MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 3 MAREC 2019



22. SCHROTTOVI DNEVI

3 Ženske v družinski medicini – *Marija Petek Šter*

9 Zgodnje odkrivanje raka v družinski medicini – *Mateja Kokalj Kokot*

17 Obstruktivna apneja v spanju – *Andrej Pangerc, Marija Petek Šter*

23 Zdravljenje revmatičnih bolezni v dobi materinstva – *Sonja Praprotnik*

27 Bolniki in probiotiki: je vseeno, katere probiotike jemljejo bolniki? – *Irena Rogelj, Primož Treven*

33 Probiotiki v ambulanti družinskega zdravnika – *Nana Fartek*

39 Ateroskleroza – več vzrokov, ena bolezen – *Aleš Blinc*

47 Zakaj so arterije sladkornega bolnika starejše in zakaj je to pomembno? – *Draženka Pongrac Barlovič*

53 Kako stare so vaše žile? – *Katarina Turk*

57 Kako pripraviti bolnika na načrtovan kirurški poseg? – *Janez Rifel*

61 Pomen predoperativne anemije – *Irena Preložnik Zupan*

67 Ali je čas, da uvedemo program Skrb za bolnikovo kri v Republiki Sloveniji? – *Maja Šoštarič*

73 Algoritem Smart Blood Analytics – učinkovito zdravnikovo orodje v procesu prepoznavanja bolezni – *Marko Notar, Peter Černelč, Gregor Gunčar, Matjaž Kukar, Mateja Notar*

81 Preostalo tveganje: dvojna pot zaviranja – *Nina Vene*

87 Delovno dejaven bolnik po miokardnem infarktu – *Luka Lipar*

93 Bolnik s koronarno boleznijo pri specialistu družinske medicine: integrirana obravnava v timu in družini – *Vlasta Vodopivec Jamšek*

101 Ali bolnik z avtoimunsko boleznijo lahko prejema vsa prehranska dopolnila brez skrbi? – *Nina Pisk*

107 Zanimivi klinični primeri iz ambulante farmacevta svetovalca – *Tanja Tomšič*

113 Vpliv zdravil in hrane na zdravljenje bolezni ščitnice – *Sara Kenda*

121 Sistem za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil v zdravstvenih organizacijah – *Andreja Čufar*

127 Peroralni glukokortikoidi – rešitev ali past? – *Stevan Đorđević*

131 Nove možnosti zdravljenja blage astme – *Matjaž Fležar*

137 Težka eozinofilna astma in biološko zdravljenje: komu in kdaj? – *Sabina Škrgat*

141 Obstajajo dokazi, na podlagi katerih se bo dvotirno antiagregacijsko zdravljenje podaljšalo? – *Miha Čerček*

145 Zavedanje sindroma srčnega popuščanja – kaj lahko stori specialist družinske medicine? – *David Žižek*

149 Genomika v družinski medicini: dobrodošli v prihodnost – *Damjana Rozman, Alja Videtič Paska*

157 Predpisovanje zdravil na podlagi genetskega testiranja bolnika – prihodnost je tukaj – *Barbara Mazej Poredoš, Vita Dolžan*

MEDICINSKI RAZGLEDI
Letnik 58; Supplement 3; Marec 2019

22. SCHROTTOVI DNEVI
Zbornik predavanj

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

GLAVNI UREDNIKI
Mateja Kokalj Kokot, Špela Tevžič,
Rajko Vajd

UREDNIŠKI ODBOR
Mateja Kokalj Kokot, Igor Švab, Tonka Poplas Susič, Rajko Vajd, Špela Tevžič, Marija Petek Šter, Danica Rotar Pavlič

POKROVITELJI
Krka, Lek, AstraZeneca, Bayer, Medis, Janssen, Astellas Pharma, Takeda

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

GLAVNA UREDNICA
Tjaša Gortnar

ODGOVORNI UREDNIK
Anžej Hladnik

TEHNIČNI UREDNIKI
Maša Majcen, Samo Roškar,
Gašper Tonin

UREDNIŠKI ODBOR
Nina Kobal, Vanesa Koračin, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Nik Krajnc, Irena Krapež, Anita Meglič, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Nika Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJI
Mateja Hočevar Gregorič,
Lučka Zorko, Marko Janša

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK
Lea Turner

PRELOM
SYNCOMP d. o. o.

TISK
Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI
Ana Karin Kozjek

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2019
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 3 MAREC 2019

MEDICINSKI RAZGLEDI ARHIV

22. SCHROTTOVI DNEVI

3 Ženske v družinski medicini – *Marija Petek Šter*

9 Zgodnje odkrivanje raka v družinski medicini – *Mateja Kokalj Kokot*

17 Obstruktivna apneja v spanju – *Andrej Pangerc, Marija Petek Šter*

23 Zdravljenje revmatičnih bolezni v dobi materinstva – *Sonja Praprotnik*

27 Bolniki in probiotiki: je vseeno, katere probiotike jemljejo bolniki? – *Irena Rogelj, Primož Treven*

33 Probiotiki v ambulanti družinskega zdravnika – *Nana Fartek*

39 Ateroskleroza – več vzrokov, ena bolezen – *Aleš Blinc*

47 Zakaj so arterije sladkornega bolnika starejše in zakaj je to pomembno? – *Draženka Pongrac Barlovič*

53 Kako stare so vaše žile? – *Katarina Turk*

57 Kako pripraviti bolnika na načrtovan kirurški poseg? – *Janez Rifel*

61 Pomen predoperativne anemije – *Irena Preložnik Zupan*

67 Ali je čas, da uvedemo program Skrb za bolnikovo kri v Republiki Sloveniji? – *Maja Šoštarič*

73 Algoritem Smart Blood Analytics – učinkovito zdravnikovo orodje v procesu prepoznavanja bolezni – *Marko Notar, Peter Černelč, Gregor Gunčar, Matjaž Kukar, Mateja Notar*

81 Preostalo tveganje: dvojna pot zaviranja – *Nina Vene*

87 Delovno dejaven bolnik po miokardnem infarktu – *Luka Lipar*

93 Bolnik s koronarno boleznijo pri specialistu družinske medicine: integrirana obravnava v timu in družini – *Vlasta Vodopivec Jamšek*

101 Ali bolnik z avtoimunsko boleznijo lahko prejema vsa prehranska dopolnila brez skrbi? – *Nina Pisk*

107 Zanimivi klinični primeri iz ambulante farmacevta svetovalca – *Tanja Tomšič*

113 Vpliv zdravil in hrane na zdravljenje bolezni ščitnice – *Sara Kenda*

121 Sistem za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil v zdravstvenih organizacijah – *Andreja Čufar*

127 Peroralni glukokortikoidi – rešitev ali past? – *Stevan Đorđević*

131 Nove možnosti zdravljenja blage astme – *Matjaž Fležar*

137 Težka eozinofilna astma in biološko zdravljenje: komu in kdaj? – *Sabina Škrgat*

141 Obstajajo dokazi, na podlagi katerih se bo dvotirno antiagregacijsko zdravljenje podaljšalo? – *Miha Čerček*

145 Zavedanje sindroma srčnega popuščanja – kaj lahko stori specialist družinske medicine? – *David Žižek*

149 Genomika v družinski medicini: dobrodošli v prihodnost – *Damjana Rozman, Alja Videtič Paska*

157 Predpisovanje zdravil na podlagi genetskega testiranja bolnika – prihodnost je tukaj – *Barbara Mazej Poredoš, Vita Dolžan*

Marija Petek Šter[1]

Ženske v družinski medicini

Women in Family Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ženska, družinska medicina, opolnomočenost, vzgled, osebne izkušnje

Življenje žensk v sodobni družbi je zapletenejše od življenja moških. Poleg tradicionalne vloge ženske, ki je mati in skrbi za dom in družino, ženske v sodobni družbi prevzemajo pomembno vlogo v poklicnem in družbenem življenju. Zdravstvo, in znotraj njega medicina, je področje, na katerem je feminizacija izrazito prisotna. V družinski medicini, kot primeru v bolnika usmerjene specialnosti, več kot tri četrtine vseh zdravnikov predstavljajo zdravnice. Mlade zdravnice specialistke družinske medicine se srečujejo z zahtevno nalogo usklajevanja poklicnega in osebnega življenja. Doseganje ravnovesja med osebnim ter poklicnim življenjem v času specializacije in takoj po njej v veliki meri vpliva na odločitev za morebitno akademsko kariero ter kasnejše prevzemanje vodstvenih položajev. V prispevku bo predstavljena vloga ženske in zdravnice specialistke družinske medicine s prikazom osebne izkušnje.

ABSTRACT

KEY WORDS: woman, family medicine, empowerment, role model, personal experience

The life of women in modern society is more complicated than that of men. In addition to the traditional role of women as mothers who take care of the home and family, women in modern society are also taking on important roles in professional and social settings. The health care system, and with that medicine, is an area where feminization is highly present. In family medicine, an example of patient-specific specialty, more than three quarters of all doctors are females. Young female family doctors are met with the demanding task of reconciling professional and personal life. Achieving a balance between personal and professional life during specialization and right after it, largely determines their decision for a possible academic career as well as the subsequent taking of managerial positions. The article will present the role of a woman in family medicine by expounding a personal experience.

[1] Prim. prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje; marija.petek-ster@mf.uni-lj.si

UVOD

Vloga žensk se je skozi zgodovino spreminjala. Dolgo je veljalo, da je vloga ženske biti mati in gospodinja z omejeno možnostjo, da se izobražuje, vstopa v politično in družbeno življenje *(1)*. Z ustavo leta 1946 so bili na območju nekdanje Jugoslavije urejeni volilna pravica za vse, položaj žensk kot državljank ter pravice nezakonskih otrok. Kljub formalno enakopravni vlogi med spoloma pa v sodobni slovenski (in evropski) družbi najvišje položaje v politiki, gospodarstvu in znanosti zasedajo moški. Ženske v Sloveniji so po deležu zaposlenosti v samem evropskem vrhu, ob tem pa porabijo veliko časa za gospodinjska dela in skrb za otroke, torej so ujete v ideologijo »supermana«; delo opravljajo tako doma kot v službi *(2)*.

V letu 2016 je bilo v Sloveniji 817.000 delovno aktivnih prebivalcev, od tega je bilo 370.000 ali 45 % žensk. Med delovno aktivnimi prebivalci Slovenije je imelo 275.000 terciarno izobrazbo, od tega 59 % žensk. Višje in visokošolsko izobražene ženske so za svoje delo prejele mesečno povprečno 2.146 EUR bruto, kar je bilo 450 EUR manj, kot so prejeli moški z enako izobrazbo. Revščina grozi v Sloveniji več ženskam kot moškim. Stopnja tveganja revščine je bila med ženskami v letu 2016 5,2 %, med moškimi pa 12,5 %. Najbolj so revščini izpostavljene starejše ženske; med ženskami, starimi 65 let ali več, je bila stopnja tveganja revščine 22,5 %, med starejšimi od 74 let pa celo 26,6 %. Ženske v Sloveniji so na splošno zadovoljnejše z življenjem kot moški. Na lestvici od nič do deset so ženske zadovoljstvo z življenjem ocenile s 7,0, moški pa s 6,9, kar nas uvršča nekje na sredino med vsemi članicami EU *(3)*.

Ženske ne dosegajo vodilnih položajev v politiki, znanosti in gospodarstvu ter zaslužijo manj kot enako usposobljeni moški *(4)*. Gotovo k temu dejstvu prispevajo številni dejavniki, med njimi so dodatne obremenitve, ki jih ženska nosi kot mati in gospodinja. Zaradi večjih pričakovanj, ki jih družba postavlja pred ženske, le-te izberejo manj prestižne, a bolj varne in predvidljive karierne poti (5).

Pomembno je tudi dejstvo, da manjka vzornic, ki bi pokazale, da lahko tudi ženska, ki je mati, partnerica in skrbnica, izpolni svojo družbeno vlogo ter uspe v politiki, znanosti ali stroki. Ženskam pogosto manjka samozavesti in poguma, da bi se potegovale za najvišje položaje, kar je lahko posledica privzgojenega ali privzetega obnašanja (6).

Za dosego enakopravnosti med spoloma in boljšo vključenost žensk v politiki in znanosti obstajajo številna gibanja in spodbude. V Sloveniji je že od leta 1990 delovala Komisija za žensko politiko, ki se je leta 1992 preimenovala v Urad za žensko politiko; vlada Republike Slovenije je na seji 15. februarja 2001 s sklepom ustanovila Urad za enake možnosti. V okviru Ministrstva za izobraževanje, znanost in šport pa deluje Komisija za ženske v znanosti. Omenjeni uradi in komisije si prizadevajo za dosego enakopravnosti žensk v družbi (6, 7).

Vključenost žensk v akademsko okolje

V Sloveniji je v terciarno izobraževanje vključenih in ga tudi zaključi več žensk kot moških. Tudi na doktorski študij na Univerzi v Ljubljani je bilo vpisanih več žensk kot moških. Ženske dosegajo položaje asistentk, mladih raziskovalk in docentk, a nato niso enakopravno zastopane na najvišjih položajih in ne prevzemajo vodstvenih vlog. Med znanstveniki je v svetu 28 % žensk, v Evropi 40 % in v Sloveniji 36 % (6). Med rednimi profesoricami na Univerzi v Ljubljani je manj kot tretjina žensk. Med rektoricami smo imeli do sedaj le dve, in sicer po eno na Univerzi v Ljubljani in Univerzi na Primorskem. Med članicami Slovenske akademije znanosti in umetnosti je le 8 % žensk, med katerimi nobena ni prisotna v dveh razredih (medicina in naravoslovje) (8).

Tudi pri prepoznavi pomembnosti znanstvenoraziskovalnega in pedagoškega dela obstajajo razlike med moškimi in ženskami. Ob podelitvah Zoisovih nagrad, Zoisovih priznanj in Puhovega priznanja sta bili med dosedanjimi 29 nagrajenci le dve ženski. Tako kot znanstvene sredine ne prepoznavajo in ne priznavajo dosežkov ženskih kolegic, očitno tudi med članicami Univerze v Ljubljani ne opazijo žensk, ki bi pomembno prispevale k razvoju znanstvene ali umetniške panoge ter bi predano opravljale pedagoško in mentorsko delo *(6)*.

Podporo ženskam v znanosti predstavljajo npr. štipendije za mlade znanstvenice Loreal. Pomembno vlogo pri izboljševanju vloge žensk v znanosti imajo lahko ženske vzornice, ki s svojim vzgledom kažejo, da lahko v znanosti uspe tudi ženska, ki je hkrati mati (7).

Ženske v medicini

Izbor kandidatov za vpis na medicinsko fakulteto je zasnovan tako, da je naklonjen dekletom, ki osebnostno dozorijo prej in dosegajo boljše učne rezultate v srednji šoli in na maturi *(9)*. Pri izbiri specializacije se zdravnice pogosteje odločijo za specialnosti, ki so usmerjene v bolnika in za katere ocenijo, da so združljive z osebnim življenjem. Medtem ko moški pogosteje dajejo prednost specialnostim, kjer je možnost boljšega zaslužka in večjega ugleda v družbi. Pot do specialističnega naziva in kasnejše delo sta lahko za mnoge zdravnice specialistke družinske medicine zelo stresna, saj je treba usklajevati poklicno življenje in študij z zahtevami, ki jih postavlja družina. Nivo stresa in posledično izgorelost je mogoče preprečevati z opolnomočenjem mladih zdravnic, kar jim pomaga k uspešnejšemu usklajevanju poklicnih ter družinskih zahtev *(10)*.

Tudi v medicini se srečujemo s podobno situacijo kot v znanosti nasploh. Ženske ne uspejo doseči položajev, ki jih zasedajo moški, kar vodi v negativne posledice za učinkovitost zdravstvenega sistema, raziskovanja, izobraževanja in kulture delovnega okolja *(11–14)*. Med prvimi oz. vodilnimi avtoricami v revijah skupine Lancet je bila npr. le tretjina žensk. Ob tem se kažejo razlike med področji objavljanja; npr. v revijah s področja psihiatrije oz. javnega zdravja se delež približa 50 % *(15)*.

V raziskavi Bryantove in sodelavcev so prepoznali nekatere dejavnike, ki pripomorejo k premagovanju neenakosti med spoloma na področju akademske medicine *(16)*:

- pomoč ženskam pri ureditvi varstva in skrbi za otroke,
- podpora ženskam, da prevzemajo vodstvene vloge,
- spodbujanje poklicne kariere vseh žensk, ne samo tistih z vodstvenimi ambicijami,
- spremembe v stališčih do vodstvene vloge in finančnega položaja žensk ter
- prepoznava zaslug ne glede na spol in spremembe v oblikovanju kariernih načrtov.

Obstajajo številne raziskave, v katerih so preverjali intervencije za izboljšanje položaja žensk v akademski medicini. V sistematičnem pregledu literature so želeli prepoznati ukrepe za podporo žensk v akademski medicini, žal pa v do sedaj objavljenih raziskavah niso našli jasnega priporočila, kako izboljšati vlogo žensk v akademski medicini *(17)*. Avtorji ob koncu priporočajo, da je treba v praksi začeti z ukrepi za izboljšanje položaja žensk v akademski medicini in pri tem vključiti vodstvo akademskih institucij.

Ženske v družinski medicini

Tri četrtine vseh zdravnikov specialistov družinske medicine v Sloveniji predstavljamo ženske. Specialnost, ki v svojem imenu omenja družino, po mnenju večine sodi med veje medicine, za katere velja, da so za žensko primernejše kot npr. kirurške specialnosti. Od zdravnika specialista družinske medicine se pričakuje empatijo, potrpežljivost,

dobre komunikacijske sposobnosti, natančnost, zanesljivost, zadostno mero kritičnosti in previdnosti itd. Te lastnosti so pri ženskah praviloma izrazitejše kot pri moških. Večina zdravnic specialistk družinske medicine ima tudi svojo družino, kar jim pomaga razumeti procese v delovanju družine, za katere kot zdravnice skrbijo.

Razlogi, da se za družinsko medicino odloči več žensk kot moških, torej izhajajo iz značilnosti in zahtev stroke ter ne samo iz dejstva, da ženske najdemo tam, kjer je treba veliko delati in so možnosti za napredovanje in družbeni ugled manjše.

Na poti do uspeha v poklicnem življenju se specializantke družinske medicine, ki si v tem času ustvarjajo družino, srečajo s potrebo po usklajevanju osebnega in poklicnega življenja. Mnoge izmed njih izgorevajo zaradi zahtev dela v službi, vključenosti v izobraževalni proces, ki zahteva tudi delo v dežurni službi, ter materinstva *(18)*. Nivo stresa in posledično izgorelost je mogoče preprečevati z opolnomočenjem mladih zdravnic, ki jim pomaga k uspešnejšemu usklajevanju poklicnih in družinskih zahtev *(10)*.

Kasnejši razvoj kariere je odvisen od številnih dejavnikov, ob podpori okolja in jasno zastavljenih ciljih ženska lahko doseže uspeh le s trdim delom in pogosto nadčloveškim trudom. V številnih medicinskih strokah ženske težje in redkeje dosegajo vodilne položaje, medtem ko poznamo v družinski medicini več primerov žensk, ki jim je uspelo, da so se povzpele na sam vrh stroke. Tako smo imeli predsednico Evropskega združenja zdravnikov družinske medicine Anno Stavdal, predsednica evropske skupine za raziskave je Slovenka prof. Davorina Petek, tudi predsednice drugih najvišjih strokovnih združenj v Evropi in v Sloveniji so ženske – predsednica Združenja zdravnikov družinske medicine je prof. Danica Rotar Pavlič, prof. Tonka Poplas Susič pa je postala evropska zdravnica leta. Zdravnice specialistke družinske medicine smo tudi uspešne direktorice in strokovne vodje zdravstvenih ustanov ter zasebnih ambulant.

Tudi med nosilkami akademskih nazivov na področju družinske medicine v Sloveniji prevladujemo ženske in dosegamo vidna mesta v akademskem okolju. Tako je predstojnica Katedre za družinsko medicino, Medicinske fakultete, Univerze v Mariboru prof. Zalika Klemenc Ketiš.

Kaj nas čaka v prihodnje? Z razvojem tehnologije, poudarjanjem pomena timskega dela in enakopravnosti med spoloma, z večjo vključenostjo partnerjev v skrb za dom in družino ter širjenjem ideologije družini prijaznega delovnega okolja je mogoče, da bo prihodnost za zdravnice specialistke družinske medicine in njihove družine prijaznejša. S prevzemanjem vodilnih mest v stroki imamo gotovo priložnost, da se spomnimo na ovire in omejitve, ki so se nam postavljale na poti do uspeha, in se še naprej trudimo, da te ovire odpravljamo ter opolnomočimo mlajše kolegice, da bodo zmogle obvladovati in usklajevati osebno ter poklicno življenje.

Moja zgodba

Specializacijo iz družinske medicine sem izbrala potem, ko sem med dvoletnim sekundariatom krožila po različnih bolnišničnih oddelkih in spoznala, česa si ne želim početi v poklicni karieri. O družinski medicini kot kasnejši poklicni karieri sem začela razmišljati že kot študentka na vajah iz družinske medicine; dokončno pa sem se odločila, ko sem delo zdravnika specialista družinske medicine začela samostojno opravljati v Zdravstvenem domu Trebnje, kjer delam še danes. Med specializacijo so me kolegi in kolegice Katedre za družinsko medicino, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani navdušili za nadaljevanje študija na podiplomskem magistrskem ter kasneje na doktorskem študiju. Razvoj moje kariere je potekal spontano; ko sem dosegla en cilj, sem si zastavila naslednjega. Ob

tem sem imela izjemno srečo, saj so me obkrožali kolegi in sodelavci, ki so me vodili in mi stali ob strani.

Seveda pa se je moje poklicno življenje ves čas prepletalo z osebnim življenjem, v katerem sem prevzela vlogo žene in matere treh otrok; ob tem pa bila deležna podpore moža in staršev, ki so po svojih močeh pomagali predvsem pri skrbi za otroke.

Če poskusim ovrednotiti odločilne dejavnike, ki so pripomogli k mojemu uspehu, bi omenila naslednje:

- Osebnostne značilnosti – do sebe sem zahtevna, znam se dobro organizirati in vztrajam pri izpolnjevanju zastavljenih ciljev.
- Vzornice – za vzgled so mi uspešne ženske, ki jim je uspelo doseči prepoznavno družbeno in poklicno vlogo – moja prva vzornica je bila moja mama, kasneje pa so to postale moje kolegice in prijateljice v družinski medicini.
- Podpora družine in predvsem moža, ki je ob svoji akademski karieri podpiral tudi moj strokovni in akademski razvoj ter bil v pomoč pri skrbi za otroke.
- Do žensk prijazno akademsko okolje in spodbuda mentorjev v okviru Katedre za družinsko medicino, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani pod vodstvom prof. Igorja Švaba ter nepozabnega prof. Janka Kersnika. Te okoliščine so bile odločilne za to, da sem lahko karieri zdravnice, ki sem ji srčno predana, dodala še akademsko kariero, brez katere si življenja ne znam več predstavljati.
- Spodbudno delovno okolje v Zdravstvenem domu Trebnje, ki me je pri mojih načrtih podpiralo in se mi prilagajalo tako, da sem lahko usklajevala več vlog: vlogo matere in žene z vlogo zdravnice, učiteljice ter raziskovalke.

ZAKLJUČEK

O položaju žensk in o tem, kakšne ovire srečujejo na svoji poklicni ali akademski poti, je treba več razmišljati. Ovire, ki se zdravnici specialistki družinske medicine in materi postavljajo na poklicni ter karierni poti, pa je treba aktivno odstranjevati. Med nami je še veliko kolegic, zdravnic specialistk družinske medicine, ki so hkrati žene in matere in lahko predstavljajo vzor mlajšim generacijam obeh spolov.

Per aspera ad astra (Preko trnja do zvezd – lat. pregovor)

Zahvala

Za kritičen pregled prispevka in dobronamerne komentarje se zahvaljujem kolegici in prijateljici asist. dr. Evi Cedilnik Gorup, dr. med.

LITERATURA

1. Study Moose. The role of women in the modern world [internet]. Wilmington (DE): Topics, Sample Papers & Articles Online for Free; c2014–2019 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: https://studymoose.com/the-role-of-women-in-the-modern-world-essay
2. Svenšek A. Koraki žensk k enakopravnosti – od celibata učiteljice do poslanke [internet]. Ljubljana: MMC RTV SLO; c2012 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: https://www.rtvslo.si/slovenija/koraki-zensk-k-enakopravnosti-od-celibata-uciteljic-do-poslank/278355
3. Svetlin Kastelic N, Žnidaršič M. 8. marec – mednarodni dan žensk [internet]. Ljubljana: Statistični urad RS; c2018 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: https://www.stat.si/statweb/News/Index/7279
4. Van der Gaag. Women are better off today, but still far from beeing equal with men [internet]. London: The Guardian; c2014 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: https://www.theguardian.com/global-development/2014/sep/29/women-better-off-far-from-equal-men
5. Ule M, Šribar R, Umek Venturini A. Ženske v znanosti, ženske za znanost. Znanstvene perspektive žensk v Sloveniji in dejavniki sprememb. Ljubljana, Fakulteta za družbene vede FDV in Komisija za ženske v znanosti pri ministrstvu za izobraževanje, znanost in šport Republike Slovenije; 2013.
6. Kotler Salamon J. Ženske v znanosti: spregledane, podcenjene, nesamozavestne. Mar res? Delo, 1. 3. 2017.
7. Košir K. Ženske v znanosti – zakaj jih je (pre)malo. Delo, 4. 1. 2019.
8. Komisija za ženske v znanosti pri MIZŠ – kam na Univerzi v Ljubljani poniknejo izjemne študentke? [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za izobraževanje, znanost in šport; c2017 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: http://www.mizs.gov.si/si/medijsko_sredisce/novica/10300/
9. Omejec J, Stepišnik A, Selič P, et al. Razlogi za študij medicine in dentalne medicine pri študentih prvega letnika Medicinske fakultete v Ljubljani. Zdrav Vestn. 2017; 86 (7-8): 286–94.
10. Petek D, Gajšek T, Petek Šter M. Work-family balance by women GP specialist trainees in Slovenia: a qualitative study. BMC Med Educ. 2016; 16: 31.
11. Glauser W. Rise of women in medicine not matched by leadership roles. CMAJ. 2018; 190 (15): E479–80.
12. Carr PL, Gunn C, Raj A, et al. Recruitment, promotion, and retention of women in academic medicine: how institutions are addressing gender disparities. Womens Health Issues. 2017; 27 (3): 374–81.
13. Buell D, Hemmelgarn BR, Straus SE. Proportion of women presenters at medical grand rounds at major academic centres in Canada: a retrospective observational study. BMJ Open. 2018; 18: 8 (1): e019796.
14. Pattani R, Marquez C, Dinyarian C, et al. The perceived organizational impact of the gender gap across a Canadian department of medicine and proposed strategies to combat it: a qualitative study. BMC Med. 2018; 16 (1): 48.
15. González-Alvarez J. Author gender in the Lancet journals. Lancet. 2018; 391 (10140): 2601.
16. Bryant LD, Burkinshaw P, House AO, et al. Good practice or positive action? Using Q methodology to identify competing views on improving gender equality in academic medicine. BMJ Open. 2017; 7 (8): e015973.
17. Laver KE, Prichard IJ, Cations M, et al. A systematic review of women in academic medicine and other disciplines. BMJ Open. 2018; 8 (3): e020380.
18. Selič P, Stegne-Ignjatović T, Klemenc-Ketiš Z. Izgorelost med specializanti družinske medicine v Sloveniji: presečna študija. Zdrav Vestn. 2012; 81 (3): 218–24.

Mateja Kokalj Kokot[1]

Zgodnje odkrivanje raka v družinski medicini

Early Diagnosis of Cancer in Primary Care

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak, diagnostika, družinska medicina

Rakave bolezni so pomembna javnozdravstvena težava v svetovnem in tudi v slovenskem merilu. Za specialista družinske medicine predstavljajo diagnostični izziv. Zamuda v diagnostiki raka je povzročena s strani bolnika samega, pa tudi s strani specialista družinske medicine in zdravstvenega sistema. Veliko pozornosti se namenja izboljšanju znanja bolnikov o t. i. simptomih alarma, ob katerih morajo poiskati zdravniško pomoč. Že sama organiziranost zdravstvenega sistema pa vpliva na zdravnikovo odločitev o zgodaj opravljeni diagnostiki ali napotitivi bolnika. Za skrajšanje tega procesa je veliko držav že uvedlo smernice in posebne napotitvene poti. Pri diagnostiki raka smo žal soočeni tudi z veliko težavo prediagnosticiranja.

ABSTRACT

KEY WORDS: cancer, diagnotics, primary care

Malignant diseases present a serious public health problem across the world as well as in Slovenia. They represent a diagnostic challenge for the primary care physician. Patients themselves, the family doctor and the healthcare system cause the delay in diagnosing cancer. A lot of attention has already been paid to improve the patients' knowledge about the so-called alarm symptoms that demand medical attention. The organization of the healthcare system itself affects the physician's decision about early diagnosis or referral. To accelerate this process, many countries have already introduced guidelines and specific referral routes. Unfortunately, in the diagnosis of cancer, we are also faced with a major problem of overdiagnosis.

[1] Asist. Mateja Kokalj Kokot, dr. med., Zdravstveni dom Grosuplje, Pod gozdom cesta I/14, 1290 Grosuplje; mateja@kokalj-kokot.si

UVOD

Specialisti družinske medicine se pri svojem delu srečujejo s številnimi dilemami o tem, kako ravnati, da bi pravočasno pomislili na določeno bolezensko stanje, ga dovolj zgodaj odkrili, bolnika usmerili na pravočasne, pravilne in smiselne preiskave ter ga tudi pravilno zdravili *(1)*. Vendar pa je diagnoza raka v ambulanti posameznega specialista družinske medicine, čigar vloga je lahko pri tem označena kot zmanjševanje nevarnosti, v nasprotju z vlogo kliničnega specialista, čigar naloga je zmanjševati negotovost, razmeroma redka. Z drugimi besedami, specialisti družinske medicine morajo ločiti manjšino bolnikov, ki potrebujejo nujno obravnavo, od večine, ki ima verjetno samoomejujoče težave, za katere se lahko čas uporablja kot diagnostično in terapevtsko orodje *(2)*. Napake v diagnostiki si specialisti družinske medicine najbolj zapomnijo in jih smatrajo kot najresnejše v svoji karieri *(3)*. Svetovna zdravstvena organizacija je (zaradi skromnosti literature na področju diagnostičnih napak v primarnem zdravstvu) bolnikovo varnost v osnovni zdravstveni dejavnosti postavila med svoja prioritetna raziskovalna področja. Decembra 2016 je izdala serijo devetih monografij, ki prinašajo možne rešitve in praktične korake k izboljšanju bolnikove varnosti *(4, 5)*.

Za rakom v zadnjih letih zboli približno 14.000 Slovencev na leto, več kot 5.500 letno jih zaradi raka umre, med nami pa trenutno živi že skoraj 100.000 ljudi, ki so imeli kadarkoli postavljeno diagnozo katere od rakavih bolezni *(6)*. Ta se najpogosteje spregleda, če gre za redko vrsto raka (npr. rak jezika, retinoblastom, rak v otroštvu, maligna kompresija hrbtenjače) in/ali če se rak kaže z netipično klinično sliko (npr. rak dojke brez tipnega tumorja) ali značilnostmi, ki se pojavljajo tudi pri drugih, manj resnih stanjih (npr. rak zgornjih prebavil, ki se kaže z dispepsijo) *(3)*.

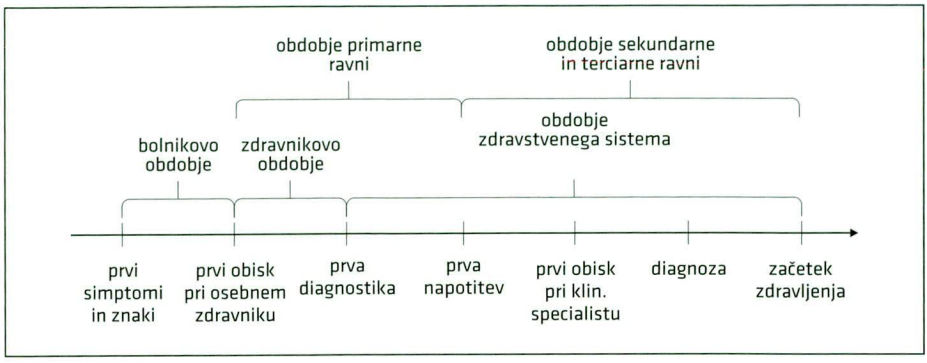
OBDOBJE DIAGNOSTIKE RAKA

Da bi lahko določili, kje pri diagnostiki raka prihaja do največje zamude, in bi nato poiskali rešitve, moramo to obdobje najprej definirati. Čas od pojava prvih simptomov in znakov do začetka zdravljenja je razdeljen na več obdobij, ki jih določajo naslednji trenutki v času: datum pojava prvih simptomov, datum prvega obiska pri osebnem zdravniku, datum napotitve, datum postavitve diagnoze in datum začetka zdravljenja *(7)*.

Obdobje od prvega pojava simptomov do bolnikovega prvega obiska pri osebnem zdravniku se imenuje bolnikovo obdobje (včasih imenovano zamuda (angl. *patient delay*)). Gre za čas, ki ga bolnik potrebuje, da si razloži svoja opažanja in se odloči poiskati pomoč. Datum prvega obiska pri osebnem zdravniku se smatra za trenutek, ko bi zdravnik, glede na znake, simptome, anamnezo in druge dejavnike tveganja, lahko začel preiskovati ali bolnika napotil k specialistu zaradi možne pomembne patologije, vključno z rakom. Čas od prvega obiska pri osebnem zdravniku do napotitve bolnika na sekundarni ali terciarni nivo je obdobje primarne ravni. Čas od izdane napotnice do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze raka je obdobje sekundarne in terciarne ravni. Obdobje zdravstvenega sistema traja od trenutka izdane napotnice do začetka zdravljenja ali do ovržene diagnoze, nanj pa pomembno vpliva organiziranost zdravstvenega sistema *(7)*. Mejnike in časovna obdobja v diagnostiki raka prikazuje slika 1.

Bolnikovo obdobje

Obdobje presoje in iskanja pomoči pri večini vrst raka pogosto predstavlja največji delež celotnega časa do diagnoze *(8)*. To obdobje se seveda precej razlikuje med različnimi vrstami raka. V eni od angleških raziskav je približno polovica bolnikov prišla k zdravniku 14 dni po začetku težav ali prej. Največ časa so potrebovali bolniki z orofaringeal-



Slika 1. Shema mejnikov in časovnih intervalov v diagnostiki raka *(7)*. klin. – kliničnem.

nim rakom in rakom požiralnika, najhitreje pa so pomoč poiskali bolniki, pri katerih je bil odkrit rak mehurja ali ledvic *(9)*. Druga raziskava je natančneje pogledala tudi vzroke za zamudo. Med vključenimi angleškimi bolniki je ena petina potrebovala več kot tri mesece, da so poiskali zdravniško pomoč. Daljše bolnikovo obdobje je povezano z nižjim socioekonomskim statusom, ni pa vezano na spol ali starost. Največ časa so potrebovali bolniki, pri katerih je bil odkrit rak prostate in rektuma (rak požiralnika ni bil vključen v analizo), in najmanj časa ženske z rakom dojke. Težave ali spremembe pri odvajanju urina in blata, sistemski simptomi (npr. utrujenost, izguba teže in izguba apetita) in kožni simptomi so bili pogosti ter povezani z zamudo. Pri krvavitvi je bilo zelo pomembno mesto krvavitve. Tisti, ki so kri opazili v urinu, so hitro poiskali zdravniško pomoč. Tisti, ki so jo opazili v blatu, pa bistveno kasneje. Dobra četrtina bolnikov ni prepoznala resnosti svojih težav, kar je podvojilo čas do iskanja pomoči. Pomembni razlogi za zamudo so bili tudi sram, strah pred resno boleznijo, pomanjkanje časa za obisk zdravnika in skrb, da bodo zdravnika po nepotrebnem obremenjevali, vendar pa so bili redkeje prisotni *(10)*.

