osem do deset let, uspešno nadzoruje viremijo. Ko odpove, pride do ponovne viremije (sekundarna viremija), ki napoveduje aids: pojavijo se bolezni, ki jih po CDC klasifikaciji uvrščamo v skupino C (tabela 1, slika 1). Pri ostalih bolnikih se aids razvije prej ali pozneje *(8–12)*.

HIV z nenehno aktivacijo imunskega sistema povzroča v telesu okužene osebe kronično vnetje, ki posledično povzroča okvare številnih organov – komorbidnosti: zgodnjo aterosklerozo z nevarnostjo srčne in možganske kapi; bolezni jeter, ledvic, kosti; metabolni sindrom, nevrokognitivne okvare itd. HIV/aids je sistemska bolezen. *(13)*.

## Diagnostika okužbe s HIV

Osebni zdravnik ima zelo pomembno vlogo pri testiranju na okužbo s HIV, saj svojega bolnika najbolje pozna, le-ta pa mu najbolj zaupa. Testiranje je priporočljivo pri osebah z dejavniki tveganja za okužbo (epidemiološke okoliščine), osebah z drugimi spolno prenosljivimi okužbami (SPO), hepatitisom B in C ter ob t. i. boleznih iz skupine B in C po klasifikaciji CDC (tabela 2). Pri uporabi presejalnega testa tretje generacije v Sloveniji varnostno upoštevamo diagnostično okno treh mesecev po možni okužbi, pri testu četrte generacije, ki poleg

**Tabela 2.** Klinična slika v različnih obdobjih okužbe s HIV po klasifikaciji Centrov za nadzor in preprečevanje nalezljivih bolezni *(8)*. CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus)*, HSV – virus herpesa simpleksa (angl. *herpes simplex virus)*.

| |
|---|
| **Skupina A: brez simptomov ali akutni HIV sindrom ali periferna generalizirana limfadenopatija.** |
| **Skupina B: bolezni, ki so povezane z imunsko okvaro, vendar ne sodijo ne v A in ne v C.**<br>splošne težave, ki trajajo dlje kot 3 tedne: vročina, utrujenost, slabo počutje, driska, hujšanje; orofaringealna kandidoza; vulvovaginalna kandidoza: kronična ali jo je težko zdraviti; oralna lasasta levkoplakija; disfagija/odinofagia; paradontoza; pasovec; izrazit seboroični dermatitis; idiopatska trombocitopenija (purpura); levkopenija; anemija; kognitivne motnje; periferna nevropatija; serozni meningitis; sindrom Guillain-Barré; mielopatija; nevrosifilis; okužbe v mali medenici; listerioza; cervikalna displazija ali karcinom *in situ*; bacilarna angiomatoza itd. |
| **Skupina C: bolezni, ki opredeljujejo aids.**<br>CMV retinitis (izguba vida); CMV bolezen (razen jeter, vranice, bezgavk); histoplazmoza: razsejana ali zunajpljučna; encefalopatija, povezana s HIV; HSV: kronične razjede kože in sluznic, bronhijev, pljuč, požiralnika; izosporioza: kronična črevesna; kandidoza: požiralnika, sapnice, bronhijev, pljuč; kaposijev sarkom; kokcidioidomikoza: razsejana ali zunajpljučna; kriptokokoza: zunajpljučna; kriptosporidioza: kronična črevesna; limfom: Burkittov, imunoblastni; primarni limfom osrednjega živčevja; bolezni, povzročene z: *Mycobacterium avium* kompleks, *Mycobacterium kansasii*: razsejana ali zunajpljučna; *Mycobacterium tuberculosis*; *Mycobacterium*: druge vrste ali neopredeljena; pljučnica: *Pneumocystsis jirovecii*; pljučnica: bakterijska, ki se ponavlja; progresivna multifokalna levkoencefalopatija; rak materničnega vratu; salmonelna sepsa, ki se ponavlja; sindrom propadanja zaradi HIV; toksoplazmoza: cerebralna |

protiteles prepozna tudi virusno beljakovino (antigen p24), pa upoštevamo 1,5-mesečno diagnostično okno. Pri uporabi molekularne metode (HIV RNA) je diagnostično okno tri tedne (slika 3, slika 4). Če so pri osebi, ki jo testiramo, presejalni testi pozitivni, tega nikoli ne povemo preiskovancu, vedno je potrebno napraviti še potrditvene teste (Western blot ali imunoblot iz dveh neodvisno odvzetih vzorcev krvi) in šele nato lahko bolniku povemo rezultat testiranja *(8, 14)*.

V Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa in hepatitisov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in na Republiškem zavodu za transfuzijo krvi se za presejalno testiranje uporablja test četrte generacije.

## ZAKLJUČEK

Družinski zdravnik ima tudi vlogo strokovnjaka zdravstvene vzgoje, ki lahko najširšemu krogu ljudi posreduje informacijo, da se HIV okužba »lahko zgodi vsakemu, ki se vede tvegano« (večina na novo odkritih oseb misli, da se njim to ne more zgoditi). V Sloveniji se ljudje redko odločajo za testiranje za HIV, zato je potrebna večja aktivnost vseh slovenskih zdravnikov v sodelovanju z nevladnimi organizacijami in celotno družbo.

## LITERATURA


1. Klavs I, Kustec T, Kastelic Z, et al. Okužba s HIV v Sloveniji. Podatki o prijavljenih primerih do vključno 18. novembra 2014. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2014.
2. WHO: HIV/AIDS. [internet]. Ženeva: World Health Organisation; c2014 [citirano 2014 Jun 27]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/
3. Beyrer C, Sullivan PS, Sanchez J, et al. A call to action for comprehensive HIV services for men who have sex with men. Lancet. 2012; 380 (9839): 424–38.
4. Hall HI, Holtgrave DR, Tang T, et al. HIV transmission in the United States: considerations of viral load, risk behavior, and health disparities. AIDS Behav. 2013; 17 (5): 1632–6.
5. Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, et al. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. AIDS. 2006; 20 (5): 731–9.
6. German D, Sifakis F, Maulsby C, et al. Persistently high prevalence and unrecognized HIV infection among men who have sex with men in Baltimore: the BESURE study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 57 (1): 77–87.
7. ZZZS. Seznam bolezni za testiranje na HIV [internet]. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije; c2008 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/o/801610B92F071B8AC125757E003CD6E8?OpenDocument
8. Tomažič J. HIV/AIDS Uvod. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, Tiskarna Povše; 2014/2015. p. 451–7.
9. Pirš M, Tomažič J, Poljak M, et al. Akutni retrovirusni sindom pri slovenskih bolnikih, okuženih z virusom HIV. Zdrav Vestn 2005; 74 (6): 365–70.
10. Hoffmann C. Opportunistic Infections (OIs). In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013 [internet] Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012 [citirano 2015 Jan 25]. p. 544–53. Dosegljivo na: www.hivbook.com
11. European AIDS Clinical Society. Guidelines 2014, Version 7. 1. [internet]. Bruselj: European AIDS Clinical Society; 2014 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: www.europeanaidsclinicalsociety.org
12. Rockstroh JK. Introduction. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012 [citirano 2015 Jan 25]. p. 2–12. Dosegljivo na: www.hivbook.com
13. Krings P, Neumann T. HIV and cardiac diseases [internet]. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012 [citirano 2015 Jan 25]. p. 504–15. Dostopno na: www.hivbook.com
14. Noah C. HIV testing [internet]. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012/2013. Medizin Fokus Verlag, 2012 [citirano 2015 Jan 35]. p. 14–8. Dostopno na: www.hivbook.com

Rok Ješe[1], Matija Tomšič[2]

# Pravočasno prepoznavanje psoriatičnega artritisa – preprečevanje invalidnosti

## *Timely Recognition of Psoriatic Arthritis – Preventing Disability*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: psoriatični artritis, diagnoza, zdravljenje

Psoriatični artritis je kronična vnetna sklepna bolezen, ki je pridružena luskavici, in jo uvrščamo med spondiloartritise. Klinično se najpogosteje kaže kot asimetrični oligoartritis ali simetrični poliartritis pri bolniku s kožno luskavico, možna pa je tudi prizadetost aksialnega skeleta v smislu sakroiliitisa. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje z rednim ocenjevanjem aktivnosti bolezni pomembno prispeva k povečanju kvalitete življenja ter zmanjšanju invalidnosti bolnikov s psoriatičnim artritisom.

## ABSTRACT

KEY WORDS: psoriatic arthritis, diagnosis, treatment

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory arthritis associated with psoriasis and is classified as a form of spondyloarthritis. Asymmetric oligoarthritis or symmetric polyarthritis in a patient with psoriasis is the most prevalent clinical constellation; symptomatic involvement of axial skeleton is less common. Timely diagnosis and treatment with regular assessments of disease activity significantly increase the quality of life and reduce the disability in patients with psoriatic arthritis.


[1] Rok Ješe, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

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

## UVOD

Psoriatični artritis je kronična vnetna sklepna bolezen, ki je pridružena luskavici, in jo uvrščamo med spondiloartritise. Razvije se pri približno 5–15 % bolnikov z luskavico, običajno sledi pojavu luskavice ali nastopi sočasno, pri največ petini bolnikov pa lahko nastopi do dve leti pred pojavom luskavice. Najpogosteje zbolijo odrasli med 30. in 55. letom starosti, incidenca pa je pri obeh spolih primerljiva (*1, 2*).

Etiologija bolezni ni poznana. Pomembno vlogo ima genetska nagnjenost (prisotnost HLA-B27, polimorfizmi v genih za interlevkine), za razvoj artritisa pa je najverjetneje odločilen dejavnik iz okolja v smislu okužbe ali poškodbe (*1, 2*).

## DIAGNOZA

Klinično se psoriatični artritis lahko kaže na različne načine. Najpogostejša je slika asimetričnega oligoartritisa s prizadetostjo proksimalnih interfalangealnih (PIF) in distalnih interfalangealnih (DIF) sklepov rok in nog ter metatarzofalangealnih sklepov (*1*). Prizadetost DIF sklepov je dokaj značilna, saj se druge vnetne sklepne bolezni zelo redko kažejo z vnetjem teh sklepov (diferencialno diagnozo pa nekoliko zaplete artritis ob artrozi – slednja na rokah prav tako najpogosteje prizadene DIF sklepe) (*1, 2*). Druga najpogostejša manifestacija je simetrični poliartritis, ki ga zgolj na podlagi klinične slike težko ločimo od revmatoidnega artritisa (*1*). Pri približno tretjini bolnikov je v poteku bolezni sklepnemu vnetju lahko pridruženo vnetje ovojnice kit fleksorja prstov; takrat postane posamezen prst v celoti otekel (klobasast prst) in govorimo o daktilitisu, ki pogosteje prizadene prste nog (*1, 2*). Pohabljajoči (mutilantni) artritis je posledica osteolize falangealnih in metakarpalnih kosti ter predstavlja končno stopnjo destruktivnega bolezenskega procesa pri 5 % bolnikov (*1, 2*). V približno tretjini primerov zasledimo znake prizadetosti aksialnega skeleta v smislu sakroiliitisa ali spondilitisa, ki pa v klinični sliki le redko prevladujejo (*1, 2*). Kot pri drugih oblikah spondiloartritisa občasno ugotavljamo entezitis, prizadetost oči pa je pri psoriatičnem artritisu redkejša kot pri ostalih spondiloartritisih (*2*).

V laboratorijskih izvidih je reaktivna beljakovina C povišana v manj kot polovici primerov, le nekoliko pogosteje pa je pospešena sedimentacija eritrocitov. Pri približno desetini pacientov s psoriatičnim artritisom je prisoten revmatoidni faktor v nizkem titru, ob prisotnosti protiteles proti cikličnemu citruliniranemu peptidu (angl. *anti-citurlinated protein antibody*, anti-CCP, ACPA) pa moramo pomisliti na sopojavnost luskavice in revmatoidnega artritisa (*1, 2*). Radiografsko so poleg erozij v predelu prizadetih sklepov najznačilnejše obsklepne periostalne naplastitve. Pri postavitvi diagnoze nam pomagajo leta 2006 sprejeta klasifikacijska merila CASPAR (angl. *ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis*), ki so visoko občutljiva in specifična ter omogočajo zgodnje odkrivanje bolezni (tabela 1) (*3, 4*).

## ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja psoriatičnega artritisa je umiritev vnetnega procesa – remisija ali nizka aktivnost bolezni, s tem pa tudi lajšamo bolečine, ohranjamo gibljivost sklepov ter preprečujemo nastanek sklepnih deformacij in invalidnosti (*5*). Za učinkovito zdravljenje je poleg zgodnje postavitve diagnoze in pravočasne uvedbe terapije pomembno prilagajanje terapije glede na aktivnost bolezni; za oceno aktivnosti bolezni pri periferni prizadetosti uporabljamo točkovnik DAS28 (angl. *Disease Activity Score 28*), pri aksialni prizadetosti pa vprašalnik BASDAI (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (*1, 2*).