Da bi bolnikovo obdobje čim bolj skrajšali, je zelo pomembna zdravstvena vzgoja javnosti. To redno izvajamo zdravstveni delavci in javne zdravstvene kampanje, usmerjene v pravilno ter pravočasno prepoznavo opozorilnih znakov. Priporočila Evropskega kodeksa ljudem svetujejo, na katere simptome in znake morajo biti še posebno pozorni, npr. če opazijo bulo ali rano, ki se ne zaceli, kjerkoli na telesu, tudi v ustih; materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo; če opazijo neobičajno krvavitev; če imajo dolgotrajne težave, npr. trdovraten kašelj, hripavost, spremembe pri mali ali veliki potrebi ali nepojasnjeno hujšanje. Spodbuja se udeležba v preventivnih presejalnih programih DORA, ZORA in SVIT. Javnost poskušamo opozoriti tudi na pomembnost družinske anamneze rakavih obolenj *(11–13)*. Različne oblike ozaveščanja o simptomih raka dokazano skrajšajo čas do diagnoze ali celo odkritja raka v manj napredovali obliki, posebej če so bile kampanje za širšo javnost povezane s ciljanim izobraževanjem specialistov družinske medicine o obravnavi tega raka *(8)*.

Kako skrajšati diagnostični proces?

Znotraj obdobja primarne ravni je zdravnikovo obdobje, ki traja od prvega obiska pri osebnem zdravniku do prvih diagnostičnih postopkov. Ugotovili so, da je večja verjetnost, da bodo specialisti družinske medicine pravilno diagnosticirali težke primere, če bodo zbrali več kritičnih informacij. Te so bile opredeljene kot informacije z diagnostično vrednostjo za vsako diferencialno

diagnozo, ki je bila pomembna za obravnavano težavo. Zato se zdi pomembno oblikovati ustrezen nabor diagnostičnih hipotez in izbrati prava vprašanja za njihovo preizkušanje. Poglobljene analize napačno diagnosticiranih primerov kažejo, da je postavljanje hipotez ključnega pomena. V večini napačno diagnosticiranih primerov pravilna hipoteza ni bila upoštevana. V odsotnosti pravilne hipoteze se ustrezni podatki niso zbirali ali pa so bili zavrnjeni *(3)*. Enostavno povedano – na raka moraš najprej sploh pomisliti, naučeni pa smo, da nam morajo določeni znaki alarma sprožiti sum na rakavo obolenje. Vendar je dokazna osnova za zaskrbljujočo naravo številnih t. i. simptomov alarma šibka, specialisti družinske medicine pa pogosto uporabljajo individualne pristope pri zbiranju in analizi podatkov med obravnavo bolnika, pri čemer se pogosto zanašajo na osebno hevristiko (ki lahko vključuje vprašanja, za katera se meni, da imajo visoko negativno napovedno vrednost za prisotnost resne bolezni) *(2)*.

Prisotnost neboleče makroskopske hematurije je splošno znana kot simptom alarma, ki lahko kaže na neoplazmo sečil, vendar je na voljo le malo informacij, ki bi bile zbrane v okviru primarnega zdravstvenega varstva. V raziskavi Hamiltona in sodelavcev je pozitivna napovedna vrednost za raka prostate ob hematuriji znašala samo 1 %, več drugih simptomov pa je imelo višje napovedne vrednosti (najvišjo je imel patološki izvid digitorektalnega pregleda) *(14)*. Glede na raziskavo je bila diagnoza raka (ali sum nanj) najpogosteje postavljena v prvih treh mesecih od pojava simptomov alarma (hematurija, hemoptiza, disfagija, rektalna krvavitev); zelo malo diagnoz raka je bilo postavljenih več kot tri leta po pojavu simptomov. Verjetnost za diagnozo raka se je zelo povečala v prvih treh mesecih in ostala visoka v prvem letu po simptomih alarma, vendar se je sčasoma postopoma zmanjšala in se po petih letih ni bistveno razlikovala od verjetnosti za raka pri ljudeh, ki niso imeli simptomov alarma *(2)*.

Poleg simptomov alarma nam verjetnost za diagnozo raka povečuje soprisotnost dejavnikov tveganja. Do danes so bili opredeljeni številni, med bolj znanimi dejavniki tveganja so starost, spol (pri določenih vrstah raka), družinska anamneza rakavih obolenj pri mlajših družinskih članih, debelost, etnična pripadnost, kajenje in povečano uživanje alkohola idr. Pokazalo se je, da se tveganje za nastanek raka pri osebi z določenim simptomom spreminja pri treh dejavnikih tveganja – starosti, spolu in kajenju. Za druge dejavnike so dokazi o povezanosti povečane verjetnosti raka z določenim simptomom zelo šibki ali odsotni *(15)*.

Odločitev Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), da priporoči nujno preiskavo, ko bolnikovo tveganje za raka preseže 3 %, je kompromis med liberalizacijo prejšnjih smernic in zavedanjem, da bi se mnogi bolniki odločili za diagnostiko, usmerjeno v iskanje raka, pri veliko nižjih stopnjah tveganja, celo če je verjetnost raka le 1 % *(16, 17)*. V več državah so bile zato razvite nove napotitvene poti, ki podpirajo smernice, ki priporočajo hitro obravnavo bolnikov s sumom na rakavo obolenje. V Angliji, Avstraliji in Kanadi bi bolnik po teh poteh prišel do kliničnega specialista v 14 dneh. Na Danskem pa bolnik v podobni situaciji pride do kliničnega specialista v samo štirih delovnih dneh in celotna diagnostična pot se pospeši *(18)*. Dajanje prednosti potencialno visoko rizičnim bolnikom izključuje približno polovico vseh simptomatskih bolnikov, zato je bilo v Angliji le 34 % vseh rakov v letu 2013 diagnosticiranih po teh napotitvenih poteh *(19)*.

Obdobje zdravstvenega sistema

Čas od prvih diagnostičnih postopkov, praviloma še na primarnem nivoju, do začetka zdravljenja imenujemo obdobje zdravstvenega sistema. Raziskovalci so poročali

o obratnem razmerju med preživetjem bolnikov z rakavimi obolenji in stopnjo ločitve primarne ravni od sekundarne in terciarne v sistemih zdravstvenega varstva – t. i. vlogo vratarja, ko je dostop do kliničnega specialista pogojen z napotitvijo s primarne ravni *(20, 21)*. Vloga vratarja lahko spodbuja specialiste družinske medicine, da prekomerno uporabljajo druge diagnostične strategije, kot je npr. test časa, ki lahko prispeva k daljšem diagnostičnem obdobju *(22)*. Danska je namerno reorganizirala diagnostično obravnavo raka, da bi zmanjšala vlogo vratarja, tako da je specialistom družinske medicine omogočila pravočasno diagnostiko bolnikov z zaskrbljujočimi in nejasnimi simptomi *(18)*. Specialisti družinske medicine so manj pripravljeni na diagnostiko, ko je tveganje za doslej neodkritega raka nizko. Mednarodna vinjetna raziskava med zdravniki primarnega zdravstvenega varstva, v kateri so raziskovalci s pomočjo kliničnih scenarijev spraševali zdravnike o njihovem ravnanju s fiktivnimi bolniki, ki so imeli majhno tveganje za raka, je pokazala, da so se zdravniki iz držav z boljšim preživetjem raka odločili za diagnostiko ali napotitev že v prvi fazi vinjete, medtem ko so zdravniki iz držav s slabšim preživetjem raka to odločitev sprejeli kasneje. Ni pa bilo povezave med pripravljenostjo na zgodnjo diagnostiko in med različnimi demografskimi značilnostmi zdravnikov ali značilnostmi zdravstvenega sistema *(21)*.

JE HITREJŠE VEDNO BOLJŠE?

Veliko časa, truda in sredstev gre v diagnostiko simptomatskega raka, saj pričakujemo, da ta pristop prinaša klinične koristi. Kampanje ozaveščanja javnosti pogosto sprožijo zgodnejši prihod bolnikov z rakom v zdravstveni sistem, čeprav je dolgoročni učinek hitrejšega prihoda na preživetje večinoma neznan. Obstaja zelo malo randomiziranih kontroliranih raziskav o tem, ali je pospešena diagnostika simptomatskega raka dejansko izboljšala preživetje bolnikov, čeprav nam zdrava pamet govori, da bi to moralo biti logično *(8)*.

V raziskavi, ki temelji na Delphijevi tehniki, objavljeni leta 2015, so avtorji razvrstili pogoste oblike raka glede na to, koliko koristi se pričakuje od njihove hitre diagnoze. Nedvomno izboljšanje preživetja so dokazali pri raku dojke, maternice, pri melanomu, raku ledvic in mehurja. Najmanjšo korist hitre diagnoze za preživetje so dokazali pri raku trebušne slinavke, sledili so rak možganov, požiralnika, levkemija in rak želodca. Rezultati so pokazali tudi, da hitrejša diagnostika pri vseh vrstah raka zmanjša obolevnost, npr. zaradi zmanjšanja števila nujnih sprejemov *(23)*. Jasna povezava med časom do diagnoze in preživetjem je bila prikazana pri bolnicah z rakom dojke – preživetje je bilo slabše, ko je bil čas do diagnoze daljši od treh mesecev *(24)*. V raziskavi, ki je vključevala bolnike s kolorektalnim rakom povezava ni bila linearna, ampak je imela obliko J krivulje – slabše preživetje je bilo dokazano pri rakih, ki so imeli zelo kratek čas do postavitve diagnoze, in čas, daljši od enega meseca. Najboljše triletno preživetje je bilo dokazano pri bolnikih, ki jim je bila diagnoza postavljena v 28 dneh *(25)*. To si lahko razložimo z napredovalim stadijem raka, ki je bil odkrit zelo hitro po prihodu bolnika k zdravniku.

Pri potencialno slabih straneh hitre diagnostike raka ne moremo mimo prediagnosticiranja (angl. *overdiagnosing*) in možne slabše kakovosti življenja ob minimalnem podaljšanju življenja. Klasična definicija, da je rak smrtna neoplastična bolezen, je veljala v dobi, ko je bila diagnoza postavljena zaradi simptomov in znakov, ki jih je imel bolnik. Zdaj je rak definiran kot patohistološka nenormalnost z različnim naravnim potekom. Prediagnosticiranje pomeni, da je bolezen sicer pravilno diagnosticirana, vendar pri bolniku ne bo povzročila smrti ali škode, ker rak ne napreduje ali rak napreduje počasi in bolnik umre zaradi drugih

razlogov. Med druge razloge prištevamo velikost raka ob diagnozi, hitrost rasti raka in bolnikove spremljajoče bolezni. Tako je lahko celo hitro rastoči rak prediagnosticiran, če ga odkrijemo zgodaj ali če je bolnikova pričakovana življenjska doba kratka. Prediagnosticiranje skupaj z zdravljenjem in njegovimi posledicami je dokazljiva (največ dokazov je za nevroblastom, raka ščitnice, melanom, raka ledvic, dojke, prostate) in najbolj pereča težava presejanja in zgodnje diagnostike. Medtem ko je učinek lažno pozitivnega rezultata kratkotrajen in prehoden, posledice prediagnosticiranja trajajo do konca življenja, in bremenijo bolnika fizično (kirurgija, obsevanje, kemoterapija), čustveno (»imam raka«) kot ekonomsko (cena zdravljenja, v tujini tudi dražje zavarovanje) *(26–28)*.

KAKO IZBOLJŠATI IN OLAJŠATI DELO SPECIALISTA DRUŽINSKE MEDICINE?

Strateški in specifični cilji Državnega programa obvladovanja raka 2017–2021 so upočasniti povečevanje incidence raka (primarna in sekundarna preventiva), povečati preživetje (zgodnejše odkrivanje in kakovostno zdravljenje) in izboljšati kakovost življenja bolnikov (psihosocialna in fizikalna rehabilitacija ter paliativna oskrba). Specifični cilj primarnega zdravstvenega varstva za diagnostiko in zdravljenje je narediti celovite smernice za zgodnjo diagnostiko raka, na podlagi katerih bodo do konca leta 2019 vpeljane prednostne napotitve ob sumu na maligno bolezen in postavljeni časovni roki za preiskave in preglede pri specialistu *(11)*. Smernice naj bi bile objavljene na spletni strani Državnega programa za obvladovanje raka do konca leta 2018, a žal ta cilj še ni dosežen. Imamo pa smernice za ukrepanje ob številnih vrstah raka, ki so dostopne na spletnih straneh Združenja zdravnikov družinske medicine Slovenije in Onkološkega inštituta Ljubljana. Tako imamo slovenske smernice, ki vključujejo zgodnjo diagnostiko za obravnavo raka dojke, melanoma, malignega limfoma, raka ščitnice, požiralnika, jajčnikov, pljuč, diseminiranega plazmocitoma, raka debelega črevesa in danke, kronične limfocitne levkemije, mielodisplastičnih sindromov ter rakov glave in vratu. V pomoč so nam lahko tudi angleške smernice NICE, ki zelo sistematično prikazujejo predlagano diagnostiko pri posameznem bolezenskem simptomu oz. znaku, pa tudi diagnostiko glede na lokacijo pričakovanega raka.

Vpogled v epidemiologijo simptomov raka v okolju primarne oskrbe, vključno z ocenami njihove pozitivne napovedne vrednosti, je omogočil razvoj modelov tveganja, zlasti orodij za ocenjevanje tveganja (npr. Risk Assessment Tools in QCancer®), ki se lahko uporabljajo za napovedovanje verjetnosti nediagnosticiranega raka pri bolnikih, ki so simptomatični *(29)*. Na voljo je kar nekaj sistematičnih pregledov literature, ki kažejo, da klinična podpora odločanju izboljša učinkovitost zdravnika in naročanje diagnostičnih testov. Modeli tveganja so se razvili v elektronska orodja, ki komunicirajo z bolnikovim elektronskim kartonom. Ne samo da zdravniku omogočajo, da vpiše simptome in izračuna tveganje, temveč ga tudi opozorijo o možnosti diagnoze raka, ko ima bolnik značilnosti, ki kažejo, da je tveganje za raka ≥ 2 %. Takšna orodja pa so lahko v nasprotju s klinično presojo, zaradi česar jih nekateri zdravniki ne želijo uporabljati, bolj izkušeni zdravniki pa jim manj zaupajo. Ugotovitve kažejo, da je vključevanje kliničnih orodij za podporo pri odločanju v klinično prakso bolj verjetno doseženo, ko se jih dojema kot podpora, ki ne nadomesti klinične presoje njihovih uporabnikov *(30)*.

Zagotovo bo za izboljšanje diagnostike raka treba narediti spremembe tudi v samem zdravstvenem sistemu. Raziskava kaže, da specialisti družinske medicine v Sloveniji menimo, da imamo veliko ovir pri napotitvah h kliničnemu specialistu (slabši rezultat je

imela le Poljska), in čutimo velik pritisk glede napotitev (tudi tu smo na tretjem mestu med dvajsetimi evropskimi državami) *(31)*.

ZAKLJUČEK

Zgodnja diagnostika raka je pereča težava v ambulanti družinskega zdravnika. Za uspešno diagnosticiranje je potrebno veliko znanja in izkušenj, hkrati pa se specialisti družinske medicine čutimo v primežu pričakovanj bolnika, zahtev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, pričakovanj kliničnih specialistov in grožnje morebitne tožbe ob »prepočasni« diagnostiki.

LITERATURA

1. Tušek-Bunc K, Kersnik J. Zgodnje odkrivanje raka v družinski medicini – prikaz na modelu raka debelega črevesja in danke. Zdrav Vestn. 2007; 76: 787–94.
2. Jones R, Latinovic R, Charlton J, et al. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. BMJ. 2007; 334 (7602): 1040.
3. Kostopoulou O, Delaney BC, Munro CW. Diagnostic difficulty and error in primary care–a systematic review. Fam Pract. 2008; 25 (6): 400–13.
4. Singh H, Schiff GD, Graber ML, et al. The global burden of diagnostic errors in primary care. BMJ Qual Saf. 2017; 26 (6): 484–94.
5. Singh H, Onakpoya I, Thompson M, et al. Diagnostic errors: technical series on safer primary care. Geneva: World Health Organization; 2016.
6. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. Radiol Oncol. 2017; 51 (1): 47–55.
7. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. Br J Cancer. 2012; 106 (7): 1262–7.
8. Hamilton W, Walter FM, Rubin G, et al. Improving early diagnosis of symptomatic cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2016; 13 (12): 740–9.
9. Keeble S, Abel GA, Saunders CL, et al. Variation in promptness of presentation among 10,297 patients subsequently diagnosed with one of 18 cancers: evidence from a National Audit of Cancer Diagnosis in Primary Care. Int J Cancer. 2014; 135 (5): 1220–8.
10. Forbes LJ, Warburton F, Richards MA, et al. Risk factors for delay in symptomatic presentation: a survey of cancer patients. Br J Cancer. 2014; 111 (3): 581–8.
11. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Državni program obvladovanja raka 2017–2021 [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; c2017 [citirano 2018 Dec 9]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/zakonodaja/01122016_Osnutek_dokumenta_DPOR_2017-2021_FIN.pdf
12. Govc Eržen J, Petek Šter M, ed. Priročnik za zdravnike družinske medicine: izvajanje integrirane preventive kroničnih nenalezljivih bolezni v referenčnih ambulantah družinske medicine. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2017. p. 84–91.
13. Presejanje/zgodnje odkrivanje raka [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; c2018 [citirano 2019 Jan 5]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/preventiva/presejanje_zgodnje_odkrivanje_raka/
14. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, et al. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. Br J Gen Pract. 2006; 56 (531): 756–62.
15. NICE. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline [NG12] [internet]. London: NICE; c2015 [citirano 2019 Jan 8]. Dosegljivo na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng12
16. Banks J, Hollinghurst S, Bigwood L, et al. Preferences for cancer investigation: a vignette-based study of primary-care attendees. Lancet Oncol. 2014; 15 (2): 232–40.

17. Peabody JW, Luck J, Glassman P, et al. Measuring the quality of physician practice by using clinical vignettes: a prospective validation study. Ann Intern Med. 2004; 141 (10): 771–80.
18. Probst HB, Hussain ZB, Andersen O. Cancer patient pathways in Denmark as a joint effort between bureaucrats, health professionals and politicians – a national Danish project. Health Policy. 2012; 105 (1): 65–70.
19. NCRAS. Routes to diagnosis [internet]. London: NCRAS; c2010 [citirano 2019 Jan 8]. Dosegljivo na: http://www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis
20. Seifert B, Rubin G, de Wit N, et al. The management of common gastrointestinal disorders in general practice. A survey by the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) in six European countries. Dig Liver Dis. 2008; 40 (8): 659–66.
21. Rose PW, Rubin G, Perera-Salazar R, et al. Explaining variation in cancer survival between 11 jurisdictions in the International Cancer Benchmarking Partnership: a primary care vignette survey. BMJ Open. 2015; 5 (5): e007212.
22. Almond SC, Summerton N. Diagnosis in general practice: test of time. BMJ. 2009; 338: b1878.
23. Hamilton W, Stapley S, Campbell C, et al. For which cancers might patients benefit most from expedited symptomatic diagnosis? Construction of a ranking order by a modified Delphi technique. BMC Cancer. 2015; 15: 820.
24. Richards MA, Westcombe Am, Love SB, et al. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. Lancet. 1999; 353 (9159): 1119–26.
25. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. Br J Cancer. 2015; 112 Suppl 1: 92–107.
26. Glumac N. Prediagnosticiranje. Onkologija. 2012; 16 (1): 29–32.
27. Bulc M. Koristi in škodljivosti preventive. In: Cedilnik-Gorup E, ed. Omejitve in razsežnosti družinske medicine: učno gradivo za 31. učne delavnice za zdravnike družinske medicine. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2014. p. 69–79.
28. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, et al. Overdiagnosis. What it is and what it isn't. BMJ Evid Based Med. 2018; 23 (1): 1–3.
29. Hippisley Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. Br J Gen Pract. 2013; 63 (606): e11–21.
30. Nurek M, Kostopoulou O, Delaney BC, et al. Reducing diagnostic errors in primary care. A systematic metareview of computerized diagnostic decision support systems by the LINNEAUS collaboration on patient safety in primary care. Eur J Gen Pract. 2015; 21 Suppl 1: 8–13.
31. Harris M, Vedsted P, Esteva M, et al. Identifying important health system factors that influence primary care practicioners' referrals for cancer suspicion: a European cross-sectional survey. BMJ Open. 2018; 8 (9): e022904.

Andrej Pangerc[1], Marija Petek Šter[2]

Obstruktivna apneja v spanju

Obstructive Sleep Apnoea

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obstruktivna apneja v spanju, debelost, nepretrgano predihavanje s pozitivnim tlakom

Obstruktivna apneja v spanju je najpogostejša motnja dihanja med spanjem. Obstrukcija, ki je posledica zmanjšanega mišičnega tonusa med spanjem, spremembe položaja in anatomskih značilnosti, kot je debel vrat, povzroči motnjo v ciklu spanja. Večina bolnikov z obstruktivno apnejo v spanju je debelih. Obstruktivna apneja je pogostejša pri moških in starejših. Prekomerna dnevna zaspanost, glasno smrčanje, opažene apneje med spanjem in motnje koncentracije so značilni znaki in simptomi. Obstruktivna apneja se povezuje z zvečanim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2, srčno popuščanje, na zdravljenje odporno arterijsko hipertenzijo in miokardni infarkt. Le majhen delež bolnikov z obstruktivno apnejo v spanju je prepoznanih. Specialist družinske medicine si pri postavitvi suma na obstruktivno apnejo v spanju lahko pomaga z vprašalniki, kot sta Epworthova lestvica prekomerne dnevne zaspanosti in vprašalnik STOP Bang. Diagnoza se dokončno potrdi bodisi s poligrafijo bodisi s polisomnografijo. Zdravljenje izbora za zmerno in hudo obstruktivno apnejo v spanju je zagotavljanje nepretrgano višjega tlaka v dihalnih poteh med spanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: obstructive sleep apnoea, obesity, continuous positive airways pressure

Obstructive sleep apnoea is the most common breathing disorder during sleep. An obstruction, caused by reduced muscle tone, change in position, and anatomical features, such as a thick neck, causes disturbance in the sleep cycle. Most patients with obstructive sleep apnoea are obese. Obstructive sleep apnoea is more common with increasing age and in males. Signs and symptoms vary, however, excessive daytime sleepiness, loud snoring, witnessed apnoeic episodes and difficulties concentrating are typical. It has been linked to an increased risk for road traffic accidents, type 2 diabetes, heart failure, resistant hypertension, and myocardial infarction. It is estimated that only a small percentage of patients are recognized. A family physician can use questionnaires such as the Epworth sleepiness scale or STOP Bang Questionnaire to aid in diagnosis, however, this is ultimately established by either type 3 polygraphy or polysomnography. The treatment of choice for patients with moderate and severe obstructive sleep apnoea is continuous positive airway pressure.

[1] Asist. Andrej Pangerc, dr. med., Zdravstveni dom Bled, Mladinska cesta 1, 4260 Bled; andrej.pangerc@gmail.com
[2] Prim. prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Trebnje, Golijev trg 3, 8210 Trebnje

UVOD

Obstruktivna apneja v spanju (angl. *obstructive sleep apnoea*, OSA) je najpogostejša motnja dihanja med spanjem. Med spanjem lahko zaradi spremembe položaja in zmanjšanega mišičnega tonusa ter anatomskih posebnosti pri dovzetnih posameznikih pride do upadanja struktur žrela *(1)*. Posledica je delna ali popolna zapora dihalnih poti, ki vodi v znižanje nasičenosti arterijske krvi s kisikom in razdrobljenost spanja *(2)*.

Diagnoza OSA temelji na rezultatih polisomnografije (PSG). Rezultat slednje je podan z apneja-hipopneja indeksom (AHI). Ta označuje povprečno število apnej in hipopnej na uro spanja. OSA je definirana kot stanje, kjer je med spanjem na uro v povprečju prisotno več kot pet tovrstnih dogodkov (AHI > 5). Manj kot toliko dogodkov se ne šteje za bolezensko. Glede na število dogodkov se OSA deli na blago (5 ≤ AHI < 15), zmerno (15 ≤ AHI < 30) in hudo (AHI ≥ 30) *(3)*.

SIMPTOMI IN ZNAKI OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU

Osrednji simptom OSA je prekomerna dnevna zaspanost. Ostali pogostejši simptomi in znaki OSA so glasno smrčanje, zastoji dihanja med spanjem, utrujenost, motnje koncentracije in pomnjenja, jutranji glavoboli, na zdravljenje odporna arterijska hipertenzija ter depresija. Bolniki so pogosto debeli in imajo velik obseg vratu. Ponoči bolniki poleg mikroprebujanj, tj. kratkotrajnih prebujanj, ki se jih ne spominjajo, lahko doživljajo tudi makroprebujanja, tj. prebujanja, ki se jih spominjajo, in nato poročajo o nespečnosti. Pogosto je pridruženo hlastanje po zraku oz. prebujanje brez sape *(1, 4)*. Pogosta je tudi nikturija *(5)*.

ZDRAVSTVENA TVEGANJA, POVEZANA Z OBSTRUKTIVNO APNEJO V SPANJU

OSA je neodvisen napovedni dejavnik tveganja za razvoj odpornosti na inzulin in sladkorne bolezni, miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi in sekundarne arterijske hipertenzije *(6)*. Bolniki z OSA imajo do petkrat pogosteje atrijsko fibrilacijo *(7)*. Pogosteje so udeleženi v prometnih nezgodah *(8)*. Pogosteje so odsotni z delovnega mesta zaradi bolezni in invalidnosti *(9)*. Višja je celokupna smrtnost *(10)*.

PATOFIZIOLOGIJA OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU

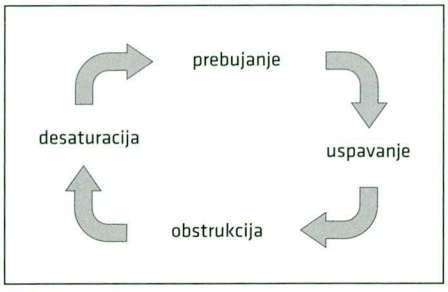
Človeško žrelo s svojimi več kot 20 mišicami deluje kot podajna cev. OSA je posledica zožitve oz. zaprtja te cevi, navadno na nivoju nosnega ali ustnega dela žrela, med spanjem. Tedaj zaradi spremembe položaja in zmanjšanega mišičnega tonusa ter anatomskih posebnosti pri dovzetnih posameznikih pride do upadanja struktur žrela, predvsem jezika in mehkega neba, in s tem do delne ali popolne zapore dihalne poti ter padca pretoka zraka *(1)*.

Pomembnejši anatomski dejavniki, ki prispevajo k nastanku OSA, so makroglosija, oblika mehkega neba (višja ocena po Mallampatiju je manj ugodna), mikrognatija in retrognatija ter velike nebnice in žrelnice, ki so razlog za OSA predvsem pri otrocih *(11)*.

Med anatomske dejavnike bi lahko uvrstili tudi debelost, ki je kot dejavnik tveganja nikakor ne smemo izpustiti. Povezava med OSA in debelostjo je dvosmerna. Večja količina parafaringealnega maščevja, ki jo najdemo pri debelih ljudeh, med spanjem zaradi sile teže še dodatno pritiska na zgornje dihalne poti in prispeva k nastanku zapore. Hkrati pa OSA sama prispeva k razvoju metabolnega sindroma *(12)*.

Med nestrukturnimi dejavniki tveganja za pojav OSA so še kajenje, uporaba pomirjeval, prekomerno uživanje alkohola, moški spol in družinska obremenjenost *(1, 13)*.

Pojav zapore dihanja z motnjo ventilacije privede do padca nasičenosti arterijske krvi s kisikom. Posledica je prekinitev normalnega cikla spanca navadno s t. i. mikroprebujanji, ki se jih bolniki ne spominjajo.



Slika 1. Cikel prebujanja in spanja pri obstruktivni apneji v spanju *(1)*.

Prekinitev spanca privede do povečanja mišičnega tonusa zgornjih dihal in s tem se zapora razreši. Ko bolnik ponovno zaspi, se cikel ponovi (slika 1). Če so tovrstna prebujanja pogosta, je posledica razdrobljenost spanja z redkejšimi in kratkotrajnejšimi prehodi v globlje faze spanja *(1)*.

EPIDEMIOLOGIJA OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU

Populacijske raziskave iz ZDA govorijo, da je tam prevalenca OSA v dvajsetih letih porasla s 3 do 7 % na 9 do 25 % odraslih *(14)*. Pogosteje zbolevajo moški *(15)*. OSA je močno povezana z debelostjo. Raziskave v sosednji Italiji pričajo, da je prevalenca pri morbidno debelih (indeks telesne mase (ITM) > 40) 60,4 % *(16)*. Norveške ocene so, da ima blago OSA 16 %, zmerno ali hudo pa 8 % populacije *(17)*. Velika večina bolnikov je še vedno neprepoznanih *(14)*.

DIAGNOSTIKA OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU

Na diagnozo OSA lahko specialist družinske medicine pomisli na podlagi anamneze in anatomskih značilnosti posameznika, v pomoč pa so mu lahko lestvice in vprašalniki.

Vprašalniki in lestvice

Med pogosteje uporabljenimi vprašalniki in lestvicami za oceno OSA sta Epworthova lestvica prekomerne dnevne zaspanosti (angl. *Epworth sleepiness scale*, ESS) in vprašalnik STOP Bang (SBQ) *(18)*.

ESS poda klinično oceno prekomerne dnevne zaspanosti, ki je glavni simptom OSA. Vrednosti ESS 11–15 točk nakazujejo zmerno, nad 16 točk pa hudo stopnjo prekomerne dnevne zaspanosti *(19)*. ESS ima visoko občutljivost, a nizko specifičnost za OSA in je pozitiven pri različnih motnjah spanja, kot tudi pri depresiji *(20)*.

SBQ je bil razvit kot anesteziološko presejalno orodje za napovedovanje tveganja za OSA. Vrednost tri ali več zbranih točk pomeni visoko tveganje za OSA *(21)*. SBQ odlikujejo enostavnost v izpolnjevanju in vrednotenju, visoka negativna napovedna vrednost in specifičnost, nižja pa je občutljivost, zlasti za blago do zmerno OSA *(21, 22)*.

Polisomnografija

Zlati standard za diagnostiko OSA je PSG (slika 2). Rezultat PSG je podan z AHI. Glede na število dogodkov se OSA deli na blago (AHI 5–14), zmerno (AHI 15–30) in hudo (AHI > 30) *(3)*.

PSG sestoji iz številnih elementov, namestitev posameznih merilnih naprav je kompleksna in se tipično uporablja v nadzorovanih okoliščinah laboratorijev za motnje spanja. PSG vsebuje elektroencefalografijo (EEG), elektrookulografijo (EOG), elektromiografijo (EMG) brade in sprednjih golenskih mišic, elektrokardiografijo (EKG), nosni merilec pretoka zraka, trakove s piezoelektričnimi kristali za spremljanje dihalnih gibov prsnega koša in trebuha in pulzni



Slika 2. Nameščanje opreme za polisomnografijo.

oksimeter za spremljanje nasičenosti periferne krvi s kisikom ter srčne frekvence *(3, 23)*.

Poligrafija

Pri postavljanju diagnoze OSA je v pomoč poligrafija (PG) (slika 3). Slednja je cenejša in tehnično manj zahtevna od PSG. Slabost tehnike je, da ne more razločiti med stanjem budnosti in spanja, saj EEG ni njen sestavni del. Rezultat je podan v obliki indeksa respiratornih motenj (angl. *respiratory disturbance index*, RDI) *(24)*.

PG se tudi po kliničnih smernicah lahko uporablja za diagnostiko namesto PSG, kadar je dostop do PSG težaven in pri bolnikih z zmerno do visoko predtestno verjetnostjo za OSA *(25)*.



Slika 3. Nameščena oprema za poligrafijo na domu.

ZDRAVLJENJE OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU

Pri zdravljenju OSA podobno kot pri številnih drugih boleznih sodobnega časa pomembno vlogo igrata sprememba življenjskega sloga in znižanje telesne mase. Pri debelih lahko znižanje telesne mase močno vpliva na znižanje AHI-indeksa in ga v nekaterih primerih celo normalizira *(26)*.

Večina obstrukcij se pojavi, ko bolnik leži na hrbtu, zato se svetuje spanje na boku. Odsvetovana je uporaba uspaval in uživanje alkohola, saj oboje lahko zviša AHI-indeks in s tem poslabša OSA *(4)*.

Ena od razpoložljivih terapevtskih možnosti je aparat, ki zagotavlja nepretrgano predihavanje s pozitivnim tlakom (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) med spanjem. CPAP-aparat je indiciran pri zmerni ali hudi OSA. Sistem s pomočjo motorja preko zrakotesne obrazne maske zagotavlja neprekinjen nadtlak v dihalnih poteh in tako preprečuje zaporo dihalnih poti. Tlak, ki ga sistem vzdržuje, je treba individualno nastaviti. Zdravljenje s CPAP pogosto izboljša počutje bolnikov in simptomatiko prekomerne dnevne zaspanosti. Okoli 20 % bolnikov zaradi slabega prenašanja ali neučinkovitosti CPAP povsem opusti, še večji pa je delež tistih, ki CPAP-aparat uporabljajo le del noči *(4)*.

Oralni mandibularni pripomočki, z vlekom jezika ali čeljusti naprej, povečajo prostor za pretok zraka v žrelu. Splošno so manj učinkoviti od CPAP-aparata, vendar se lahko uporabijo pri blagi ali zmerni OSA, zlasti kadar bolnik ne prenaša zdravljenja s CPAP-aparatom *(4)*.

Pri redkih izbranih bolnikih pride v poštev tudi kirurško zdravljenje. Glede na anatomsko mesto in razlog za OSA lahko opravimo: tonzilektomijo, lasersko palatoplastiko, uvoloplastiko, radiofrekvenčno ablacijo baze jezika, premik hioidne kosti ali podaljšanje mandibule *(4)*.

ZAKLJUČEK

OSA je pogosta, vendar še vedno slabo prepoznana motnja dihanja v spanju s številnimi pomembnimi posledicami za kakovost življenja in zdravje bolnikov. Pomembno je, da specialist družinske medicine prepozna bolnika z OSA, zna oceniti njegovo tveganje, mu ustrezno svetuje in ga usmeri.