Ob blažji klinični sliki za zdravljenje psoriatičnega artritisa občasno zadoščajo nesteroidni antirevmatiki, sicer pa imamo na voljo sintetizirana temeljna zdravila.

**Tabela 1.** Klasifikacijska merila CASPAR (angl. *CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis*).

| **Klasifikacijska merila CASPAR:** artritis in/ali entezitis in/ali spondilitis ter ≥ 3 točke (A–E) | | |
|---|---|---|
| A | Ob pregledu prisotna luskavica | 2 točki |
| | Osebna ali družinska anamneza luskavice | 1 točka |
| B | Luskavične spremembe nohtov | 1 točka |
| C | Odsotnost revmatoidnega faktorja | 1 točka |
| D | Ob pregledu prisoten daktilitis ali v preteklosti potrjen daktilitis | 1 točka |
| E | Rentgensko vidne obsklepne periostalne naplastitve | 1 točka |

V prvi vrsti se odločamo za sulfasalazin ali metotreksat; slednji praviloma ugodno vpliva tudi na kožno luskavico, obe navedeni učinkovini pa nista primerni za zdravljenje prizadetosti aksialnega skeleta (*1, 2, 5, 6*). V primeru neučinkovitosti nesteroidnih antirevmatikov in sintetiziranih temeljnih zdravil se poslužujemo zdravljenja s t. i. biološkimi temeljnimi zdravili, med katerimi za zdravljenje psoriatičnega artritisa uporabljamo zaviralce tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-alfa) ter zaviralec interlevkina 12/23 (ustekinumab). Biološka temeljna zdravila večinoma učinkovito umirijo simptome in znake psoriatičnega artritisa ter upočasnijo radiografsko napredovanje bolezni (*2, 5, 6, 7*).

## ZAKLJUČEK

V zadnjih letih so zgodnejša diagnostika, ustrezen način zdravljenja z rednim ocenjevanjem aktivnosti bolezni in prihod zaviralcev TNF-alfa pomembno prispevali k povečanju kvalitete življenja ter zmanjšanju invalidnosti bolnikov s psoriatičnim artritisom.

## LITERATURA


1. Tomšič M, Praprotnik S. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. Ljubljana: Revma.net; 2012.
2. Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. Current diagnosis & treatment: Rheumatology. New York: McGraw-Hill; 2013.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006; 54 (8): 2665–73.
4. Tillett W, Costa L, Jadon D, et al. The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) Criteria – A retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. J Rheumatol. 2012; 39 (1): 154–6.
5. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (1): 4–12.
6. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2014; 73: 6–16.
7. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis 2014; 73 (6): 1000–6.

Tomaž Vovko[1]

# Novosti in zdravljenje okužbe s HIV

## *An Update on the Research and Treatment of HIV Infection*


### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: HIV, epidemiologija, imunska disfunkcija, protiretrovirusno zdravljenje

Od odkritja virusa HIV je minilo dobrih 30 let; v tem času smo bili priča neverjetnemu napredku medicine in znanosti. Razvoj zdravil, ki izhaja iz razumevanja molekularne biologije virusa, je spremenil potek te neizhodno smrtne bolezni v kronično obolenje s skoraj normalno pričakovano življenjsko dobo. Nova zdravila, ki so vse učinkovitejša in varna, sedaj poleg zdravljenja uporabljamo tudi za preprečevanje prenosa HIV, tako pri okuženih osebah kot pri osebah brez okužbe.

### ABSTRACT

KEY WORDS: HIV, epidemiology, immune dysfunction, antiretroviral treatment

Since the discovery of HIV more than 30 years ago, we have witnessed an incredible progress of medicine and science. The development of direct acting antiviral agents that were based on the understanding of HIV molecular biology transformed this invariably lethal infection to a chronic disease with good quality of life and almost normal life expectancy. The new drugs which are being developed are increasingly safer and more efficacious. This has led to a paradigm shift from treatment of the disease to treatment as prevention in both people living with HIV as well as those who are uninfected.


[1] Tomaž Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; tomaz.vovko@gmail.com

## UVOD

Znanstvena dognanja na področju okužbe s HIV spadajo med področja, kjer je bil v zadnjih treh desetletjih narejen eden izmed največjih napredkov medicine. Napredki v preventivi, epidemiologiji, uvedba molekularne diagnostike in pretočne citometrije za klinične namene ter predvsem visoko učinkovito protiretrovirusno zdravljenje (PRZ) so spremenili pojavnost in potek bolezni, ki sama po sebi poteka z veliko umrljivostjo in številnimi ogrožajočimi zapleti, v relativno dobro obvladljivo kronično obolenje z zadovoljivo kvaliteto življenja *(1)*. S PRZ učinkovito zmanjšamo razmnoževanje virusa v telesu, kar omogoča relativno dobro obnovo imunosti in zmanjšanje kužnosti oseb, okuženih s HIV.

## NOVOSTI PRI OKUŽBI S HIV

### Epidemiologija

Po zadnjih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je v letu 2013 na svetu živelo 35 milijonov ljudi, okuženih s HIV, od tega 71 % v podsaharski Afriki. Pojavnost (incidenca) okužbe je od leta 2002 do 2013 padla s 3,3 na 2,1 milijona letno, predvsem na račun zmanjšanja heteroseksualnih prenosov *(2)*. V razvitem svetu je največ novo okuženih iz skupine moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM); število novo okuženih v tej skupini ne upada, tudi na območjih s skoraj univerzalno dostopnostjo do PRZ *(3)*. Največ smrti zaradi okužbe s HIV smo beležili v letu 2005, ko je umrlo 2,3 milijona ljudi, število umrlih od takrat pada, v letu 2013 je umrlo 1,5 milijona ljudi. Zaradi razlike med novo okuženimi in umrlimi zaradi HIV pogostost (prevalenca) okužbe še vedno narašča *(2)*. V Sloveniji je v zadnjem obdobju letna pojavnost med 40 in 50, od tega je nad 90 % moških, večinoma iz skupine MSM *(4)*.

### Preprečevanje prenosa HIV

Večina okužb s HIV se prenese spolno. Najpomembnejši nevarnostni dejavnik za prenos je koncentracija HIV RNA v bolnikovi krvi (tj. virusno breme). Za vsak desetkratni porast virusnega bremena se verjetnost prenosa zveča za 2,4-krat (verjetno doseže maksimalni nivo pri virusnih bremenih okrog 100.000 kopij/ml), zato so najpomembnejši izvor okužbe na novo okužene osebe, kjer so znano najvišja virusna bremena *(5)*. Rezultati več populacijskih raziskav (San Francisco, ZDA; Britanska Kolumbija, Kanada; KwaZulu-Natal, Republika Južna Afrika) so pokazali, da se s povečevanjem deleža zdravljenih oseb v določenem območju zmanjša skupna pojavnost okužbe s HIV *(3)*.

Za učinkovito preprečevanje okužbe s HIV je potrebna kombinacija več ukrepov. Za preprečevanje heteroseksualnega prenosa je najučinkovitejše PRZ osebe, okužene s HIV (96 % učinkovitost). Poleg svetovanja o varni spolnosti, uporabi kondoma in lokalnih mikrobicidov so preučevali tudi pred- in poekspozicijsko profilaktično zdravljenje oseb, izpostavljenih HIV. Preprečevanje prenosa z uporabo predekspozicijske profilakse je učinkovito med 44 do 75 %, predvsem odvisno od adherence (tj. rednosti prejemanja zdravil) *(3)*. Najučinkovitejše preprečevanje prenosa okužbe s HIV iz nosečnice na otroka je uvedba učinkovitega PRZ, ki zmanjša možnost prenosa s 25 do 40 % na manj kot 0,5 %. Nosečnicam zato svetujemo uvedbo PRZ v začetku drugega tromesečja nosečnosti *(6)*.

### Imunska disfunkcija pri okužbi s HIV

Okužba s HIV povzroči zmanjševanje števila celic T pomagalk, t. i. celic CD4 (angl. *cluster of differentiation*), kar je posledica neposredne okužbe teh celic z virusi, nespecifične imunske aktivacije in imunskega staranja. V okviru akutne okužbe se v največji meri okvari imunski sistem v prebavnem traktu, ki se, razen ob izjemno hitri uvedbi PRZ, le slabo obnovi *(7)*. Pomembno se zmanjša število podvrste celic T pomagalk (angl. *T-helper*, Th); Th17 celic in s sluznico pove-

zanih nespremenljivih celic T pomagalk. Temu sledi povečana prepustnost črevesne stene za prehod bakterijskih celic in koncentracija njihovih delcev v krvi.

Druga pomembna posledica okužbe s HIV je povečana imunska aktivacija, ki se po uvedbi PRZ sicer zmanjša, ne doseže pa ravni, ki jo vidimo pri neokuženih. Vzroki za imunsko aktivacijo so neposredni učinki HIV (vezava na tolične receptorje TLR7 in TLR8 (angl. *toll-like receptors*)), že omenjen povečan prehod mikrobov in njihovih delcev prek črevesne stene, sočasne okužbe z drugimi mikroorganizmi (npr. okužba z virusom citomegalije) in zmanjšana koncentracija nekaterih podvrst celic T pomagalk (celice pomagalke Th 17 in regulatorne celice T pomagalke) *(7)*. Zvišano imunsko aktivacijo lahko dokažemo s povišanimi vnetnimi pokazalci (npr. povišana visokoobčutljiva C-reaktivna beljakovina (angl. *high-sensitivity C reactive protein*, hs-CRP), D-dimer, interlevkin-6, povečano izražanje CD38 na limfocitih) tudi pri osebah na PRZ, ki imajo maksimalno zavoro virusnega razmnoževanja. Zvišane vrednosti teh kazalcev povezujejo s povečano umrljivostjo, povečanim pojavljanjem prizadetosti osrednjega živčevja, srčnožilnih, jetrnih in rakavih bolezni *(8)*. Pri manj kot tretjini teh oseb so z dodatnim protiretrovirusnim zdravilom znižali koncentracije omenjenih vnetnih pokazateljev, potekajo pa tudi številne raziskave z uporabo drugih učinkovin z znanim protivnetnim delovanjem (npr. statini, acetilsalicilna kislina, zaviralci ciklooksigenaze-2 (angl. *cyclooxygenase-2*, COX-2)). Klinično pomembnih učinkov teh ukrepov še niso dokazali *(8)*.

## Ozdravitev okužbe s HIV

Z dosedanjim PRZ okužbe s HIV v praksi ni mogoče pozdraviti. Vzrok za neuspeh je obstoj t. i. virusnega rezervoarja: okužbe dolgo živečih in obnavljajočih se spominskih limfocitov T, kjer se virus zapiše v celično DNA in je v tej speči (latentni) obliki nedostopen imunskemu odgovoru in PRZ *(9)*. Zaenkrat je znan le en primer ozdravitve s HIV, t. i. »Berlinski bolnik«. Štiridesetletni bolnik, okužen s HIV, je zaradi akutne mieloične levkemije potreboval presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Darovalec PKMC je imel genetsko posebnost, da je imel homozigotno mutacijo alela 32 na genu za C-C kemokinski receptor 5 (angl. *C-C chemokine receptor type 5*, CCR5), kar je omogočilo »naravno rezistenco« proti okužbi s HIV *(10)*. Z namenom zmanjševanja virusnega rezervoarja so uporabili različne učinkovine, ki aktivirajo speče okužene spominske limfocite T. Kljub prehodnem porastu virusne RNA v krvi pomembnega zmanjšanja virusnega rezervoarja niso dokazali *(9)*.

## ZDRAVLJENJE OKUŽBE S HIV

### Cilji zdravljenja

Neposredni cilj PRZ je maksimalno in dolgotrajno zavreti virusno razmnoževanje, ki omogoča preprečevanje propada oziroma postopno obnovo imunske funkcije, zmanjša možnosti za razvoj na zdravila odpornih virusov in zmanjša bolnikovo kužnost *(11)*. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo primarno z merjenjem virusnega bremena; po treh do šestih mesecih mora biti virusno breme nižje od 50 kopij/ml bolnikove plazme.