LITERATURA

1. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007; 132 (1): 325-37.
2. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. Indian J Med Res. 2010; 131: 126-40.
3. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. Respiratory rules part 1: for adults. In: Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007. p. 56-61.
4. Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnoea. BMJ. 2014; 348: g3745.
5. Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, et al. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. Sleep. 2004; 27 (1): 139-44.
6. Okcay A, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008; 10 (7): 549-55.
7. Lavergne F, Morin L, Armitstead J, et al. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. J Thorac Dis. 2015; 7 (12): E575-84.
8. Tregear S, Reston J, Schoelles K, et al. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2009; 5 (6): 573-81.
9. Sjösten N, Kivimäki M, Oksanen T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome as a predictor of work disability. Respir Med. 2009; 103 (7): 1047-55.
10. Yeboah J, Redline S, Johnson C, et al. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. Atherosclerosis. 2011; 219 (2): 963-8.
11. Moser RJ 3rd, Rajagopal KR. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. Arch Intern Med. 1987; 147 (7): 1265-7.
12. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. Eur Respir J. 2011; 38 (5): 1089-97.
13. Badran M, Yassin BA, Fox N, et al. Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. Can J Cardiol. 2015; 31 (7): 873-9.
14. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997; 20 (9): 705-6.
15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013; 177 (9): 1006-14.
16. Palla A, Digiorgio M, Carpene N, et al. Sleep apnea in morbidly obese patients: prevalence and clinical predictivity. Respiration. 2009; 78 (2): 134-40.
17. Hrubos-Strom H, Randby A, Namtvedt SK, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). J Sleep Res. 2011; 20 (1 Pt 2): 162-70.
18. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2017; 317 (4): 415-33.
19. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991; 14 (6): 540-5.
20. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1994; 17 (8): 703-10.
21. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2008; 108 (5): 812-21.
22. de Silva S, Abeyratne UR, Hukins C. A method to screen obstructive sleep apnea using multi-variable non-intrusive measurements. Physiol Meas. 2011; 32 (4): 445-65.
23. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. J Clin Sleep Med. 2007; 3 (2): 121-31.
24. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. J Clin Sleep Med. 2007; 3 (7): 737-47.
25. Corral-Penafiel J, Pepin JL, Barbe F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir Rev. 2013; 22 (129): 312-24.
26. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179 (4): 320-7.

Sonja Praprotnik[1]

Zdravljenje revmatičnih bolezni v dobi materinstva

Treatment of Rheumatic Diseases during Motherhood

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, dojenje, revmatske vnetne bolezni, zdravila, vodenje

Vodenje revmatskih in avtoimunskih bolezni pri nosečih bolnicah ali pri tistih, ki želijo zanositi, predstavlja izziv za zdravnike. Upoštevanje kontracepcije, načrtovane zanositve, možnosti zdravljenja in nadzora bolezni je najpomembnejše pri optimizaciji rezultatov nosečnosti ter zmanjšanju tveganja za bolnico in plod. Izbira zdravil vključuje upoštevanje resnosti bolezni, varnosti zdravil med nosečnostjo, učinkovitosti in prenašanja. Zdravila, ki so združljiva z nosečnostjo in dojenjem, so antimalariki, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin ter glukokortikoidi. Metotreksat, mofetil mikofenolat in ciklofosfamid zahtevajo prekinitev zdravljenja pred zanositvijo zaradi dokazane teratogenosti. Zaradi nezadostnih dokazov o varnosti med nosečnostjo svetujemo prekinitev zdravljenja z leflunomidom in zaviralci janus kinaze. Med biološkimi zdravili so najbolj raziskani zaviralci dejavnika tumorske nekroze α in se zdijo razumno varni pri uporabi v prvem ter drugem trimesečju.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, lactation, rheumatic inflammatory diseases, medications, management

Rheumatic and autoimmune diseases can present management challenges to clinicians, when they occur in pregnant women or in those who wish to become pregnant. Considerations about contraception, planned conception, therapeutic options, and disease control are paramount in optimizing pregnancy outcomes and minimizing the risk for the patient and the foetus. Medication choices include taking into account the severity of disease activity, medication safety in pregnancy, efficacy, and tolerability. Compatibility with pregnancy and lactation was found for antimalarials, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin and glucocorticoids. Methotrexate, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide require discontinuation before conception due to proven teratogenicity. Insufficient documentation with regard to foetal safety implies the discontinuation of leflunomide and janus kinase inhibitors. Among biologics, tumour necrosis factor-α inhibitors are best studied and appear reasonably safe in the first and second trimester.

[1] Izr. prof. dr. Sonja Praprotnik, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; sonja.praprotnik@kclj.si

UVOD

Revmatične bolezni pogosto prizadenejo ženske v rodni dobi, ko je nosečnost pričakovani dogodek. Vrsto let so ženskam s potencialno resnimi sistemskimi avtoimunskimi boleznimi svetovali, naj ne zanosijo. Zdaj vemo, da lahko s skrbnim vodenjem večina teh žensk uspešno rodi. Uspešno pa ne pomeni, da so brez nevarnosti. Zdravniki morajo biti pripravljeni na obravnavo morebitnih zapletov pri materi in otroku. Poleg tega ženske ne bi smele razmišljati o zanositvi, dokler njihova revmatična bolezen vsaj tri do šest mesecev pred nosečnostjo ni v remisiji. Pri tem je treba upoštevati nekaj splošnih načel *(1)*:

- O načrtovanju družine se je treba pogovoriti z vsako bolnico v rodni dobi ter pred načrtovano nosečnostjo razmisliti o prilagoditvi zdravljenja.
- Zdravljenje bolnice z revmatično boleznijo pred/med nosečnostjo in med dojenjem mora biti zastavljeno tako, da preprečuje ali obvladuje aktivnost bolezni pri materi ter ne izpostavlja (nerojenega) otroka škodljivim učinkom.
- Zdravljenje z zdravili je treba presojati glede na tveganje, ki ga nezdravljena bolezen predstavlja za nosečnico in za nerojenega otroka.
- Odločitev o zdravljenju z zdravili med nosečnostjo in dojenjem mora temeljiti na dogovoru med bolnico ter zdravniki (internistom, revmatologom, ginekologom) in po potrebi z drugimi strokovnjaki.

KAKŠNI SO UČINKI REVMATSKE BOLEZNI NA NOSEČNOST?

Pri ženskah z revmatskimi boleznimi, npr. z revmatoidnim artritisom (RA), je plodnost ogrožena. Čas do zanositve pri bolnicah z RA je daljši pri bolnicah, ki še niso rodile, so starejše, z višjo aktivnostjo bolezni, ki se zdravijo z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) in metilprednizolonom v odmerku nad 6 mg dnevno *(2)*.

Bolnice z revmatičnimi boleznimi se pogosto štejejo za visoko rizične za slab izid nosečnosti (npr. prezgodnji porod, znotrajmaternični zastoj rasti ali izguba ploda), bodisi zaradi učinka bolezni ali sistemskih zdravil na mater. Bolnice, ki imajo bolne ledvice zaradi vaskulitisa, sklerodermije ali sistemskega lupusa eritematozusa (SLE), imajo na splošno povečano tveganje za hudo arterijsko hipertenzijo in preeklampsijo. Če sta delovanje ledvic in krvni tlak pred nosečnostjo normalna ter je bolezen v času spočetja neaktivna vsaj tri do šest mesecev, je verjetno, da bo izid nosečnosti dober. Ženskam s hudo okvaro delovanja ledvic, nenadzorovano arterijsko hipertenzijo in/ali aktivnimi revmatičnimi boleznimi svetujemo, da ne zanosijo. Antifosfolipidni sindrom (angl. *antiphospholipid syndrome*, APS) ima verjetno največji vpliv na nosečnost. Povezan je z zgodnjim in poznim spontanim splavom, prezgodnjim porodom ter majhno porodno težo, trombozo in preeklampsijo. Zato je treba nosečnost pri ženskah z APS vedno obravnavati kot visoko rizično. Zdravljenje temelji na nizkih odmerkih aspirina in heparina.

KAKŠNI SO UČINKI NOSEČNOSTI NA REVMATSKO BOLEZEN?

Učinki nosečnosti na revmatsko bolezen se razlikujejo glede na diagnozo. RA, SLE in APS se običajno spreminjajo z nosečnostjo. Nosečnost aktivnost vnetnih bolezni pri RA (pri 54 % bolnic) in ankilozirajočem spondilitisu (pri 40 % bolnic) zavira manj pogosto, kot se pogosto domneva. Po porodu (znotraj treh mesecev) se RA v 60–90 % primerov poslabša *(3)*. V nedavno objavljeni raziskavi je približno tretjina bolnic s psoriatičnim artritisom doživela poslabšanje ali visoko aktivnost bolezni med nosečnostjo *(4)*.

Razmerje med aktivnostjo SLE in nosečnostjo je zapletenejše. Na splošno obstaja možnost blagih do zmernih poslabšanj, zlasti v drugi polovici nosečnosti in po porodu. Vendar pa večina teh poslabšanj ne

ogroža življenja matere ali otroka in dolgoročno ne spreminja poteka bolezni. Pljučna hipertenzija povzroča včasih zaplete pri revmatičnih boleznih, kot so SLE, APS, Sjögrenov sindrom in skleroderma. Ker se pljučna hipertenzija med nosečnostjo pogosto poslabša (zlasti v obdobju po porodu), ženskam s tem stanjem ne priporočamo zanositve. Zdi se, da nosečnost ne vpliva na druge bolezni, kot so polimiozitis, dermatomiozitis in vaskulitis. Če bolnica nima pljučne hipertenzije ali pljučne fibroze, je malo verjetno, da bi nosečnost vplivala na aktivnost skleroderme. Vendar pa je še vedno priporočljivo, da se bolnice odločijo za zanositev ob umirjeni bolezni.

ZDRAVLJENJE V NOSEČNOSTI IN MED DOJENJEM

Revmatska bolezen mora biti dobro nadzorovana vsaj tri do šest mesecev pred začetkom nosečnosti. Če zdravila niso škodljiva za plod, priporočamo, da jih bolnice za preprečitev poslabšanja bolezni jemljejo tudi med nosečnostjo (tabela 1). Prednizon je treba, kadar je to mogoče, uporabljati v odmerkih, nižjih od 10 mg/dan, in to zaradi tveganja za zaplete, kot so visok krvni tlak, sladkorna bolezen, prekomerno povečanje telesne mase, tveganje za okužbe in prezgodnji razpok plodovih membran. Hidroksiklorokin je izjemno varno zdravilo tako za mater kot za plod, zato ga ne smemo opu-

Tabela 1. Sprejemljiva zdravila med nosečnostjo in dojenjem *(1, 5)*. NSAR – nesteroidni antirevmatiki, COX-2 – cikloksigenaza 2 (angl. *cyclooxygenase 2*), JAK-zaviralci – zaviralci Janus kinaze, anti-TNFα – zaviralci dejavnika tumorske nekroze α (angl. *anti tumor necrosis factor α*), IL – interlevkin.

Zdravilo	Nosečnost	Dojenje	Opomba
Klasični NSAR	varni prvi dve trimesečji nosečnosti	varni	pri dojenju imajo prednost NSAR s kratko razpolovno dobo
COX-2 selektivni NSAR	ne	ne	
Prednizon, metilprednizolon	da	da	pri odmerkih nad 20 mg je dojenje priporočeno štiri ure po zaužitju
Klorokvin, hidroksiklorokvin	da	da	raje izberemo hidroksiklorokvin v obeh primerih
Sulfasalazin	da	da	dojenje ni priporočeno pri prezgodaj rojenih, možne so krvave driske; med nosečnostjo dodajamo folno kislino
Ciklosporin	da	da	
Mikofenolat mofetil	ni zadosti podatkov	ni zadosti podatkov	ne predpisujemo
Leflunomid	ni zadosti podatkov	ni zadosti podatkov	ne predpisujemo
Metotreksat	ne	ne	
Zaviralci JAK	ni zadosti podatkov	ni zadosti podatkov	ne predpisujemo
anti-TNFα	da	da	infliksimab in adalimumab predpisujemo do 20. tedna nosečnosti; etanercept predpisujemo do 30. tedna nosečnosti; certolizumab lahko predpisujemo celo nosečnost in v času dojenja; dojenje je verjetno pri vseh ostalih varno
Zaviralci IL-1, IL-6, IL-12/23, IL-17, rituksimab, belimumab	ni zadosti podatkov	gre za velike molekule, ki se verjetno ne izločajo z mlekom	

stiti pred in med nosečnostjo ali po njej. Podobno velja za klorokvin, vendar je hidroksiklorokvin varnejši.

Prekinjeno zdravljenje z zaviralci dejavnika tumorske nekroze α (angl. *anti tumor necrosis factor α*, anti-TNFα) poveča tveganje za zagon bolezni pri RA med nosečnostjo za 3,3-krat in pri aksialnem spondiloartritisu za 3-krat. Spremembe imunskega sistema pri dojenčkih po izpostavljenosti anti-TNFα lahko predstavljajo tveganje za okužbe, vendar pa podatki kažejo, da ni povečanega tveganja za resne okužbe. Otroci, ki so bili zdravilu izpostavljeni v poznem drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, lahko sledijo programu cepljenja, vendar ne smejo prejeti živih cepiv prvih šest mesecev življenja.

ZAKLJUČEK

V primerjavi z zdravo populacijo imajo bolniki z revmatičnimi boleznimi manjše število otrok. Vzroki za to so multifaktorski in vključujejo moteno spolno funkcijo, zmanjšano delovanje gonad, toksični vpliv aktivnosti bolezni ter zdravil na izid nosečnosti ter osebno izbiro. Učinkovito zdravljenje aktivne vnetne revmatične bolezni je mogoče z razumno varnostjo za plod/otroka med nosečnostjo in dojenjem. Izbira zdravil vključuje upoštevanje resnosti bolezni, varnosti zdravil med nosečnostjo, učinkovitost in njihovo prenašanje. Informiranje zdravstvenih delavcev in bolnikov ter izvajanje priporočil v klinični praksi lahko pripomore k izboljšanju zdravljenja nosečnic in doječih bolnic z revmatičnimi boleznimi.

LITERATURA

1. Götestam Skorpen C, Hoelzenbein M, Tincani A , et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (5): 795–810
2. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (10): 1836–41.
3. Ince-Asian H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Identifying clinical factors associated with low disease activity and remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. Arthritis Car Res (Hoboken). 2017; 69 (9): 1297–303
4. Polachek A, Li S, Polachek IS, et al. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. Semin Arthritis Rheum. 2017; 46 (6): 740–5.
5. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rhem Dis. 2017; 76 (11): 1890–6.
6. Bermas BL. Lactation and management of postpartum disease. Rheum Dis Clin North Am. 2017; 43 (2): 249–62.

Irena Rogelj[1], Primož Treven[2]

Bolniki in probiotiki: je vseeno, katere probiotike jemljejo bolniki?

Patients and Probiotics: Does the Choice of Probiotic Matter?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: probiotiki, humana mikrobiota, živila, zdravila, predpisi

Število znanstvenih dokazov o koristnih učinkih probiotikov na zdravje ljudi se nenehno povečuje. Na voljo imamo dovolj podatkov, ki upravičujejo preizkušanje probiotikov za zdravljenje ali preprečevanje različnih motenj – od sindroma razdražljivega črevesa, kronične črevesne vnetne bolezni ter drisk, povezanih z antibiotiki in *Clostridium difficile,* do anksioznosti, depresije in luskavice. Čeprav se na stotine izdelkov prodaja kot probiotiki, številni bakterijski sevi, ki jih le-ti vsebujejo, niso dovolj proučeni. Ključnega pomena za proučevanje sevov sta opredelitev lastnosti in količine danega seva, vendar uradnih ali splošno sprejetih metod za analizo probiotičnih izdelkov še vedno ni. Pri raziskavah probiotičnih izdelkov je morda največji izziv dokaz njihove učinkovitosti pri zdravih posameznikih. V kliničnih raziskavah je učinkovitost probiotikov potrebno potrditi in dokumentirati s pomočjo zanesljivih biooznačevalcev, neodvisno od subjektivnih meril zdravstvenega stanja posameznika. Klinične raziskave še dodatno otežujejo dejavniki gostitelja ter prehranski in okoljski dejavniki, ki vplivajo na mikrobioto v prebavilih. Prispevek obravnava trenutno stanje in obete probiotikov na področju živil, zdravil in prehranskih dopolnil.

ABSTRACT

KEY WORDS: probiotics, human microbiota, food, drugs, regulations

Scientific evidence of probiotic benefits on human health is continuously expanding and there is enough data to justify the testing of probiotics for the treatment or prevention of several disorders, ranging from irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, antibiotic or *Clostridium difficile* associated diarrhoea, to anxiety, depression and psoriasis. Although hundreds of products are marketed as probiotics, many of the strains they contain have not been evaluated sufficiently. In addition, there are still no official or generally accepted methods for the analysis of probiotic products, although strain quantification and identification are crucial. Perhaps the most difficult challenge in researching probiotic products is providing proof of efficacy in healthy individuals. In clinical trials, the efficiency of probiotic intervention must be confirmed by well-documented effects measured with reliable biomarkers independent of the subjective criteria for the health status of individuals. A wide variety of host, dietary and environmental factors that affect gastrointestinal microbiota make clinical studies even more difficult. The article deals with the current status and prospects of probiotics in the field of foods, dietary supplements and medicines.

[1] Prof. dr. Irena Rogelj, univ. dipl. inž. živil. tehnol., Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana; irena.rogelj@bf.uni-lj.si

[2] Asist. dr. Primož Treven, univ. dipl. biokem., Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana

UVOD

Probiotiki niso novost, saj so fermentirani hrani pripisovali zdravju koristne učinke že pred tisočletji. Razmeroma nova pa so spoznanja, da so z ugodnimi učinki na zdravje povezane bakterije. Theodor Escherich sodi med prve znanstvenike, ki so prepoznali, da je za razumevanje fiziologije prebave in patologije črevesnih bolezni mikrobnega izvora nujno proučevanje bakterij, ki se nahajajo v prebavnem traktu in se pojavijo v blatu. Svoja odkritja je objavil leta 1886 v podoktorskem delu z naslovom Črevesne bakterije otrok in njihova povezava s fiziologijo prebave *(1)*. Za začetnika ideje probiotikov pa velja Nobelov nagrajenec Ilya Ilyich Metchnikoff (1845–1916), ruski biolog in imunolog, ki je pomemben del raziskav posvetil proučevanju vloge zdravega črevesa v dolgoživosti in jih je opisal v slavni knjigi z naslovom Podaljšanje življenja: optimistična študija (angl. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*) *(2)*.

Sodoben razvoj probiotikov je tesno povezan s proučevanjem in razumevanjem človeškega mikrobioma in njegovega delovanja. To je omogočil razvoj molekularnih in visokozmogljivih orodij ter metagenomike. Odkrivanje nekultivabilnih mikrobov, katalogizacija delujočih genov ter analize delovanja človeškega mikrobioma in njegove povezanosti z zdravjem in obolenji omogočajo nove pristope tudi pri proučevanju probiotikov.

PROBIOTIKI V LUČI NOVIH SPOZNANJ

Evolucija in spremembe življenjskega sloga, povezane s kmetijsko in industrijsko revolucijo, so prispevale k daljši življenjski dobi, hkrati pa tudi k močno spremenjenim ekološkim razmeram in bolezenskim vzorcem populacije. Spoznanje, da povečana incidenca mnogih sodobnih bolezni sovpada s spremembami prehranskih navad, le-te pa s spremembami strukture in delovanja človeškega črevesnega mikrobioma, je nakazalo možnost novih pristopov zdravljenja s spreminjanjem črevesnega mikrobioma s pomočjo prehrane *(3, 4)*. Raziskave so bile zato vrsto let usmerjene predvsem v proučevanje sestave črevesne mikrobiote in njenih učinkov v prebavnem traktu. Raziskave probiotikov pa se usmerjajo predvsem v proučevanje njihovih možnih učinkov na mikrobiom in delovanje črevesne pregrade *(5, 6)*.

Odkrivanje povezav med črevesno mikrobioto in ostalimi organi, kot so možgani, koža in jetra, je odprlo povsem nove razsežnosti raziskav tudi na področju probiotikov. Proučevanju osnovnih mehanizmov, kot so protimikrobno delovanje, kompetitivno izključevanje, imunomodulacija ter krepitev in ohranjanje delovanja črevesne epitelne pregrade, so se priključile raziskave vpliva mikrobiote in probiotikov na črevesni, vegetativni in osrednji živčni sistem, poleg tega pa še raziskave vpliva mikrobiote in probiotikov na črevesne senzorične receptorje ter proučevanje ključnih povezav med endokrinim, živčnim in imunskim sistemom *(7–10)*. Čeprav je črevesni mikrobiom največji, so za zdravje človeka pomembne tudi mikrobne združbe drugih področij telesa. Sodobne raziskave človeškega mikrobioma so zato usmerjene tudi v proučevanje mikrobioma ustne votline, sečil, spolovil, nožnice in kože. Raziskavam mikrobioma sledijo tudi raziskave probiotikov.

Mehanizmi in učinki probiotikov

Biološki učinki probiotikov so sevno specifični, zato probiotičnih lastnosti in mehanizmov delovanja, ki so jih dokazali pri določenem sevu, ni mogoče pripisovati drugemu bakterijskemu sevu, čeprav sta seva taksonomsko tesno sorodna. Kljub temu številne metaanalize dokazujejo, da lahko različni probiotiki izkazujejo podobne zdravju koristne učinke *(11)*.

Za probiotične seve je že dolgo znano, da se med seboj razlikujejo glede na mehanizem delovanja. Tako se npr. sev *Lactoba-*

cillus salivarius UCC118 od ostalih sevov te vrste razlikuje po proizvodnji širokospektralnega bakteriocina, ki zavira tudi bakterijo *Listeria monocytogenes*; sev *Lactobacillus rhamnosus* GG pa po pilih, ki mu omogočajo boljše pripenjanje na črevesno sluznico *(12, 13)*. Vendar je jasno tudi, da vsi probiotični sevi ne delujejo na povsem edinstven način. Tako nekateri probiotiki različnih taksonomskih skupin proizvajajo kratkoverižne maščobne kisline, za katere je znano, da imajo pomembne zdravju koristne učinke *(14)*.

V nekaterih primerih ima določeno lastnost večina sevov nekega rodu. Tako so vrste rodu *Bifidobacterium* sposobne razgrajevati kompleksne ogljikove hidrate in presnavljati monosaharide preko enake osrednje presnovne poti, poznane pod imenom bifidobakterijska pot. Edinstvena značilnost te poti je večja zmožnost pridobivanja energije iz pentoz in heksoz, kar prispeva eno dodatno molekulo ATP na vsaki dve molekuli glukoze. Sposobnost bifidobakterij, da razgrajujejo glikan, pa najverjetneje odraža vir ogljika, ki jim je na razpolago v črevesu. Stranski produkt te presnovne poti so kratkoverižne maščobne kisline, ki imajo številne ugodne učinke na črevo *(15)*.

Lahko bi našteli še kar nekaj podobnih primerov pozitivnih učinkov, skupnih različnim vrstam ali celo več skupinam bakterij. Pomembni temeljni mehanizmi podobnega delovanja različnih probiotičnih bakterij izhajajo iz podobne zgradbe struktur celične površine po Gramu pozitivnih bakterij. Potrebno je poudariti, da se zgradba celičnih površin med posameznimi vrstami bakterij precej razlikuje, kar zelo verjetno vpliva na fiziološki odziv gostitelja. Zato je nujno, da je vsak sev natančno proučen z vidika delovanja, taksonomije in varnosti.

Probiotiki in predpisi

Metaanalize nakazujejo, da imajo probiotiki prihodnost tudi kot nove strategije preprečevanja ali celo zdravljenja različnih bolezni. Čeprav so mehanizmi delovanja probiotičnih sevov na molekularni ravni zmeraj bolje proučeni, so rezultati kliničnih raziskav redko ali samo »delno« statistično značilni. To probiotike pogosto postavlja pod vprašaj; žal tudi pri nekaterih skupinah ljudi, ki odločajo o tem, ali probiotikom lahko pripisujemo zdravju koristne učinke. Tako v Evropski uniji (EU) prehranskih dopolnil s probiotičnimi mikroorganizmi trenutno ni dovoljeno označevati, predstavljati ali oglaševati z zdravstvenimi trditvami, saj Evropska agencija za varno hrano meni, da za to ni dovolj trdnih znanstvenih dokazov, ki bi bili pridobljeni v obsežnih, kontroliranih kliničnih raziskavah *(16)*. Še več, Slovenija se je novembra 2018 (četudi med zadnjimi) pridružila državam EU, ki prepovedujejo uporabo besede probiotik za živila in prehranska dopolnila, saj naj bi že sama beseda probiotik predstavljala zdravstveno trditev *(17)*.

Tako okorel pristop do probiotikov lahko opazimo praktično samo v EU. Švicarski zvezni urad za varno hrano in veterino je leta 2013 odobril trditev »Activia prispeva k ugodju prebavil s skrajšanjem časa prehoda in napenjanja« za jogurt, ki vsebuje probiotični sev *Bifidobacterium animalis* CNCM-I 2494 (Danone). Leta 2014 pa trditev »Podpora prebavi s skrajšanjem časa prehoda« za probiotični sev HOWARU *Bifidobacterium lactis* HN019 (Danone, Dupont) in trditev »Prispeva k normalnemu delovanju prebavil z izboljšanjem konsistence blata in skrajšanjem časa prehoda« za *Lactobacillus casei* (Yakult) *(18)*. V Kanadi probiotična prehranska dopolnila uvrščajo med naravne izdelke za zdravje in lahko nosijo zdravstvene trditve, ki jih po presoji dokumentacije odobri organizacija Zdravje Kanada (Health Canada) *(19)*. V ZDA ima podobno vlogo ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA), ki pri prehranskih dopolnilih dovoljuje trditve o zmanjšanju tveganja za razvoj bolezni *(20)*. Pri probiotikih so najpogostejše trditve

o strukturi in delovanju, kot npr. krepitev obrambe telesa, skrb za prebavni sistem in pomoč pri naravnem uravnavanju prebavnega trakta *(21)*.

Probiotiki v praksi

Probiotiki se vse bolj uveljavljajo na področju medicine, čeprav je večina probiotikov v prehrani znotraj EU trenutno povsem brez statusa. Tako je Svetovna gastroenterološka organizacija (World Gastroenterology Organisation, WGO) leta 2017 objavila splošne smernice za probiotike in prebiotike, ki zraven splošnih poglavij, opisujejo njihov koncept, mehanizme delovanja in klinično uporabo ter povzetke dokazov učinkovitosti probiotikov in prebiotikov pri odraslih in otrocih. Postavili so pet ravni utemeljenih medicinskih dokazov (angl. *evidence-based levels*) o koristi zdravljenja s probiotiki in prebiotiki *(22)*:

- prva raven – temelji na sistematičnem pregledu randomiziranih kliničnih raziskav,
- druga raven – temelji na izsledku randomizirane ali opazovalne raziskave z očitnim/dramatičnim učinkom,
- tretja raven – temelji na nerandomiziranih kontroliranih kohortnih ali nadaljevalnih (angl. *follow-up*) raziskavah,
- četrta raven – temelji na raziskavah posameznih primerov in
- peta raven – sklepanja o zdravstvenih učinkih temeljijo na podlagi mehanizmov delovanja.

V preglednicah so nato na podlagi ravni dokazov za odrasle in otroke prikazani probiotiki za različne indikacije. *Lactobacillus rhamnosus* GG opisujejo kot sev z najvišjo stopnjo dokazov za zdravljenje drisk pri otrocih ter preprečevanju drisk ob zdravljenju z antibiotiki tako pri otrocih kot pri odraslih *(22)*.

Za probiotične izdelke na tržišču v Kanadi in ZDA lahko na spletnih straneh najdemo celo klinične priročnike s praktičnimi, klinično pomembnimi informacijami, ki izhajajo iz znanstvenih dokazov. Namenjeni so zdravnikom za enostavnejšo izbiro ustreznega izdelka, odmerka in formulacije za določeno indikacijo *(23)*.

Da postajajo probiotiki oz. živi bioterapevtski izdelki (ŽBI), kot jih vse pogosteje imenujejo, pomembni tudi na področju farmacije, dokazuje odločitev o vključitvi standardov kakovosti ŽBI za humano uporabo v Evropsko farmakopejo. Ta bo vsebovala tri nova poglavja – splošno monografijo o živih bioterapevtskih izdelkih za humano uporabo (3053) ter dve splošni poglavji, Mikrobiološki pregled ŽBI: preizkus štetja mikrobnih kontaminantov (2.6.36) in Mikrobiološki pregled ŽBI: preizkus za določene mikroorganizme (2.6.38). Ta tri nova poglavja so objavljena v suplementu Evropske farmakopeje Ph. Eur. Supplement 9.7 in bodo začela veljati aprila 2019 *(24)*.

IZBIRA PROBIOTIKA

Ob hitremu porastu števila kakovostnih kliničnih raziskav in posledično dobro proučenih probiotičnih sevov ostaja izbira probiotika za določeno indikacijo še vedno dokaj težavna. Tako so za sev *Lactobacillus rhamnosus* GG dobro opredeljeni različni učinki na zdravje, vključno s preprečevanjem in zdravljenjem okužb prebavil in driske ter stimulacijo imunskega odziva, s čimer lahko preprečujejo določene alergijske simptome. Vendar vse raziskave niso pokazale klinične koristi in rezultati ponekod celo pri enakih pogojih niso bili enolični *(13)*. Vse bolj je jasno, da sta poglavitna dejavnika, ki vplivata na odzivnost ali neodzivnost posameznika, prav fenotip gostitelja in gostiteljeva mikrobiota. Zato se moramo zavedati, da je pri izbiri probiotika ključnega pomena podrobno poznavanje fiziologije seva in njegovih bioaktivnih molekul, ki imajo odločilno vlogo pri interakcijah z gostiteljem. Poleg tega je bistveno, da so dokazi o učinkovitosti probiotika za določeno indikacijo podprti s čim več kliničnimi ra-

ziskavami. Vse podatke/rezultate raziskav mora zagotoviti proizvajalec probiotičnega izdelka.

ZAKLJUČEK

Navadno so spremembe, ki jih povzroči uporaba probiotikov pri različnih bolezenskih stanjih, zmerne in se med probiotičnimi sevi in bolniki razlikujejo. Vsi probiotiki niso primerni za vse bolezni in vsi bolniki se ne odzovejo enako na isti probiotik. Zato so številne raziskave probiotikov, namesto na splošno dobro počutje, že osredotočene na posamezne zdravstvene težave.

LITERATURA

1. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician? Clin Infect Dis. 2007; 45: 1025–9.
2. Metchnikoff É. The prolongation of life (Optimistic studies). New York, London: G. P. Putnam's Sons; 1908.
3. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. Cell Metab. 2014; 20 (5): 779–86.
4. Nie Y, Luo F, Lin Q. Dietary nutrition and gut microflora: a promising target for treating diseases. Trends Food Sci Technol. 2018; 75: 72–80.
5. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30 (1): 17–25.
6. Ohland C, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010; 298 (6): G807–19.
7. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, et al. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. Gut Microbes. 2018; 9 (6): 1–11.
8. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. Mol Endocrinol. 2014; 28 (8): 1221–38.
9. Lukic J, Chen V, Strahinic I, et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. Wound Rep Reg. 2017; 25 (6): 912–22.
10. Bowe WP, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. Beneficial Microbes. 2014; 5 (2): 185–99.
11. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, et al. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. World J Gastroenterol. 2014; 20 (43): 16095–100.
12. Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, et al. Lactobacillus salivarius: bacteriocin and probiotic activity. Food Microbiol. 2013; 36 (2): 296–304.
13. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG – host interactions. Microb Cell Fact. 2014; 13 Suppl 1: S7.
14. Sanders ME, Benson A, Lebeer S, et al. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. Curr Opin Biotechnol. 2018; 49: 207–16.
15. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. Front. Microbiol. 2016; 7: 925.
16. European Commission. EU register on nutrition and health claims [internet]. Brussels: European Commission; c2016 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home

17. Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Probiotiki [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za kmetijstvo, gozdrarstvo in prehrano, Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin; c2019 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: http://www.uvhvvr.gov.si/fileadmin/uvhvvr.gov.si/pageuploads/DELOVNA_PODROCJA/Zivila/prehranske_in_zdravstvene_trditve/probiotic ni2_.docx
18. Starling S. Yakult wins Swiss probiotic health claim [internet]. Crawley: William Reed Business Media Ltd; c2019 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: https://www.nutraingredients.com/Article/2015/09/24/Yakult-wins-Swiss-probiotic-health-claim
19. Health Canada. Natural health product – probiotics [internet]. Ottawa (ON): Health Canada, Government of Canada; c2019 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/atReq.do?atid=probio
20. FDA. Label claims for conventional foods and dietary supplements [internet]. Silver Spring (MD): FDA; c2018 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: https://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm111447.htm
21. Saldanha LG. US Food and Drug Administration regulations governing label claims for food products, including probiotics. Clin Infect Dis. 2008; 46 Suppl 2: 119–21.
22. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics [internet]. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; c2017 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf
23. AEProbio. Clinical guide to probiotic products available in Canada [internet]. AEProbio; c2019 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: http://www.probioticchart.ca/
24. Council of Europe. European Pharmacopoeia: contents of supplement 9.7 [internet]. Strasbourg: Council of Europe; c2018 [citirano 2019 Jan 25]. Dosegljivo na: https://www.edqm.eu/sites/default/files/supplement-content-list-97e.pdf

Nana Fartek[1]

Probiotiki v ambulanti družinskega zdravnika

Probiotics in Family Medicine Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: probiotiki, družinska medicina, driska, antibiotiki, *Clostridum difficile*, *Helicobacter pylori*

Probiotiki se nahajajo v različnih oblikah hrane in prehranskih dodatkov, pomembno pa je vedeti, katere probiotike in v kakšni količini jih lahko svetujemo v ambulanti družinske medicine ter za katere zdravstvene indikacije. Raziskave kažejo, da uživanje probiotikov ob antibiotičnem zdravljenju pomembno zmanjša verjetnost za z antibiotiki povzročeno drisko in možnost razvoja okužbe s *Clostridium difficile*. Probiotike je v ta namen smiselno dodati tudi ob eradikacijskem zdravljenju *Helicobacter pylori*. Uživanje probiotika ob akutni driski skrajša čas trajanja driske za en dan, zmanjša možnost trajanja driske več kot štiri dni in zmanjša število odvajanj. Probiotiki so tudi smiselni za uživanje med nosečnostjo ter v času dojenja, kadar je pričakovati, da ima otrok povečano tveganje za razvoj alergij.

ABSTRACT

KEY WORDS: probiotics, family medicine, diarrhoea, antibiotics, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*

Probiotics can be found in different forms of dietary products and dietary supplements. It is important to know which probiotic strains can be advised in a family medicine practice, in what amount and for which medical indication. Studies show that taking probiotics while on antibiotic therapy decreases the possibility of antibiotic-associated diarrhoea as well as *Clostridium difficile* infection. For the same reason, it is worth considering adding probiotics to a *Helicobacter pylori* eradication therapy. Taking probiotics also shortens the duration of diarrhoea for one day, lowers the possibility of having diarrhoea for more than four days and decreases the number of defecations. Probiotics are also worth taking into consideration for consummation during pregnancy and the lactation period in families with higher allergy risk.