Na uspešnost zdravljenja vpliva izbira (kombinacija) protiretrovirusnih zdravil, navzočnost t. i. primarne odpornosti virusa na protiretrovirusna zdravila, izhodiščno virusno breme in koncentracija celic CD4, bolnikovo sodelovanje in vpliv drugih bolezenskih stanj in zdravil, ki jih oseba, okužena s HIV, prejema. Protiretrovirusna zdravila pred uvedbo prilagodimo posamezniku: glede na pričakovane neželene učinke, pričakovane interakcije z drugimi zdravili (npr. prejemanje inhalacijskih kortikosteroidov, zaviralcev protonske črpalke, oralnih hormonskih kontraceptivov, ipd.; podrobne in najnovejše informacije so na voljo na *www.hiv-druginteractions.org*), glede na rezultate preverjanja primarne rezistence in

drugih bolnikovih lastnosti. Po uvedbi zdravljenja pa PRZ spreminjamo zaradi virološkega ali imunološkega neučinkovanja, nezaželenih učinkov ali poenostavljenja režima *(11)*.

## Uvedba zdravljenja

V Sloveniji priporočamo PRZ glede na priporočila Evropskega kliničnega združenja za aids (angl. *European Aids Clinical Society*, EACS), ki so bila posodobljena v novembru 2014. PRZ je potrebno uvesti pri vseh osebah, okuženih s HIV, ki imajo znake imunske oslabelosti, težave zaradi okužbe s HIV ali znake aidsa *(12)*. Pri teh bolnikih PRZ zmanjša umrljivost in napredovanje bolezni. PRZ je potrebno uvesti tudi pri nosečnicah in še pri nekaterih drugih sočasnih okužbah ali boleznih (npr. določene rakave bolezni, sočasne okužbe s hepatitisom B, pri bolnikih s povečanim tveganjem za kardiovaskularna obolenja). Zaradi teoretičnih prednosti, ki pa niso bile potrjene v kliničnih raziskavah, nekateri svetujejo PRZ tudi v primeru akutne okužbe s HIV *(13)*.

Pri asimptomatskih osebah, okuženih s HIV, se za uvedbo PRZ odločamo na podlagi koncentracije celic CD4: pri koncentraciji manj kot 350 celic/mm$^3$ je bila korist PRZ dokazana z rezultati randomiziranih kontroliranih raziskav, zato pri teh vrednostih PRZ priporočamo. Priporočila za uvedbo PRZ pri višjih vrednostih CD4 pa se zaradi odsotnosti randomiziranih raziskav po svetu razlikujejo – veliko si obetamo od rezultatov mednarodne raziskave START, kjer bodo ugotavljali koristi uvedbe PRZ pri koncentracijah CD4 pod 500/mm$^3$. Na podlagi posrednih dokazov, drugih koristi (npr. preprečevanje heteroseksualnega prenosa) in rezultatov večjih kohortnih raziskav nekatere države in SZO priporočajo uvedbo PRZ pri višjih vrednostih CD4 *(13)*.

## Izbira protiretrovirusnih zdravil

V zadnjih 30 letih epidemije so registrirali več kot 25 različnih protiretrovirusnih zdravil iz šestih različnih skupin. Eno izmed teh (ritonavir (RTV) v nizkih odmerkih) in kobicistat (angl. *cobicistat*, COBI) uporabljamo dodatno kot farmakološke ojačevalce.

Pri še nezdravljenih bolnikih priporočamo kombinacijo dveh zdravil iz skupine nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (angl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) v fiksni kombinaciji, kombinacije tenofovir dizoproksil fumarata (TDF) z emtricitabinom (FTC) ali kombinacije abakavira (angl. *abacavir*, ABC) z lamivudinom (3TC) s tretjim zdravilom iz skupine *(12, 13)*:

- nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (angl. *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI): efavirenca (EFV) ali rilpivirina (RPV),
- zaviralcev proteaze (PI): atazanavira (ATV) z RTV ali darunavira (DRV) z RTV ali
- zaviralcev integraze: elvitegravira (EVG) s COBI ali dolutegravira (DTG) ali raltegravira (RAL).

Nekatera zdravila uporabljamo le v primerih nižjega virusnega bremena (ABC s 3TC (ne v kombinaciji z DTG), RPV, EVG) ali višje koncentracije celic CD4 (RPV). Zaradi možnosti hude alergične reakcije ABC ne uporabljamo ob navzočnosti genetskega označevalca humanega levkocitnega antigena B5701 (HLA B5701). EACS kot alternativno zdravljenje v posebnih primerih ali kot reševalno zdravljenje dopušča tudi uporabo drugih protiretrovirusnih zdravil: iz skupine NRTI zidovudin, iz skupine NNRTI nevirapin, iz skupine PI lopinavir (LPV), iz skupine zaviralcev CCR5 maravirok ali druge kombinacije (npr. kombinacija DRV z RTV in RAL, LPV z RTV in 3TC) *(12)*.

V primeru odpovedi začetnega režima zdravljenja zaradi pojava na PRZ odpornih virusov je priporočljivo, da PRZ čim prej zamenjamo, s čimer zmanjšamo možnosti pojava virusov, odpornih na več protiretrovirusnih zdravil, in širjenje odpornosti virusa. PRZ vedno prilagodimo na podlagi

testiranja odpornosti virusa na zdravila in podatkov o predhodni neučinkovitosti posameznih PRZ *(12, 13)*.

## ZAKLJUČEK

Za dolgo in kvalitetno življenje oseb, okuženih s HIV, je ključno zgodnje odkrivanje in pravočasno zdravljenje okužbe. V napredovali fazi bolezni je zdravljenje manj učinkovito, večja je obolevnost in umrljivost. Oseba, ki se svoje okužbe s HIV ne zaveda, z nezaščitenimi spolnimi odnosi prenaša virus naprej. SZO si je zato v letu 2014 zadala naslednje naloge: prepoznati 90 % okuženih s HIV, jih 90 % zdraviti in zadržati v oskrbi ter pri 90 % doseči virusno breme pod mejo detekcije. Cilj je zmanjšati in končno ustaviti epidemijo HIV/aidsa.

V Sloveniji nam zdravstveni sistem omogoča doseči zadnji dve »90-ki«, za prvo pa je ključno dobro sodelovanje infektologov in specialistov drugih vej medicine, še posebej pa družinskih zdravnikov. Slednji so lahko edini v stiku z bolniki z znaki imunske pomanjkljivosti ali okužbe s HIV, ki so lahko podvrženi najrazličnejšim (ne nujno poznanim) epidemiološkim nevarnostnim dejavnikom.

## LITERATURA


1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet. 2013; 382 (9903): 1525–33.
2. UNAIDS. The gap report [internet]. World Health Organziation; c2015 [citirano 2015 Jan 10]. Dosegljivo na http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
3. Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, et al. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from here? Lancet. 2013; 382 (9903): 1515–24.
4. Klavs I, Kunstec T, Kastelic Z, et al. Okužba s HIV v Sloveniji: letno poročilo 2014. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014.
5. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med. 2000; 342 (13): 921–9.
6. Vocks-Hauck M. HIV and Pregnancy. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2011 [citirano 2015 Jan 10]. Dosegljivo na: http://www.hivbook.com
7. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet. 2014; 384 (9939): 258–71.
8. Rajasuriar R, Khoury G, Kamarulzaman A, et al. Persistent immune activation in chronic HIV infection: do any interventions work? AIDS. 2013; 27 (8): 1199–208.
9. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. Lancet Infect Dis. 2013; 13 (7): 614–21.
10. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2009; 360 (7): 692–8.
11. Hoffmann C. ART 2012. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013 [internet]. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; c2011 [citirano 2015 Jan 10]. Dosegljivo na: http://www.hivbook.com
12. EACS: European AIDS Clinical Society [internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society; c2015 [citirano 2015 Jan 10]. Dosegljivo na: www.europeanaidsclinicalsociety.org
13. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [internet]. Department of Health and Human Services; c2014 [citirano 2015 Jan 10]. Dosegljivo na: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf

Andrej Zavratnik[1]

# Osteoporoza, kronična ledvična bolezen in sladkorna bolezen – kaj imajo skupnega?

## *Osteoporosis, Chronic Kidney Disease And Diabetes – What Do They Have In Common?*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: osteoporoza, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, zlomi, zdravljenje

Osteoporozo, sladkorno bolezen in kronično ledvično bolezen uvrščamo med vodeče zdravstvene probleme, povezane s staranjem. Za osteoporozo in kronično ledvično bolezen sta značilni nizka mineralna kostna gostota in kvalitativne spremembe v kostni sestavi. Slednje so glavna značilnost prizadetosti kosti tudi pri sladkorni bolezni. Mineralna kostna gostota je pri sladkorni bolezni tipa 1 nižja, pri sladkorni bolezni tipa 2 pa višja v primerjavi s splošno populacijo. Nizka mineralna kostna gostota in/ali kvalitativne spremembe v kostni sestavi so glavni vzrok za nastanek nizko energetskih zlomov. Le-ti, še posebej pa zlomi kolka, so povezani z bolečinami, invalidnostjo, povečano umrljivostjo, sočasno pa predstavljajo veliko ekonomsko breme za družbo. Glavni cilj zdravljenja z zdravili je zmanjšati tveganje za zlome. Zaradi možne sočasne kronične ledvične bolezni – metabolne in kostne bolezni – predstavlja obravnava osteroporoze pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo poseben izziv. Zdravljenje z nekaterimi zdravili za osteoporozo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo četrte stopnje ni več priporočeno oz. je celo kontraindicirano (še posebej pri bisfosfonatih i. v.). Z denosumabom je zdravljenje možno tudi pri napredovali kronični ledvični bolezni in bolniki ga večinoma dobro prenašajo.

## ABSTRACT

KEY WORDS: osteoporosis, diabetes mellitus, chronic kidney disease, fractures, treatment

Osteoporosis, diabetes mellitus and chronic kidney disease are major public health problems associated with an aging population. Osteoporosis as well as chronic kidney disease are characterized by reduced bone mineral density and qualitative changes in bone structure. The later is also the main feature in diabetes mellitus. Bone mineral density is reduced in type 1 and on average increased in type 2 diabetes mellitus. Low bone mineral density and/or changes in bone structure predispose the patient to fragility fractures. The fractures, especially hip fractures as the most serious, are associated with substantial pain and suffering disability, even death, and cause huge economic burden. The primary aim of pharmacological therapy is to reduce the risk of osteoporotic fractures. Management of osteoporosis may be particularly challenging in patients with chronic kidney disease due to the associated chronic kidney disease–mineral and bone disorder that can occur


[1] Doc. dr. Andrej Zavratnik, dr. med., Oddelek za diabetologijo in endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska cesta 5, 2000 Maribor; andrej.zavratnik@ukc-mb.si

in patients with advanced chronic kidney disease. Furthermore, the use of some osteoporosis drugs is either not recommended or is even contraindicated when chronic kidney disease stage 4 is reached (particularly bisphosphonates IV), but the use of denosumab remains possible and well tolerated.

## UVOD

Osteoporozo (OP), sladkorno bolezen (SB) tipa 2 in kronično ledvično bolezen (KLB) uvrščamo med najpogostejše kronične bolezni, ki so povezane s staranjem populacije. Ker delež starostnikov v razvitem svetu, tudi v Sloveniji, strmo narašča, se bomo s temi bolezenskimi stanji in njihovimi posledicami v prihodnje srečevali vse pogosteje *(1)*. Ocenjujejo, da je imelo v Evropi leta 2010 OP okrog 22 milijonov žensk in 5,5 milijona moških po 50. letu starosti. V Sloveniji je število oseb z OP okoli 590.000 *(2)*. OP je definirana kot skeletna bolezen, za katero je značilna zmanjšana trdnost kosti, ki nastane zaradi nizke kostne mase in mikroarhitekturnih sprememb v kosti. Takšna kost se lahko zlomi že pod vplivom majhne zunanje sile. Gre za t. i. nizkoenergetske zlome, ki nastanejo pri padcu iz stojne višine oz. pri takih poškodbah, ki pri zdravih osebah zloma ne bi povzročile. Tej definiciji ustreza večina kolčnih zlomov, zlomov vretenc in zlomov zapestja pri pomenopavznih ženskah in moških po 50. letu starosti *(3)*. Osteoporozni zlomi so pomembni, ker so pogosti, povzročajo invalidnost in večjo umrljivost. Znano je, da v povprečju vsaka druga ženska in vsak peti moški po 50. letu starosti do konca življenja utrpi osteoporozni zlom *(2)*. Najnevarnejši so zlomi kolka, saj v povprečju od 10 bolnikov po zlomu kolka dva umreta znotraj prvega leta, trije ostanejo trajno nepokretni, le dva bolnika pa se povsem rehabilitirata in lahko nadaljujeta kvalitetno življenje podobno tistemu pred zlomom *(4)*. V Sloveniji je incidenca kolčnih zlomov med leti 1998 in 2005 porastla za 40 % *(2)*. Poleg neposrednih vplivov na zdravje, kvaliteto življenja in preživetje je potrebno poudariti, da zdravljenje OP, zlomov in njihovih posledic predstavlja veliko ekonomsko breme. Ocenjujejo, da so v Evropi leta 2010 skupni stroški za OP znašali okrog 37 bilijonov evrov. Največji delež so predstavljali neposredni stroški za zlome (66 % porabljenega denarja) in nadaljnja oskrba po zlomih (29 % porabljenega denarja). Več kot 50 % vsega denarja se porabi za zdravljenje zlomov kolka *(2, 5)*. V Sloveniji smo zanje leta 2010 porabili okrog 56 milijonov evrov, po predvidevanjih pa bodo ti stroški do leta 2025 narasli na 77 milijonov evrov (višji za 37 %) *(2)*. V celotni masi porabljenega denarja je delež stroškov za zdravila za OP znašal le okrog 5 % *(2)*. Z identifikacijo oseb z visokim tveganjem za zlome in učinkovitim zdravljenjem lahko to veliko breme bolezni zmanjšamo.

## IDENTIFIKACIJA OSEB Z VELIKIM TVEGANJEM ZA ZLOME IN ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE Z ZDRAVILI

Znano je, da tveganje za zlom narašča z zniževanjem mineralne kostne gostote (MKG), ki jo izmerimo z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (angl. *Dual-energy X-ray Absorptiometry*, DXA). A pri večini bolnikov, ki so utrpeli OP zlom, je MKG znižana le v območje osteopenije *(6)*. To pomeni, da je nizka MKG sicer zelo pomemben dejavnik tveganja za zlom, vendar pa obstajajo tudi drugi dejavniki tveganja, ki jih meritev z DXA ne zazna. V skladu s tem je bila izdelana klinična ocena tveganja za zlom, po kateri lahko tveganje za zlom ocenimo s pomočjo računalniškega modela FRAX® (angl. *Fracture Risk Assessment Tool*), ki je prosto dostopen na spletu (http://www.shef.ac.uk/FRAX/).

Ta spoznanja so zajeta tudi v zadnjih slovenskih Smernicah za odkrivanje in zdravljenje OP. V skladu z njimi zdravimo z zdravili *(7)*:

- Vse bolnike, ki so že utrpeli OP zlom vretenca ali kolka.
- Bolnike, katerih 10-letno tveganje, izračunano s pomočjo FRAX, znaša za velike zlome vsaj 20 % in/ali vsaj 5 % za zlom kolka.
- Na podlagi izvida DXA. Pri odločitvi za zdravljenje moramo poleg najnižje T-vrednosti na dogovorjenih mestih upoštevati še spol in starost preiskovanca kot dva najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom.

Zdravila za osteoporozo lahko razdelimo na tri farmakološke skupine. Zaviralci kostne razgradnje – antiresorptivi so največja skupina *(7)*. Predstavniki te skupine se med seboj nekoliko razlikujejo po učinkovitosti. Verjetno je denosumab najučinkovitejši. Njegovo povprečno zmanjšanje pojavnosti vretenčnih (68 %), kolčnih (40 %) in nevretenčnih zlomov (20 %) je primerljivo z bisfosfonati i. v. *(8)*. Pri starostnicah (≥ 75 let) pa so potrdili celo nadpovprečen protizlomni učinek za kolčne zlome (62 %) *(9)*. Edinstven je tudi po kontinuiranem naraščanju MKG vsa leta zdravljenja (podatki za osem let) *(10)* in po dodatnem zvečanju protizlomnega učinka za nevretenčne zlome med zdravljenjem, daljšim od treh let (učinkovitost se stopnjuje med zdravljenjem po tretjem letu v primerjavi z obdobjem prvih treh let) *(11)*. Po učinkovitosti sledijo oralni bisfosfonati in hormonska nadomestna zdravila (HNZ), najšibkejši med antiresorbtivi pa je selektivni modulator estrogenskih receptorjev – raloksifen *(8)*. V drugi skupini je osteoanabolično zdravilo z zelo dobrim protizlomnim učinkom – teriparatid, ki spodbuja gradnjo kosti; v tretji pa stroncijev ranelat, ki ugodno deluje na obe fazi kostne prenove in je podobno učinkovit kot oralni bisfosfonati in HNZ. Pri izbiri zdravil je potrebno upoštevati, da se ibandronat in raloksifen nista izkazala za učinkovita pri preprečevanju kolčnih zlomov, zato sta za starejše od 70 let manj primerna *(7)*.

## IZZIVI ZDRAVLJENJA OSTEOPOROZE PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO

Znano je, da je tveganje za OP zlome pri osebah s SB večje kot pri osebah brez nje. To še posebej velja za zlome kolka, saj je tveganje zanje pri SB relativno večje kot za druge vrste zlomov. Tako je pojavnost kolčnih zlomov pri SB tipa 2 za približno dvakrat, pri SB tipa 1 pa celo za približno sedemkrat večja kot pri osebah brez SB. Zvečano tveganje za zlome pri SB tipa 2 je prisotno kljub temu, da imajo v povprečju nekoliko višjo MKG v primerjavi s splošno populacijo. Višja MKG je rezultat večje mehanične obremenitve s telesno težo (večina oseb s SB tipa 2 ima prekomerno telesno težo) in anaboličnega učinka v povezavi s hiperinzulinemijo, večjo ravnjo estrogenov ter leptina. Ocena tveganja za zlome z DXA je zaradi nadpovprečne MKG pri SB tipa 2 otežena. Večje tveganje za zlome pri SB tipa 2 je predvsem posledica s hiperglikemijo povzročenih mikroarhitekturnih sprememb v kosti in zato slabe kvalitete kosti *(12)*. Hiperglikemija namreč neposredno zavira osteoblaste in s tem gradnjo kosti ter vzpodbuja osteoklaste in s tem razgradnjo kosti. S hiperglikemijo povzročena neencimska glikacija kolagena je vzrok slabšim mehaničnim lastnostim organskega matriksa kosti, povzroči pa tudi hiperkalciurijo s posledično negativno bilanco kalcija *(13)*.

Za razliko od SB tipa 2 je MKG pri SB tipa 1 nižja kot v splošni populaciji, kar je posledica izraziteje zavrte gradnje kosti zaradi pomanjkanja inzulina in inzulinu podobnega rastnega faktorja I (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1). K zlomom dodatno prispeva večje tveganje za padce zaradi diabetične retinopatije in slabovidnosti, diabetične polinevropatije, pomanjkanja vitamina D

in hipoglikemije *(12)*. Zaradi diabetične nefropatije je pogosto prisotna sočasna KLB (pri okrog 40 % vseh SB tipa 2, od tega je pri okrog 2 % KLB 4. in 5. stopnje), kar naredi problematiko diabetične prizadetosti kosti še kompleksnejšo *(14)*. Preprečevanje in zdravljenje OP pri SB temelji na vzpodbujanju zdravega življenjskega sloga, dolgoročni dobri urejenosti glikemije, ukrepih, izvedenih s ciljem zmanjšanja tveganja za hipoglikemijo in padce, nadomeščanju vitamina D in ustreznem vnosu kalcija. Pri visokem tveganju za zlome uvedemo zdravila za zdravljenje osteoporoze – bisfosfonat, denosumab, SERM, stroncij ranelat in ob upoštevanju pravil predpisovanja lahko tudi teriparatid *(12)*.

## IZZIVI ZDRAVLJENJA OSTEOPOROZE PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Kronična ledvična bolezen je prisotna pri okrog 75 % starejših od 70 let *(15)*. Obravnava OP pri bolnikih s KLB je kompleksna, zaradi možne sočasne prisotnosti t. i. kronične ledvične bolezni – mineralne in kostne bolezni (KLB-MKB) pri napredovalih stopnjah ledvičnega popuščanja. Tako OP kot KLB-MKB lahko kljub različnim patofiziološkim osnovam obeh bolezni vodita do povečane krhkosti kosti in zlomov. Tveganje za zlome je zvečano že pri bolnikih s 3. stopnjo KLB in se z napredovanjem pešanja delovanja ledvic še povečuje *(16, 17)*. Relativno tveganje za zlome kolka je pri KLB višje kot za vretenčne zlome *(17)*. To je vsaj deloma posledica sekundarnega hiperpartireoidizma, ki izraziteje prizadene kortikalni del v primerjavi s trabekularnim delom kosti *(18)*. Načeloma zdravimo OP pri bolnikih s KLB 1.–3. stopnje na enak način kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s KLB 4. in 5. stopnje in prisotnim nizkoenergetskim zlomom ali velikim tveganjem zanj pa je prvi korak v obravnavi postavitev pravilne diagnoze. Diagnozo OP lahko postavimo šele po tem, ko smo s klinično oceno, v nejasnih primerih pa tudi s histološkim pregledom, izključili KLB-MKB (adinamična kost, sekundarni hiperparatireoidizem/osteitis fibrosa cistica, osteomalacija, mešana ledvična kostna bolezen). Pri klinični oceni in razlikovanju med različnimi tipi kostne bolezni si lahko pomagamo predvsem z določitvijo ravni PTH, kostno specifične alkalne fosfataze, kalcija in fosfata in 25-hidroksi vitamina D v serumu *(16)*. Pri izbiri zdravil je potrebno upoštevati dejstvo, da je zdravljenje z zdravili za OP pri KLB 4. in 5. stopnje bodisi kontraindicirano (bisfosfonati i. v.) bodisi se zaradi pomanjkanja podatkov ne priporoča (oralni bisfosfonati). Posebej velja opozoriti, da je i. v. zdravljenje z zolendronsko kislino (bisfosfonat i. v.) pri bolnikih z oceno glomerulne filtracije (oGF) pod 35 ml/min kontraindicirano zaradi možne povzročitve akutne ledvične odpovedi *(16)*. Podanalizi raziskav z risedronatom in alendronatom sta sicer potrdili protizlomni učinek tudi pri bolnikih z oGF v območju 15–30 ml/min, vendar velja še enkrat poudariti, da se zdravljenje z njima pri oGF pod 30–35 ml/min ne priporoča *(19, 20)*. Tudi za denosumab so v podanalizi dokazali protizlomni učinek pri bolnikih z oGF pod 30 ml/min *(21)*. Za razliko od bisfosfonatov se ne izloča preko ledvic in se zato pri napredovali KLB v telesu ne kopiči, kar je njegova prednost *(22)*. Med antiresorbtivnimi zdravili lahko brez prilagoditve odmerka uporabimo raloksifen, kalcitonin pa je opsoleten *(16)*. Pri napredovali KLB je pred uvedbo zdravil za OP potrebno predvsem izključiti adinamično kost (pri bolnikih na dializi relativno nizka raven PTH – običajno pod 100 pg/ml in nizka raven kostno specifične alkalne fosfataze), saj je v tem primeru zdravljenje z antiresorbtivnimi zdravili manj primerno. Po mnenju nekaterih avtorjev je bolnike z adinamično kostno boleznijo primerneje zdraviti z osteoanabolnim zdravilom teriparatidom, vendar v navodilu za predpisovanje tudi to zdravilo pri bolnikih s hudo okvar-

jenim delovanjem ledvic odsvetujejo *(16)*. Med ostale pomembne ukrepe sodita še korekcija presnovne acidoze, s katero zmanjšamo kalciurijo, kostno resorbcijo ter preprečujemo nastanek sarkopenije, in pa optimizacija ravni vitamina D, zdravljenje s fosfatnimi vezalci, aktivno obliko vitamina D in kalcimimetiki *(23)*.

## ZAKLJUČEK

Osteoporozni zlomi so pogost in z vidika kvalitete življenja, preživetja in stroškov, pomemben dogodek. To velja še posebej za kolčne zlome. Tveganje zanje je pri sladkornih bolnikih in bolnikih s KLB do nekajkrat večje kot v splošni populaciji. Za zdravljenje OP pri starostnikih, sladkornih bolnikih in bolnikih s KLB je smotrno izbirati zdravila z dokazanim dobrim protizlomnim učinkom in upoštevati zadržke, ki jih pri predpisovanju narekuje ledvično popuščanje in možna prisotnost KLB-MKB.