[1] Nana Fartek, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska ulica 10, 4000 Kranj; nanafartek@zd-kranj.si

UVOD

Probiotiki so žive mikrobne prehranske sestavine, ki zaužite v primernih količinah pripomorejo k zdravju. Gre za vrste bakterij in gliv, ki so varne za uporabo pri večini ljudi. Večina probiotičnih izdelkov je v skupini prehranskih dodatkov, zato je raznolikost v sestavi (en ali več sevov) in količini ter obliki (kapsule, napitki) na trgu velika. Za zdravnike je pomembno, da se pri svetovanju bolnikom odločamo za izdelke, ki imajo z dokazi podprto učinkovanje.

Prvotno in najbolj raziskano delovanje probiotikov je na črevesno mikrobioto, tj. bakterije, ki prvotno živijo v človeškem črevesu. Vedno bolj se zdi, da je njihova vloga veliko širša kot samo prebavna. Po letih deljenja medicine na subspecialnosti se v zadnjem času ponovno ugotavljajo skupna prijemališča, kar vidimo že pri uporabi bioloških zdravil za avtoimune bolezni, podoben trend se kaže tudi v raziskovanju probiotikov. Neželeni učinki probiotikov so redki in večinoma omejeni na prebavni trakt. Nevarni neželeni učinki se sicer lahko kažejo tudi kot sistemske okužbe, vpletanje v delovanje telesne presnove in prenos genov med bakterijami, vendar gre za izredno redke primere škodljivega delovanja.

PREPREČEVANJE Z ANTIBIOTIKI POVZROČENE DRISKE

Z antibiotiki povzročena driska (APD), nastane med jemanjem ali nekaj tednov po jemanju antibiotika, ko ni drugega vzroka zanjo. Vzrokov za APD je lahko več: osmotski prehod tekočine, prerast agresivnih patogenov, kot npr. *Clostridium difficile* (*C. difficile*), porušena mikrobiota ali pa spremenjeno stanje gibljivosti črevesa. Povzročiteljica slednjega bi lahko bila klavulanska kislina, ki naj bi spodbudila gibljivost tankega črevesa *(1)*.

Probiotiki otežijo delovanje patogenom v črevesu na več načinov: tekmujejo za hranila in vezavna mesta na črevesni sluznici, oslabijo signalne poti v samih patogenih bakterijah ali pa proizvajajo snovi, ki škodijo patogenim bakterijam (bakteriocini). Tudi Svetovna gastroenterološka organizacija (World Gastroenterology Organisation, WGO) v svojih smernicah o probiotikih potrjuje učinkovitost njihove uporabe ob antibiotičnem zdravljenju in s tem učinkovitost preprečevanja APD *(2)*. Ugotovljeno je bilo tudi, da je treba zdraviti deset ljudi, da bi preprečili eno APD. Probiotiki so prav tako skrajšali čas driske, ko se je ta pojavila, niso pa zmanjšali števila odvajanj *(1, 3)*. Danes poznamo številne dejavnike, ki povečajo verjetnost APD (tabela 1).

Tabela 1. Dejavniki tveganja za z antibiotiki povzročeno drisko *(4, 5)*.

Dejavniki pri posamezniku	Dejavniki s strani zdravil
otroci, starostniki (< 6 ali > 65 let)	širokospektralni antibiotiki (penicilini, cefalosporini, klindamicin)
pridružene bolezni	podaljšana ali ponavljajoča se zdravljenja z antibiotikom
predhodna z antibiotikom povzročena driska	kombinirano antibiotično zdravljenje (npr. eradikacija *Helicobacter pylori*)
podaljšana hospitalizacija	neposreden vpliv na gibljivost (klavulanska kislina)
operacija prebavil ali druga operacija	zdravljenje, ki vpliva na želodčni pH (inhibitorji protonske črpalke, antagonisti H2, antacidi)
prisotnost nazogastrične sonde	kemoterapija
zmanjšan imunski odziv ali imunosupresija	visoka vsebnost ali kopičenje žolča v prebavilih

Konec leta 2015 objavljena metaanaliza Cochrane o preprečevanju APD pri otrocih je pokazala korist uporabe probiotikov pri otrocih na antibiotičnem zdravljenju. Otroci so jemali probiotik hkrati z uvedbo antibiotika. V skupini, ki je prejemala probiotik, je bilo 8 % APD, pri kontrolni skupini pa kar 19 %. Kakovost dokazov je bila srednje stopnje, saj se raziskave med seboj precej razlikujejo. Več sopojavov je bilo zabeleženih pri kontrolni skupini, in sicer napenjanje, izpuščaj, slabost, vetrovi, napihnjen trebuh, bolečine v trebuhu, bruhanje, zaprtje, motnja okusa, zmanjšan apetit ter bolečina v prsih. Za koristen učinek avtorji metaanalize priporočajo vrsti *Lactobacillus rhamnosus GG* (*L. rhamnosus GG*) in *Saccharomyces boulardii* v količini 5–40 × 10^9 kolonijskih enot (angl. *colony forming units*, CFU)/dan. Za druge seve ni mogoče narediti enakega zaključka. V vseh metaanalizah in člankih pa poudarjajo, da so probiotiki varni za imunokompetentne bolnike. Pazljivost je potrebna le pri bolnikih s sindromom kratkega črevesa, bolnikih z oslabljeno črevesno pregrado, bolnikih s centralnim venskim katetrom in pri imunsko oslabelih *(2, 4)*.

Avtorji metaanalize Cochrane, objavljene ob koncu leta 2017, so potrdili obstoj srednje močnih dokazov, da uporaba probiotika zmanjšuje tveganje za *C. difficile* okužbo. Ta je lahko asimptomatska ali se kaže kot, driska, kolitis in psevdomembranozni kolitis ali celo toksični megakolon ter smrt. Če so bili probiotiki predpisani ob antibiotiku, se je verjetnost okužbe s *C. difficile* zmanjša za 60 %, pri bolj ogroženih skupinah pa celo za 70 %. Pri bolj ogroženi skupini je bila v skupini, ki je prejemala probiotike, incidenca *C. difficile* driske 3,1 %, pri kontrolni skupini pa kar 11,6 %. Spremljali so tudi neželene učinke probiotikov, ki se niso izkazali za pomembne, saj so bili enaki kot pri placebu. V zaključku metaanalize so celo svetovali, da bi bilo bolj ogroženim bolnikom dobro predstaviti možnost zaščite s probiotikom pred *C. difficile* okužbo *(2, 6)*.

V sklopu te indikacije je smiselno razmisliti o dodatku probiotikov pri eradikacijskem zdravljenju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Po novih smernicah eradikacije *H. pylori* je čas zdravljenja podaljšan na 14 dni. Zdravljenje z antibiotikom je dvotirno in velja za eno agresivnejših antibiotičnih zdravljenj nehospitaliziranega posameznika. Tudi v strokovnem dogovoru o zdravljenju *H. pylori* iz leta 2016 je navedeno, da so probiotiki obetavni za zmanjševanje stranskih učinkov zdravljenja kot je APD *(7)*. Dodatek določenih sevov probiotikov pa lahko izboljša uspeh eradikacije, kar se priporoča na osnovi metaanalize, opravljene leta 2014 *(2)*.

Sev *Lactobacillus rhamnosus GG*

Sev *L. rhamnosus GG* je eden klinično najbolj preizkušenih probiotikov in je med prvimi probiotiki izbire pri preprečevanju APD *(1, 6, 8)*. Sev, izoliran iz človeškega črevesa, uporabljajo že skoraj 30 let brez prijavljenih škodljivih dogodkov. Pri večini indikacij je *L. rhamnosus GG* svetovan kot probiotik izbire. Preizkušen je v kliničnih raziskavah od nedonošenčkov do starostnikov pri koncentraciji vsaj 10^{10} CFU/dan brez resnejših stranskih učinkov. Ima največjo stopnjo preizkušenosti ter varnostno dovoljenje ameriške Agencije za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) kot Evropske agencije za varnost v prehrani (The European Food Safety Authority, EFSA) *(9, 10)*. V Sloveniji je na trgu v obliki kapsul ali kapljic.

UPORABA PROBIOTIKA SKRAJŠA ČAS TRAJANJA AKUTNE INFEKCIJSKE DRISKE

Avtorji metaanalize Cochrane iz novembra 2010 (65 raziskav, 56 na otrocih) so dokazali da uporaba probiotikov ob akutni driski zaradi okužbe skrajša čas trajanja težav v povprečju za 25 ur ter za 59 % zmanjša tveganje, da bo driska trajala več kot štiri dni. Drugi

dan jemanja probiotika je bilo v skupini s probiotikom eno odvajanje manj v primerjavi s kontrolno skupino brez probiotika. Med raziskavami je bilo precej razlik. Vsem pa je skupen pozitiven rezultat skrajšanja trajanja driske za 15–33 ur ob jemanju probiotika, ne glede na povzročitelja okužbe, razvitost države, vrsto in število sevov probiotika, količino probiotika ter jakost driske *(11)*.

DIVERTIKULITIS

Probiotiki iz rodu *Lactobacillus* zelo verjetno zmanjšajo pogostost prvega napada divertikulitisa in preprečujejo ponovne po doseženi remisiji pri zdravljenju z antibiotiki. Probiotike lahko svetujemo bolnikom z blagim potekom divertikulitisa in tistim v remisiji *(2)*.

SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVESA

V večini raziskav so imeli pri uporabi probiotikov bolniki manj težav z vetrovi in napihnjenostjo, pri uporabi določenih sevov pa tudi manj bolečin v trebuhu ter splošno olajšanje težav. Določeni sevi naj bi pomagali tudi pri funkcionalni bolečini v trebuhu *(2)*.

LAKTOZNA MALABSORBCIJA

Streptococcus thermophiles in *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* z zadostnim številom živih bakterij izboljšata prebavo laktoze ter zmanjšata simptome laktozne intolerance, kar je bilo potrjeno v več nadzorovanih raziskavah pri posameznikih, ki so uživali jogurt z živimi kulturami *(2)*.

Raziskave tudi kažejo, da črevesna mikrobiota vpliva na področja izven prebavil. Zaradi dobrobiti probiotikov v perinatalem obdobju pri preprečevanju alergijskih bolezni Svetovna alergološka organizacija (The World Allergy Organization, WAO) priporoča uživanje probiotikov med nosečnostjo, dojenjem in odstavljanjem od dojenja pri družinah z visoko stopnjo alergijskih bolezni *(2)*. Raziskave učinkov probiotikov potekajo tudi pri metabolnem sindromu, prekomerni telesni masi, sladkorni bolezni tipa 2, dislipidemiji in nealkoholnem steatohepatitisu.

ZAKLJUČEK

Probiotiki (*L. rhamnosus GG, S. boulardii*) so dokazano učinkoviti pri preprečevanju APD, še posebej okužbe s *C. difficile*, in jih je smiselno svetovati pri bolj ogroženih bolnikih. Prav tako skrajšajo akutno drisko zaradi okužbe in so lahko svetovani za preprečevanje potovalne driske. Poteka še mnogo raziskav in metaanaliz, ki bodo pokazale njihovo morebitno vlogo tudi pri drugih boleznih.

LITERATURA

1. Doron SI, Hibberd PL, Gorbach SL. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2008; 42 Suppl 2: 58–63.
2. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotic and prebiotics [internet]. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation; c2017 [citirano 2019 Feb 1]. Dosegljivo na: http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf
3. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (12): CD004827.
4. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. Future Microbiol. 2008; 3 (5): 563–78.
5. Orel R. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics: comprehensive textbook for health professionals. Ljubljana: Institute for Probiotics and Functional Foods; 2014. p. 146–61.
6. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD006095.
7. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht v/Florence consensus report. Gut. 2017; 66 (1): 6–30.
8. Agamennone V, Krul CAM1, Rijkers G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea. BMC Gastroenterol. 2018; 18 (1): 103.
9. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for probiotics use – 2015 update, proceedings and consensus opinion. J Clin Gastroenterol. 2015; 49 Suppl 1: 69–73.
10. Snydman DR. The safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2008; 46 Suppl 2: 104–11.
11. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (11): CD003048.

Aleš Blinc[1]

Ateroskleroza – več vzrokov, ena bolezen

Atherosclerosis – Multiple Causes, One Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ateroskleroza, patogeneza, zapleti, preprečevanje, adherenca

Ateroskleroza je vseprisotna, počasi napredujoča vnetna bolezen arterijske stene. Povzroči lahko akutne zaplete, kot so akutni koronarni sindrom, ishemična možganska kap, kritična ishemija udov in srčna smrt, ter kronične zaplete, kot je srčno popuščanje pri napredovali ishemični bolezni srca. V patogenezo ateroskleroze so vpleteni številni vzročni dejavniki oz. dejavniki tveganja, ki se po svojem pomenu v različnih arterijskih povirjih nekoliko razlikujejo, vendar je podobnosti več kot razlik. Pri preprečevanju zapletov ateroskleroze je ključno dobro obvladovanje vseh reverzibilnih dejavnikov tveganja. Poleg zdravega življenjskega sloga in pravilne izbire zaščitnih zdravil je v primarni in sekundarni preventivi zelo pomembno tudi dobro upoštevanje navodil pri zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: atherosclerosis, pathogenesis, complications, prevention, adherence

Atherosclerosis is a ubiquitous, slowly progressive inflammatory disease of the arterial wall. It may lead to acute complications such as acute coronary syndromes, ischemic stroke, critical limb ischemia and vascular death, as well as to chronic disability, including heart failure in advanced ischemic heart disease. Several causative factors and risk factors are involved in the pathogenesis of atherosclerosis, and although the importance of individual factors differs among arterial beds, there are more similarities than discrepancies. In preventing complications of atherosclerosis, it is crucial to bring all reversible risk factors under control. The key elements of primary and secondary prevention are adopting a healthy lifestyle, choosing the right protective medication and assuring good adherence to the treatment regimen.

[1] Prof. dr. Aleš Blinc, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; ales.blinc@mf.uni-lj.si

UVOD

Ateroskleroza je počasi napredujoča vnetna bolezen velikih in srednje velikih arterij, za katero ne poznamo enega samega vzroka, pač pa številne dejavnike tveganja *(1)*. Več desetletij praviloma poteka brez simptomov, ob natrganju napredovale aterosklerotične lehe in nacepljenem krvnem strdku pa pride do ishemije organa, ki ga prehranjuje prizadeta arterija *(1, 2)*. Čeprav imajo posamezni dejavniki tveganja na koronarno bolezen, možganskožilno bolezen in periferno arterijsko bolezen spodnjih udov različno velik vpliv, pa je v patogenezi več podobnosti kot razlik, zato lahko na aterosklerozo gledamo kot na eno bolezen z več vzroki *(3)*.

PATOGENEZA ATEROSKLEROZE

Ateroskleroza se pospešeno razvija v arterijah z oslabljenim delovanjem endotelija. Endotelijske celice, ki so izpostavljene povišani koncentraciji holesterola v lipoproteinu majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL), povišanemu arterijskem krvnem tlaku in prostim radikalom, se aktivirajo in na svoji površini izražajo adhezijske in privlačne molekule, zaradi katerih v arterijsko steno vstopajo limfociti in monociti. Tudi LDL se pospešeno kopičijo pod arterijsko intimo. Monociti se preobrazijo v makrofage, na katere se preko specifičnih receptorjev vežejo minimalno oksidirani LDL, ki dodatno spodbujajo makrofage, da izločajo vnetne citokine in rastne dejavnike *(1, 2)*. Nastane pozitivna povratna zanka, ki prispeva h kopičenju vnetnih celic in spremenjenih LDL v aterosklerotični lehi ter k razraščanju gladkomišičnih celic.

Makrofagi, ki fagocitirajo LDL, se preobrazijo v penaste celice. V napredovali aterosklerotični lehi se poveča izločanje trombogenega tkivnega dejavnika in matriksnih metaloproteinaz, ki slabijo vezivni pokrov lehe *(1, 2)*. Ko pride do natrganja vezivnega pokrova, se sestavine krvi srečajo z razgaljenim kolagenom in tkivnim dejavnikom v notranjosti lehe, zato nastajajo arterijski krvni strdki, ki povzročajo zožitev ali zapiro prizadete arterije *(1–4)*.

Akutni koronarni sindrom lahko glede na trenutno znanje nastane zaradi natrganja lehe ob sistemskem vnetnem odzivu ter natrganja lehe zaradi lokalnih dejavnikov, površinske erozije aterosklerotične lehe, pri kateri sodelujejo nevtrofilci, ali pa zaradi žilnega krča arterije ob nepoškodovani lehi *(4)*.

VPLIV DEDNOSTI IN OKOLJA NA RAZVOJ ATEROSKLEROZE

Za razvoj ateroskleroze so pomembni tako genetski dejavniki kot tudi dejavniki okolja *(5, 6)*. Globalna raziskava dejavnikov tveganja za akutni miokardni infarkt, imenovana Interheart, je pred 15 leti pokazala, da je kar 90 % tveganja za srčni infarkt odvisnega od dejavnikov, na katere lahko vsaj deloma vplivamo. Ti dejavniki so povišana raven maščob v krvi, povišan arterijski krvni tlak, kajenje, sladkorna bolezen, trebušna debelost, neugodni psihosocialni dejavniki, nezadostno uživanje sadja in zelenjave ter pomanjkanje redne telesne dejavnosti *(7)*. Čeprav življenjski slog pomembno vpliva na zgoraj navedene dejavnike, pa na nekatere od njih vplivajo tudi geni, kar je zlasti očitno pri motnjah presnove maščob, najbolj pri družinski hiperholesterolemiji *(8)*.

Družinska hiperholesterolemija je bolezen, pri kateri se zaradi mutacij, ki oslabijo ali onemogočijo privzem LDL v jetra, močno poviša raven holesterola LDL v krvi, posledično pa je pospešena tudi ateroskleroza *(8)*. Najpogosteje gre pri mutacijah za motnjo receptorja za LDL, redkeje za motnjo vezavnega mesta na LDL – apolipoproteina B, najredkeje pa za povečano delovanje gena za proprotein konvertazo subtilizin/keksin tipa 9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9), ki zmanjša število delujočih receptorjev za LDL v jetrih *(9–11)*.

Razširjenost homozigotne družinske hiperholesterolemije znaša od 1/150.000 do

1/1.000.000 ljudi, heterozigotna družinska hiperholesterolemija pa prizadene 1/200 do 1/500 oseb *(11)*. Nezdravljene osebe s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo običajno umrejo že v mladosti ali zgodnji odrasli dobi zaradi srčno-žilnih zapletov, najpogosteje zaradi srčnega infarkta. Osebe s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo pa imajo v odrasli dobi do 100-krat večje tveganje za srčno-žilne zaplete kot njihovi vrstniki v splošni populaciji *(12)*.

Velike populacijske raziskave so odkrile še številne druge gene oz. genske lokuse, ki so povezani z večjo pojavnostjo ateroskleroze, vendar imajo le-ti skromne učinke na klinično izraženo aterosklerotično bolezen, kar omejuje njihovo napovedno vrednost *(8)*. Med pomembnejšimi je različica nekodirajočega medgenskega dela kromosoma 9p21, ki pojasnjuje do 21 % tveganja za srčni infarkt *(13)*.

Nekatere različice genov pa pred aterosklerozo ščitijo. Mutacije, zaradi katerih ne deluje gen za PCSK9, povzročijo vseživljenjsko zmanjšanje ravni LDL v krvi in ščitijo pred aterosklerotično koronarno boleznijo. Zaradi mutacije, ki povzroči povprečno znižanje ravni LDL za 15 %, se pojavnost koronarne bolezni zmanjša za 47 %, zaradi mutacije, ki zniža raven LDL za 28 %, pa se pojavnost koronarne bolezni zmanjša kar za 88 % *(14)*.

Ker so zmanjšanja tveganja za srčno-žilne zaplete pri vseživljenjskem zaščitnem učinku koristnih mutacij precej večja kot pri nekajletnem zdravljenju s statini, je postalo jasno, da je ključnega pomena za nastanek srčno-žilnih zapletov celokupna izpostavljenost LDL in da obstaja nekakšna mejna vrednost ali prag izpostavljenosti, pri katerem se srčno-žilna bolezen izrazi. Prag za koronarno bolezen je pri homozigotih za družinsko hiperholesterolemijo dosežen že v otroštvu ali v zgodnji mladosti, pri heterozigotih v srednjih letih, pri nosilcih koristnih mutacij z nedelujočim genom za PCSK9 pa precej pozneje kot v splošni populaciji *(15)*. Tudi v genu za apolipoprotein A1 so opisali zaščitno mutacijo, imenovano Apo A1 Milano, ki pospešuje povratni prenos holesterola iz krvi v jetra, ščiti pred aterosklerozo in je povezana z daljšo življenjsko dobo *(16)*.

SINERGISTIČNI UČINEK POVIŠANEGA ARTERIJSKEGA KRVNEGA TLAKA IN DISLIPIDEMIJE

Dejavniki tveganja za aterosklerozo ne delujejo neodvisno drug od drugega, temveč se med seboj ojačujejo. Dober primer sta dejavnika povišan arterijski krvni tlak in hiperholesterolemija, ki sta sestavni del presnovnega sindroma in ju v kombinaciji nekateri imenujejo kar »lipitenzija« *(17)*. Renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ki je ključen pri povišanem krvnem tlaku, pospešuje aterosklerozo, saj angiotenzin preko delovanja na angiotenzinski receptor tipa 1 (angl. *angiotensin II receptor type 1*, AT1) pospešuje privzem maščob v celice, krčenje žil in nastajanje prostih radikalov. Po drugi strani hiperlipidemija slabi delovanje endotelija, kar vodi v krčenje žil, povišan krvni tlak in aterosklerozo *(1)*. Populacijske raziskave kažejo na povezavo med povišanim krvnim tlakom in dislipidemijo *(17)*. V slovenski raziskavi preprečevanja ishemičnih dogodkov pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo (PID PAB) je imelo arterijsko hipertenzijo 78 % bolnikov s periferno arterijsko boleznijo, hiperholesterolemijo 83 %, kombinacijo hipertenzije in dislipidemije pa 68 % bolnikov *(18)*.

Analiza rezultatov raziskave o medsebojnih vplivih več dejavnikov tveganja koronarne bolezni (angl. *multiple risk factor intervention trial*, MRFIT) in podatkov Framinghamske raziskave kažejo, da ima kombinacija zmerno izražene hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije večji učinek na pojavljanje koronarne bolezni, kot bi ga pričakovali ob vsoti posameznih dejavnikov, torej gre za sinergistični učinek *(19)*.

ZAŠČITNI VPLIV ZDRAVEGA ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Medsebojni vpliv življenjskega sloga in 88 genskih odsekov, ki vplivajo na aterosklerozo, so proučili pri 55.685 preiskovancih. Elemente zdravega življenjskega sloga so opredelili kot odsotnost kajenja, odsotnost debelosti, redno gibanje in uživanje zdrave prehrane. Petina preiskovancev z največ slabimi geni je imela za 91 % večje tveganje za srčno-žilne zaplete kot petina z najmanj slabimi geni. Kljub temu je tudi med preiskovanci z največjim genskim tveganjem že prisotnost treh od štirih dejavnikov zdravega življenjskega sloga tveganje za srčno-žilne zaplete zmanjšala za 46 % v primerjavi z manj zdravim življenjskim slogom *(20)*.

Učinek zdravega življenjskega sloga, opredeljenega kot redno gibanje, nekajenje, vzdrževanje zdrave telesne mase in uživanje zdrave prehrane, so v večetnični raziskavi ateroskleroze proučili na 6.229 preiskovancih. Zdrav življenjski slog je bil povezan z manjšim kalcijevim bremenom koronarnih arterij. Preiskovanci, ki so izpolnjevali vse štiri kriterije zdravega življenjskega sloga, so imeli v sedmih letih opazovanja za 80 % manjšo umrljivost od preiskovancev, ki niso izpolnjevali niti enega elementa zdravega življenjskega sloga *(21)*.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so imeli urejenih pet dejavnikov tveganja za žilne zaplete (glikiran hemoglobin (HbA1c) < 7 %, urejen arterijski krvni tlak, odsotnost albuminurije, nekadilci, raven LDL < 2,5 mmol/l), se po preživetju niso razlikovali od zdravih preiskovancev *(22)*.

Učinek redne telesne dejavnosti je naslovila z raziskava v Kopenhagnu, v katero je bilo vključenih 1.878 rekreativnih tekačev in 15.711 netekačev, ki so jih spremljali 35 let. Tekači so živeli 6,2 let dlje od netekačev, tekačice pa za 5,6 let dlje od netekačic. Zanimivo je, da so podaljšanje življenjske dobe opazovali pri počasnih in srednje hitrih tekačih, ne pa pri hitrih tekačih *(23)*.

UČINKOVITOST ZDRAVIL ZA PREPREČEVANJE ATEROSKLEROZE IN NJENIH ZAPLETOV

Osebe z velikim in zelo velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete in bolniki s klinično izraženo aterosklerotično boleznijo morajo poleg zdravega življenjskega sloga prejeti tudi zaščitna zdravila. Do nedavnega smo poznali tri skupine zaščitnih zdravil: zdravila proti nastajanju krvnih strdkov, zaviralce nastajanja ali delovanja angiotenzina in statine *(5, 6)*.

Antiagregacijsko zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline glede na novejše raziskave nima več mesta v primarni preventivi, pri bolnikih z razvito aterosklerotično žilno boleznijo pa zmanjša pojavnost srčnega infarkta, možganske kapi ali srčno-žilne smrti za približno 25 % *(24–29)*.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze aterosklerozo in njene zaplete zavirajo močneje, kot bi pričakovali zgolj po njihovem učinku na krvni tlak. Ramipril in perindopril sta pri bolnikih z aterosklerotično žilno boleznijo zmanjšala tveganje za zaplete za približno 20–22 % *(30, 31)*. Med zaviralci angiotenzinskih receptorjev so dokazali, da je telmisartan enakovreden ramiprilu *(32)*.

Do nedavnega so bili statini edina skupina lipolitičnih zdravil z dokazano učinkovitostjo proti srčno-žilnim zapletom. Zmanjšanje ravni LDL za 1 mmol/l je zmanjšalo tveganje za srčno-žilne zaplete za približno 20 %. Nikakršnih dokazov ni, da bi zmanjšanje ravni LDL s statini povečalo pojavnost raka ali nesrčno-žilne umrljivosti *(33, 34)*.

Po izračunu Walda, Lawa in sodelavcev bi vse tri zgoraj opisane farmakološke intervencije zmanjšale pojavnost zapletov za približno 50 % *(35)*. To so v praksi potrdile opazovalne raziskave bolnikov s periferno arterijsko boleznijo nog, ki so jih zdravili po smernicah o preprečevanju srčno-žilnih zapletov, v primerjavi z običajnim zdravljenjem ali v primerjavi s historičnimi kontrolami *(18, 36, 37)*.

V zadnjih letih so se pojavili dokazi o učinkovitosti novih skupin zdravil v preprečevanju zapletov ateroskleroze. Gre za intenzivno zniževanje ravni LDL z zaviralci PCSK9, za zaviranje vnetja s kanakinumabom (monoklonskim protitelesom proti interlevkinu-1β), za kombinirano protitrombotično zdravljenje z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline in rivaroksabana, pri bolnikih s sladkorno boleznijo pa pred srčno-žilnimi zapleti, zlasti srčnim popuščanjem, ščitijo zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) *(38–42)*.

UPOŠTEVANJE NAVODIL PRI ZDRAVLJENJU

Jasno je, da za preprečevanje srčno-žilnih zapletov ni dovolj, da bolnikom zdravila predpišemo, temveč jih morajo tudi redno jemati. Pri tem je pomembno, da čim bolj zmanjšamo število tablet, ki jih morajo bolniki vsak dan zaužiti. To dosežemo z združevanjem več učinkovin v eno tableto, kar izboljšuje upoštevanje navodil jemanja zdravil. Učinki na zmanjševanje velikih srčno-žilnih zapletov so zaradi razmeroma majhnega števila preiskovancev v randomiziranih raziskavah fiksnih kombinacij zdravil v primerjavi s posamičnimi učinkovinami sicer še nejasni *(43)*.

ZAKLJUČEK

Za preprečevanje zapletov ateroskleroze je ključno dobro obvladovanje vseh reverzibilnih dejavnikov tveganja. Poleg zdravega življenjskega sloga in pravilne izbire zaščitnih zdravil je v primarni in sekundarni preventivi zelo pomembno tudi dobro upoštevanje navodil zdravljenja.

LITERATURA

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340 (2): 115–26.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001; 104 (3): 365–72.
3. Wilson PWF. Overview of established risk factors for cardiovascular disease [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2019 [citirano 2019 Feb 10]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease
4. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. Circulation. 2017; 136 (12): 1155–66.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37 (29): 2315–81.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37 (39): 2999–3058.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 364 (9438): 937–52.
8. Lusis AL. Genetics of atherosclerosis. Trends Genet. 2012; 28 (6): 267–75.
9. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (11): 1250–7.
10. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease; II. genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest. 1973; 52 (7): 1544–68.
11. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol. 2004; 160 (5): 407–20.
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J. 2013; 34 (45): 3478–90.
13. Leeper NJ, Kullo IN, Cooke JP. Genetics of peripheral artery disease. Circulation. 2012; 125 (25): 3220–8.
14. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006; 354 (12): 1264–72.
15. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009; 50 Suppl: S172–7.
16. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, et al. A-I Milano apoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. J Clin Invest. 1980; 66 (5): 892–900.
17. Dalal JJ, Padmanabhan TNC, Jain P, et al. Lipitension: interplay between dyslipidemia and hypertension. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16 (2): 240–5.
18. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, et al. Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. Int Angiol. 2017; 36 (3): 216–27.
19. Liao D, Mo J, Duan Y, et al. The joint effect of hypertension and elevated LDL-cholesterol on CHD is beyond additive. Eur Heart J. 2004; 25 Suppl: S235.
20. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. N Engl J Med. 2016; 375 (24): 2349–58.
21. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-risk lifestyle, coronary calcium, cardiovascular events, and mortality: results from MESA. Am J Epidemiol. 2013; 178 (1): 12–21.
22. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018; 379 (7): 633–44.
23. Schnohr P, Jacob L. Marott JL, et al. Longevity in male and female joggers: the Copenhagen city heart study. Am J Epidemiol. 2013; 177 (7): 683–9.
24. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018; 379 (16): 1529–39.
25. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392 (1052): 1036–46.

26. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018; 379 (16): 1509–18.
27. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018; 379 (16): 1519–28.
28. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018; 379 (16): 1499–1508.
29. Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324 (7330): 71–86.
30. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000; 342 (3): 145–53.
31. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). Lancet. 2003; 362 (9386): 782–8.
32. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358 (15): 1547–59.
33. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008; 371 (9607): 117–25.
34. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380 (9841): 581–90.
35. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003; 326 (7404): 1419–24.
36. Hussain MA, Al-Omran M, Mamdani M, et al. Efficacy of a guideline-recommended risk-reduction program to improve cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral arterial disease. JAMA Surg. 2016; 151 (8): 742–50.
37. Höbaus C, Carsten C, Herz T, et al. Center-based patient care enhances survival of elderly patients suffering from peripheral arterial disease. Ann Med. 2017; 49 (4): 291–8.
38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376 (18): 1713–22.
39. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018; 379 (22): 2097–107.
40. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017; 377 (12): 1119–31.
41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 377 (14): 1319–30.
42. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, et al. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. Heart Fail Rev. 2018; 23 (3): 419–37.
43. Bahiru E, De Cates AN, Farr MRB, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 3: CD009868.

Draženka Pongrac Barlovič[1]

Zakaj so arterije sladkornega bolnika starejše in zakaj je to pomembno?

Why Are the Arteries of a Diabetes Patient Older and Why Is That Important?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno-žilna ogroženost, sladkorna bolezen, žilna stena, dislipidemija, hiperglikemija

Bolniki s sladkorno boleznijo imajo povečano tveganje za srčno-žilne dogodke in srčno-žilno smrt. Sladkorno bolezen zaznamuje proces pospešene ateroskleroze, katere glavni posrednik je hiperglikemija s pridruženimi presnovnimi in hemodinamskimi spremembami, predvsem v sistemu renin-angiotenzin-aldosteron. Zaradi tega je v populaciji sladkornih bolnikov še posebej pomembno sistematično odkrivanje srčno-žilne bolezni oz. njenih dejavnikov tveganja ter njihovo intenzivno zdravljenje. Za večino bolnikov velja, da je ciljna glikemična urejenost dosežena z glikiranim hemoglobinom pod 7 %, s krvnim tlakom pod 130/80 mmHg ter z vrednostjo holesterola z nizko gostoto lipoproteinov pod 2,5 oz. 1,8 mmol/l. Izven tega so nekatere raziskave za določena zdravila za zdravljenje hiperglikemije iz skupine zaviralcev natrij-glukoznega kotransporterja 2 in agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 pokazale, da imajo dodatni ugodni učinek na srčno-žilne dogodke, zato se jih ob že prisotni srčno-žilni bolezni priporoča zgodaj v algoritmih zdravljenja, takoj za metforminom. Glavni izziv multifaktorskega zdravljenja bolezni žilne stene pri bolnikih s sladkorno boleznijo ostaja zaupanje zdravnikov v smernice obravnave ter spodbujanje bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: cardiovascular risk, diabetes mellitus, vasculature, dyslipidaemia, hyperglycaemia

Patients with diabetes mellitus are at an increased risk for cardiovascular disease and cardiovascular death. Accelerated atherosclerosis is the hallmark of diabetic cardiovascular disease. Its main driver is hyperglycaemia with accompanying metabolic and haemodynamic changes, particularly in the renin-angiotensin-aldosterone system. In the diabetes mellitus patient population, the systematic screening of cardiovascular disease and its risk factors as well as their intensive treatment are of utmost importance. For most patients, target glycaemic control is achieved with glycated haemoglobin of less than 7%, blood pressure below 130/80 mmHg and low-density lipoprotein cholesterol concentration below 2.5 (or 1.8) mmol/l. Additionally, some randomised controlled trials with certain agents from the class of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like

[1] Doc. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; drazenka.pongrac@kclj.si

peptide-1 receptor agonists have demonstrated additional cardiovascular benefit, independent of blood glucose control. Those agents should be used for hyperglycaemia treatment in patients with established cardiovascular disease early in the treatment algorithm, immediately after metformin. The main challenges of multifactorial treatment for cardiovascular health in diabetes are still the practitioners' trust in relevant international and national guidelines as well as fostering patient adherence to recommended treatment regimens.

UVOD

Bolniki s sladkorno boleznijo imajo povečano tveganje za srčno-žilne dogodke in srčno-žilno smrt. V veliki meri gre za proces pospešene ateroskleroze, katere glavna vzpodbujevalca sta hiperglikemija in odpornost na inzulin. Že mejno zvišana koncentracija glukoze, ki še ne dosega diagnostičnega praga za sladkorno bolezen, je povezana s povečanim tveganjem za aterosklerozo *(1)*. V primeru sladkorne bolezni gre za patološko presnovno okolje, ki ga zaznamujejo kronično vnetje, večja težnja po strjevanju krvi, motena fibrinoliza in spremembe nastajanja novih krvnih žil, vse to pa pripomore k spremenjenim reološkim lastnostim, arterijski strukturi in endotelijski homeostazi *(2)*.

V prispevku je predstavljeno kompleksno razmerje med hiperglikemijo in procesom ateroskleroze pri sladkorni bolezni ter načini preprečevanja ateroskleroze in srčno-žilnih dogodkov.

ZNAČILNOSTI ATEROSKLEROTIČNEGA PROCESA PRI SLADKORNI BOLEZNI

Številne raziskave so potrdile škodljiv vpliv zvišane koncentracije glukoze na celice arterijske stene, tj. na endotelijske celice, gladkomišične celice in makrofage. Endotelijske celice nimajo sposobnosti uravnavanja vstopa glukoze v celico, zato zvišana koncentracija glukoze v krvi avtomatično privede do povečanega vstopa glukoze v celico. Ob zvišani znotrajcelični koncentraciji glukoze postane običajna presnovna pot glikolize prezasedena, zato se glukoza presnavlja preko drugih poti. Te so *(3)*:

- poliolna pot,
- heksozaminska pot,
- aktivacija beljakovinske kinaze C ter
- tvorba napredovalih produktov glikacije (angl. *advanced glycation end products*, AGEs).

Vse te poti s povečano tvorbo kisikovih prostih radikalov, ki povzročajo poškodbo celic, vnetje in povečano težnjo po strjevanju krvi, povečajo oksidativni stres v celici. Poškodba endotelijskih celic zmanjša vazodilatatorne lastnosti endotelija, zveča sproščanje provnetnih kemokinov in spodbuja vstop krožečih monocitov v arterijsko intimo. V arterijski intimi se monociti s prevzemom lipidov pretvorijo v penaste makrofage, ki oblikujejo maščobno brazdo in predstavljajo jedro aterosklerotičnega plaka *(4)*.

Med presnovne spremembe pri sladkorni bolezni prištevamo tudi tipične spremembe v sestavi lipidov. Govorimo o »aterogeni triadi«, za katero je značilna *(5)*:

- blago zvišana koncentracija holesterola v obliki lipoproteinov nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL), pri čemer med LDL delci prevladujejo majhni, gosti LDL,
- zelo zvišana koncentracija trigliceridov in
- nizka koncentracija holesterola z visoko gostoto lipoproteinov (angl. *high-density lipoprotein*, HDL).

Serumske trigliceride zvišata tako sama hiperglikemija kot odpornost tkiv na inzulin.

V teh stanjih se poveča priliv glukoze in prostih maščobnih kislin v jetra, kar poveča tvorbo in sproščanje delcev z zelo nizko gostoto lipoproteinov (angl. *very-low-density lipoprotein*, VLDL), ki so bogati s trigliceridi, v kri. Pridruži se še prekomerna tvorba hilomikronov ter zmanjšana razgradnja trigliceridov ob znižani aktivaciji lipaz, kar dodatno prispeva k diabetični dislipidemiji in pospeševanju procesa ateroskleroze *(5)*.

Poleg negativnih učinkov hiperglikemije sladkorno bolezen zaznamujejo neugodni hemodinamski dejavniki, predvsem povečana aktivacija renin-angiotenzin--aldosteronskega sistema (RAAS) in endotelina-1 *(6)*. Natančni mehanizem aktivacije RAAS pri sladkorni bolezni še ni pojasnjen.

Hiperglikemija naj bi preko natrij-glukoznega prenašalca v proksimalnem ledvičnem tubulu povečala reabsorpcijo natrija, ki preko makule denze aktivira tubuloglomerulno povratno zanko in posledično znotrajledvični RAAS. Novejše teorije vpletajo kopičenje sukcinata v ledvičnem intersticiju ob hiperglikemiji, ki preko z beljakovino G sklopljenega receptorja (angl. *G-protein coupled receptor*, GPCR) sproži izločanje renina iz jukstaglomerulnih celic in aktivacijo RAAS *(7)*.

Pomembno je izpostaviti tudi negativni učinek kajenja na žilno zdravje ob prisotni sladkorni bolezni. Znano je, da so negativni učinki kajenja pri bolnikih s sladkorno boleznijo večji *(8)*. Kajenje pa ne pospešuje le ateroskleroze; populacijske raziskave so pokazale, da je povezano tudi z večjo pojavnostjo sladkorne bolezni tipa 2 *(9)*.

OCENA SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI BOLNIKOV S SLADKORNO BOLEZNIJO

Zaradi zgoraj navedenih posebnosti, povezanih s sladkorno boleznijo, je ocena srčno--žilne ogroženosti pri osebah s sladkorno boleznijo drugačna kot pri ostali populaciji. Za bolnike s sladkorno boleznijo ne veljajo trenutno splošno uporabljane lestvice točkovanja srčno-žilne ogroženosti, tj. evropska SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) in ameriška Framinghamska lestvica, temveč se bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 delijo le na visoko ali zelo visoko ogrožene. Visoko ogroženi so sladkorni bolniki brez znane srčno-žilne bolezni ali pridruženih dejavnikov tveganja (npr. kajenje, albuminurija, krvni tlak nad 140/90 mmHg). Vsi ostali sladkorni bolniki sodijo v skupino z zelo visoko ogroženostjo. Zmerno ogroženi so le bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, mlajši od 40 let, ki so brez srčno-žilnih bolezni ali dejavnikov tveganja zanje *(10)*.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje hiperglikemije

Intenzivno zdravljenje hiperglikemije ima dolgoročni vpliv na zmanjšanje pojava srčno-žilnih dogodkov, a so ugodni učinki praviloma vidni šele po več kot petih letih zdravljenja *(11)*. Izkazalo se je tudi, da za žile velja »presnovni spomin«. To pomeni, da si žila obdobje intenzivnega zdravljenja hiperglikemije »zapomni« na tak način, da so ugodni učinki tega zdravljenja vidni tudi po mnogih letih, čeprav se je kasneje glikemična urejenost morda poslabšala *(12)*. Za večino bolnikov s sladkorno boleznijo je ciljni označevalec dolgoročne izpostavljenosti hiperglikemiji nivo glikiranega hemoglobina (HbA1c) v krvi pod 7,0 %.

Intenzivno zdravljenje hiperglikemije je še posebej pomembno pri bolnikih z novoodkrito sladkorno boleznijo ter pri mladih bolnikih, ki naj bi imeli od intenzivnega zdravljenja hiperglikemije največ koristi zaradi dolge pričakovane življenjske dobe. Zato je pri teh bolnikih ciljni HbA1c nižji, in sicer pod 6,5 % *(12)*.

Kljub temu da intenzivno zdravljenje hiperglikemije privede do manj srčno--žilnih dogodkov, randomizirane raziskave niso uspele dokazati, da to zdravljenje tudi zmanjša umrljivost bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Zato so strokovno javnost zelo presenetile ugotovitve raziskav z zdravili

za zdravljenje hiperglikemije iz skupine zaviralcev natrij-glukoznega kotransporterja 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) in agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) *(13, 14)*.

Nekaterim zdravilom iz omenjenih skupin je pri bolnikih s hiperglikemijo in zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo oz. pri bolnikih s hiperglikemijo in že znano srčno-žilno boleznijo uspelo zmanjšati tudi srčno-žilno umrljivost, ob primerljivem in intenzivnem multifaktorskem zdravljenju vseh drugih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke. Ob tem sta imeli obe skupini zdravil dodatni ugodni učinek na zmanjšanje albuminurije *(13, 14)*.

Zdravljenje z zaviralci SGLT2 je v primerjavi z ostalimi antihiperglikemiki tudi zmanjšalo število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja *(13)*. Zaradi vsega navedenega sta pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo ti dve skupini antihiperglikemikov prva izbira zdravljenja hiperglikemije, takoj za metforminom.

Zdravljenje arterijske hipertenzije

Pri zdravljenju arterijske hipertenzije imajo pri bolnikih s sladkorno boleznijo prednost zdravila, ki prekinejo aktivacijo RAAS. Le-ta so se izkazala za posebej učinkovita pri preprečevanju pojava in napredovanja diabetične nefropatije ter srčno-žilnih zapletov *(6)*.

V zadnjem letu so nove evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije zastavile nižje ciljne vrednosti krvnega tlaka. Za večino bolnikov s sladkorno boleznijo tako velja, da je ciljna vrednost krvnega tlaka, izmerjenega v zdravstveni ustanovi, pod 130/80 mmHg; za tiste nad 80 let oz. tiste s kronično ledvično boleznijo pa pod 140/90 mmHg, če znižanje krvnega tlaka do priporočenih ciljnih vrednosti prenašajo brez stranskih učinkov, posebej vrtoglavice *(15)*.

Nove smernice posebej poudarjajo, da je za večino bolnikov z arterijsko hipertenzijo najustreznejši pričetek zdravljenja s kombinacijo vsaj dveh antihipertenzivov v eni tableti. To je še posebej na mestu pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki za ureditev arterijskega krvnega tlaka praviloma potrebujejo več kot dve antihipertenzivni zdravili *(16)*.

Zdravljenje hiperlipidemije

Primarni cilj zdravljenja hiperlipidemije je zmanjšanje srčno-žilnega tveganja in ne urejanje laboratorijskih kazalcev. Znižanje ravni LDL je povezano z zmanjšanjem srčno-žilne ogroženosti, zdravilo izbora je statin. Pomembno je poudariti, da se tudi bolnikom z mešano dislipidemijo, pri kateri izstopata zvišana raven trigliceridov in znižana raven HDL, kot primarno antilipemično zdravilo svetuje statin, ki ima številne dokaze o uspešnosti preprečevanja srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Njegovi ugodni učinki so bili bolj povezani s stopnjo srčno-žilne ogroženosti kot s samo ravnijo LDL pred intervencijo, in so prisotni tudi pri nizki izhodni vrednosti LDL.

Čeprav so fibrati učinkovito znižali trigliceride pri bolnikih s sladkorno boleznijo, nobena od dveh randomiziranih raziskav ni uspela dokazati njihove učinkovitosti za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov. So pa nekatere metaanalize nakazale njihovo učinkovitost, zato smernice dopuščajo njihovo uporabo kot dodatek k statinu, predvsem ob vztrajno visokih vrednostih trigliceridov ter hkrati nizki koncentraciji HDL *(17)*.

Z ezetimibom in zaviralci PCSK9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) ni raziskav, ki bi bile posebej posvečene bolnikom s sladkorno boleznijo, je pa imel precejšnji delež bolnikov, vključenih v raziskave, sladkorno bolezen. Ker so bili rezultati v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo primerljivi s celotno skupino bolnikov, vključenih v raziskavo, se uporaba teh zdra-

vil priporoča v primerih, ko s statini visoke jakosti v visokem odmerku ne dosežemo ciljne vrednosti LDL ali vsaj znižanja izhodiščne vrednosti LDL za polovico *(18)*. Ciljna vrednost LDL za bolnike z visoko srčno-žilno ogroženostjo je pod 2,5 mmol/l, za bolnike z zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo pa pod 1,8 mmol/l *(17)*.

Protitrombocitno zdravljenje, prenehanje kajenja

Vsem bolnikom, ki kadijo, se svetuje opustitev kajenja. Prav tako se vsem, ki imajo potrjeno aterosklerotično simptomatično ali asimptomatično srčno-žilno bolezen, predlaga protitrombocitno zdravljenje. Protitrombocitnega zdravljenja se v primarni preventivi praviloma ne priporoča, saj učinkovitost preprečevanja srčno-žilnih dogodkov praviloma ne pretehta neželenih učinkov *(17)*.

Zaviranje vnetja

V zadnjem letu se je v veliki raziskavi CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) raziskovalo vpliv protivnetnih učinkov zdravila canakinumab (zaviralec interlevkina 1β) na trombozo. Raziskava je potrdila koncept, da z zaviranjem vnetja zavremo aterosklerotični proces in zmanjšamo pojav srčno-žilnih dogodkov *(19)*. V to raziskavo so med bolniki po akutnem infarktu srčne mišice, ki so skoraj štiri leta vsake tri mesece prejemali canakinumab, bili vključeni tudi bolniki s sladkorno boleznijo. Zdravilo je pri bolnikih, kjer se je znižala koncentracija C-reaktivne beljakovine, pomembno znižalo srčno-žilne dogodke. Gre za raziskavo, ki je potrdila, da z zamejitvijo vnetja, ne glede na krvni tlak ali raven holesterola, uspemo zmanjšati pojav aterotrombotičnih dogodkov.

ZAKLJUČEK

Standardna oskrba srčno-žilne zaščite bolnikov s sladkorno boleznijo je izrazito multifaktorska. Žal še ni na voljo magične tablete, s katero bi lahko naslovili vse dejavnike tveganja za napredovanje ateroskleroze, zato je potrebno neumorno vseživljenjsko spodbujanje bolnikov k vztrajanju pri zdravljenju in dosledno sledenje doseganju ciljnih laboratorjiskih vrednosti. Tako so npr. danski raziskovalci pokazali, da so bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so jih v raziskavi skoraj osem let intenzivno multifaktorsko zdravili, po 21 letih spremljanja prihranili osem let življenja v primerjavi s tistimi, kjer pri multifaktorskem zdravljenju niso bili tako dosledni *(20)*. Iskanje poti motivacije posameznega bolnika za sodelovanje pri tem zdravljenju pa je pot, ki jo mora dan za dnem hoditi z bolnikom vsak zdravnik zase.

LITERATURA

1. Gurudevan S, Garg P, Malik S, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased severity of subclinical coronary artery disease compared to patients with diaabetes and normal fasting glucose: evaluation by coronary computed tomographic angiography. BMJ Open. 2016; 6 (8): e005148.
2. D'Souza A, Hussain M, Howarth FC, et al. Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart. Mol Cell Biochem. 2009; 331 (1–2): 89–116.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414 (6865): 813–20.
4. Chait A, Bornfeldt KE. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? J Lipid Res. 2009; 50 Suppl: S335–9.
5. Sugden M, Holness M. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: implications for atherogenesis and treatment. Clin Lipidol. 2011; 6 (4): 401–11.
6. Cooper ME. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. Am J Hypertens. 2004; 17 (11 Pt 2): 16S–20S.
7. Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes – new concepts. Nephrol Dial Transpl. 2008; 23 (10): 3047–9.
8. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. JAMA. 1998; 279 (2): 119–24.
9. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, et al. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes Care. 2005; 28 (10): 2501–7.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J. 2016; 37 (39): 2999–3058.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009; 373 (9677): 1765–72.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. New Engl J Med. 2008; 359 (15): 1577–89.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New Engl J Med. 2015; 373 (22): 2117–28.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New Engl J Med. 2016; 375 (4): 311–22.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021–104.
16. Pongrac Barlovič D, Brguljan Hitij J, Dolenc P, et al. Krvni tlak. In: Zaletel J, Ravnik Oblak M, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 [internet]. Ljubljana: Endodiab; c2016 [citirano 2019 Feb 2]. Dosegljivo na: http://endodiab.si/wp-content/uploads/sites/2/2015/12/12.-Krvni-tlak.pdf
17. Jug B, Pongrac Barlovič D. Dislipidemije in protitrombocitna zaščita. In: Zaletel J, Ravnik Oblak M, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 [internet]. Ljubljana: Endodiab; c2016 [citirano 2019 Feb 2]. Dosegljivo na: http://endodiab.si/wp-content/uploads/sites/2/2015/12/13.-Dislipidemije-in-protitrombocitna-za%C5%A1%C4%8Dita.pdf
18. Dullaart RPF. PCSK9 inhibition to reduce cardiovascular events. New Engl J Med. 2017; 376 (18): 1790–91.
19. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the IL-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS). Eur Heart J. 2018; 39 (38): 3499–507.
20. Gaede P, Ollegaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years of follow-up on the steno-2 randomized trial. Diabetologia. 2016; 59 (11): 2298–307.

Katarina Turk[1]

Kako stare so vaše žile?

How Old are Your Blood Vessels?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijski sistem, staranje, prezgodnje staranje, srčno-žilne bolezni, tabele žilne ogroženosti

Staranje je neizbežno za vse. Lahko pa vplivamo na hitrost staranja s poznavanjem dejavnikov tveganja, ki pospešujejo staranje. Danes oglašujejo številne proizvode, zdravila, dopolnila in diete z učinki proti staranju. Večinoma gre za lažno in neutemeljeno reklamo. Struktura in delovanje arterij se s staranjem spreminjata – okrnjeno deluje endotel, poveča se togost žilne stene, žila se razširi, stena zadebeli in postane dovzetna za razvoj ateroskleroze. Pri nekaterih posameznikih je ta proces pospešen, kar vodi v prezgodnji razvoj bolezni srca in žilja. Imamo nekaj možnosti za dokazovanje prezgodnjega staranja žil. Najpogosteje uporabljamo UZ vratnih žil, lahko določimo kalcijevo breme s CT, arterijsko togost ocenjujemo s hitrostjo pulznega vala in za ugotavljanje perifernih žilnih bolezni uporabljamo merjenje gleženjskega indeksa. Lahko si pomagamo tudi s tabelami žilne ogroženosti, ki bolniku nazorneje pokažejo tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni, in s tem dosežemo boljšo motivacijo za spremembo življenjskega sloga ter sodelovanje pri zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial system, aging, early vascular aging, cardiovascular diseases, vascular age scales

There is no proven way of delaying the human aging process, but it is possible to delay some of the many effects of aging with a healthy lifestyle. A great number of products, including diets, drugs and supplements are promoted to have anti-aging properties. Unfortunately, the hype is often undeserved. The structure and the function of the arterial system change with advancing age. Endothelial dysfunction, increased stiffness, an increase in arterial lumen size and intima-media thickness cause the arterial wall to become more prone to atherosclerosis. In more sensitive individuals, the vascular aging process seems to take a more rapid course, eventually resulting in premature cardiovascular diseases. We have some methods to detect early vascular aging. Carotid ultrasound is one commonly used modality, we can also use Coronary calcium score, Pulse wave velocity for arterial stiffness assessment or the Ankle Brachial index as a diagnostic tool for the peripheral arterial occlusive disease. Vascular age scales may be a very useful tool in the management of patient with risk factors and can help us achieve better patient cooperation in medical treatments and adopting a healthy lifestyle.

[1] Katarina Turk, dr. med., Zdravstveni dom Logatec, Notranjska cesta 2, 1370 Logatec; katarina.turk@zd-logatec.si

UVOD

Ateroskleroza je ena najpogostejših kroničnih nenalezljivih bolezni. Gre za kronično imunsko vnetno bolezen žilne stene, ki jo pospešujejo klasični dejavniki tveganja (DT), kot so dislipidemija, arterijska hipertenzija, kajenje, sladkorna bolezen, moški spol idr. *(1)*. Ob prisotnosti DT oksidativni stres povzroči endotelno disfunkcijo, v žilni steni se kopiči holesterol v lipoproteinih nizke gostote (angl. *low-density lipoproteins*, LDL), ob pomanjkanju dušikovega oksida pride do oksidacije LDL, vstopa vnetnih celic v žilno steno in nastanka ateroskerotične lehe, ki lahko postane nestabilna, poči, trombozira ter privede do zapore žile *(5)*.

»Človek je star toliko, kot so stare njegove žile,« je zapisal Thomas Sydenham že pred več kot 300 leti. Struktura in delovanje arterij se v življenju spreminjata, staranje pa povzroča spremembe, ki so popolnoma neodvisne od klasičnih DT in vodijo v povečano pojavnost srčno-žilnih bolezni (SŽB) *(3)*. Dejanska oz. biološka starost lahko ustreza koledarski starosti človeka, lahko pa je številka večja ali manjša. Določanje dejanske starosti s pomočjo določenih preiskav žilja ni zgolj radovednost, ampak lahko pripomore k izvajanju preventivnih in terapevtskih ukrepov, ki znižajo pojavnost SŽB *(6)*.

NORMALNO STARANJE ARTERIJ

S staranjem povezane spremembe so funkcionalne in morfološke. Med funkcionalne sodi okrnjeno delovanje endotela, ki ga zaznamo preko zmanjšane razpoložljivosti dušikovega oksida, poveča se togost žilne stene in s tem poviša hitrost pulznega vala ter pulznega tlaka, ker lahko vodi do poškodb kapilar v tarčnih organih. Morfološko pa se žilna svetlina razširi, zadebeli se intima na račun gladkomišičnih celic in kolagena, zmanjša se vsebnost elastina, poveča pa se vsebnost kalcija v arterijski steni *(3)*.

POSPEŠENO ALI PREZGODNJE STARANJE ARTERIJ

Vsem zgoraj naštetim spremembam se, pri določenih posameznikih lahko že zelo zgodaj, pridruži še kronično vnetje. Oksidativni stres sproži pospešeno krajšanje telomer in skupaj s številnimi drugimi molekulami aktivira vnetni proces. Vse skupaj vodi v prezgodnji pojav srčnega infarkta, možganske kapi, periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB), žilne demence in upada kognitivnih sposobnosti. Pri prezgodnjem staranju arterij (angl. *early vascular aging*, EVA) gre za hitro napredovanje starostnih sprememb na žilju in patološki aterosklerotični proces, posebno ob prisotnosti arterijske hipertenzije, dislipidemije in sladkorne bolezni. Bolniki, ki so bolj ogroženi za pojav EVA, so *(6)*:

- bolniki s pozitivno družinsko anamnezo prezgodnjega srčno-žilnega dogodka,
- bolniki s spalno apnejo,
- bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in
- bolniki s kroničnimi revmatskimi ter imunskimi boleznimi.

Ob (že omenjeni) arterijski hipertenziji, sladkorni bolezni in dislipidemiji pa so bolj ogroženi tudi kadilci ter ledvični bolniki *(6)*.

DIAGNOSTIKA POSPEŠENEGA STARANJA ARTERIJ

Na razpolago obstaja nekaj možnosti za odkrivanje posameznikov, pri katerih lahko pričakujemo pospešeno staranje arterij.

Ultrazvok vratnih žil

UZ vratnih žil je najbolj dostopna preiskava, ki z merjenjem debeline kompleksa intime-medije (angl. *intima media thickness*, IMT) oceni prizadetost arterijskega sistema v celoti. Intima je arterijska plast, ki je podvržena aterosklerozi, vendar jo z UZ ne moremo ločiti od srednje plasti ali medije, zato ocenjujemo obe plasti skupaj kot enovit kompleks. Čeprav obstaja nekaj za-

držkov do debeline IMT kot kazalca srčno-žilne ogroženosti, preiskava pomaga pri določanju tveganja za SŽB *(4, 7)*.

Merjenje hitrosti pulznega vala

Arterijsko togost ocenjujemo s potovanjem pulznega vala po aorti in njenih vejah, zakasnitev pulznega vala pa je odvisna od elastičnosti arterij. Za oceno lokalne togosti so razvili različne sisteme, ki omogočajo merjenje hitrosti pulznega vala (angl. *pulse wave velocity*, PWV) v predelu aorte, zgornjih ali spodnjih okončin ter meritev centralnega arterijskega tlaka. Preiskava je napovednik razvoja ateroskleroze, v praksi pa se uporablja kot kazalnik ogroženosti za okvaro tarčnih organov pri arterijski hipertenziji. Mejna vrednost je 10 m/s *(2)*.

Merjenje gleženjskega indeksa

Merjenje gleženjskega indeksa je enostavna in uporabna preiskava, ki kaže na zožitev arterij spodnjih okončin in ima napovedno vrednost pri posameznikih, ki nimajo simptomov PAOB. Mejna vrednost razmerja med sistolnim tlakom gleženjskih arterij in nadlaktne arterije je 0,9. Vrednosti gleženjskega indeksa pod 0,4 pa nakazujejo kritično ishemijo *(1)*.

Določanje kalcijevega bremena

Kalcijevo breme opredelimo s prostornino koronarnih arterij, ki so obložene s kalcijem, kar prikažemo z nativnim CT, brez kontrasta. Vsakršne kalcinacije so dejavnik tveganja za SŽB, močno pa se tveganje poveča pri obsežnih kalcinacijah (nad 300 Agatstonovih enot). Koronarna kalcifikacija pa ni znak nestabilnosti aterosklerotične lehe in se pri nas ne uporablja kot metoda presejanja *(1, 4)*. Bolniki s simptomi potrebujejo CT-angiografijo.

Tabele žilne starosti

Ko vsakodnevno ocenjujemo ogroženost bolnikov za srčno-žilne dogodke, si pomagamo s Framinghamskim točkovnikom – verjetnost koronarnega dogodka v desetih letih, in tabelami SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) – desetletna ogroženost za usoden srčno-žilni dogodek. Obstaja vrsta izpeljank in aplikacij za ocenjevanje ogroženosti z vključenimi dodatnimi dejavniki tveganja. Nove izpeljanke naj bi v prihodnje upoštevale tako umrljivost kot obolevnost. Lahko si pomagamo tudi s tabelami, ki vključujejo koncept starostne ogroženosti ali žilne starosti.

Tabele žilne starosti nudijo podatek o starosti žilja pri bolnikih do 65. leta dejanske starosti in so vključene v evropske preventivne smernice od leta 2012. Njihov namen je, da bi predvsem mlajši bolniki z dejavniki tveganja, kjer je bila po prejšnjih tabelah ogroženost podcenjena, bolje razumeli tveganje za razvoj srčno-žilnih dogodkov *(8, 10)*.

KLINIČNI PRIMER ŽILNE OGROŽENOSTI BOLNIKA

Moški star 40 let, kadilec z arterijsko hipertenzijo in hiperholesterolemijo ima po oceni s SCORE 2 % tveganje za srčno-žilni dogodek, po tabeli žilne starosti pa je njegova starost 63 let, kar pomeni, da ima enako možnost za usodni dogodek kot zdrav 63-letnik. Če ne bo spremenil življenjskega sloga in sprejel zdravljenja, lahko izgubi 23 let življenja *(7)*.

Koncept žilne ogroženosti je smiselno uporabljati za boljše razumevanje in osveščanje predvsem mlajših oseb, ki jih je treba motivirati za spremembo življenjskega sloga ter zdravljenje. Na podlagi žilne starosti, ki je višja od biološke, bo bolnik lažje razumel pomen zdravljenja arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije, kar je ključnega pomena za izboljšanje adherence pri zdravljenju bolnika brez simptomov *(10)*.

ZAKLJUČEK

Tudi v družinski medicini lahko uporabimo nekatere od naštetih metod in skušamo ugotoviti prezgodnje staranje žil oz. predklinično

aterosklerozo. Številni bolniki tudi sami opravijo določene preiskave in prihajajo k nam z izvidi. Četudi je predklinična ateroskleroza odkrita nenačrtovano, se moramo držati načel, ki veljajo za sekundarno preventivo *(4)*. Pri načrtnem iskanju sprememb na žilju pa je pomembno, da razpoložljive diagnostične metode uporabimo pri posameznikih z vmesnim tveganjem. Za izboljšanje sodelovanja pri preventivnih ukrepih in zdravljenju pa so nam lahko v pomoč tudi tabele žilne ogroženosti, ki bolniku na bolj nazoren način prikažejo tveganje za srčno-žilne dogodke.

LITERATURA

1. Fras Z, Jug. B. Smernice za preprečevanje bolezni srca in ožilja v klinični praksi 2013 – ključna sporočila in novosti. Slov Kardiol. 2013; 10 (1): 53–87.
2. Turk M, Lunder M, Janić M, et al. Pomen hitrosti pulznega vala in centralnega arterijskega tlaka v klinični praksi. Med Razgl. 2014; 53 (2): 170–80.
3. Lunder M, Janić M, Skarlovnik A, et al. Staranje arterijskega sistema. Zdrav Vestn. 2012; 81: 653–63.
4. Jug B. Pomen odkrivanja predklinične ateroskleroze pri ocenjevanju srčno-žilne ogroženosti. 56. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2014. p. 217–23.
5. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, et al. Atherosclerosis indicators, risk factors and new hopes. Int J Prev Med. 2014; 5 (8): 927–46.
6. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, et al. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. Hypertension. 2017; 13 (1): 8–15.
7. Kasliwal RR, Kaushik M, Grewal HK, et al. Carotid ultrasound for cardiovascular risk predictor: from intimamedia thickeness to carotid plaques. J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imag. 2017; 1: 39–46
8. Cuende IJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J. 2010; 31 (19): 2351–8.
9. de Magalhaes JP, Stevens M, Thornton D. The business of anti-aging science. Trends Biotehnol. 2017; 35 (11): 1062–73.
10. Cuende IJ. Vascular age versus cardiovascular risk: clarifying concepts. Rev Esp Cardiol. 2016; 69 (3): 243–6.

Janez Rifel[1]

Kako pripraviti bolnika na načrtovan kirurški poseg?

Preparing Patients for Elective Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: priprava na elektivno operacijo, družinska medicina, anesteziologija

Preobsežne predoperativne preiskave lahko povzročijo nepotrebno tesnobo in prestavitve operacij. V primeru lažno pozitivnih rezultatov lahko vodijo v nepotrebna, draga in potencialno škodljiva zdravljenja. Priporočila Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) iz leta 2016 opredeljujejo, ali naj se preiskava opravi ali ne, glede na zahtevnost kirurškega posega in razred bolnika glede na delitev Ameriškega združenja anesteziologov (American Society of Anesthesiologists, ASA). V Sloveniji so bila navodila za pripravo bolnika v osnovnem zdravstvu za operativni poseg v splošni in področni anesteziji zadnjič pripravljena leta 2008. V letu 2019 se bodo predvidoma pripravila in dogovorila nova navodila, ki bodo temeljila na evropskih smernicah.

ABSTRACT

KEY WORDS: elective surgery preparation, family medicine, anaesthesiology

Excessive preoperative testing can cause significant anxiety and delays in treatment. When false positive results are obtained, they can result in unnecessary, costly and possibly harmful treatments. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines from 2016 recommend specific tests according to specific surgery grades and American Society of Anesthesiologists (ASA) grades. The last Slovenian instructions for elective surgery preparation were issued in 2008. In 2019, new instructions will be developed, based on European guidelines.

[1] Doc. dr. Janez Rifel, dr. med., Splošna ambulanta Komenda, Zdravstveni zavod Revita, Glavarjeva ulica 68a, 1218 Komenda; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; janez.rifel@mf.uni-lj.si

UVOD

Petega aprila 2016 je Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) izdal prenovljene smernice za pripravo odraslih ljudi na načrtovane kirurške posege *(1)*. Glavni namen prenovljenih smernic je zmanjšati nepotrebne preiskave pred kirurškim posegom. Do sedaj so se namreč tudi v Sloveniji predoperativne preiskave opravljale kot nekakšno presejanje, da bi pri navidezno zdravih ljudeh odkrili določena stanja ali bolezni, ki bi lahko negativno vplivala na perioperativni potek. S prihodom referenčnih ambulant pa je tudi v Sloveniji potreb po predoperativnem presejanju bolnikov bistveno manj.

Preobsežne predoperativne preiskave lahko povzročijo nepotrebno tesnobo in prestavitve operacij. V primeru lažno pozitivnih rezultatov lahko vodijo v nepotrebna, draga in potencialno škodljiva zdravljenja. Tudi resnično patološki izvidi preiskav ponavadi ne pomenijo bistvenih sprememb za perioperativno obravnavo relativno zdravih ljudi.

Obstaja zelo malo kakovostnih randomiziranih raziskav s področja predoperativne priprave odraslih *(2)*. Veliko priporočil večinoma temelji na mnenjih strokovnjakov in so prilagojena zdravstvenim sistemom v posameznih državah.

V Sloveniji so bila navodila za pripravo bolnika v osnovnem zdravstvu za kirurški poseg v splošni in področni anesteziji zadnjič pripravljena v letu 2008. V letu 2019 se bodo predvidoma pripravila in dogovorila nova navodila, ki bodo temeljila na evropskih smernicah.

PREDOPERATIVNA PRIPRAVA

Predoperativna priprava ima dva glavna koraka. Najprej je treba odkriti bolnike, pri katerih je povečano tveganje za zaplete, povečano obolevnost in umrljivost v perioperativnem obdobju. Drugi korak pa je, da pri bolnikih, kjer smo odkrili povečano tveganje za zaplete, prilagodimo perioperativne postopke, da bi to tveganje čim bolj zmanjšali *(2)*.

Različna strokovna združenja običajno razdelijo kirurške nekardiološke posege v tri kategorije: posege z nizkim, srednjim in visokim tveganjem. Smernice NICE razdelijo kirurške posege na: male, srednje in velike oz. zapletene posege *(1)*. Nekaj primerov prikazuje tabela 1.

Ameriško združenje anesteziologov (American Society of Anesthesiologists, ASA) razdeli bolnike v štiri t. i. razrede ASA, ki so prikazani v tabeli 2.

Ponavadi je bolnike lahko razvrstiti v skrajna razreda, tj. ASA 1 in ASA 4, več težav pa je z delitvijo bolnikov med razredoma ASA 2 in ASA 3. Britanski anesteziologi si pri razločevanju med blago in hudo sistemsko boleznijo pomagajo s funkcionalnim stanjem bolnikov. V razred ASA 2 uvrstijo bolnike, ki imajo sistemsko oz. kronično bolezen, ki ne vpliva na njihovo vsakodnevno življenje. V razred ASA 3 pa tiste, pri katerih bolezen vpliva na njihovo

Tabela 1. Delitev kirurških posegov po smernicah Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) *(1)*.

Obsežnost posega	Primer posega
Mali posegi	izrezanje kožne spremembe, punkcija abscesa v dojki
Srednji posegi	operacija dimeljske kile, odstranitev krčnih žil na nogi, odstranitev mandljev in žrelnice, artroskopija kolena
Veliki oz. zapleteni posegi	totalna abdominalna histerektomija, endoskopska resekcija prostate, odstranitev ščitnice, operacija hernije diska, vstavitev totalne endoproteze, operacije pljuč, resekcija debelega črevesa, radikalna odstranitev bezgavk na vratu

vsakdanje delovanje *(1)*. Še natančneje so razredi ASA opisani v tabeli 3.

Priporočila NICE tako pri vsaki obravnavani preiskavi priporočajo, ali se preiskava opravi ali ne, glede na zahtevnost kirurškega posega in razred ASA. Tako npr. pri malih posegih smernice ne priporočajo rutinskega odvzema hemograma, ne glede na razred ASA. Pri srednjih posegih ne priporočajo rutinskega odvzema za bolnike v razredih ASA 1 in 2. Za bolnike v razredih ASA 3 in 4, ki imajo srčno ali ledvično bolezen, pa smernice svetujejo razmislek, ali se naroči hemogram ali ne, glede na simptome in glede na to, kdaj je bil hemogram nazadnje odvzet. Pri velikih oz. kompleksnih posegih pa smernice svetujejo odvzem hemograma ne glede na razred ASA *(1)*.

Smernice NICE tako podajajo priporočila za hemogram, teste hemostaze, teste ledvične funkcije, EKG in pljučno funkcijo/plinsko analizo arterijske krvi. Svetujejo posvet z ženskami v rodni dobi o nevarnostih anestezije v primeru nosečnosti in izvedbo testa nosečnosti pred samim posegom Odsvetujejo rutinsko testiranje na prisotnost srpastocelične anemije, testiranje vrednosti glikiranega hemoglobina pri ljudeh, ki nimajo sladkorne bolezni, rutinsko analizo urina, rutinski RTG prsnega koša in rutinski UZ srca. UZ srca je verjetno dobro opraviti po opravljenem EKG-ju pri ljudeh

Tabela 2. Delitev bolnikov v razrede ASA *(1)*. ASA – Ameriško združenje anesteziologov (American Society of Anesthesiologists).

Razred ASA	Opredelitev razreda
ASA 1	zdrava oseba
ASA 2	bolnik z blago sistemsko boleznijo
ASA 3	bolnik s hudo sistemsko boleznijo
ASA 4	bolnik s hudo sistemsko boleznijo, ki stalno ogroža njegovo življenje

Tabela 3. Natančnejši opis razredov ASA *(1)*. ASA – Ameriško združenje anesteziologov (American Society of Anesthesiologists), ITM – indeks telesne mase, SB – sladkorna bolezen, AH – arterijska hipertenzija, SP – srčno popuščanje, AF – atrijska fibrilacija, KLO – kronična ledvična odpoved, AMI – akutni miokardni infarkt, PTCA – perkutana transluminalna koronarna angioplastika (angl. *precutaneous transluminal coronary angioplasty*).