## LITERATURA


1. Eurostat. Population: Structure indicators [internet]. European Union; c1995–2015 [citirano 2015 Feb 13]. Dosegljivo na: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_pjanind&lang=en
2. IOF: Facts and statistics [internet]. Nyon: Switzerland; c2015 [citirano 2015 Feb 13]. Dosegljivo na: http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-22
3. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2011; 6 (1–2): 59–155.
4. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997; 103 (2A): 12S–7S.
5. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013; 8 (1–2): 137.
6. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004; 164 (10): 1108–12.
7. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Zdrav Vestn. 2013; 82: 207–17.
8. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, et. al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskelet Disord. 2011; 12: 209.
9. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (6): 1727–36.
10. EMA. Prolia – summary of product characteristics [internet]. London: UK; c19952015 [citirano 2015 Feb 13]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
11. Ferrari S, Adachi JD, Zapalowski C, et al. Further reduction in the nonvertebral fracture rate is observed following 3 years of denosumab treatment: results with up to 7 years in the FREEDOM extension. American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting; 2013 Oct 4–7; Baltimore (MD), USA.
12. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. Int J Endocrinol [internet]. 2014 [citirano: 2015 Feb 13]; vol. 2014, article ID 820615, 10 pages. Dosegljivo na: http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615
13. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. World J Diabetes. 2011; 2 (3): 41–8.
14. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. Clin Ther. 2009; 31 (11): 2608–17.
15. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 2003; 41 (1): 1–12.

16. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. Am J Kidney Dis. 2014; 64 (2): 290–304.
17. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med. 2007; 167 (2): 133–9.
18. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. J Bone Miner Res. 2013; 28 (8): 1811–20.
19. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2007; 22 (4): 503–8.
20. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with agerelated reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. J Bone Miner Res. 2005; 20 (12): 2105–15.
21. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res. 2011; 26 (8): 1829–35.
22. Block GA, Bone HH, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. J Bone Miner Res. 2012; 27 (7): 1471–9.
23. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. Am J Kidney Dis. 2014; 63 (6): 1049–59.

Karmen Erjavec[1]

# Slovenske spletne novičarske strani in televizijske dnevnoinformativne oddaje o zdravnikih

## *Slovenian Online News Sites and Television Daily News Programs about Doctors*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravniška profesija, novinarski prispevki, mediji, stališča, Slovenija

IZHODIŠČA. Medijsko predstavljanje zdravnikov sooblikuje javno mnenje o zdravniškem poklicu. Obstaja le malo raziskav, ki obravnavajo predstavljanje zdravnikov v medijih, vendar tudi te ne analizirajo spletnih novičarskih strani. METODE. Ta študija skuša zapolniti raziskovalno vrzel z analizo predstavljanja zdravnikov v petih najbolj gledanih slovenskih dnevnoinformativnih oddajah in treh najbolj obiskanih spletnih novičarskih straneh od 1. oktobra 2013 do 1. novembra 2014. Za preverjanje hipoteze, da med mediji obstajajo statistično značilne razlike glede vrednotenja zdravnikov, je bila uporabljena kvantitativna analiza vsebine. REZULTATI. Največ prispevkov analiziranih medijev je zdravnike predstavljalo nevtralno (43,6 %), sledili sta negativno (31,4 %) in pozitivno vrednotenje (25,0 %). Tabloidne spletne strani in televizijske oddaje so najbolj polarizirano poročale o zdravnikih. Med analiziranimi mediji je zdravnike najbolj negativno predstavljala spletna stran 24ur.com. Analiza virov je pokazala, da so tabloidne spletne strani in televizijske dnevnoinformativne oddaje navedle največ izjav posameznih zdravnikov. Ostali mediji so prevladujoče navajali zdravnike v vlogi predstavnikov zdravstvenih ustanov in organizacij. ZAKLJUČKI. Raziskava je pokazala, da so najbolj gledani slovenski dnevnoinformativni programi in najbolj obiskane novičarske strani v izbranem obdobju o zdravnikih poročali bolj negativno kot pozitivno.

## ABSTRACT

KEY WORDS: medical profession, news, media, evaluation, Slovenia

BACKGROUNDS. Media representations of doctors (co-)construct public opinion on the medical profession. There have been only a few studies on media representations of doctors, which did not analyze the online news sites. METHODS. In the study, we try to fill this research gap by analyzing the representation of doctors in the five most watched Slovenian news television programs and the three most visited news sites from October 1 2013 to November 1 2014. Quantitative content analysis was used to confirm the hypothesis that there are statistically significant differences in the evaluations of doctors among the media.


[1] Prof. dr. Karmen Erjavec, dipl. novinar; karmen.erjavec@fdv.uni-lj.si

RESULTS. The majority of news items in the analyzed media represented doctors neutrally (43.6%) followed by negative (31.4%) and positive evaluations (25.0%). In the tabloid news sites and news programs, ambivalent representation of doctors was prevalent. Among the analyzed media, negative representation is most typical for the news site 24ur.com. The analysis of sources showed that tabloid news sites and news programs had the highest rate of quotes from individual doctors among all. In other analyzed media, doctors were quoted primarily as the representatives of different health institutions and organizations. CONCLUSIONS. The research showed that in the chosen period, the most watched Slovenian news programs and most visited news sites were reporting about doctors more negatively than positively.

## IZHODIŠČA

Mediji ne širijo zgolj informacij o zdravju, boleznih in delovanju medicinske stroke, temveč tudi predstavljajo, ustvarjajo in sooblikujejo dojemanje vedenja in družbenih odnosov v medicinski praksi *(1)*. Poleg medosebne komunikacije z zdravniki so novičarski mediji glavni vir zdravstvenih informacij, oblikovalci družbenih norm ter načina sporazumevanja med zdravniki in bolniki *(2, 3)*. Medijsko sporočanje vpliva na sporazumevanje bolnikov z zdravniki, na njihove zdravstvene odločitve in posledično na zdravje *(4)*. Mediji vplivajo tudi na razumevanje zdravstvenih problemov v družbi, profesionalno obnašanje zdravnikov in zahteve javnosti do izvajanja zdravstvenih storitev *(5)*. Mediji torej (so)ustvarjajo javno mnenje o zdravniškem poklicu. Medijsko predstavljanje zdravnikov opozarja tudi na podobo zdravniškega poklica v družbi *(6)*.

Medijsko sporočanje ni vedno nepristransko in točno, saj novinarji pogosto zavajajo javnost z netočnimi in poenostavljenimi informacijami *(7)*. Mnogi problemi, s katerimi se sooča zdravstveno novinarstvo, npr. poenostavitev, netočnost informacij, polarnost mnenj, senzacionalizem, pomanjkanje časa, prostora in znanstvenega znanja, obstajajo, ker se morajo novinarji podrediti tržni usmerjenosti medija *(8)*. Novinarska pristranskost se kaže predvsem z izbiro virov, s katero tvorijo pomen novinarskih prispevkov *(9)*.

Obstaja le malo raziskav, ki obravnavajo predstavljanje zdravnikov v medijih, vendar tudi te ne obravnavajo spletnih novičarskih medijev. Lupton in McLean, ki sta analizirala podobo zdravnikov v avstralskem kakovostnem tisku in revijah, sta ugotovila, da je pozitivno predstavljanje preglasilo negativno *(10)*. Prosser je v analizi kakovostnih britanskih dnevnikov pokazal, da dnevni tisk ustvarja protislovno in v glavnem poenostavljeno predstavljanje zdravnikov *(11)*. Poler Kovačič in Erjavec sta analizirali predstavljanje zdravnikov v petih najbolj branih slovenskih dnevnikih v letu 2010 in ugotovili, da je največ prispevkov zdravnike predstavljalo nevtralno (41,1 %), sledili sta negativno (28,4 %) in pozitivno vrednotenje (20,0 %) *(12)*. Ta študija poskuša zapolniti raziskovalno vrzel z analizo predstavljanja zdravnikov v najbolj spremljanih slovenskih televizijskih in spletnih medijih od 1. oktobra 2013 do 1. novembra 2014.

## METODE

Da bi ugotovili, kako slovenski televizijski in spletni novičarski mediji predstavljajo zdravnike, smo izvedli kvantitativno analizo vsebine kot objektivirano in sistematično prepoznavanje, razčlenjevanje in merjenje jezikovnih lastnosti besedilnih enot, da bi iz njih lahko sklepali o lastnostih zunajjezikovnih pojavov *(13)*. Cilj analize vsebine je opisen, tj. prepoznati vzorce in frekvence njihovega pojavljanja *(14)*. Za merjenje medijske predstavitve smo uporabili raz-

vrščanje medijskih stališč do zdravnikov, preverjeno v študiji Poler Kovačič in Erjavec *(15)*. Stališče medijev do zdravnikov pomeni pozitiven ali negativen odnos do zdravnikov, ki izhaja iz prevladujočega pomena novinarskega prispevka, ki je bil v tem primeru enota analize. V kategorijo negativno so bili uvrščeni tisti prispevki, v katerih je jasno prevladoval negativen odnos do zdravnikov, v kategorijo nevtralno prispevki, ki so enakovredno predstavljali pozitiven in negativen odnos do zdravnikov ali pa je bilo sporočilo vrednostno nejasno, in v kategorijo pozitivno prispevki s pozitivnim odnosom do zdravnikov. Za preverjanje hipoteze, da med mediji obstajajo statistično značilne razlike glede vrednotenja zdravnikov, smo uporabili test hi-kvadrat.

Uporabili smo tudi analizo virov, ki je v raziskavi novinarskega pokrivanja pomembna, saj razkriva, kateri posamezniki ali družbene skupine imajo tolikšno družbeno moč, da jih novinarji prepoznajo kot pomembne razlagalce družbene stvarnosti *(16)*. Enota analize je bil vir informacij. Preverjali smo hipotezo, da med mediji obstajajo statistično značilne razlike glede navajanja virov informacij.

Analiza vključuje 156 novinarskih prispevkov, objavljenih med 1. oktobrom 2013 in 1. novembrom 2014, ki so prevladujoče obravnavali slovenske zdravnike oziroma zdravniški poklic. V analizo smo vključili dva najbolj spremljana medija, tj. televizijo in splet *(17)*. Analizirali smo prispevke petih najbolj gledanih dnevnoinformativnih televizijskih oddaj – 24 ur na POP TV, Svet na Kanalu A, Danes na Planet TV ter Dnevnik in Odmevi na javni TV Slovenija *(18)* – in tri najbolj obiskane spletne novičarske strani – 24ur.com, siol.net in rtvslo.si *(19)*.

## REZULTATI

V analiziranem obdobju je največ prispevkov o zdravnikih objavila spletna novičarska stran 24ur.com (37 prispevkov), ki je prevladujoče objavila prispevke, objavljene tudi v dnevnoinformativnih oddajah 24 ur (27 prispevkov) in Svet (25 prispevkov), sledijo ji rtvslo.si (19 prispevkov), siol.net (17 prispevkov), Dnevnik in Odmevi (17 prispevkov) ter Danes (14 prispevkov).

Analiza stališč, izraženih v novinarskih prispevkih analiziranih medijev, kaže, da je največ prispevkov zdravnike predstavljalo nevtralno (68 prispevkov oz. 43,6 %), sledili sta negativno (49 prispevkov oz. 31,4 %) in pozitivno vrednotenje (39 prispevkov oz. 25,0 %).

Med analiziranimi dnevniki po predstavljanju zdravnikov izstopa spletna stran 24ur.com (tabela 1), ki je med analiziranimi mediji objavila največji delež prispevkov z negativnim stališčem (30,6 % oz. 15 prispevkov) in hkrati tudi največji delež prispevkov s pozitivnim stališčem do zdravnikov (28,1 % oz. 11 prispevkov). Njeni prispevki so najjasneje izražali stališče do zdravnikov in so bili med analiziranimi mediji

**Tabela 1.** Delež stališč novinarskih prispevkov o zdravnikih glede na medije. Test hi-kvadrat, N = 156, sig. $p < 0,02$.

| Stališče | Mediji | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Televizijske dnevnoinformativne oddaje | | | | Spletni novičarski mediji | | |
| | Dnevnik, Odmevi | 24 ur | Svet | Danes | rtvslo.si | 24ur.com | siol.net |
| Pozitivno | 5,1 % | 18,6 % | 12,7 % | 10,1 % | 12,7 % | 28,1 % | 12,7 % |
| Nevtralno | 20,6 % | 16,2 % | 13,2 % | 7,3 % | 11,8 % | 16,2 % | 14,7 % |
| Negativno | 2,1 % | 18,4 % | 22,4 % | 10,2 % | 12,2 % | 30,6 % | 4,1 % |

najbolj polarizirani. Po negativnih stališčih ji sledita tabloidni dnevnoinformativni oddaji Svet (22,4 % oz. 11 prispevkov) in 24 ur (18,4 % oz. 9 prispevkov). Najmanj prispevkov z negativnim (2,1 % oz. 1 prispevek) in pozitivnim (5,1 % oz. 2 prispevka) stališčem do zdravnikov sta objavili osrednji dnevnoinformativni oddaji TV Slovenija Dnevnik in Odmevi.