Razred ASA	Podrobnejša opredelitev razreda
ASA 1	zdrava oseba brez spremljajočih bolezni; nekadilec, ki ne uživa alkohola ali ga uživa manj tvegano
ASA 2	bolnik z blago in urejeno kronično boleznijo, ki ne omejuje pomembno funkcionalne zmogljivosti (kadilci, tvegano/škodljivo pitje alkohola, zdrave nosečnice, ITM > 30, dobro urejena SB ali AH, blago kronično pljučno obolenje itd.)
ASA 3	bolnik z eno ali več kroničnimi boleznimi, ki povzročajo okvare tarčnih organov in njihovo blago do zmerno popuščanje ter pomembno omejujejo funkcionalno zmogljivost bolnika (slabo urejena SB ali AH, kronična obstruktivna pljučna bolezen, ITM > 40, aktivni hepatitis, sindrom odvisnosti od alkohola, vstavljen srčni spodbujevalnik, zmerno SP, AF, KLO na dializi, anamneza AMI, možganske kapi, prehodnega ishemičnega napada ali PTCA pred več kot tremi meseci itd.)
ASA 4	bolnik s hudo sistemsko boleznijo, ki stalno ogroža njegovo življenje (anamneza AMI, možganske kapi, prehodnega ishemičnega napada ali PTCA pred manj kot tremi meseci, svež koronarni dogodek ali huda disfunkcija srčnih zaklopk, hudo SP, sepsa, diseminirana intravaskularna koagulacija, akutna ledvična odpoved ali KLO, ki ni na dializi itd.)

s srčnim šumom ali pri simptomih in znakih srčnega popuščanja. V naslednjih smernicah bodo podali priporočila tudi o uporabi polisomnografije pri ljudeh s tveganjem za obstruktivno apnejo v spanju in o optimiziranju vrednosti glikiranega hemoglobina pri ljudeh s sladkorno boleznijo. Primanjkuje namreč raziskav o tem, ali optimiziranje vrednosti glikiranega hemoglobina pri bolnikih s sladkorno boleznijo pred operacijo izboljša perioperativne izide.

ZAKLJUČEK

Namen priprave bolnika na operacijo je odkriti tiste, pri katerih je povečano tveganje za zaplete, za povečano obolevnost in umrljivost v perioperativnem obdobju. Pri osebah, kjer smo odkrili povečano tveganje za zaplete, je potrebno prilagoditi perioperativne postopke, da bi tveganje za zaplete čimbolj znižali. V letu 2019 bodo dogovorjena in pripravljena nova navodila za predoperativno pripravo, ki bodo temeljila na evropskih smernicah.

LITERATURA

1. NICE. Routine preoperative tests for elective surgery. NICE guideline [NG45] [internet]. London: NICE; c2016 [citirano 2019 Jan 29]. Dosegljivo na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng45
2. De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2018; 35 (6): 407–65.

Irena Preložnik Zupan[1]

Pomen predoperativne anemije

The Impact of Preoperative Anaemia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predoperativna anemija, načrtovani operativni poseg, pooperativni izid zdravljenja

Predoperativna anemija in uporaba alogenske transfuzije koncentriranih eritrocitov pri kirurških bolnikih sta povezani s slabšim izhodom zdravljenja le-teh. Program »Skrb za bolnikovo kri« oz. »varčevanje z bolnikovo krvjo« so v zadnjih letih v svetu razvili kot klinično orodje, ki temelji na dokazih in zdravnikom omogoča optimizacijo anemije, zmanjšanje perioperativne krvavitve, preprečitev nepotrebne transfuzije krvi in izboljšanje izida zdravljenja bolnikov. Večji načrtovan operativni poseg je mogoče odložiti, dokler se anemija pred operacijo ne popravi. Namen tega članka je poudariti nedavne novosti glede predoperativne anemije, njenega opredeljevanja in zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: preoperative anaemia, elective surgery, postoperative outcomes

Preoperative anaemia and allogeneic blood transfusions in surgical patients are associated with poor outcomes. In recent last years, a patient blood management program has been developed as an evidence-based clinical tool, which helps clinicians optimize anaemia, manage perioperative bleeding, avoid unnecessary blood transfusion and improve patient outcome. Major elective surgery may be postponed until anaemia is corrected preoperatively. This article aims to highlight the recent updates regarding preoperative anaemia, its evaluation and management.

[1] Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; irena.zupan@kclj.si

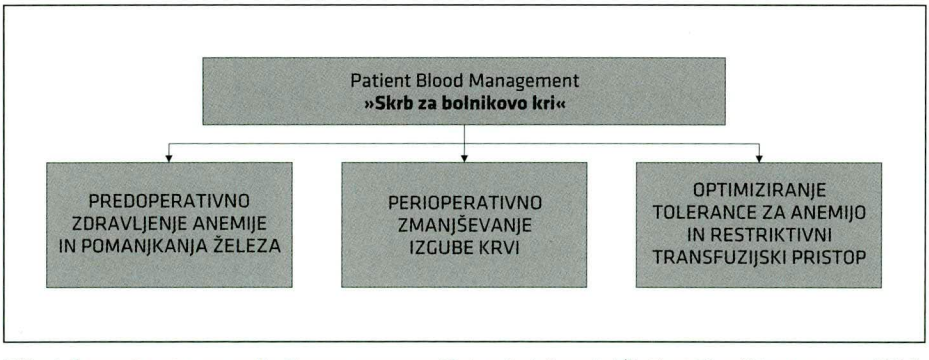
UVOD

Neopredeljena in nezdravljena anemija pred načrtovanim kirurškim posegom je neodvisen dejavnik tveganja za pooperativne zaplete, podaljšano bivanje v bolnišnici, zdravljenje v intenzivni enoti, potrebo po transfuziji krvi in povečano smrtnost *(1)*. Potreba po transfuziji eritrocitov je najbolj povezana s predoperativno anemijo, neurejeno hemostazo in perioperativno krvavitvijo ter svobodnim, nerestriktivnim transfuzijskim pristopom. V zadnjih letih je dokazano, da so transfuzije eritrocitov povezane s povečanimi pooperativnimi zapleti in smrtnostjo, posebej zaradi nazokomialnih/bolnišničnih okužb *(1)*. V zahodnem svetu zdravniki in menedžerji na področju zdravstva že dolgo ocenjujejo in poznajo klinična tveganja ter stroške, povezane s transfuzijo krvi. Zato so zasnovali multidisciplinaren program, ki temelji na dokazih, je usmerjen k bolniku in bi ga slovensko še najbolj natančno poimenovali »Skrb za bolnikovo kri«. V zahodnem svetu ga imenujejo PBM (Patient Blood Management).

Strategijo PBM je leta 2010 prvič potrdila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), ki je predstavila nekatere smernice in pohvalila program zaradi njegovega potenciala »spodbujanja transfuzijskih alternativ zdravljenja« *(2)*. Leta 2017 je na podlagi dobrih rezultatov programa PBM v več državah (Kanada, Avstralija, Nemčija, Nizozemska, Avstrija idr.) Evropska komisija pripravila dvojna priporočila za hitrejšo implementacijo programa PBM v preostalih evropskih bolnišnicah in na ravni nacionalne zdravstvene politike *(3, 4)*. Odkrivanje in učinkovito zdravljenje predoperativne anemije ter pomanjkanja železa pred načrtovanim operativnim posegom je prvi od treh stebrov programa PBM. Drugi steber predstavlja zmanjšanje perioperativne izgube krvi z različnimi kirurškimi tehnikami, ohranjevalci krvi in ureditvijo hemostaze. Tretji steber pa oblikujejo pooperativno izboljšanje tolerance za anemijo in zelo restriktivne transfuzijske strategije (slika 1). V prispevku je predstavljen prvi steber PBM.

EPIDEMIOLOGIJA IN POMEN PREDOPERATIVNE ANEMIJE

O anemiji govorimo, kadar je zmanjšana celotna količina rdečih krvnih celic v krvnem obtoku. Glavna naloga teh celic je prenos kisika po telesu. To nalogo opravlja beljakovina hemoglobin, ki se nahaja v rdečih krvnih celicah, zato v praksi anemijo pogosto opredelimo s koncentracijo hemoglobina v krvi pod normalno vrednostjo. SZO kot



Slika 1. Koncept svetovno uveljavljenega programa Skrb za bolnikovo kri (Patient Blood Management, PBM), ki ga sestavljajo trije temeljni stebri: 1. predoperativna opredelitev in zdravljenje anemije ter pomanjkanja železa, 2. pred-, med- in pooperativno zmanjševanje izgube krvi z ureditvijo optimalne hemostaze, s posebnimi kirurškimi tehnikami in ohranjanjem ter vračanjem krvi ter 3. optimizacija tolerance za anemijo in restriktivni transfuzijski pristopi.

spodnjo normalno vrednost koncentracije hemoglobina za moške priporoča 130 g/l in za ženske 120 g/l. Če poznamo bolnikovo koncentracijo hemoglobina iz obdobja, ko je bil zdrav, jo uporabimo kot njegovo normalno vrednost. Odklon od te vrednosti je pomembnejši kot odklon od priporočene referenčne vrednosti.

Anemija je redko samostojna bolezen, večinoma spremlja druge bolezni *(5)*. Glede na podatke SZO je ocenjeno, da ima anemijo 1,6 milijarde prebivalcev sveta. Najvišja prevalenca je med predšolskimi otroci (47 %), sledijo nosečnice (41 %), preostale ženske (30 %), otroci v šolskem obdobju (25 %) in moški (12 %) *(6)*. Najpogostejši vzrok anemije je pomanjkanje železa, po podatkih SZO je takšnih 50 % anemičnih bolnikov. Lahko nastane zaradi kronične izgube krvi, slabega vnosa/absorpcije iz prebavil ali funkcionalnega pomanjkanja železa ob kronični bolezni in stanju kroničnega vnetja v telesu. Drugi vzroki anemije so še anemija ob kronični bolezni, pomanjkanje vitaminov, krvavitve ob poškodbah, kronična ledvična bolezen, bolezni kostnega mozga idr.

Prevalenca predoperativne anemije je ocenjena na 25–75 %, odvisno od vrste operativnega posega *(7)*. Pred načrtovanimi velikimi ortopedskimi posegi je anemičnih v povprečju 10–40 % in se spreminja glede na starost, spol, pridružene bolezni, merila za definicijo anemije *(8–11)*. Pooperativno se razvije anemija pri do 90 % teh bolnikov *(11)*. Poseben problem je seveda starajoča populacija in povečana prevalenca, kroničnih bolezni (bolezni srca, ledvična bolezen, rak idr.).

Althoff in sodelavci iz Avstralije, Nemčije in Kanade so leta 2018 objavili nazorno in prepričljivo prvo metaanalizo raziskav, opravljenih med letoma 2009 in 2017, ki so ocenjevale vpliv izvajanja vsaj enega ukrepa iz vseh treh stebrov programa PBM *(12)*. Rezultati so pokazali 39 % manjšo porabo transfuzij eritrocitov, 45 % skrajšanje ležalne dobe, 20 % manj zapletov (26 % manj akutne ledvične odpovedi, 9 % manj okužb in 25 % manj trombemboličnih zapletov) ter 11 % manjšo smrtnost. Iz teh rezultatov, ki kažejo na veliko učinkovitost in varnost programa PBM ter manjše stroške v celoti, sledi vprašanje; zakaj program PBM še ni vključen kot standard v vse bolnišnice na svetu? V Sloveniji se sprašujemo, zakaj zdravstveni politiki ne prepoznajo PBM in ga ne poskušajo za uvesti v vsakodnevno prakso tako na področju kirurgije kot interne medicine. Izmed številnih ukrepov (> 100) je za začetek uvajanja programa v klinično prakso smiselno uvesti sedem ukrepov *(12)*:

- zdravljenje predoperativne anemije,
- kirurške tehnike, ki omogočajo ohranjanje krvi ob urejeni hemostazi,
- uporabo aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja (angl. *cell saver*),
- uporabo traneksamične kisline,
- individualen pristop urejanja hemostaze,
- pooperativno zdravljenje anemije s parenteralnim železom ter
- restriktivni transfuzijski pristop.

OSNOVNA PRIPOROČILA ZA KLINIČNO PRAKSO PRED NAČRTOVANIMI OPERATIVNIMI POSEGI

Glede predoperativne anemije lahko podamo naslednja priporočila:

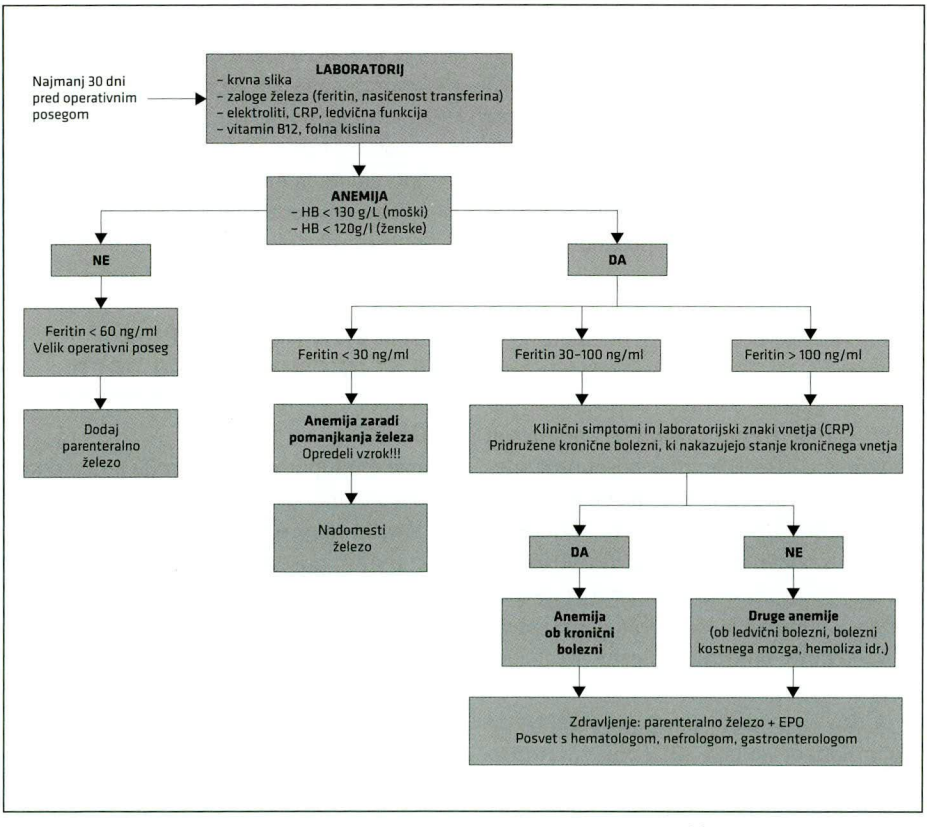
- Vsaj 30 dni pred načrtovanim velikim operativnim posegom je treba opraviti pregled naslednjih laboratorijskih preiskav: krvne slike, zalog železa s feritinom in nasičenostjo transferina, osnovne biokemične preiskave, vrednost C-reaktivne beljakovine (angl. *C reactive protein*, CRP), oceno ledvične funkcije ter določiti vrednost vitamina B12 in folne kisline. To omogoča ustrezno ukrepanje in zdravljenje anemije.
- Ciljna koncentracija hemoglobina pred načrtovanim kirurškim posegom je v normalnem območju (moški > 130 g/l in ženske > 120 g/l).

- Nepojasnjeno anemijo je treba opredeliti. Bolnika je treba napotiti k ustreznemu specialistu in načrtovani operativni poseg pa, če je mogoče, prestaviti, da se anemija opredeli in zdravi.
- Anemijo je potrebno obravnavati kot pomembno klinično stanje, ne le kot preprosto patološko laboratorijsko vrednost.
- V Sloveniji se bo treba opredeliti kdo in v katerem intervalu pred načrtovanim operativnim posegom (velikim, srednjim, malim) bo opravil pregled bolnika in ustrezne, zgoraj opisane laboratorijske preiskave ter ukrepal glede na rezultate preiskav.

Osnovni algoritem odkrivanja in zdravljenja predoperativne anemije je prikazan na sliki 2.

ZAKLJUČEK

Neprepoznana in nezdravljena predoperativna anemija vodi v povečanje pooperativnih zapletov, zlasti bolnišničnih okužb in povečano pooperativno smrtnost. Učinkovito prepoznavanje in zdravljenje predoperativne anemije, torej je glavni ukrep prvega stebra svetovno priznanega programa PBM, ki je v svetu uveljavljen že več kot deset let in je izboljšal izhod zdravljenja, stroške in zmanjšal pooperativno smrtnost.



Slika 2. Predlagan algoritem odkrivanja in zdravljenja predoperativne anemije *(9)*. Vsaj 30 dni pred načrtovanim velikim operativnim posegom je treba opredeliti klinično in laboratorijsko stanje bolnika. Če je prisotna anemija, je pomembno določiti zaloge železa in jih po potrebi nadomestiti. Če z osnovnimi parametri v algoritmu ni mogoče opredeliti anemije je potreben posvet z ustreznim specialistom. CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C reactive protein*), Hb – hemoglobin, EPO – eritropoetin.

Treba bo uvesti učinkovit algoritem prepoznavanja in zdravljenja predoperativne anemije tudi v Sloveniji, za vse bolnišnice, ob sodelovanju različnih medicinskih strok in organizacijski podpori zdravstvene politike. Od političnih avtoritet v zdravstvu pričakujemo, da se bodo v kratkem s programom PBM seznanili in po možnosti obiskali bolnišnice v sosednji Avstriji (npr. Kepler University Hospital v Linzu), kjer program že leta učinkovito poteka *(13)*.

Moramo se zavedati dejstva, da je predoperativna anemija kontraindikacija za načrtovan velik operativni poseg, dokler je ne opredelimo in (po)zdravimo.

LITERATURA

1. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet. 2011; 378 (9800): 1396–407.
2. World Health Organization. Availability, safety and quality of blood products [internet]. Geneva: World Health Organisation; c2019 [citirano 20. Jan 2019]. Dosegljivo na: www.who.int/bloodsafety/resolutions/en/
3. Gombotz H, Hofmann A, Norgaard A, et al. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU – a practical implementation guide for hospitals [internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union, c2017 [citirano 20. Jan 2019]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf
4. Hofmann A, Norgaard A, Kurz J, Gombotz H. Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU – a guide for health authorities [internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union, c2017 [citirano 20. Jan 2019]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_authorities_en.pdf
5. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: WHO; 2015. p. 1–6.
6. De Benoist B, McLean E, Ines E, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005. Geneva: WHO; 2008. p. 7–12.
7. Kansagra AJ, Stefan MS. Preoperative anemia: evaluation and treatment. Anesthesiol Clin. 2016; 34 (1): 127–41.
8. Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004; 116 (7 Suppl 1): 58–69.
9. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology. 2010; 113 (2): 482–95.
10. Bisbe E, Castillo J, Sáez M, et al. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective orthopedic surgery. Transfus Altern Transfus Med. 2009; 10 (4): 166–73.
11. Bisbe E, Basora M, Colomina MJ, et al. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopedic surgery: a practical approach from Spain. Blood Transfus. 2017; 15 (4): 296–306.
12. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and metaanalysis. Ann Surg. V tisku 2019.
13. Meier J. Blood transfusion and coagulation management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2016; 30 (3): 371–9.

Maja Šoštarič[1]

Ali je čas, da uvedemo program Skrb za bolnikovo kri v Republiki Sloveniji?

Is it Time to Implement »Patient Blood Management« in the Republic of Slovenia?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: anemija, perioperativno obdobje, transfuzija krvi in krvnih pripravkov

Tako anemija kot transfuzija krvi in krvnih pripravkov poslabšata izhod kirurškega zdravljenja. Program Skrb za bolnikovo kri zajema postopke in metode, s katerimi želimo zmanjšati potrebo po transfuziji krvi v perioperativnem obdobju in na ta način zmanjšati pooperativne zaplete ter smrtnost bolnikov po operaciji. Program Skrb za bolnikovo kri je sestavljen iz treh stebrov: prvi steber – optimizacija hematopoeze, drugi steber – zmanjšanje izgube krvi in tretji steber – izboljšanje tolerance za anemijo in racionalizacija transfuzije krvi in krvnih pripravkov. Aktivnosti iz vseh treh stebrov se izvajajo v pred, med- in pooperativnem obdobju. Za uvedbo programa Skrb za bolnikovo kri kot standarda tekom kirurškega zdravljenja je potreben multidisciplinarni pristop in dobro sodelovanje zdravstvenega in nezdravstvenega kadra na vseh nivojih obravnave kirurških bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: anaemia, perioperative treatment, blood transfusion

Both anaemia and blood transfusion impair the outcome of surgical treatment. The Patient Blood Management includes procedures and methods to reduce the need for blood transfusion during the perioperative period, thereby reducing postoperative complications and mortality. Patient Blood Management consists of three pillars: first pillar – optimise the patient's red cell mass, second pillar – minimise blood loss, and third pillar – improve patient tolerance of anaemia and rationalise blood product usage. Activities from all three pillars are carried out in the pre-operative period, during the operative period, and in the post-operative period. The introduction of Patient Blood Management as a standard program in surgical treatment requires a multidisciplinary approach and good collaboration between medical and non-medical staff at all levels of treatment in surgical patients.

[1] Doc. dr. Maja Šoštarič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dr.maja.sostaric@gmail.com

UVOD

Nediagnosticirana anemija je pogosta pri bolnikih, ki so predvideni za kirurško zdravljenje. Prevalenca je odvisna od starosti bolnikov in drugih spremljajočih bolezni, kot so sladkorna bolezen, srčno popuščanje idr. Bolniki, predvideni za operacijo, so večinoma starejši z vrsto spremljajočih bolezni in pogosto tudi anemični. Predvsem pri večjih kirurških posegih, kjer se pričakuje večja izguba krvi, se transfuziji krvi ne moremo izogniti. Tako anemija kot transfuzija krvi v perioperativnem obdobju poslabšata izhod kirurškega zdravljenja. Tako pristop k predoperativni pripravi kot tudi med- in pooperativno obdobje morajo biti skrbno načrtovani za vsakega bolnika posebej, prilagojeni njegovemu zdravstvenemu stanju in vrsti operativnega posega.

V Evropski uniji pet milijonov ljudi prejme 24 milijonov enot krvi oz. krvnih pripravkov. Zato je pomembno, da z načrtovanim individualnim pristopom raje »izboljšamo bolnikovo lastno kri«, kot da se poslužujemo transfuzije.

PREDOPERATIVNA ANEMIJA

Anemija je najpogostejše hematološko obolenje bolnikov pred operacijo. Predoperativna anemija poslabša izhod kirurškega zdravljenja in poveča pooperativne zaplete, podaljša bolnišnično zdravljenje ter poveča smrtnost tako pri srčnih kot nesrčnih operacijah. Tveganje za pooperativne zaplete je še posebej veliko po večjih operativnih posegih, kot so večje abdominalne in ortopedske operacije, operacije na aorti ter torakalne operacije, vključno s srčnimi operacijami *(1)*. Predoperativna anemija se pogosto razume kot posledica obolenja, zaradi katerega bo bolnik operiran, ali splošno slabega zdravstvenega stanja. Zdravniki pogosto mislijo, da anemije ni mogoče oz. ni potrebno zdraviti. Z metaanalizo, ki je vključevala 900.000 bolnikov po večjih kirurških posegih, je bilo dokazano, da je tudi blaga predoperativna anemija neodvisni napovedni dejavnik za slabši pooperativni izid *(2)*.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je anemijo definirala kot vrednost hemoglobina (Hb) pri moških pod 130 g/l in pod 120 g/l pri ženskah *(3)*. Strokovnjaki, ki se ukvarjajo s predoperativno anemijo, so mnenja, da bi morala biti vrednost tako za moške kot ženske enaka, tj. 130 g/l *(4)*. Ženske imajo manjši znotrajžilni volumen krvi, a pri enakih kirurških posegih je izguba krvi med moškimi in ženskami skoraj enaka. Izguba krvi med kirurškim posegom je pri ženskah v odstotkih znotrajžilnega volumna krvi večja kot pri moških, zato je incidenca perioperativne transfuzije pri ženskah večja. Po ortopedskih operacijah na spodnjih okončinah je bila verjetnost za transfuzijo krvi pri ženskah večja kot pri moških, čeprav so imeli vsi Hb 130 g/l (34 % pri ženskah in 22 % pri moških). Verjetnost za transfuzijo krvi pri ženskah s Hb 120 g/l je bila 40 % in je padla na 24 %, če je imela ženska Hb 140 g/l *(5)*. Strokovnjaki, ki se ukvarjajo s perioperativno anemijo, menijo, da bi bilo treba definicijo predoperativne anemije spremeniti oz. poenotiti ne glede na spol.

Najpogostejši vzrok za predoperativno anemijo je pomanjkanje železa, ki je lahko pomanjkanje z anemijo (značilnost mikrocitne anemije), funkcionalno pomanjkanje železa (nezadostna mobilizacija železa iz zalog zaradi povečanih potreb) in sekvestracija železa (zmanjšano sproščanje železa iz zalog zaradi vnetja oz. kroničnega obolenja). V izogib pooperativni anemiji oz. transfuziji krvi v perioperativnem obdobju, je treba diagnosticirati pomanjkanje železa pri bolnikih brez predoperativne anemije in ustrezno ukrepati *(6)*. Leta 2017 je bil objavljen Mednarodni konsenz o perioperativni obravnavi slabokrvnosti in pomanjkanju železa *(7)*. Poleg nadomeščanja železa se v določenih primerih, ko pretehtamo tveganje za trombembolične zaplete oz. vpliv na rast tumorjev, odločimo za zdravljenje

z eritropoetinom. Redkeje je vzrok za anemijo pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12.

TRANSFUZIJA KRVI

Transfuzijsko zdravljenje poznamo že od 17. stoletja. Leta 1921 so v okviru Rdečega križa organizirali prvo transfuzijsko službo. S transfuzijo krvi oz. sedaj le koncentriranih eritrocitov (KE) najhitreje zvišamo koncentracijo Hb v krvi in pogosto prav transfuzija KE reši življenje. Transfuzija krvi in krvnih pripravkov dandanes ne predstavlja več večjega tveganja za prenos okužb in je tudi zaradi razvoja transfuzijske medicine varna. Zavedati se moramo, da lahko transfuzijo krvi obravnavamo kot obliko presaditve organov z vsem svojim tveganjem, a brez strogih indikacij, ki jih poznamo pri presaditvi čvrstih organov *(8)*.

Perioperativna krvavitev po večjih operativnih posegih, poškodbi več organov, opeklinah in presaditvah organov je najpogostejša indikacija za transfuzijo KE. Vendar so raziskave pokazale, da je izhod kirurškega zdravljenja bolnikov po operacijah slabši, če so v perioperativnem obdobju prejeli transfuzijo KE. Bolniki, ki so po srčni operaciji prejeli transfuzijo KE, so imeli v pooperativnem obdobju večjo incidenco vnetja rane, nevroloških zapletov, pljučnice, akutne ledvične odpovedi ter višjo smrtnost *(8)*. Tudi pri nesrčnih operacijah je incidenca pooperativnih zapletov ter smrtnosti pri bolnikih, ki so dobili transfuzijo KE, večja *(9)*. Vzrokov za slab izhod bolnikov, ki so prejeli transfuzijo KE v perioperativnem obdobju, je več in še niso v celoti znani. Vsekakor sta pomembna vpliv na imunski sistem in imunsko uravnavanje. To potrjuje dejstvo, da je izid slabši pri onkoloških bolnikih, ki so prejeli transfuzijo. V metaanalizi, ki je vključevala 34 raziskav z 12.127 bolniki, so avtorji ugotovili, da je tveganje za ponovitev raka na debelem črevesu večje pri tistih, ki so perioperativno prejeli transfuzijo. Tveganje je bilo odvisno od števila enot KE, ki jih je bolnik prejel. Podobni rezultati so tudi pri raziskavah drugih vrst raka *(10)*.

Odločitev za transfuzijo mora biti klinična in ne laboratorijska. Vrsto let je veljalo »načelo 10/30«, kar je pomenilo, da bolnik potrebuje transfuzijo, če je Hb 10 g/dl in je hematokrit 30 %. Ugotovitve, da je izhod kirurškega zdravljenja slabši, če bolniki dobijo transfuzijo, je znižal prag, ko se odločimo za transfuzijo. Vrsta raziskav je primerjala t. i. restriktivni in liberalni način odločanja za transfuzijo. Pri liberalnem načinu bolnik dobi KE pri Hb ≤ 100 g/l, pri restriktivnem pa šele pri Hb ≤ 70 g/l, če ni drugih znakov zmanjšane prekrvavitve organov in tkiv *(11)*.

Pomembno se je zavedati, da je krvodajalcev v Sloveniji vedno manj, da je transfuzija krvi oz. krvnih pripravkov draga ter dodatni zapleti in slabši pooperativni izid pa še dodatno povečajo stroške zdravljenja. Indikacije za transfuzijo krvi morajo biti jasne.

Ker na izid kirurškega zdravljenja vpliva anemija in transfuzija krvi in krvnih pripravkov, je pomembno v klinično prakso uvesti sistem ukrepov in postopkov, t. i. program Skrb za bolnikovo kri, ki ga v zahodnem svetu imenujejo PBM (Patient Blood Management).

PROGRAM SKRB ZA BOLNIKOVO KRI

Definicija PBM, ki jo je sprejelo Združenje za napredek na področju preskrbe s krvjo (Society for Advancement of Blood Management, SABM), pravi, da PBM pomeni z dokazi podprt, multidisciplinarni pristop k bolniku in vključuje postopke, s katerimi želimo optimizirati koncentracijo Hb, hemostazo in zmanjšati izgubo krvi ter na ta način izboljšati rezultate kirurškega zdravljenja. Seveda so vidiki PBM tudi večja varnost bolnikov in izboljšanje ekonomičnega vidika kirurškega zdravljenja *(10)*.

Postopki in metode PBM so zbrani v treh stebrih, ki predstavljajo osnovo in so v pomoč strokovnjakom za prenos v klinično prakso. Ob temu pa je treba program PBM individualno prilagoditi vsakemu bolniku, pri katerem je predvideno kirurško zdravljenje.

Trije stebri PBM so *(10)*:

- optimizacija hematopoeze,
- zmanjšanje izgube krvi ter
- izboljšava tolerance za anemijo in racionalizacija transfuzije krvi in krvnih pripravkov.

Za vse tri stebre so določeni postopki in metode, ki jih lahko opravimo v pred-, med- in pooperativnem obdobju. Pri izvajanju PBM je potrebno dobro sodelovanje strokovnjakov na primarni ravni in v bolnišnicah, za implementacijo v prakso pa tudi sodelovanje nemedicinskih delavcev *(10)*.

Prvi steber: optimizacija hematopoeze

Bolniki predvideni za kirurški poseg, kjer je pričakovati večjo izgubo krvi (> 500 ml), bi morali pričeti s predoperativno pripravo štiri do osem tednov pred posegom *(12)*. Laboratorijske preiskave morajo vključevati: hemogram, serumski feritin, nasičenost transferina, pokazatelje vnetja, koncentracijo sečnine ter kreatinina. Anemijo je treba zdraviti glede na vzrok. V primeru anemije zaradi pomanjkanja železa je treba nadomeščati železo v obliki tablet ali intravensko glede na to, koliko časa imamo do operacije in kako bolnik prenaša oz. odgovarja na zdravljenje z nadomestki železa.

Po uporabi rekombinantnega eritropoetina se je pri ortopedskih in srčnih operacijah zvišala koncentracija Hb in zmanjšala potreba po transfuziji krvi, ne pa pri bolnikih, ki so bili operirani zaradi kolorektalnega karcinoma *(13, 14)*. Železo moramo nadomeščati tudi v pooperativnem obdobju, če ugotovimo, da so zaloge majhne, še posebno pri bolnikih, kjer je prišlo med operacijo do večje izgube krvi.

Drugi steber: zmanjšanje izgube krvi

S skrbno anamnezo pred operacijo prepoznamo bolnike s povečanim tveganjem za večjo izgubo krvi med kirurškim posegom. Da bolnik mogoče potrebuje dodatne teste koagulacije ali celo posebno predoperativno pripravo v sodelovanju s hematologom, nas opozorijo predvsem podatki o podaljšani krvavitvi pri poškodbi, krvavitvi po predhodni operaciji, o prisotnosti petehij po telesu ali prisotnost motnje v strjevanju krvi v družini. Bolnikom, ki redno prejemajo antiagregacijska in antikoagulantna zdravila, moramo ta ukiniti oz. jih nadomestiti s kratkodelujočimi zdravili, ko pretehtamo tveganje za trombembolične zaplete.

Prilagoditev kirurških in anesteziooloških tehnik ter metod je pomembna za zmanjšanje medoperativne izgube krvi. Z uporabo regionalne anestezije, ko je to mogoče, lahko zmanjšamo izgubo krvi, verjetno zaradi zniżanega arterijskega krvnega tlaka ob blokadi simpatičnega živčnega sistema *(15)*. Vzdrževanje nižjega arterijskega krvnega tlaka (permisivna hipotenzija) in preprečevanje venskega zastoja krvi sta prav tako pomembna ukrepa za zmanjšanje medoperativne krvavitve. Prilagoditev kirurške tehnike z izvedbo skrbnih in natančnih postopkov za zmanjšanje krvavitve ter uporaba manj invazivnih kirurških tehnik je največ, kar lahko kirurg doprinese k zmanjšanju medoperativne ter poopreativne krvavitve. Manj invazivne kirurške tehnike, kjer kirurg operira preko manjših kirurških rezov z uporabo videoasistirane tehnike, so se razvile v praktično vseh področjih kirurgije. Manjši kirurški rezi z zmanjšano poškodbo tkiva zmanjšajo krvavitev in stresni odgovor organizma.

V med- in pooperativnem obdobju se za ugotavljanje motenj v strjevanju krvi ne poslužujemo več standardnih testov hemostaze pač pa uporabljamo t. i. obposteljne oz. visokoelastične teste, ki so hitri in nam podajo informacijo o nastajanju, čvrstosti in razgradnji krvnega strdka *(16)*. Uporaba

antifibrinolitikov, kot sta ε-aminokaproična kislina in traneksaminska kislina, pripomoreta k zmanjšanju medoperativne krvavitve. Prav tako prispeva k manjši izgubi krvi uporaba lokalnih lepil, ki jih nanese kirurg na krvavečo pooperativno rano oz. tkivo.

Med operacijami, kjer je pričakovati večjo izgubo krvi (> 1000 ml), kot so srčne, žilne ter ortopedske operacije, se redno uporablja t. i. aparat za vračanje eritrocitov (angl. *cell-saver*). Kri se zbira iz operativnega polja, koncentrira, izločijo se eritrociti, ki se nato vrnejo bolniku *(17)*. V pooperativnem obdobju je pomembno vzdrževati normalno hemostazo, primeren arterijski in osrednji venski krvni tlak, da zmanjšamo pooperativno krvavitev. Vsi zdravstveni delavci se moramo zavedati, da s ponavljajočimi odvzemi vzorcev krvi za laboratorijske preiskave doprinesemo k pooperativni anemiji in povečamo tveganje za transfuzijo krvi in krvnih pripravkov.