Analiza virov (tabela 2) je pokazala, da so analizirani mediji različno navajali vire. Tabloidne televizijske dnevnoinformativne oddaje (Svet, 24 ur in Danes) in tabloidne spletne novičarske strani (24ur.com) so kot vire navajale zdravnike, ki so izjave podali kot posamezniki in ne kot predstavniki različnih zdravstvenih ustanov in organizacij, ostali mediji pa predvsem institucionalne vire. Med analiziranimi dnevniki je Svet na Kanalu A (23 virov oz. 39,4 %) največkrat vključeval izjave posameznih zdravnikov, Dnevnik in Odmevi pa sta navajala najmanjši delež teh virov (11,4 % oz. 5 virov) in največji delež virov, ki so predstavljali zdravstvene ustanove (35,3 % oz. 14 virov). Vsi analizirani mediji so bolj ali manj v enakem deležu navajali sindikat Fides. V kategorijo drugi viri so bili uvrščeni institucionalni neuradni zdravniški viri, npr. zdravniki, ki so nastopali kot predstavniki Slovenskega homeopatskega društva.

## ZAKLJUČKI

Raziskava je pokazala, da je največ prispevkov analiziranih medijev zdravnike predstavljalo nevtralno (43,6 %), sledili sta negativno (31,4 %) in pozitivno vrednotenje (25,0 %). Primerjava s predhodno analizo, ki je analizirana predstavljanje zdravnikov v slovenskem dnevnem tisku, kaže, da spletni in televizijski mediji niso bistveno drugače predstavljali zdravnikov *(12)*.

Raziskava je prav tako pokazala, da med najbolj spremljanimi slovenskimi novičarskimi spletnimi stranmi in televizijskimi dnevnoinformativnimi oddajami tabloidne spletne strani in televizijske oddaje najbolj polarizirano poročajo o zdravnikih, kar je tipično za tabloidne medije, ki skušajo s polariziranim pogledom čim bolj pritegniti občinstvo *(20)*.

Med analiziranimi mediji so tabloidne televizijske dnevnoinformativne oddaje in spletne novičarske strani najpogosteje navajale izjave posameznih zdravnikov, kar je v skladu z njihovo strategijo poosebljanja družbenega problema *(20)*. Ostali analizirani mediji so v glavnem navajali izjave zdravnikov, ki so nastopali kot predstavniki različnih zdravstvenih ustanov in organizacij. To je v skladu s prevladujočo novinarsko prakso, ki temelji na institucionaliziranih virih *(21)*.

**Tabela 2.** Delež virov glede na medij. Test hi-kvadrat, N = 357, sig. $p < 0{,}001$.

| Mediji | Posamezni zdravniki | Sindikat | Zdravniška zbornica Slovenije | Slovensko zdravniško društvo | Zdravstvene ustanove | Drugi |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dnevnik, Odmevi | 11,4 % | 20,1 % | 18,4 % | 12,4 % | 35,3 % | 2,4 % |
| 24 ur | 34,6 % | 22,3 % | 10,4 % | 8,1 % | 20,0 % | 4,6 % |
| Svet | 39,4 % | 20,6 % | 9,2 % | 8,8 % | 18,6 % | 3,4 % |
| Danes | 32,5 % | 19,3 % | 14,9 % | 14,7 % | 14,2 % | 4,4 % |
| rtvslo.si | 14,7 % | 21,1 % | 20,4 % | 12,4 % | 29,3 % | 2,1 % |
| 24ur.com | 33,7 % | 20,3 % | 8,4 % | 7,3 % | 28,0 % | 2,3 % |
| siol.net | 18,6 % | 19,9 % | 14,6 % | 13,2 % | 30,8 % | 2,9 % |

## LITERATURA


1. Seale C. Media health and everyday life. In: Seale C, ed. Media and Health. London, Thousand Oaks, New Delhi: Sage; 2003. p. 1–24.
2. Connell CM, Crawford CO. How people obtain their health information. Public Health Report 1988; 103 (2): 189–95.
3. Lupton D. Medicine and health care in popular media. In: Peterson A, Waddell C, eds. Health Matters: A sociology of Illness, Prevention, and Care. Buckingham: Open University; 1998. p. 194–207.
4. Lederer SE, Rogers N. Media. In: Pickstone J, Cooter K, eds. Medicine in the Twentieth Century. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 487–502.
5. Entwistle V, Sheldon T. The picture of health? In: Franklin B, ed. Social Policy, the Media and Misrepresentation. New York: Routedge; 1999. p. 118–34.
6. Elston MA. The Politics of Professional Power. In: Gabe J, Calnan M, Bury M, eds. The Sociology of the Health Service. London: Routledge; 1991. p. 58–88.
7. Eriksson-Backa K. In Sickness and in Health: How Information and Knowledge are Related to Health Behaviour. Åbo: Åbo akademi University Press; 2003.
8. Wright K, Sparks L, O'Hair D. Health Communication in the 21st Century. Malden: Blackwell; 2008.
9. Gans JH. Deciding What's News: A study of CBS Evening News, NBC Nightly News, Newsweek, and Time. New York: Vintage Books; 1980.
10. Lupton D, McLean J. Representing Doctors: Discourse and Images in the Australian Press. Soc Sci Med. 1998; 46 (8): 947–58.
11. Prosser H. Marvelous Medicine and Dangerous Drugs. Public Underst Sci. 2010; 19 (1): 52–69.
12. Poler Kovačič M, Erjavec K. The image of doctors in the Slovenian daily press: white mafia or hardworking altruists? Zdrav Vestn. 2011; 80 (3): 182–7.
13. Splichal S. Analiza besedil: Statistična obravnava jezikovnih podatkov v družboslovnih raziskavah. Ljubljana: Raziskovalni inštitut FSPN; 1990.
14. Carlson L. Use, Misuse, and Abuse of Content Analysis for Research on the Consumer Interest. The Journal of Consumer Affairs. 2008; 42 (1): 100–5.
15. Poler Kovačič M, Erjavec K. The image of doctors in the Slovenian daily press: white mafia or hardworking altruists? Zdrav Vestn. 2011; 80 (3): 182–7.
16. Van Dijk AT. News as Discourse. Hillsdale: Lawrence Erlbaum; 1988.
17. Kotnik V, Bašić Hrvatin S, eds. Časopisi brez bralcev? Vzpon in zaton tiska, časnikarstva ter časopisne industrije. Koper: Univerza na Primorskem, Znanstveno-raziskovalno središče, Univerzitetna založba Anales; 2013.
18. AGB Nielsen. AGB Nielsen media research: Telemetric summary; 2014.
19. MOSS. Merjenje obiskanosti spletnih strani – oktober 2014 [internet]. Ljubljana: Slovenska oglaševalska zbornica; c2009–2014 [citirano 2014 Dec 17]. Dosegljivo na: http://www.moss-soz.si/si/novice/11737/detail.html
20. Langer J. Tabloid television: popular journalism and the »other news«. London: Routledge; 1998.
21. Franklin B. Sources, Credibility and the Continuing Crisis UK Journalism. In: Franklin B, Carlson M, eds. Journalists, Sources, and Credibility. London: Routledge; 2011. p. 90–106.

Lucija B. Petavs[1]

# Komunikacija s strokovno javnostjo: novinar in zdravnik – več skupnega, kot si upate predstavljati

*»Please, journalists, get a clue, when you write about science«*

(Bob O'Hara, The Guardian)

## UVOD

Novinarski standardi so poštenost, odkritost, izogibanje zavajanju, zavezanost odgovornosti ter pravilno in uravnoteženo presojanje, kaj je javni in kaj zasebni interes. Največji grehi novinarskega poklica so plagiatorstvo, izmišljanje (tudi prikrojevanje dejstev, enostransko prikazovanje) in namerno izpuščanje dejstev ter vsebinske napake pri poročanju in raziskovanju.

Tako zdravniški kot novinarski poklic zahtevata veliko zavedanje odgovornosti posameznika. Oba sta javna poklica, zavezana visokim etičnim standardom, pravilom in preverjenim dejstvom. Tudi novinarstvo mora temeljiti na dokazih in tudi v novinarstvu obstaja nevarnost, da kdo zaradi napake utrpi veliko škodo. Oba poklica sta praviloma izjemno individualistična, pri obeh pa narava dela teži k multidisciplinarnosti in timskem delu.

[1] Lucija B. Petavs, dipl. novinarka, odgovorna urednica in novinarka Medicine danes, Bleiweisova ulica 30, 1000 Ljubljana; lucija.petavs@finance.si

## POROČANJE O ZDRAVSTVENIH TEMAH

Novinarstvo s področja zdravstva, t. i. zdravstveno oziroma medicinsko novinarstvo pomeni objavljanje in razširjanje informacij, povezanih z zdravjem in medicino prek množičnih medijev (TV, radio, tiskani mediji – časopisi in revije itd.). Medicinske teme zanimajo širšo javnost, objava teh tem pa vpliva na splošno javnost, zdravnike in vlado oz. politiko. Zdravstvenih vsebin v medijih je vsako leto več, predvsem zaradi razmaha spletnih socialnih omrežij. Te pomembno vplivajo in učinkujejo na obnašanje prejemnikov informacij oz. javnosti.

## ZAKAJ MEDICINSKO NOVINARSTVO NI LE POROČANJE O ZDRAVSTVENIH TEMAH?

Odgovor na to vprašanje dobimo, ko opredelimo, katere informacije podaja medicinski medij in kako jih podaja.

Medicinska informacija, ki je namenjena strokovnjaku z medicinskega področja (angl. *health-care-professional*, HCP), je informacija, ki vpliva na katerikoli aspekt zdravniškega poklica, najpogosteje pa na njegovo klinično prakso. Del tega so tudi strokovne medicinske (znanstvene) informacije in mnenja (večja moč je tu na strani novinarja, saj novinar oz. še pogosteje urednik odloča, čigavo mnenje bo medij objavil). Pogoj za medij, ki deluje po principu medicinskega novinarstva, pa je neodvisnost in kredibilnost v najširšem pomenu besede.

HCP je zelo zahtevna javnost, hkrati pa jim njihovo klinično delo odmerja izjemno malo časa za izobraževanje z branjem strokovnih publikacij. Zato v svetu obstajajo medicinski časopisi (papirne in/ali spletne izdaje), ki strokovnjaku na enostaven, preprost, poljuden način podajajo še vedno strokovne informacije, koristne za njegovo delo in poklicne odločitve. Ti mediji imajo omejen doseg – spremljajo jih lahko le HCP z licenco –, saj narava informacij in vsebine ni primerna (niti dovoljena) za širšo javnost. Glavna razlika med strokovnim novičarskim medijem in originalnimi strokovnimi revijami je, da so strokovna besedila s citati v strokovnem novičarskem mediju zelo redka (zato tudi nimajo t. i. faktorja vpliva), je pa več razpravljalnih in mnenjskih člankov. Vsebine ustvarjajo predvsem t. i. medicinski novinarji. Glavni pogoj, da lahko medicinski novinar besedilo napiše enostavno in pravilno, je, da razume, zna in pozna tematiko, kar pa je pri tovrstnem novinarstvu najtežje. Medicinsko novinarstvo je v svetu zelo priznano, glavna zahteva pa je, da ima novinar tako strokovno znanje kot novinarske veščine. V tujini, kjer publikacije jezikovno in s tem v smislu obsega strokovne javnosti niso tako omejene kot v Sloveniji, poznajo izjemno vplivne in ugledne strokovne, medicinske novinarje z naravoslovno izobrazbo.

## KONFLIKT MED NOVINARJEM IN ZDRAVNIKOM

Zelo pomemben vidik zdravstvenega novinarstva je možnost konflikta interesov pri iskanju in podajanju informacij. Eden pomembnih novinarjevih virov informacij so zdravniki. Osnova odnosa oziroma stika med novinarjem in zdravnikom je poštenost, odkritost in zaupanje. Najpogostejši konflikt med zdravnikom in novinarjem je, kaj je vredno objave, posebej če gre za občutljivo vsebino (tak primer so bile plače zdravnikov v javnem zdravstvu). Ta konflikt se lahko pojavi ne le pri poročanju za strokovni, pač pa tudi za splošni medij. Pri slednjem so zdravniki še manjkrat pripravljeni razpravljati o zanje občutljivih temah. Seveda obstajajo tudi pravila takega poročanja, tako za novinarja kot za zdravnika, kakor tudi odgovornost novinarja oziroma medija in odgovornost zdravnika. Za reševanje sporov mediji poznamo t. i. institut popravka in prikaza nasprotnih dejstev.