Tretji steber: izboljšanje bolnikove tolerance za anemijo

V predoperativnem obdobju je bistvenega pomena zdravljenje anemije, optimizacija zalog železa ter individualni načrt za bolnika, da se v intraoperativnem obdobju lahko izognemo transfuziji krvi. Pomembna je optimizacija bolnikovega zdravstvenega stanja, predvsem se osredotočimo na srčno-žilne bolezni ter pljučna obolenja. V medin pooperativnem obdobju se ob pojavu anemije osredotočimo na optimizacijo minutnega volumna srca in oksigenacije, ker na ta način zagotovimo dobro preskrbo tkiv s kisikom. Raziskave so pokazale, da transfuzija KE dolgoročno ne izboljša tkivne preskrbe s kisikom *(18)*. Za transfuzijo KE se odločimo, ko je zmanjšana tkivna preskrba s kisikom in ne prvenstveno glede na laboratorijski izvid. Priporočen prag za transfuzijo KE je vrednost Hb 70 g/l, pri bolnikih, ki nimajo znakov zmanjšane tkivne preskrbe s kisikom in srčno-žilnih bolezni *(19)*. Po vsaki transfuziji ene enote KE se pred nadaljnjo transfuzijo ponovno oceni bolnikovo zdravstveno stanje. Pri bolnikih po srčnih operacijah je priporočen prag za transfuzijo nekoliko višji, tj. 80 g/l.

UVEDBA PROGRAMA SKRB ZA BOLNIKOVO KRI KOT DEL STANDARDNEGA PROGRAMA KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Za vsak zdravstveni sistem je bistveno, da se uvede PBM v standardni program kirurškega zdravljenja. To so naredili že pred leti nekateri centri v ZDA; pobudo za uvedbo PBM v Avstraliji je dalo ministrstvo za zdravje in je del standardne klinične poti v vsej Avstraliji. Tudi v Evropi so PBM uvedle že nekatere države v celoti, ponekod pa le določeni centri *(20)*. Na nivoju Evropske unije oz. Evropske komisije je Direktorat za zdravje in zdravo hrano leta 2017 izdal navodila, kako uvesti PBM, ki naj bi bila v pomoč posameznim državam Evropske skupnosti *(21)*.

V Sloveniji je že uvedenih večina postopkov in metod, ki so navedeni v treh stebrih PBM, treba jih je le še povezati v celoto in se zavzeti, da je vsak bolnik, ki čaka na kirurški poseg, deležen individualne obravnave oz. programa s končnim ciljem izboljšanja izida kirurškega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Program PBM je možno uvesti v vsakodnevno klinično prakso le ob multidisciplinarnem sodelovanju, ne le medicinskega, pač pa tudi nemedicinskega kadra. V program izobraževanja o prednostih in izvedbi PBM bi se morali vključiti zdravniki in zdravstveno osebje tako na primarni kot na bolnišnični ravni ter nezdravstveni kader (upravljavci, računalničarji, administratorji). Po uvedbi programa PBM sta potrebna nenehno spremljanje učinkov in sprotno uvajanje izboljšav *(22)*. Verjetno bi morala tudi zdravstvena zavarovalnica nagraditi multidisciplinarne time oz. zavode, ki uspešno uvedejo PBM in na podlagi tega izkažejo dobre rezultate.

LITERATURA

1. Muñoz M, Gómez-Ramirez S, Campos A, et al. Pre-operative anemia: prevalence, consequences and approaches to management. Blood Transfus. 2015; 13 (3): 370–9.
2. Flower AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the association between pre-operative anemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015; 102 (11): 1314–24.
3. World Health Organization. Haemoglobin concentration for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [internet]. Geneva: World Health Organization; c2011 [citirano 2019 Jan 20]; Dosegljivo na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1
4. Muñoz M, Gómez-Ramirez S, Kozek-Langeneker S, et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to pre-operative haemoglobin optimisation in surgical patients. Br J Anaesth. 2015; 115 (1): 15–24.
5. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. Transfusion. 2003; 43 (4): 459–69.
6. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P. Detection, evaluation, and management of pre-operative anaemia in the elective orthopedic surgical patient-NATA guidelines. Br J Anaesth. 2001; 106 (1): 13–22.
7. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. Anaesthesia. 2017; 72 (2): 233–47.
8. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effects of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. Ann Thorac Surg. 2002; 74 (4): 1180–6.
9. Shander A, Javidrozi M, Ozawa S, et al. What is really dangerous: anaemia or transfusion?. Br J Anaesth. 2011; 107 (1): i41–59.
10. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes. Anesth Analg. 2018; 127 (5): 1211–20.
11. Carless PA, Henry DA, Carson JL, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogenic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (10): CD002042.
12. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34 (6): 332–95.
13. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, et al. Does the use of erythropoetin reduce the risk of exposure to allogenic blood transfusion in cardiac surgery? A systemic review and meta-analysis. J Card Surg. 2006; 21 (3): 320–26.
14. Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, et al. The use of preoperative erythropoesis-simulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Arthroplasty. 2013; 28 (9): 1463–72.
15. Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN, et al. Does neuroaxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis. J Clin Anesth. 2006; 18 (6): 427–35.
16. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. Am J Hematol. 2014; 89 (2): 228–32.
17. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogenic blood transfusions. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 17 (3): CD001888.
18. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. Transfusion. 2004; 4 (11): 1626–34.
19. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, et al. Blood transfusion: summary of NICE guidance. BMJ. 2015; 351: h5832.
20. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. Br J Anaesth. 2012; 109 (1): 55–68.
21. Gombotz H, Hofmann A, Norgaard A, et al. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A practical implementation guide for hospitals. European Commission; 2017.
22. Poženel P, Zver S, Nikolić B, et al. Klinično vodenje transfuzije – sodobni pristopi za optimizacijo transfuzije. Zdrav Vestn. 2015; 84 (11): 743–56.

Marko Notar[1*], Peter Černelč[2*], Gregor Gunčar[3], Matjaž Kukar[4], Mateja Notar[5]

Algoritem Smart Blood Analytics – učinkovito zdravnikovo orodje v procesu prepoznavanja bolezni

Smart Blood Analytics Algorithm – Empowering Differential Diagnosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: laboratorijske preiskave, interpretacija, umetna inteligenca, diferencialna diagnostika

Hitra in natančna diagnoza je ključna za bolnikovo uspešno zdravljenje. Slabih 80 % vseh medicinskih odločitev temelji na rezultatih laboratorijskih preiskav, ki jih uporabljamo za potrditev, izključitev, razvrstitev in spremljanje bolezni ali za usmerjanje nadaljnjega zdravljenja. Kljub temu je opaziti, da so rezultati krvnih preiskav pogosto podcenjeni. Ti vsebujejo znatno več informacij, kot nas uči trenutna medicina, ki usmerja pozornost v rezultate preiskav, pri katerih so izmerjene vrednosti izven referenčnega območja. S strojnim učenjem smo razvili algoritem za interpretacijo rezultatov, ki temelji na celotni krvni sliki in osnovnih biokemičnih preiskavah ter je sposoben predlagati najverjetnejše bolezni oz. bolezenska stanja. V procesu klinične ocene internističnih bolezni se je izkazalo, da je algoritem do trikrat boljši od povprečnega specialista interne medicine. Rezultati algoritma odpirajo nepredstavljive možnosti v nadaljnjem razvoju diferencialne diagnostike bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: blood tests, interpretation, artificial intelligence, differential diagnosis

Quick and accurate medical diagnoses are crucial for successful treatment of diseases. Up to 80% of all medical decisions are based on clinical laboratory results. Laboratory tests are used to confirm, exclude, classify or monitor diseases and to guide treatment. However, the true power of laboratory test results is frequently underestimated, because clinical laboratories tend to report test results as individual numerical or categorical values, and physicians concentrate mainly on the values that fall outside of a given reference interval. By using machine learning, we have built the Smart Blood Analytics algorithm,

* Avtorja si delita prvo avtorstvo.

[1] Dr. Marko Notar, univ. dipl. kem., Smart Blood Analytics Swiss SA, Bahnhofstrasse 40, Chur 7000, Switzerland; marko@sba-swiss.com

[2] Prof. dr. Peter Černelč, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Gregor Geunčar, univ. dipl. kem., Smart Blood Analytics Swiss SA, Bahnhofstrasse 40, Chur 7000, Switzerland; Oddelek za kemijo in biokemijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

[4] Izr. prof. dr. Matjaž Kukar, univ. dipl. inž. rač. in inf., Smart Blood Analytics Swiss SA, Bahnhofstrasse 40, Chur 7000, Switzerland; Laboratorij za kognitivno modeliranje, Fakulteta za računalništvo in informatiko, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana

[5] Mateja Notar, univ. dipl. kem., Smart Blood Analytics Swiss SA, Bahnhofstrasse 40, Chur 7000, Switzerland

enabling physicians to quickly and accurately predict the most probable diseases, based on a patient's blood test results only. During clinical evaluation, the algorithm outperformed an internal medicine specialist by a margin of three to one. Our results open up unprecedented possibilities for medical diagnosis.

UVOD

V medicini postavljamo diagnoze na osnovi pogovora z bolnikom, kliničnega pregleda in usmerjenih preiskav, vključno z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami. Znano je, da 70–80 % vseh kliničnih odločitev glede zdravljenja temelji na rezultatih laboratorijskih preiskav, med katerimi prevladujejo laboratorijske preiskave krvi. Omenjene preiskave uporabljamo tako za potrjevanje kot tudi izključevanje bolezni, za spremljanje naravnega poteka bolezni ter načrtovanje zdravljenja bolnika *(1)*. Dejstvo je, da so rezultati krvnih preiskav pogosto podcenjeni, saj se v njih skriva znatno več informacij, kot pa jih npr. prepoznamo z analizo vrednosti krvnih parametrov na osnovi referenčnih intervalov. Pri pregledu rezultatov osnovnih krvnih preiskav se osredotočamo predvsem na vrednosti parametrov zunaj referenčnega območja *(2)*. Kadar je parametrov izven referenčnega območja več, postane interpretacija rezultatov krvnih preiskav zahtevna naloga. Težava interpretacije tovrstnih izsledkov postane podobna reševanju večdimenzionalne matematične težave, pri čemer je rešitev pogojena s sposobnostjo istočasnega razmišljanja človeških možganov *(3)*. Ob tem pa lahko ostanejo spregledani za posamezne bolezni značilni vzorci laboratorijskih rezultatov. Z našimi raziskavami smo potrdili hipotezo, da ima vsaka bolezen določen t. i. prstni odtis, ki se odraža v spremembah vrednosti krvnih parametrov v referenčnem območju in izven njega. Dokazali smo tudi, da je že osnovni nabor krvnih preiskav, ki jih opravi bolnik v osnovnem zdravstvu, zadosten in omogoča postavitev prave diagnoze bolniku, potrditev zdravnikove diagnoze ali razširitev diferencialne diagnostike. Za prej omenjene potrebe smo razvili algoritem strojnega učenja Smart Blood Analytics (SBA), ki na podlagi bolnikovih osnovnih krvnih preiskav, kot so celotna krvna slika in osnovne biokemične preiskave, predlaga najverjetnejše bolezni oz. bolezenska stanja.

RAZVOJ INTERPRETACIJE REZULTATOV KRVNIH PREISKAV

Uporaba mejnih referenčnih vrednosti za posamezne parametre krvnih preiskav je nedvomno neprecenljiva zgodovinska prelomnica na področju razumevanja oz. interpretacije rezultatov *(4)*. Referenčne vrednosti oz. vrednosti parametrov izven njih so tudi tiste, na katere smo običajno najbolj pozorni. Medicina nas uči, da so vrednosti izven referenčnega območja v večini primerov povezane z boleznijo. Z namenom pridobiti iz rezultatov krvnih preiskav še več informacij, smo z izračuni razmerij med posameznimi parametri dobili nov, koristen podatek o bolnikovem stanju oz. bolezni.

Pogosto si ustvarimo tudi lastne referenčne vrednosti za določene krvne parametre, ki temeljijo na naših izkušnjah in poznavanju bolnikove anamneze (npr. rezultati krvnih preiskav pri vrhunskem športniku) *(4)*. Z uporabo mejnih referenčnih vrednosti in analizo vrednosti izven referenčnega območja, z izračuni razmerij med posameznimi krvnimi parametri, s postavitvijo zdravnikovih t. i. izkustvenih referenčnih vrednosti, se je kompleksnost interpretacije krvnih preiskav skozi določeno obdobje povečevala, kar je imelo pomemben vpliv na natančnost opredelitve bolezni.

ALGORITEM STROJNEGA UČENJA SMART BLOOD ANALYTICS

Razlogi za vsako bolezen se odražajo v spremembah na celični oz. molekularni ravni in te spremembe lahko posredno ali neposredno zaznamo v spremembah vrednosti krvnih parametrov. SBA eksplicitno ne uporablja vrednosti referenčnih območij posameznih parametrov, prav tako za algoritem niso pomembne referenčne vrednosti same, ki se med kliničnimi laboratoriji zaradi različnih analitskih metod pogosto lahko nekoliko razlikujejo. SBA v rezultatih krvnih preiskav poleg izrazito spremenjenih vrednosti posameznih krvnih parametrov zaznava tudi majhne, prej omenjene subtilne spremembe in razmerja med posameznimi parametri, ki so nam nevidne oz. jih preprosto spregledamo *(5)*.

V matriki, kjer smo npr. bolniku opravili nekaj deset različnih krvnih preiskav, je možnih kombinacij oz. interakcij med posameznimi parametri ogromno, kar je ovira za sicer zelo sposobne človeške možgane. Ker nas dosedanja medicina o interpretaciji rezultatov krvnih preiskav uči drugače, je SBA revolucija na tem področju. Znano je, da 15 % zdravnikov ne razume krvnih preiskav, ki jih naroča, 25 % vprašanih zdravnikov pa navaja da so zmedeni, ko prejmejo rezultate bolnikovih krvnih preiskav *(6)*. Izkaže se, da je strojno učenje odlično orodje za razrešitev zgoraj omenjene težave, zato smo ga uporabili v procesu gradnje SBA.

Za gradnjo algoritma oz. specifičnega modela smo uporabili anonimne rezultate krvnih preiskav odraslih (starejši od 18 let, bele rase), spol in starost in jih povezali s pripadajočimi diagnozami, označenimi s kodami Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB) na tri znake natančno. Izredno pomembno je, da so v gradnjo modela vključene prve krvne preiskave ob nastopu prvih znakov bolezni, ko bolnika še nismo zdravili, saj bi lahko slednje znatno vplivalo na spremembo rezultatov krvnih preiskav. V procesu obdelave podatkov smo določili tudi tiste krvne parametre, ki so bili najpogosteje merjeni v množici bolnikov in jih pozneje uporabili kot stalnico v gradnji vseh modelov. SBA sestoji iz osmih različnih modelov za področje interne medicine (hematologija, kardiologija in žilne bolezni, endokrinologija, gastroenterologija, pulmologija, nefrologija, revmatologija ter toksikologija) in enega splošnega modela za celotno področje interne medicine. Pozneje smo predhodno naštetim modelom dodali še posebni model za področje nevrologije in infekcijskih bolezni ter tako zajeli celotno nekirurško prepoznavanje bolezni.

Prikaz rezultatov algoritma

SBA interpretira rezultate krvnih preiskav celotne krvne slike in osnovnih biokemičnih preiskav ter poda rezultat v obliki preglednega poročila. Poročilo je sestavljeno iz tabele z desetimi najverjetnejšimi diagnozami in grafičnega prikaza v obliki kroga (slika 1). Delež krožnega izseka predstavlja verjetnost posamezne diagnoze/faktor razvrstitve in polmer krožnega izseka predstavlja prispevek parametrov, ki je lahko:

- pozitiven, če krvne preiskave pritrjujejo diagnozi (krožni izsek ima večji polmer od notranje krožnice) ali
- negativen, če krvne preiskave nasprotujejo diagnozi (krožni izsek ima manjši polmer od notranje krožnice).

Opis najverjetnejših diagnoz je predstavljen v obliki MKB kodiranja. SBA lahko pravo bolezen oz. diagnozo postavi na prvo mesto v tabeli, pogosto pa nastopi tudi primer, ko se prava diagnoza ne znajde na prvem mestu v tabeli, a je njen prispevek parametrov tako visok, da je vreden zdravnikove pozornosti. V prikazanem primeru ima bolnik dokazani dve bolezni (slika 1). Plazmocitom je uvrščen na prvo mesto v tabeli, medtem ko je amiloidoza tudi zaradi manjše prevalence bolezni uvrščena nižje. V tem primeru prispevek parametrov k predlagani bolezni izstopa in navaja k možnosti, da ima

bolnik tudi amiloidozo, ki pri četrtini bolnikov spremlja plazmocitom.

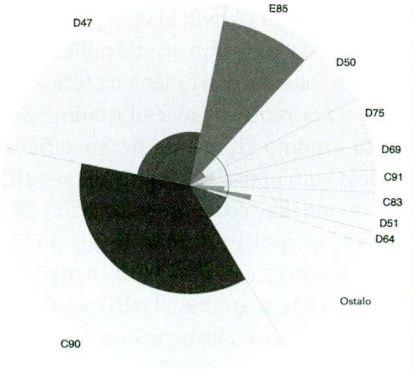
Natančnost algoritma

SBA lahko potrdi zdravnikovo predpostavljeno diagnozo, predlaga bolnikovo pravo diagnozo ali v obliki desetih najverjetnejših bolezni oz. bolezenskih stanj razširi možnosti diferencialne diagnostike. Primerjava natančnosti SBA z osmimi zdravniki internisti z več kot osmimi leti izkušenj na področju interne medicine kaže, da je npr. hematološki model v povprečju dva do trikrat bolj natančen, kot zdravniki. Natančnost SBA je vrednotena na podlagi treh različnih kriterijev. Kriterij TOP_1 pomeni, v kolikšnem deležu SBA napove pravo bolnikovo bolezen na najvišjem – prvem mestu v tabeli, TOP_5 pomeni, v kolikšnem deležu je prava diagnoza napovedana med prvimi petimi v tabeli in TOP_10, v kolikšnem deležu je pravo diagnozo moč najti med prvimi desetimi naštetimi/napovedanimi diagnozami v tabeli. Natančnost modelov za področje interne medicine je prikazana na sliki 2.

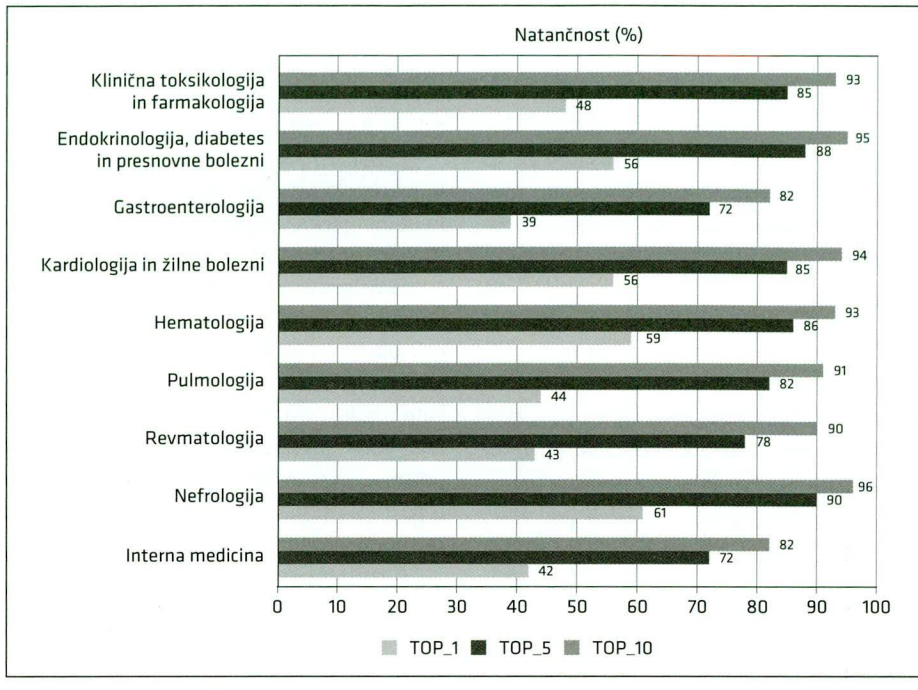
Vpliv števila krvnih parametrov na natančnost algoritma

Za področje hematologije smo preiskovali vpliv števila analiziranih krvnih parametrov na natančnost SBA. Pomembnost vseh parametrov v hematološkem modelu smo ocenili z algoritmom Relief in jih razvrstili v padajočem vrstnem redu *(7)*. Natančnost SBA pomembno narašča do števila 65 analiziranih krvnih parametrov. Izkaže se, da je v množici 65 parametrov nabor najpogosteje analiziranih osnovnih krvnih parametrov (celotna krvna slika in osnovne biokemijske preiskave), ki jih bolniku z odvzemom ter analizo krvi v osnovnem zdravstvu brez težav analiziramo in z njimi že zadovoljivo napovemo določeno bolezen. Dodatni parametri, ki jih je v nekaterih preiskovanih primerih lahko tudi več kot 180 in sodijo v skupino specialnih preiskav, nimajo vpliva na natančnost preiskovanega hematološkega modela (slika 3).

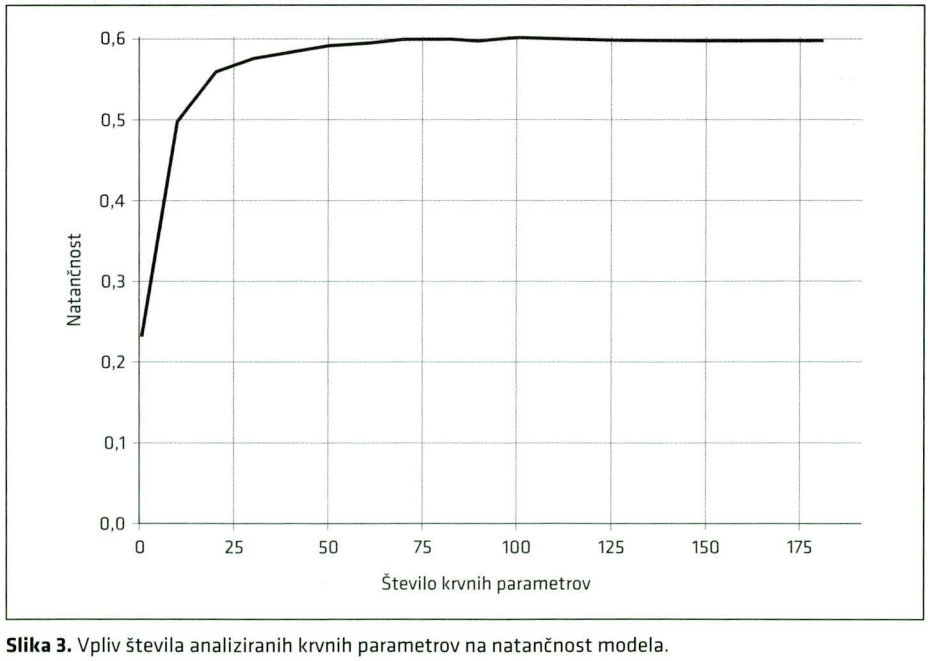
	MKB	Faktor razvrstitve	Prispevek parametrov	Opis
⌄	C90	36.60	1.91	Difuzni plazmocitom in maligne neoplazme plazmocitov
⌄	D47	24.80	0.42	Druge neoplazme negotovega ali neznanega značaja limfatičnega, krvotvornega in sorodnega tkiva
⌄	E85	8.60	3.47	Amiloidoza
⌄	D50	5.60	-1.18	Anemija zaradi pomanjkanja železa
⌄	D75	4.00	-0.62	Druge bolezni krvi in krvotvornih organov
⌄	D69	2.40	-1.84	Purpura in druge krvavitve
⌄	C91	2.00	-2.07	Limfatična levkemija
⌄	C83	2.00	-0.12	Difuzni ne-Hodgkinov limfom
⌄	D51	1.40	0.62	Anemija zaradi pomanjkanja vitamina B12
⌄	D64	1.20	-1.14	Druge anemije



Slika 1. Grafična predstavitev rezultatov algoritma Smart Blood Analytics. Deset najverjetnejših bolezni je prikazanih v tabeli in v obliki grafa s krožnimi izseki z različnimi radiji. Vsak krožni izsek predstavlja določeno diagnozo. Kot krožnega izseka ponazarja faktor razvrstitve in radij izseka ustreza prispevku parametrov v tabeli. MKB – Mednarodna klasifikacija bolezni.



Slika 2. Natančnost specialnih modelov in splošnega modela za področje interne medicine vrednotena na podlagi kriterijev TOP_1, TOP_5 in TOP_10. TOP_1 – kriterij, ki pomeni, v kolikšnem deležu algoritem napove pravo bolnikovo bolezen na najvišjem, prvem mestu v tabeli, TOP_5 – kriterij, ki pomeni, v kolikšnem deležu je prava diagnoza napovedana med prvimi petimi v tabeli, TOP_10 – kriterij, ki pomeni v kolikšnem deležu je pravo diagnozo moč najti med prvimi desetimi napovedanimi diagnozami v tabeli.



Slika 3. Vpliv števila analiziranih krvnih parametrov na natančnost modela.

KLINIČNI PRIMERI UPORABE ALGORITMA

Von Willebrandova bolezen

39-letna bolnica je prišla v ambulanto zaradi obilnih menstrualnih krvavitev, ki so se po hormonskem zdravljenju z maternično vložkom zmanjšale, občasno je imela manjše izvenciklične krvavitve. Dvakrat je rodila brez zapletov. Celoten internistični pregled je bil brez posebnosti.

Laboratorijske preiskave: v krvni sliki je prisotna le nakazana levkopenija, izsledki biokemijskih preiskav in zapiralni čas je v referenčnem območju (83 do 157 sekund).

Usmerjene preiskave hemostaze: zmanjšana aktivnosti faktorja VIII, zmanjšan antigen in aktivnost von Willebrandovega faktorja.

Rezultat hematološkega modela – model napove pravo diagnozo – D68 (v to skupino sodi tudi von Willebrandova bolezen), zgolj na podlagi celotne krvne slike in biokemijskih preiskav ter jo v napovedi rezultata postavi na četrto mesto z največjim prispevkom parametrov (slika 4).

Eritrocitoza

36-letnega bolnika so obravnavali na nevrološki kliniki zaradi nekaj ur trajajočega glavobola in vrtoglavice. Slikovne preiskave glave niso potrdile bolezenskega stanja. Ocenili so, da ima bolnik prehodno ishemijo možganov. Predpisali so mu acetilsalicilno kislino, 100 mg/dan.

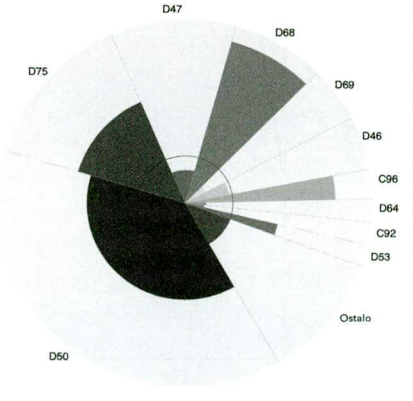
Laboratorijske preiskave: ugotovili so število eritrocitov, koncentracijo hemoglobina in hematokrita v zgornjem referenčnem območju, ter ga napotili k hematologu zaradi suma na pravo policitemijo. Bolezen lahko potrdimo z določitvijo zmanjšane vrednosti eritropoetina in prisotnostjo mutacij Janus kinaze (JAK) 2 V617F, ekson 12, v genu za kalretikulin (CALR) in genu za MPL w515l/k. Opravljene preiskave prave policitemije niso potrdile, ugotovili smo družinsko eritrocitozo, tudi pri materi in sinu, ki sta bila brez trombemboličnih zapletov.

Rezultat hematološkega modela – model napove pravo diagnozo – D75 (v to skupino sodi tudi eritrocitoza), zgolj na podlagi celotne krvne slike in biokemijskih preiskav jo postavi na prvo mesto z največjim prispevkom parametrov ter največjim faktorjem razvrstitve (slika 5).

Levkemija

58-letno bolnico so napotili v ambulanto zaradi hude makrocitne anemije, ki so jo

	MKB	Faktor razvrstitve	Prispevek parametrov	Opis
⌄	D50	37.94	1.06	Anemija zaradi pomanjkanja železa
⌄	D75	13.85	1.34	Druge bolezni krvi in krvotvornih organov
⌄	D47	10.92	-0.43	Druge neoplazme negotovega ali neznanega značaja limfatičnega, krvotvornega in sorodnega tkiva
⌄	D68	8.07	2.56	Druge motnje v koagulaciji krvi
⌄	D69	4.90	-1.06	Purpura in druge krvavitve
⌄	D46	4.69	-0.07	Mielodisplastični sindromi
⌄	C96	2.63	2.12	Druge in neopredeljene maligne neoplazme limfatičnega, krvotvornega in sorodnega tkiva
⌄	D64	2.04	-1.25	Druge anemije
⌄	C92	1.99	-1.51	Mieloična levkemija
⌄	D53	1.90	0.98	Druge prehranske (nutricijske) anemije

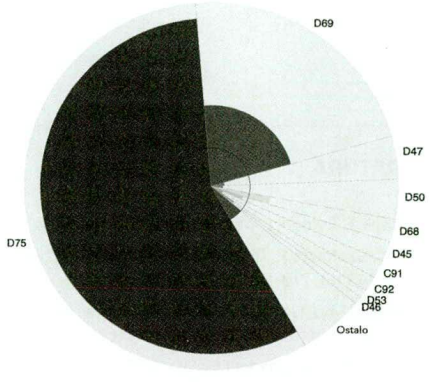


Slika 4. Prikaz rezultatov hematološkega modela za bolnico z von Willebrandovo boleznijo. MKB – Mednarodna klasifikacija bolezni.

ugotavljali že pred dvema mesecema. Imela je značilne težave zaradi anemije. Gastroskopija je prikazala hiatalno kilo želodca, UZ trebuha je bil brez posebnosti.

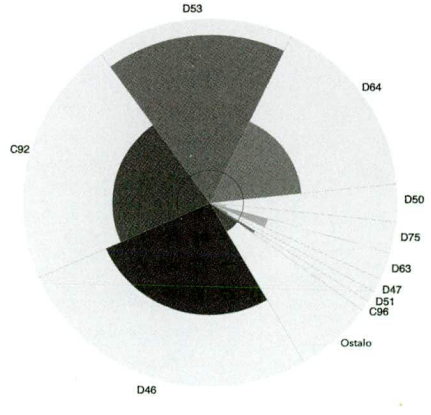
Laboratorijske preiskave: v krvni sliki je prisotna huda makrocitna anemija (hemoglobin je 75 g/l, povprečni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) je 119,8 fL in normalna diferencialna levkocitna krvna slika). V biokemijskih izvidih je le povišana vrednost feritina in normalna vrednost folatov v eritrocitih, ter močno znižana vrednost vitamina B12. Predpisali so ji pet ampul vitamina B12, vendar se anemija ni izboljšala. Bolezen je bila potrjena s citološkim pregledom kostnega mozga z znaki izrazite diseritropoeze in 25 % mieloblastov. Izsledek je ustrezal sekundarni akutni mieloblastni levkemiji.

MKB	Faktor razvrstitve	Prispevek parametrov	Opis
D75	56.96	3.38	Druge bolezni krvi in krvotvornih organov
D69	21.92	1.11	Purpura in druge krvavitve
D47	3.81	-1.95	Druge neoplazme negotovega ali neznanega značaja limfatičnega, krvotvornega in sorodnega tkiva
D50	3.52	-2.37	Anemija zaradi pomanjkanja železa
D68	1.99	0.54	Druge motnje v koagulaciji krvi
D45	1.78	-0.16	Policitemija vera (prava policitemija)
C91	1.60	-2.11	Limfatična levkemija
C92	1.34	-2.08	Mieloična levkemija
D53	0.73	-0.40	Druge prehranske (nutricijske) anemije
D46	0.68	-2.86	Mielodisplastični sindromi



Slika 5. Prikaz rezultatov hematološkega modela za bolnika z eritrocitozo. MKB – Mednarodna klasifikacija bolezni.

MKB	Faktor razvrstitve	Prispevek parametrov	Opis
D46	26.67	2.43	Mielodisplastični sindromi
C92	21.69	1.94	Mieloična levkemija
D53	17.02	4.14	Druge prehranske (nutricijske) anemije
D64	16.32	1.75	Druge anemije
D50	3.33	-2.44	Anemija zaradi pomanjkanja železa
D75	2.71	-1.01	Druge bolezni krvi in krvotvornih organov
D63	2.43	0.80	Anemija pri kroničnih boleznih, uvrščenih drugje
D47	1.21	-3.60	Druge neoplazme negotovega ali neznanega značaja limfatičnega, krvotvornega in sorodnega tkiva
D51	0.97	-0.65	Anemija zaradi pomanjkanja vitamina B12
C96	0.92	0.60	Druge in neopredeljene maligne neoplazme limfatičnega, krvotvornega in sorodnega tkiva



Slika 6. Prikaz rezultatov hematološkega modela za bolnico z mieloblastno levkemijo. MKB – Mednarodna klasifikacija bolezni.

Rezultat hematološkega modela – model napove pravo diagnozo – C92 na drugem mestu (na prvem mestu model napove mielodisplastični sindrom) (slika 5).

ZAKLJUČEK

Resnična vrednost rezultatov krvnih preiskav je pogosto podcenjena. SBA je sposoben prepoznati določene vzorce v vrednostih krvni parametrov, ki presegajo naše trenutno razumevanje medicine. To se odraža v večji natančnosti diagnostike, ki jo dosegamo zgolj z opazovanjem krvnih parametrov, katerih vrednosti so izven referenčnega območja. SBA je obenem tudi neprecenljivo orodje v rokah zdravnika na področju diferencialne diagnostike, katere razrešitev je pogosto povezana z dragimi dodatnimi diagnostičnimi preiskavami.

LITERATURA

1. Badrick T. Evidence-based laboratory medicine. Clin Biochem Rev. 2013; 34 (2): 43–6.
2. Luo Y, Szolovits P, Dighe AS, et al. Using machine learning to predict laboratory test results. Am J Clin Pathol. 2016; 145 (6): 778–88.
3. Reimann MW, Nolte M, Scolamiero M, et al. Cliques of neurons bound into cavities provide a missing link between structure and function. Front Comput Neurosci. 2017; 11: 48.
4. Williamson MA, Snyder LM. Wallach's interpretation of diagnostic tests. 10th ed. New York (NY): Wolters Kluwer; 2015.
5. Gunčar G, Kukar M, Notar M, et al. An application of machine learning to hematological diagnosis. Scientific Reports. 2018; 8: 411.
6. Hickner J, Thompson PJ, Wilkinson T, et al. Primary care physicians' challenges in ordering clinical laboratory tests and interpreting results. J Am Board Fam Med. 2014; 27 (2): 268–74.
7. Kira K, Rendell LA. A practical approach to feature selection. In: Sleeman D, Edwards P, eds. Machine learning: proceedings of the Ninth International Workshop on Machine Learning – ML92. Aberdeen: Morgan Kaufmann; 1992. p. 249–56.