## RAZLIKA MED MEDICINSKIM NOVINARSTVOM IN VSEBINSKIM OGLAŠEVANJEM

V svoji dolgoletni praksi v medicinskem novinarstvu opažam napake v razumevanju medicinskega novinarstva in strokovnega novičarskega medija. Medicinska javnost v osnovi slabo pozna vlogo, pomen in razsežnost tako splošnih kot strokovnih medijev, hkrati pa jih med seboj zelo slabo ločuje. Zelo pomemben del medicinske vsebine so tudi informacije o zdravilih. Zato se na trgu pojavlja vse več publikacij s t. i. vsebinskim oglaševanjem (angl. *content marketing*), ki v resnici nimajo druge vloge, kot da so podaljšana roka oglaševanja (najpogosteje farmacevtske industrije), a obvladajo veščine novinarstva, zato jih je izjemno lahko zamenjati za neodvisne novičarske medije. Največkrat jih prepoznamo po izdajatelju, ki je naveden v kolofonu in ponavadi ni založniška hiša. Vendar tudi take publikacije so lahko koristen vir strokovnih informacij, če uporabnik lahko in zmore razviti kritično distanco. Razvije pa jo lahko le, če je neodvisna vsebina ločena od oglasne, ki jo je treba tudi primerno označiti (objavljen tudi morebitni konflikt interesov t. i. mnenjskih voditeljev v medicini).

## ZAKLJUČEK IN SPOROČILO PRISPEVKA

Vsak resen strokovni novičarski medij goji pošten, odkrit in zaupanja vreden odnos do strokovne javnosti. Njegov nepogrešljiv del mora biti tudi neodvisnost vsebine. Kot tak lahko medij (seveda z znanjem in preverjanjem dejstev) doseže vpliv in kredibilnost ter ustvari svoje, neodvisne mnenjske voditelje. Oglasne vsebine morajo biti strogo ločene od novinarskih in primerno označene, avtorji pa morajo, če je potrebno, pripisati informacijo o morebitnem tveganju za konflikt interesov.

Milena Zupanič[1]

# Zdravniki v luči dobrih in slabih novic v medijih

## *Good and Bad News About Doctors in Public Media*

## UVOD

Občutek imamo, da so v medijih objavljene zgolj slabe novice. Ali to drži? Če drži, zakaj je tako? Kako novinar izbere, katero novico bo objavil? Zakaj izbere ravno to in ne neke druge novice? Kako bi lahko zdravniki vplivali, da bi mediji posredovali tudi dobre novice? To so vprašanja, ki so mi bila posredovana kot izhodišče za predavanje.

Vprašanja so zame velik izziv, saj govorimo novinarji vedno o drugih, zelo poredko pa o samih sebi in o svojem cehu. Za vsakogar velja, da se najbolj boji, najmanj zaupa in najtežje sodeluje s tistim, kogar ne pozna. Preden poskušam odgovoriti na vprašanja, poglejmo, kdo s(m)o slovenski novinarji in kakšna je medijska krajina v Sloveniji.

[1] Milena Zupanič, prof. slov. jezika, novinarka, Delo, d. d., Dunajska 5, 1000 Ljubljana; milena.zupanic@delo.si

## NOVINARJI IN NOVINARKE

Novinarstvo še zdaleč ni reguliran poklic kot zdravniški, nasprotno, je povsem nereguliran in deluje v skladu z zakonitostmi trga. Novinarji nimamo novinarske zbornice, da bi se poklic samouravnaval. Imamo Društvo novinarjev Slovenije, v katerem je članstvo prostovoljno. Ne moremo torej govoriti o kompaktni poklicni skupini, ampak gre za zbir posameznikov, katerih delo koordinirajo njihovi delodajalci – medijske hiše. Ko se torej sprašujete, kako z novinarji, se odgovor glasi: gre za povsem individualne načine dela, ki imajo sicer nekaj skupnih značilnosti.

Mediji zaposlujejo na delovna mesta novinarjev praviloma diplomante Fakultete za družbene vede, smer novinarstvo, v manjšem številu pa tudi diplomante drugih fakultet. Časopisna hiša Delo, v kateri sem zaposlena in jo dobro poznam, zaposluje na delovnih mestih novinarjev tudi ekonomista, pravnika, diplomante Filozofske fakultete (profesorje slovenskega jezika, tujih jezikov, filozofa), dramaturga, biologa, teologa, informatika. To štejem za pozitivno, saj lahko raznovrstno izobraženi ljudje bolje spremljajo celovitost družbenega dogajanja. V nekaterih medijih pa so na delovnih mestih novinarjev in celo urednikov tudi osebe z zgolj srednješolsko ali še nižjo izobrazbo.

V Sloveniji je leta 2012 opravljalo novinarski poklic okoli 1.650 oseb, od tega 1.310 zaposlenih, 245 je bilo novinarjev s statusom samostojnih novinarjev (zaposleni po pogodbah) in približno 100 honorarnih sodelavcev medijev s študentskim statusom ali statusom samostojnih podjetnikov. Medtem ko imamo zaposleni novinarji v večini plače, primerljive s plačami v javnem sektorju, imajo novinarji v drugih dveh skupinah praviloma bistveno nižje prihodke. V skupini novinarjev s statusom samostojnega novinarja je okoli 120 takih, ki ne zaslužijo niti 5.000 evrov letno, nimajo plačanih prispevkov za socialno varnost, niso zdravstveno zavarovani, so torej na socialnem dnu. Prihodki honorarnih sodelavcev so lahko še nižji, določeni arbitrarno in nepredvidljivi. Dogaja se, da za svoje delo ne dobijo plačila.

Socialni status novinarjev omenjam zato, ker slab socialni status neposredno vpliva na percepcijo sveta. Nekdo, ki posreduje javnosti udarne novice in močno vpliva na javno mnenje, morda sam zasluži zgolj 600 ali 700 evrov. Jasno je, da dojema ljudi, ki zaslužijo na primer 2.500 evrov, kot bogataše. Poslabšanje socialnega statusa novinarjev po moji oceni pomembno vpliva na pojavljanje slabih novic. Socialno slabo pozicionirani novinarji so praviloma v vsem pripravljeni ubogati svojega delodajalca, katerega temeljno vodilo je obstati na trgu, torej sporočati novice, ki jih ljudje kupujejo.

## VODILNI MEDIJI NA SLOVENSKEM

Na Slovenskem je bilo ob koncu leta 2014 registriranih 1.915 medijev. To ogromno število, v katerem je vse več spletnih medijev, je povzročilo, da se je slovensko zgolj dvomilijonsko občinstvo razpršilo na precej majhne skupine. Posledica je, da se prebivalci težko pogovarjamo drug z drugim, saj ne delimo istih novic, istih vsebin. Kljub temu je nekaj medijev še vedno osrednjih, kar pomeni, da še vedno sežejo do velikega števila bralcev, poslušalcev in gledalcev v raznih delih Slovenije.

Od številčnosti občinstva je odvisna moč medija, praviloma njegovi prihodki in vpliv na javno mnenje. Sami lahko s svojo odločitvijo, kateri medij spremljamo – kateri časopis kupujemo, neposredno vplivamo na njegovo moč.

Osrednjo vlogo imajo televizije, ki pritegnejo največ občinstva. Po raziskavi Pregled medijske krajine, april 2014, Ministrstvo za kulturo, so bile v letu 2012, na katero se nanaša raziskava, prve tri po dosegu gledalcev Pop TV (vsak dan jo je gledalo v povprečju 23 % prebivalcev), RTV Slo 1 (17 %) in Kanal A (11 %).

Med radijskimi programi so bili po isti raziskavi Ministrstva za kulturo v letu 2013, na katero se nanašajo podatki o radijskih postajah, najbolj poslušani radijska mreža Radio 1 (poslušalo jo je 13,5 % prebivalcev), Val 202 (11,4 %) in Prvi program RTV SLO (8,7 %).

Vse bolj priljubljeni postajajo spletni portali, vendar podatki o uporabnikih niso primerljivi z drugimi podatki.

Največji doseg med dnevnimi časniki je imel po podatkih Nacionalne raziskave branosti 2013/14 v dvanajstmesečnem opazovanem obdobju od 1. 6. 2013 do 2. 6. 2014 časopis Slovenske novice (povprečno 336.000 bralcev dnevno), na drugem mestu je Delo (157.000), sledijo Dnevnik (112.000), Večer (108.000) in Finance (51.000).

Med časopisnimi prilogami sta najbolj brani Delovi Vikend (310.000 bralcev) in Ona (265.000), sledijo Delo in dom (217.000), Sobotna priloga (90.000) in Dnevnikov Objektiv (40.000). Med časopisi, ki izhajajo enkrat tedensko, doseže največ bralcev Nedeljski Dnevnik (288.000), za njim pa so med najbolj branimi še Delove Nedeljske novice (165.000), Lady (163.000), Nedelo (131.000) in Jana (117.000).

## SLABE NOVICE V MEDIJIH

K občutku, da so v medijih objavljene zgolj slabe novice, ogromno pripomore gledanje komercialnih televizijskih programov. Po informacijah ene izmed takih televizijskih hiš je njihov vsakodnevni izziv, koga bi »raztrgali«. Takšna je tamkajšnja po ameriškem modelu vodena uredniška politika, a je gledalcem očitno všeč, saj se v največjem številu odločajo za spremljanje prav tega programa, kar daje programu dodatno moč – in krog je sklenjen. Radijski programi in časopisi podajajo novice bolj umirjeno, praviloma brez katastrofičnega čustvenega naboja, kar pa ne pomeni, da v njih ni slabih novic.

Mediji se odzivamo na družbeno stvarnost in poskušamo kot sedma sila nadzorovati samopašnost politikov, vlade, porabo javnega denarja in nasploh vsega, kar je v javnem interesu, torej v interesu ljudi. Več kot je v družbi anomalij, več je slabih novic, ki velikokrat zasenčijo dobre. Mediji smo neposredno ogledalo družbe, v katerem odsevajo družbene silnice in energije. Slovenski mediji smo se v zadnjih letih spremenili v neke vrste bojno polje, kjer kljub mirnodobnemu času merijo posamezne politične in družbene skupine moči in se poskušajo med sabo uničiti. Novinarji smo na presečišču mnogih interesov in zelo težko nam je najti pravo resnico oziroma prepoznati, kdaj nas s posredovanjem informacij uporabljajo in zlorabljajo, kdaj pa so nam posredovane v imenu dobrega. Novinar se šele z leti in izkušnjami nauči razpoznavati interese in zlorabe. Šele ko jih prepozna, jih lahko zaobide. Žal mediji, predvsem komercialne televizije, gradijo na vedno novih razmeroma mladih ljudeh, ki imajo slab socialni status, poleg tega pa so tudi premalo izkušeni za odgovorno delo, ki ga opravljajo.

Vsak novinar gre po svoji individualni poklicni poti, ki je odvisna od njegove izobraženosti, razgledanosti, svetovnonazorske naravnanosti, od konkretnih posameznikov, ki jih sreča in z njimi interferira, od splošne družbene klime, pa tudi od načina vodenja in standardov konkretne medijske hiše, za katero dela. Novinarji v osrednjih medijih imamo zelo razkošen razgled čez družbeno stvarnost, saj lahko govorimo o neki problematiki z vsemi vodilnimi v državi in z »malim« človekom. Skupna lastnost novinarjev je, da smo praviloma vedno v časovni stiski in da zahtevajo delodajalci zadnja leta od nas vse večjo učinkovitost, kar neposredno znižuje kakovost informacij, predvsem pa zmanjšuje možnost njihovega umeščanja v širši družbeni kontekst.

## ZDRAVNIKI V MEDIJIH

V medijih se zadnja leta vse bolj ustvarja vtis, da so zdravniki nekakšno zlo za ljudi

in da so bolniki, s tem pa praktično vsi državljani, proti zdravnikom. Ali je občutek, da smo bolniki in zdravniki na bojni nogi, utemeljen?

Zadnja raziskava branosti časopisa Dela iz leta 2013 (podatki časopisne hiše Delo, d. d.) kaže, da največ bralcev (okoli 90 %) prebere zadnjo stran. Le odstotek ali dva manj jih prebere prvo stran, kjer objavljamo tudi sistemske članke o zdravstvu. Na tretjem mestu je po branosti notranja politika (74 % bralcev ali povprečno 115.000 bralcev na dan) – tudi na teh straneh objavljamo sistemske članke o zdravstvu. Članke o zdravju bere 67 % bralcev. Podobno kažejo tudi raziskave branosti prejšnjih let, kar je nadpovprečno glede na druge teme.

V časopisni hiši Delo imamo odlično urejen arhiv vseh edicij. Vendar pa podatkov ni mogoče zajeti na podlagi kriterija »slabih« in »dobrih« novic, kar je v izhodišču našega tokratnega zanimanja. Urejeni so drugače.

Časopis Delo, ki velja za vodilni dnevno družbeno-politični dnevnik z resnim pristopom do pomembnih družbenih vprašanj, objavi skupaj s svojimi prilogami vsako leto približno enako število člankov o medicini v širšem smislu (o zdravnikih in zdravstvu, o boleznih in metodah zdravljenja, pa tudi o bolnišnicah, lekarništvu, homeopatiji in vsem, kar je povezano z medicino). Tako je bilo od leta 2002 do konca leta 2014 v Delu in njegovih prilogah vsako leto objavljenih približno 1.330 člankov o medicini v širšem smislu, medtem ko so bolj »rumeno obarvane« Slovenske novice objavile med 500 in 600 člankov z medicinsko vsebino.

Med temi članki je bilo leta 2013 v Delu s prilogami z ožjo vsebino o zdravstvu in zdravnikih 226 člankov (17 % vseh člankov o medicini), leta 2014 pa 178. Med temi, v veliki meri analitičnimi članki, je zanesljivo veliko takih, ki jih splošna javnost dojema kot »slabe«, saj popisujejo anomalije zdravstvenega sistema in ekscese, zanesljivo pa je med njimi tudi nekaj »dobrih« novic.

Kaj pa članki, ki obravnavajo zdravniške napake in procese proti zdravnikom, ki jih zdravniška in tudi splošna javnost zanesljivo dojema kot »slabe«? Leta 2002 je bilo v Delu in Slovenskih novicah objavljenih 34 takih sestavkov, podobno naslednja leta, leta 2009 pa je število skokovito naraslo na 155. Več kot polovica jih je bilo posvečenih ponesrečeni zdravstveni obravnavi dečka Bora Nekrepa in dolgotrajnim sodnim postopkom, ki so ji sledili. Ocenjujem, da je bil ta primer prelomna točka, po katerem se je pričelo v medijih kriminalizirati zdravniški poklic, torej obravnavati slabšalno ne glede na dejanski »greh« zdravnikov.

Javnost je postala po tem dogodku tudi bolj občutljiva za postopke zdravljenja. V Delu in Slovenskih novicah se je število člankov o zdravniških napakah in sodnih procesih povečalo. Leta 2013 je bilo objavljenih skupaj 84 tovrstnih člankov (54 v Delu, 30 v Slovenskih novicah), leta 2014 pa 52 (22 v Delu, 30 v Novicah). Zanimivo bi bilo primerjati tudi število televizijskih poročil proti zdravnikom po primeru dečka Bora.

Ob ekscesnih dogodkih se novinarji praviloma obrnemo na vodstva zdravniških organizacij, od katerih je odvisno, v kakšni luči dojame najširša javnost celotno zdravništvo in kolikšna senca pade zaradi ekscesa enega zdravnika na vse zdravnike. Zato je izjemno pomembno, kdo in kako predstavlja zdravnike v javnosti in kakšne poteze vlečejo zdravniške organizacije.

Kriminalizacija zdravniškega dela je prišla izredno prav v času ekonomske krize, ki se je začela približno ob istem času. Predvsem iz zdravstvene blagajne (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije) prihaja do novinarjev ogromno javno izrečenih opozoril in namigov o tem, kaj vse delajo narobe zdravniki. Informacije seveda posredujejo tudi bolniki, ki postajajo zaradi splošne družbene klime vse bolj nezadovoljni na vseh področjih, tako z mediji kot tudi z zdravniki. Na slabšalno obravnavo zdravnikov so se pripeli tudi nekateri politiki in

vsi, ki jim je to ustrezalo. V tem času je bila v povezavi z zdravstvom aktivna tudi protikorupcijska komisija. Seveda smo mediji, z nami pa naše občinstvo, torej državljani, sledili informacijam, anomalije v zdravstvu tudi našli in jih raziskovali s pričakovanjem, da jih bodo oblasti (zdravstvene in politične) odpravile. Toda to se ni zgodilo, sistemskih sprememb ni.

Kot novinarka s 25 leti delovnih izkušenj, od katerih pišem 12 let skoraj izključno o zdravstvu, ocenjujem, da se manevri proti zdravništvu izpeljujejo zato, da se preusmeri pozornost in se v državi poišče grešnega kozla, na katerega ljudje stresajo jezo zaradi izredno slabe ekonomske situacije države. V teh letih so ekonomisti in politiki zadolžili Slovenijo za 30 milijard evrov.

## KAKO SE NOVINAR ODLOČI?

Kako novinar izbere, katero novico bo objavil? Zakaj se ukvarja ravno s to in ne z neko drugo tematiko? Kaj bo torej določeni novinar danes delal in medij jutri objavil?

To so vprašanja, s katerimi se vsakodnevno ukvarjajo uredništva medijev in se pri tem vse bolj prilagajajo trgu. Pri svojem delu poskušamo biti »sedma sila«, torej nekakšen nadzorni mehanizem nad ravnanjem oblasti, pri čemer upoštevamo javni interes, kar pomeni, da obravnavamo teme, za katere presodimo, da se tičejo javnosti. Nanašajo se na ves javni sektor, zbiranje in porabo javnega denarja, na skupne stvari, pri zdravnikih zaradi posebnega pomena zdravniškega dela pa na vse, razen na njihovo osebno življenje. Novinarski kodeks zahteva od novinarja, da mora spoštovati pravico posameznika do zasebnosti, izogibati se mora senzacionalističnemu in neupravičenemu razkrivanju njegove zasebnosti v javnosti. Poseg v posameznikovo zasebnost je upravičen le, če javni interes pretehta nad spoštovanjem zasebnosti posameznika. Novela zakona o dostopu informacij javnega značaja je leta 2005 uvedla postopek za test javnega interesa, ki novinarja omejuje ali pa mu omogoča pridobivanje informacij v mejnih primerih.

Ali obstajajo dogodki, ki jih novinarji absolutno spremljamo in o katerih poročajo vsi mediji? Na področju zdravstva so to na primer tiskovne konference zdravstvene blagajne, ministra za zdravje, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki je izjemno velika, pomembna in finančno zahtevna institucija. Takšni dogodki so, denimo, požar v bolnišnici, zastrupitev bolnikov, epidemija in podobni. Tiskovnih konferenc, sklicanih zaradi manjših tem, zadnji čas novinarji osrednjih medijskih hiš praviloma ne obiskujemo. Prvi razlog je zmanjšanje števila novinarjev in prostora za objavo, drugi pa medsebojna tekmovalnost medijev za bralca/poslušalca/gledalca, zaradi katere smo omejeni na objavo ekskluzivnih tem, torej takšnih, ki jih nima nihče drug. Po moji oceni je to sicer škoda za ves slovenski javni prostor, a tako delujejo uredništva in posamezni novinar je nemočen. Kadar se nekdo odloča, kako bo obvestil novinarje, je torej za uspešnost objave informacije precej pomembna ekskluzivnost.

## ZAKAJ IZBERE NOVINAR ALI UREDNIK RAJE SLABO KOT DOBRO NOVICO?

Odgovor ni enostaven in ne enoznačen. Še najbolj je povezan s splošnim razpoloženjem v družbi, ki se samomorilsko odziva na dve desetletji slabega vodenja države in posledično ekonomsko krizo. V slovenski družbi je prišlo tudi do dveh fenomenov, ki sta razlog nenehnih družbenih konfliktov. Prvi je, da politiki govorijo, kar ljudje želijo slišati, njihove nerealne obljube so vir nezadovoljstva ljudi, kadar se soočijo z dejanskim stanjem. Drugi fenomen pa predstavljajo oblastniki, posledično pa tudi novinarji, ki promovirajo kot glavno vrednoto enakost, ki ne more pripeljati do nadaljnjega pozitivnega razvoja družbe. To dvoje producira v družbi silnice, ki prihajajo do novinarjev in posledično v javnost kot »slabe« novice.

Dejstvo je, da so mediji s »katastrofičnimi« novicami tržno uspešnejši. V novinarstvu tudi nasploh velja, da je »le slaba novica dobra novica«, kar temelji tako na psihološkem delovanju človeka kot tudi na želji oblasti po obvladovanju družbe s strahom in nezaupanjem. A za normalno delovanje družbe smo v Sloveniji pripeljali geslo »slabe novice«, ki je velikokrat izredno majhna in nepomembna, a dobi kljub temu svoje mesto na prvih straneh časopisov ali v prvih minutah dnevnika, predaleč.

## KAKO BI LAHKO ZDRAVNIKI VPLIVALI NA MEDIJE?

Novinarji smo v prvi vrsti dobesedno mediji – posredniki dogodkov, besed, misli in idej, šele nato (nekateri) samostojni misleci. Kakršne spodbude dobivamo iz okolja, takšne so novice in teme, o katerih poročamo. Kako torej vplivati na poročanje medijev? Vsekakor s sporočanjem dobrih novic in z delom, ki je samo po sebi dobra novica.

Ob dejanski neurejenosti zdravstvenega sistema, v katerem je premalo denarja, predolge čakalne dobe za bolnike, ko je časa za pacienta zaradi preobremenjenosti predvsem v ordinacijah družinske medicine premalo, je to seveda težko. Ne samo, da se na medije obračajo nezadovoljni bolniki, ampak tudi zdravniki, ki so v stiski in le-te ne morejo rešiti sami, ker so odpovedale vse institucije, in zopet je tu slaba novica. Pravzaprav števila slabih novic bistveno ne moremo zmanjšati, dokler se realno ne zmanjšajo težave v družbi.

Vsakdo se lahko sam odloči, kateremu mediju bo zaupal, mu s tem večal moč in ga tudi finančno podprl, na primer z nakupom časopisa. Predvsem intelektualci se zaradi »slabih novic« in seveda tudi drugih dejavnikov umikajo od medijev, s tem pa tudi od družbe. Tako se zgodi, da niti ne vedo več, o čem točno časopisi pišemo, saj črpajo svoje razpoloženje in gnev samo iz komercialnih televizijskih programov. Pomembno je, da spremljamo kakovostne medije. Če vemo, o čem časopisi pišejo, se lažje odzivamo na zapisano in poznamo novinarje, s katerimi tako lažje vzpostavimo stik, jim posredujemo informacije in tako vplivamo na njihovo delo. Na kar želimo vplivati, moramo najprej poznati.



# 18. SCHROTTOVI DNEVI


3 Nonsurgical Teratment of Chronic Vein Disease – Ana Benedičič
9 Stayphylococcal Infections in the Family Physician's Practice: Treatment Options – Bojana Beović
15 Medicines Without Marketing Authorization in Ambulatory Care – Andreja Čufar
25 Narcolepsy – Leja Dolenc Grošelj
31 Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Ageing – Matjaž Fležar
35 What Can General Practitioners Do for Patients with Chronic Venous Disease? – Jana Govc Eržen
41 The Importance of Dual Bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Stanislav Kajba
47 Role of a Family Physician in Crisis Interventions – Janko Kersnik
51 From Epidemiological Toward Clinical Diagnosis of Osteoporosis – Tomaž Kocjan
55 Individual Approach in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapy: an Individual Approach – Saša Letonja
61 Comprehensive Management of Psoriasis Patients – Tomaž Lunder
65 Pulmonary Arterial Hypertension – Robert Marčun
73 Risky Behavior for Sexually Transmitted Infections Among the Slovenian Population – Mojca Matičič
81 Anorectal Diseases – Boštjan Mlakar
89 Driving Ability – the Role of the Family Doctor – Vesna Pekarović Džakulin
95 Medicinal Plants (Respiratory Tract, Immune System) – Maja Petre
103 Hormone Therapy-induced Bone Loss in Breast and Prostate Cancer – Marija Pfeifer
109 Herbal Drugs Medicines for Central Nervous System and Urogenital Tract – Alenka Premuš Marušič, Kaja Deberšek
115 ePrescription – Benefits and Pitfalls – Romana Rakovec, Andreja Čufar
123 Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Diseases – Importance of Patient's Adherence – Nataša Smrekar
127 New Surgical Techniques of Varicose Vein Surgery – Andrej Šikovec
135 Uncertainty in Family Medicine – Igor Švab
141 HIV Diagnostics and Recommendations for Testing – Janez Tomažič
149 Timely Recognition of Psoriatic Arthritis – Prevention of Disability – Matija Tomšič, Rok Ješe
153 News and Treatment of Infection with HIV – Tomaž Vovko
159 Osteoporosis, Chronic Kidney Disease and Diabetes – What Do They Have in Common? – Andrej Zavratnik
165 Slovenian Online News Sites and Television Daily News Programs about Doctors – Karmen Erjavec
171 Communication with the Professionals: A Journalist and a Doctor – More in Common than You Dare to Imagine – Lucija B. Petavs
175 Good and Bad News About Doctors in Public Media – Milena Zupanič