Nina Vene[1]

Preostalo tveganje: dvojna pot zaviranja

Residual Risk: Two Pathways Inhibition

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ateroskleroza, tromboza, zdravljenje

Napredovanje in klinični zapleti ateroskleroze koronarnih, možganskih ali perifernih arterij so povezani s trombotičnimi zapleti, zato pogosto govorimo o aterotrombotični bolezni. Nastajanje strdkov zaradi agregacije trombocitov in aktivacije koagulacijskega sistema najučinkoviteje zavremo s sočasno uporabo antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil. V prispevku opisujemo nova spoznanja o kombiniranem protitrombotičnem zdravljenju pri bolnikih s stabilno aterosklerotično boleznijo z velikim tveganjem za ishemične dogodke.

ABSTRACT

KEY WORDS: atherosclerosis, thrombosis, therapy

The progression of atherosclerosis and clinical complications of coronary, cerebral or peripheral disease are associated with thrombosis and the generalized disease process is known as atherothrombosis. The clots that result from platelet aggregation and the activation of the coagulation system are most effectively prevented by the co-administration of antithrombotic and anticoagulant drugs. This article describes recent scientific data on combined antithrombotic treatment in patients with stable atherosclerotic disease at high risk for ischemic events.

[1] Dr. Nina Vene, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; nina.vene@kclj.si

UVOD

Ateroskleroza in z njo povezane srčno-žilne bolezni so še vedno eden najpogostejših vzrokov obolevnosti in umrljivosti odraslih. Za napredovanje ateroskleroze so značilni trombotični zapleti. Strdki nastanejo na mestu razpok, površinskih razjed in krvavitev v aterosklerotično leho in povzročajo zožitev ali zaporo prizadete žile. Zaradi tesne povezanosti s trombotičnimi zapleti aterosklerozo imenujemo tudi aterotrombotična bolezen.

ATEROTROMBOZA JE SISTEMSKA BOLEZEN

Ateroskleroza običajno prizadene različne dele arterijskega sistema, najpogosteje koronarne, možganske ali periferne arterije. Bolezen je lahko simptomatska in klinično prepoznavna ali pa asimptomatska *(1–4)*. V različnih arterijskih povirjih se klinična simptomatika lahko pojavlja sočasno, še pogosteje pa gre za kombinacijo simptomatike v enem povirju in asimptomatske bolezni v drugih povirjih. Tudi hitrost napredovanja bolezni se lahko med bolniki občutno razlikuje. Tveganje za zaplete je največje v zgodnjem obdobju po kliničnem dogodku, vendar pa ostane povečano tudi več mesecev in let po akutnem dogodku, ko se zdi aterotrombotična bolezen stabilna. Kljub zdravljenju s statini, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci receptorjev β in aspirinom letno namreč kar pet do deset odstotkov bolnikov s kronično koronarno, periferno žilno ali možgansko žilno boleznijo utrpi ponovni srčno-žilni zaplet *(5–6)*.

Bolniki, pri katerih se bolezen pojavlja hkrati v dveh ali več organskih sistemih, so zaradi zapletov najbolj ogroženi. Med njimi so pogosto bolniki s periferno žilno boleznijo. Ti so izpostavljeni visoki obolevnosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih zapletov, kot sta miokardni infarkt in možganska kap, hkrati pa so ogroženi tudi zaradi neposrednih zapletov periferne žilne bolezni. Bolniki z napredovalo kronično periferno žilno boleznijo neredko potrebujejo amputacijo, po kateri so pogosto trajno odvisni od tuje pomoči in je povezana z visoko zgodnjo in pozno umrljivostjo. Kljub temu periferna žilna bolezen pogosto ni prepoznana dovolj zgodaj, zdravljenje bolnikov pa je pomanjkljivo, kar je tudi posledica pomanjkanja dokazov o učinkovitem protitrombotičnem zdravljenju.

NASTANEK STRDKOV V ARTERIJAH

Srčno-žilni zapleti ateroskleroze so najpogosteje odraz ishemije ob zapori ali zožitvi žile na mestih, kjer nastane strdek. Ta se tvori na mestu razjede ali razpoka aterosklerotičnega plaka, kjer ob stiku krvi s subendotelnim kolagenom pride do pritrjevanja, aktivacije in agregacije trombocitov. Sočasno pride kri v stik s trombogeno sredico aterosklerotičnega plaka, ki vsebuje veliko tkivnega faktorja. Ta sproži aktivacijo encimov koagulacijske kaskade in nastanek trombina. Glavna naloga trombina je sprememba fibrinogena v fibrin, hkrati pa je tudi pomemben aktivator trombocitov, saj prek pozitivne povratne zanke skrbi za nadaljnjo aktivacijo koagulacijskega sistema in aktivira faktor XIII, ki navzkrižno poveže fibrin in tako učvrsti nastali strdek. Strdek se tako tvori ob sočasni in medsebojno usklajeni aktivaciji tako trombocitne kot koagulacijske poti. Delež trombocitov in fibrina v strdku je odvisen od mesta in okoliščin, v katerih nastaja. Praviloma so strdki, ki nastanejo na mestih hitrega pretoka, bogati s trombociti, tisti na mestih počasnega pretoka pa so prepredeni predvsem s fibrinom. Kljub pomenu trombocitov pri nastanku strdkov v arterijah je pomembno opozoriti, da je sestava strdkov heterogena. Glava strdka, ki začne nastajati na mestu poškodovanega endotelija, kjer se trombociti pritrjujejo na subendotelni kolagen, je bogata s trombociti. Ko se pretok zaradi skupka trombocitov v žili zmanjša, se v repnem delu strdka, ki počasi raste, da bi povsem zaprl žilno svet-

lino, kopiči predvsem fibrin. Ker je ateroskleroza sistemska aterotrombotična bolezen, so zanjo značilne sistemske spremembe v strjevanju krvi in delovanju trombocitov, kar še dodatno pospeši tvorbo strdka na mestu poškodovane žilne stene *(7–9)*.

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE – POMEN ZAVIRANJA DVOJNE POTI

S patofiziološkega vidika aterotrombotičnih zapletov je tako razumljivo, da lahko nastanek strdkov najučinkoviteje zavremo s sočasno uporabo antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil *(10)*. Medtem ko so koristi intenzivnega in kombiniranega protitrombotičnega zdravljenja v zgodnjem obdobju po akutnem dogodku v kliničnih raziskavah, še posebej pri bolnikih s koronarno boleznijo, nedvomno dokazane, pa je bil doslej ugoden vpliv kombiniranega protitrombotičnega zdravljenja v kroničnem obdobju bolj vprašljiv. Večina bolnikov s stabilno aterosklerotično žilno boleznijo tako za preprečevanje trombotičnih zapletov prejema samo aspirin. Zdravilo je dobro preizkušeno in varno, vendar zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete zgolj za četrtino. V želji po učinkovitejši sekundarni preventivi aterotrombotičnih zapletov smo tako v zadnjih letih priča hitremu razvoju novih antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil. Pri bolnikih s kronično boleznijo so bile preizkušene različne kombinacije zdravil. Ko so bolnikom s kronično boleznijo k aspirinu dodali še eno antiagregacijsko zdravilo, se je pri stabilni bolezni število srčno-žilnih zapletov zmanjšalo samo pri nekaterih podskupinah bolnikov (npr. pri koronarni bolezni, ne pa pri periferni žilni bolezni), zdravljenje pa je bilo povezano s povečanim tveganjem za krvavitev in ni imelo vpliva na umrljivost bolnikov.

Ob neprepričljivih rezultatih kombiniranega antiagregacijskega zdravljenja se je povečalo zanimanje za antikoagulacijsko zdravljenje. Prvi dokazi, da lahko z zdravili, s katerimi zavremo proces koagulacije, zmanjšamo trombotične zaplete ateroskleroze, so še iz časa, ko smo za zdravljenje uporabljali samo zaviralce vitamina K. Ko so začeli bolnike po akutnem miokardnem infarktu zdraviti poleg aspirina še z varfarinom, se je zmanjšalo število ponovnih miokardnih infarktov in možganskih kapi, vendar pa je bilo zdravljenje zahtevno in povezano s povečanim številom intrakranialnih krvavitev, zato v praksi ni nikoli zaživelo *(11)*. Ti zgodnji ugodni rezultati pa so nedvomno potrdili pomen koagulacijskega sistema pri napredovanju in zapletih ateroskleroze.

Nova spoznanja o nastanku strdka na poškodovani žilni steni in dostopnost novejših neposrednih antikoagulacijskih zdravil, uporaba katerih je bistveno enostavnejša kot pri varfarinu, so spodbudila nove raziskave o uporabi antikoagulacijskih zdravil v kombinaciji z antiagregacijskimi zdravili pri bolnikih z aterosklerotičnim obolenjem z velikim tveganjem za srčno-žilne zaplete. Med neposrednimi antikoagulacijskimi zdravili so z vidika preprečevanja nastanka strdka še posebej zanimivi zaviralci faktorja Xa v majhnih odmerkih, saj ena molekula inaktiviranega faktorja Xa zavre nastanek okoli 1.000 molekul trombina. Zdravila, ki jih sicer uporabljamo za preprečevanje možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, zdravljenje in preprečevanje ponovne venske tromboze in/ali pljučne embolije ter preprečevanje venskih tromboembolizmov po ortopedskih operacijah, so bila preizkušena tudi pri bolnikih z žilnimi zapleti ateroskleroze *(12)*.

Raziskave je sprva omejevalo majhno število bolnikov, pravilna izbira zdravila, predvsem pa izbira ustreznega odmerka, s katerim bi lahko preprečili srčno-žilne zaplete, ne da bi se ob tem pomembno povečalo število krvavitev. Prve ugodne rezultate smo dobili že pred leti pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ko je dodatno zdravljenje s t. i. žilnim odmerkom,

tj. zelo nizek odmerek rivaroksabana (2,5 mg dvakrat dnevno), zmanjšalo pojavnost srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s kombiniranim antiagregacijskim zdravljenjem *(13)*. To je raziskovalce spodbudilo, da kombinacijo odmerka rivaroksabana intravensko preizkusijo tudi pri bolnikih s stabilno aterosklerotično boleznijo, ki dolgoročno v sekundarni preventivi prejemajo le aspirin.

NOVOST V ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S STABILNO ATEROSKLEROTIČNO BOLEZNIJO

Nedavno so bili objavljeni rezultati raziskave COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), v kateri so želeli preveriti, ali je kombinacija aspirina in rivaroksabana v intravenskem odmerku (2,5 mg dvakrat dnevno) učinkovitejša in varna v preprečevanju srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s stabilno aterosklerotično boleznijo (koronarna bolezen, periferna žilna bolezen in karotidna bolezen). Ob kombiniranem zdravljenju se je v primerjavi z aspirinom zmanjšalo število srčno-žilnih dogodkov (srčno-žilna umrljivost, miokardni infarkt ali možganska kap) za 24 %, kar pomeni, da moramo zdraviti 76 bolnikov, da bi preprečili en zaplet. V skupini, zdravljeni s kombinacijo, je bilo po pričakovanju več krvavitev. Večinoma je šlo za krvavitve iz prebavnega trakta, medtem ko ni bilo pomembnih razlik v številu usodnih in intrakranialnih krvavitev. Ugodno razmerje med srčno-žilnimi dogodki in velikimi krvavitvami se je odražalo tudi v večji celokupni dobrobiti za bolnika in manjši umrljivosti bolnikov s kombiniranim zdravljenjem *(14)*.

Kombinirano zdravljenje je bilo učinkovito tudi v podskupini bolnikov s periferno žilno boleznijo, saj se je pomembno zmanjšalo tako število vseh srčno-žilnih zapletov kot tudi z ishemijo povzročenih zapletov na nogah (za 43 %) in število amputacij (za 58 %) *(15)*.

ZAKLJUČEK

Ugodni rezultati raziskave COMPASS predstavljajo nov pristop k zdravljenju ogroženih bolnikov z aterotrombozo. Pri odločitvi o zdravljenju bo pri posameznem bolniku potrebno upoštevati tako tveganje za ishemične zaplete kot tveganje za krvavitve, da bi bolniki imeli od kombiniranega zdravljenja kar največjo korist.

LITERATURA

1. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. Vasc Med. 2010; 15 (4): 259–65.
2. Valentijn TM, Stolker RJ. Lessons from the REACH Registry in Europe. Curr Vasc Pharmacol. 2012; 10 (6): 725–7.
3. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. Non-coronary atherosclerosis. Eur Heart J. 2014; 35 (17): 1112–9.
4. Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, et al. Medical therapy for long-term prevention of atherothrombosis following an acute coronary syndrome: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2018; 72 (23 Pt A): 2886–903.
5. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010; 304 (12):1350–7.
6. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007; 297 (11): 1197–206.
7. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. Nature. 2008; 451 (7181): 914–8.
8. White H. Targeting therapy to the fibrin-mediated pathophysiology of acute coronary syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2014; 20 (5): 516–23.
9. Weitz JI. Insights into the role of thrombin in the pathogenesis of recurrent ischaemia after acute coronary syndrome. Thromb Haemost. 2014; 112 (5): 924–31.
10. Olie RH, van der Meijden PEJ, ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: implications for new therapeutic strategies. Res Pract Thromb Haemost. 2018; 2 (2): 188–98.
11. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4): 241–250.
12. Mavri A, Vene N. Antikoagulacijska zdravila. In: Mavri A, ed. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 12–8.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012; 366 (1): 9–19.
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 377 (14): 1319–30.
15. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (20): 2306–15.

Luka Lipar[1]

Delovno dejaven bolnik po miokardnem infarktu

Working Population after a Myocardial Infarction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: miokardni infarkt, bolnišnična rehabilitacija, telesna dejavnost po miokardnem infarktu

Obravnava bolnikov z akutnim miokardnim infarktom se je v zadnjih letih močno izboljšala. Tako je po uspešni perkutani koronarni intervenciji mogoče izbrane bolnike varno odpustiti v domačo oskrbo že znotraj 72 ur po opravljenem posegu. Ti bolniki so praviloma mlajši, imeli so hitro in v celoti revaskularizirane koronarne arterije ter so bili v intenzivni enoti brez pomembnih motenj srčnega ritma, brez težav z vbodnim mestom, brez simptomov in znakov srčnega popuščanja ter imajo ohranjeno iztisno funkcijo levega prekata. Tovrstni bolniki praviloma brez težav dokončajo pospešeno bolnišnično rehabilitacijo do hoje po stopnicah in so varno odpuščeni v domačo oskrbo. Po odpustu je treba poskrbeti za nadaljnje vodenje teh bolnikov, tako v ambulanti družinskega zdravnika kot pri kardiologu. Trajanje bolniške odsotnosti določamo individualno in traja praviloma od dveh do šest tednov. Predvsem pri mlajših bolnikih po miokardnem infarktu z dvigom spojnice ST pa pride v poštev napotitev na ambulantno rehabilitacijo. Tako je omogočen boljši nadzor in spreminjanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (prenehanje kajenja pri kadilcih in ustrezna prehrana) ter odmerjanje zdravil.

ABSTRACT

KEY WORDS: myocardial infarction, in-hospital rehabilitation, physical activity after myocardial infarction

Treatment of patients with myocardial infarction has substantially improved in recent years. Successful percutaneous coronary intervention allows us to discharge certain patients within 72 hours after the intervention. These patients are usually younger, were completely revascularized, had no sustained arrhythmias, no problems with vascular access site, no heart failure and had preserved left ventricular systolic function. Such patients have no problems completing early in-hospital rehabilitation. However, these patients need strict follow-up with general practitioners and a cardiologist. Sick leave duration has to be determined individually and is usually two to six weeks long. Younger patients with ST-elevation myocardial infarction should be referred to out-patient rehabilitation so they can be closely monitored for risk factor modification (cessation of smoking, diet) and titration of their medications.

[1] Asist. dr. Luka Lipar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; luka.lipar@kclj.si

UVOD

Trajanje bolnišnične oskrbe po miokardnem infarktu (MI) se je v zadnjih letih znatno skrajšalo. V 50-ih letih prejšnjega stoletja so bolniki v bolnišnici ležali v povprečju šest tednov, danes pa je večina odpuščena iz bolnišnice po manj kot tednu dni. V tej luči se postavljajo tri ključna vprašanja:

- Koliko dni bolnišnične oskrbe je nujno potrebnih za bolnike po MI?
- Kateri bolniki so tisti, ki jih lahko po kratki bolnišnični oskrbi varno odpustimo?
- Kako se ti bolniki lahko vrnejo v vsakdanje življenje?

ZDRAVLJENJE MIOKARDNEGA INFARKTA V BOLNIŠNICI

Agresivno zdravljenje bolnikov z MI z uporabo omenjenih reperfuzijskih metod je pomembno znižalo njihovo smrtnost. Kljub sodobnim načinom zdravljenja pa pri določenih bolnikih lahko pride do zapletov.

V akutni in subakutni fazi pogosto pride do slabega delovanja levega prekata, ki se po hitri vzpostavitvi pretoka večinoma popravi. Pri določeni skupini bolnikov, predvsem po MI sprednje stene levega prekata, pa lahko pride do črpalne odpovedi srca s simptomi in znaki akutnega, v kasnejšem poteku pa kroničnega srčnega popuščanja.

Motnje srčnega ritma so v akutni fazi prav tako dokaj pogoste. Preddvorna fibrilacija se glede na raziskave pojavi na novo pri 28 % bolnikov. Pri 13 % bolnikov pride do neobstojnih prekatnih tahikardij (angl. *ventricular tachycardia*, VT), pri 10 % se razvije preddvorno-prekatni (angl. *atrioventricular*, AV) blok višje stopnje, pri 3 % pa obstojne VT in pri nadaljnjih 3 % prekatna fibrilacija (angl. *ventricular fibrillation*, VF) *(1)*. Vpliv pojava VT in VF znotraj prvih 48 ur po MI na dolgoročno preživetje teh bolnikov še ni povsem opredeljen. Praviloma so nevarne motnje srčnega ritma povezane z večjim obsegom MI oz. z nepopolno revaskularizacijo in/ali okvarjeno iztisno funkcijo levega prekata.

HITRA BOLNIŠNIČNA REHABILITACIJA

Glede na zgoraj opisane dejavnike tveganja so v več raziskavah poskušali prepoznati bolnike, pri katerih je razvoj zapletov po MI malo verjeten. Največjo retrospektivno raziskavo s tega področja je opravila skupina raziskovalcev v nizozemskem mestu Zwolle, ki je na vzorcu 1.791 bolnikov oblikovala dokaj preprost način točkovanja, ki opredeli tveganje za razvoj zapletov (slika 1). V shemo so vključili tako klinične kazalce kot vidike poteka posega. Tovrstni način točkovanja vključuje simptome in znake srčnega popuščanja, starost bolnika, prisotnost trižilne koronarne bolezni, lokalizacijo MI glede na področje levega prekata, trajanje ishemije in uspešnost perkutane koronarne intervencije (angl. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Po tem sistemu točkovanja je vseh možnih točk 16. Varen odpust po

Točkovnik Zwolle za opredelitev tveganja pri bolnikih po STEMI

Razred po Killipu	Točke
1	0
2	4
3–4	9
Koronarni pretok po TIMI	
9	0
2	1
0–1	2
Starost	
< 60 let	0
≥ 60 let	2
Trižilna bolezen	
Ne	0
Da	1
Sprednjestenski infarkt	
Ne	0
Da	1
Čas ishemije miokarda (> 4 ure)	
Ne	0
Da	1
Seštevek točk	16

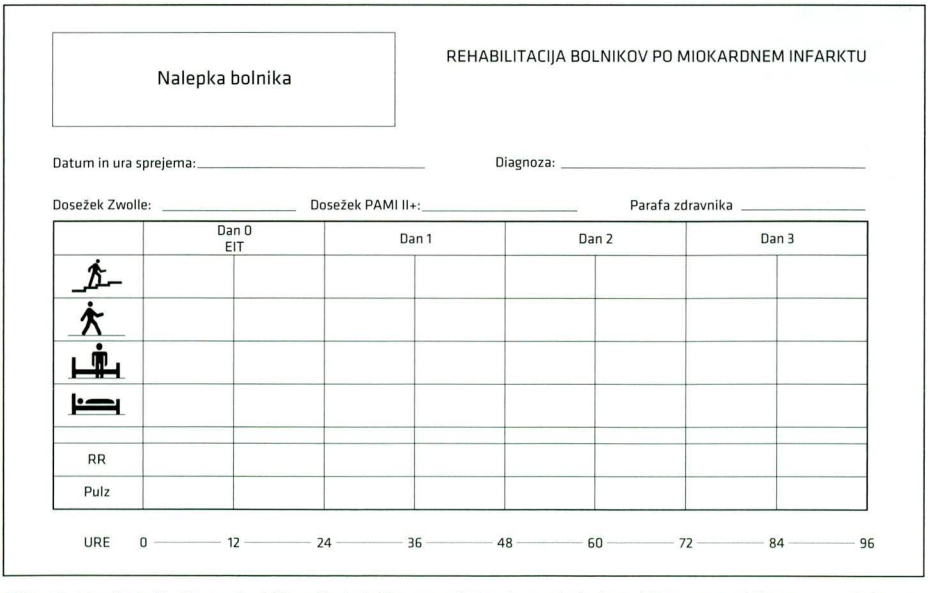
Slika 1. Točkovnik Zwolle *(2)*. STEMI – miokardni infarkt z dvigom spojnice ST (angl. *ST-elevation myocardial infarction)*, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction.

točkovniku Zwolle je mogoč že v 48 urah po MI, če bolnik zbere tri točke ali manj. Skupina bolnikov z doseženimi manj kot tremi točkami ima izjemno dobro 30-dnevno preživetje, relativno tveganje ≤ 1,04, s 95-odstotnim intervalom zaupanja (0,44–2,45) *(2)*.

Druga večja raziskava s tega področja je na vzorcu 471 bolnikov potrdila, da je zgodnji odpust (znotraj treh dni) pri bolnikih z nizkim tveganjem po prebolelem miokardnem infarktu z dvigom spojnice ST (angl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI) predstavlja varen in finančno učinkovit sistem. Skupina z nizkim tveganjem je bila opredeljena kot mlajši od 70 let, brez obstojnih motenj srčnega ritma, z eno- ali dvožilno koronarno bolezenijo, ohranjeno iztisno funkcijo levega prekata in uspešno PCI zamašene žile *(3)*.

Na omenjeni raziskavi se v svojih priporočilih sklicujejo tudi evropske smernice za obravnavo bolnikov s STEMI. Avtorji smernic menijo, da je pri določenih bolnikih z nizkim tveganjem smiselna pospešena bolnišnična rehabilitacija in odpust iz bolnišnice znotraj 72 ur *(4)*. Prvih 24 ur morajo bolniki zaradi največje verjetnosti pojavljanja motenj srčnega ritma in drugih zapletov preživeti na opazovani postelji v koronarni enoti.

Na Kliničnem oddelku za kardiologijo, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v sodelovanju z diplomiranimi fizioterapevti izvajamo vnaprej začrtan program rehabilitacije bolnikov po prebolelem MI. Praviloma lahko pri bolnikih, ki jih glede na zgoraj opisano ocenjevanje uvrstimo med bolnike z nizkim tveganjem, predviden postopek pospešimo. Bolnike tako glede na stanje vbodnega mesta (vbodno mesto, oskrbljeno z žilnim zapiralom, brez podkožne krvavitve, brez slišnega šuma) že nekaj ur po zaključenem posegu posedemo. Že prvi dan lahko opravijo prve korake okoli bolniške postelje. Drugi dan bolnišnične oskrbe se v spremstvu fizioterapevta sprehodijo po bolniški sobi (praviloma še v intenzivni enoti). Tretji dan so premeščeni na bolniški



Slika 2. List bolnišnične rehabilitacije bolnika po miokardnem infarktu, ki ga uporabljamo na Kliničnem oddelku za kardiologijo, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. PAMI – Primary Angioplasty in Myocardial Infarction risk score II, EIT – enota intenzivne terapije, RR – arterijski krvni tlak.

oddelek, kjer v sklopu rehabilitacije opravijo daljšo hojo po ravnem. Četrti dan (približno 72 ur po posegu) opravijo še hojo po stopnicah, s čimer se zaključi bolnišnični del rehabilitacije. Tekom rehabilitacije se bolnikovo tveganje točkuje s točkovnikom Zwolle, vodi se list bolnišnične rehabilitacije po MI (slika 2).

V času bolnišnične rehabilitacije po MI je izjemno pomembno podučiti bolnika o naravi njegove bolezni, vzrokih in možnih posledicah. Vloga medicinskih sester in tehnikov je v sodelovanju z zdravniki neprecenljiva. Zdravniki v največji možni meri prilagodimo zdravljenje z zdravili in pred odpustom opravimo UZ srca, po katerem lahko bolnika odpustimo v domačo oskrbo. Praviloma organiziramo tudi kontrolni pregled pri kardiologu in predlagamo nadaljnjo aktivno rehabilitacijo, bodisi z vpisom v koronarno društvo bodisi z uporabo sodobnih internetnih možnosti, ki so trenutno še v razvoju.

BOLNIKI PO ODPUSTU

V prvi vrsti je treba spoštovati priporočeno farmakološko zdravljenje. Tu je najpomembnejše zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili (praviloma dvotirno zdravljenje 12 mesecev, glede na dejavnike tveganja lahko tudi dlje), poleg tega pa še zdravljenje s statini, zaviralci adrenergičnih receptorjev β in zaviralci angiotenzin konvertaze oz. antagonisti angiotenzinskih receptorjev *(4)*.

Enako pomembni kot zdravljenje z zdravili so tudi nefarmakološki ukrepi. Zaradi skopo odmerjenega časa med bolnišnično oskrbo je uvedba ustreznega življenjskega sloga znotraj prvih dni po MI praviloma težavna, zato je pomembno dobro sodelovanje med zdravniki kardiologi in specialisti družinske medicine.

Prenehanje kajenja

Prenehanje kajenja predstavlja najpomembnejši ukrep v sklopu sekundarne preventive, saj lahko zmanjša umrljivost kar za 36 % *(5, 6)*. Ker so med kadilci pogoste ponovitve, so zelo priporočljive vedenjske podporne terapije, nadomestno nikotinsko zdravljenje ali elektronske cigarete *(7)*.

Prehrana, alkohol in telesna masa

Veljajo priporočila, ki so bila podana v smernicah za sekundarno preventivo srčno-žilnih bolezni, ki predvidevajo mediteransko prehrano z vključevanjem polinenasičenih maščobnih kislin, omejitvijo vnosa soli, dodatkom vlaknin, sadja, neslanih oreščkov, modrih rib in omejitvijo vnosa alkohola na dve merici dnevno za moške oz. eno merico za ženske *(8)*.

Povečana telesna masa (indeks telesne mase (ITM) nad 25 kg/m^2) je povezana z večjo umrljivostjo, zato je potrebna skrb za ohranjanje oz. znižanje telesne mase v območje ITM 20–25 kg/m^2.

Telesna dejavnost

Sodelovanje v programu ambulantne rehabilitacije pri bolnikih po MI zmanjšuje umrljivost za 22 %, zato bi morala biti rehabilitacija dostopna čim širšemu krogu bolnikov *(9)*. V praksi se odločamo za napotitev na ambulantno rehabilitacijo predvsem pri mlajših bolnikih, ki so utrpeli STEMI. Koristi tovrstne rehabilitacije so večplastne. Tako preko neposrednih fizioloških učinkov, ki jih ima telesna vadba, kot posredno preko promocije zdravega načina življenja. Obenem je med obravnavo mogoče tudi ustrezno odmerjati zdravila, kar je v bolnišnici zaradi kratke bolnišnične oskrbe včasih neizvedljivo. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana ambulantno rehabilitacijo bolnikov po MI izvajajo na Kliničnem oddelku za žilne bolezni.

Vrnitev v vsakdanje življenje

Vrnitev na delo predstavlja pomemben kazalnik okrevanja bolnikov po MI. Odločitev o trajanju bolniške odsotnosti je treba sprejeti individualno glede na obseg poškodbe levega prekata, obseg revaskularizacije (ce-

lostna/necelostna), prisotnost morebitnih motenj srčnega ritma in tudi glede na delovno mesto bolnika. Dolga bolniška odsotnost praviloma ni dobrodošla. Bolniška odsotnost po MI praviloma traja dva do šest tednov *(10)*.

Bolnikom ob odpustu predlagamo, da čim prej začnejo z blago do zmerno telesno dejavnostjo, potrebna pa je previdnost glede vbodnega mesta. Podobno velja tudi glede spolnosti.

Glede varnosti letenja z letalom v literaturi ni veliko podatkov. Stabilni bolniki, ki so bili v celoti revaskularizirani in imajo neokrnjeno funkcijo levega prekata, bi lahko leteli že takoj po odpustu iz bolnišnice *(11)*.

Adherenca in kontrola pri kardiologu

Slabše upoštevanje navodil glede uporabe zdravil pomembno vpliva na slabši izid bolnikov po MI *(12)*. K boljšemu sodelovanju pripomore tudi ponovni pregled v kardiološki ambulanti. Na Kliničnem oddelku za kardiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za bolnike z nizkim tveganjem priporočamo ambulantni pregled pri kardiologu šest do devet mesecev po posegu, v primeru zapletov pa prej.

ZAKLJUČEK

Hitra bolnišnična obravnava bolnikov z MI (znotraj 72 ur po PCI) je smiselna pri tistih bolnikih, ki imajo nizko tveganje za razvoj zapletov. Ti bolniki so praviloma mlajši (60–70 let), ki so imeli hitro (znotraj štirih ur) in v celoti revaskularizirane koronarne arterije (ob eno- ali dvožilni koronarni bolezni, ki ni prizadela sprednje stene levega prekata) ter so bili v intenzivni enoti brez pomembnih motenj srčnega ritma, brez težav z vbodnim mestom, brez simptomov in znakov srčnega popuščanja ter imajo ohranjeno iztisno funkcijo levega prekata. Ti bolniki praviloma brez težav dokončajo pospešeno bolnišnično rehabilitacijo do hoje po stopnicah in so varno odpuščeni v domačo oskrbo. Po odpustu pa je treba poskrbeti za nadaljnje vodenje teh bolnikov – tako v ambulanti specialista družinske medicine kot pri kardiologu, predvsem pri mlajših bolnikih po STEMI pride v poštev napotitev na ambulantno rehabilitacijo, ki jo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana izvajajo na Kliničnem oddelku za žilne bolezni. Tako je omogočen boljši nadzor in spreminjanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni ter odmerjanje zdravil. Trajanje bolniške odsotnosti določamo individualno in traja praviloma dva do šest tednov.

LITERATURA

1. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. Circulation. 2010; 122 (13): 1258–64.
2. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. Circulation. 2004; 109 (22): 2737–43.
3. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1998; 31 (5): 967–72.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39 (2): 119–77.
5. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010; 121 (6): 750–8.
6. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003; 290 (1): 86–97.
7. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (12): CD010216.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37 (29): 2315–81.
9. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2016; 67 (1): 1–12.
10. Perk J. Returning to work after myocardial infarction. In: Perk J, et al., eds. Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. London: Springer London; 2007. p. 317–23.
11. Smith D, Toff W, Joy M, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. Heart. 2010; 96 Suppl 2: ii1–16.
12. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006; 333 (7557): 15.

Vlasta Vodopivec Jamšek[1]

Bolnik s koronarno boleznijo pri specialistu družinske medicine: integrirana obravnava v timu in družini

Patient with Coronary Artery Disease in a Primary Care Setting: An Integrative Approach in Health Care Team and Family

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: koronarna bolezen, specialist družinske medicine, osnovno zdravstveno varstvo

Bolniki s koronarno boleznijo so bolj ogroženi za ponovne srčno-žilne zaplete. Specialist družinske medicine ima pomembno vlogo pri diagnostiki in zdravljenju koronarne bolezni. Bolnike s simptomi kronične stabilne koronarne bolezni usmerja v diagnostiko, odkriva pa tudi tiste s povečanim tveganjem za razvoj koronarne bolezni, pri katerih lahko s spremembo življenjskega sloga in predpisovanjem zdravil odloži ali prepreči razvoj bolezni. S svojo delovno skupino vodi zdravljenje bolnikov s potrjeno stabilno koronarno boleznijo: spodbuja zdrav življenjski slog, predpisuje zdravila za urejanje dejavnikov tveganja in zmanjševanje simptomov bolezni. Izboljšanje obravnave lahko dosegamo s pomočjo protokola za vodenje koronarnega bolnika, ki omogoča sistematično vodenje in spremljanje teh bolnikov v osnovnem zdravstvenem varstvu.

ABSTRACT

KEY WORDS: coronary artery disease, family physician, primary care

Patients with coronary artery disease are at high risk of further coronary events. Primary care physicians and their teams have an important role in identifying those at increased risk of developing coronary artery disease and ensuring that modifiable risk factors are actively managed with lifestyle and therapeutic interventions in order to reduce future risks. One of the main priorities is ensuring that those with stable coronary artery disease are aware of the benefits of optimal medical therapy with respect to symptom control and prognosis. By adopting a systematic approach to the follow-up of patients with coronary artery disease at appropriate intervals, the primary care team reappraise the patient's clinical symptoms, medication, and risk factors. There is still considerable room for improving the secondary prevention of coronary heart disease in primary care.

[1] Prim. dr. Vlasta Vodopivec Jamšek, dr. med., Zdravstveni dom Nova Gorica, Rejčeva ulica 4, 5000 Nova Gorica; vlasta.vodopivec@gmail.com

UVOD

Ishemijo srčne mišice, ki se klinično kaže kot angina pektoris (AP), najpogosteje povzroči obstruktivna koronarna aterosklerotična bolezen, ki je lahko stabilna ali nestabilna. Kronično koronarno bolezen imajo bolniki s stabilno AP in bolniki, ki so brez simptomov ter se jih spremlja zaradi znane kronične koronarne bolezni, odkrite ob akutnem koronarnem dogodku ali v diagnostičnem postopku bolečine v prsih. Koronarna ateroskleroza je napredujoča bolezen, zato se simptomi pri nezdravljenem bolniku praviloma slabšajo. Cilja zdravljenja bolnikov s koronarno boleznijo sta izboljšanje prognoze in kakovosti življenja *(1)*. Dosegamo ju s spremembo življenjskega sloga, zdravljenjem z zdravili in revaskularizacijskimi posegi *(2–5)*. Specialist družinske medicine ima pomembno vlogo pri diagnostiki in zdravljenju koronarne bolezni. Bolnike s simptomi kronične stabilne koronarne bolezni usmerja v diagnostiko, odkriva pa tudi tiste s povečanim tveganjem za razvoj koronarne bolezni, pri katerih lahko s spremembo življenjskega sloga in predpisovanjem zdravil odloži ali prepreči razvoj bolezni. S svojo delovno skupino vodi zdravljenje bolnikov s potrjeno stabilno koronarno boleznijo: spodbuja zdrav življenjski slog, predpisuje zdravila za urejanje dejavnikov tveganja in zmanjševanje simptomov bolezni. S pomočjo protokola za vodenje koronarnega bolnika je v osnovnem zdravstvenem varstvu zagotovljeno tudi sistematično vodenje in spremljanje teh bolnikov. Specialist družinske medicine z družinskim pristopom pomaga bolniku in družini, da bolezen sprejmejo in bolnika podprejo v procesu zdravljenja.

VPLIV NA DEJAVNIKE TVEGANJA

Z ukrepi sekundarne preventive želimo zavreti ali upočasniti napredovanje koronarne bolezni, izboljšati zmogljivost bolnika in kakovost življenja ter zmanjšati možnost za ponovne srčno-žilne dogodke. Ocenjujemo tveganje, psihosocialne dejavnike, svetujemo telesno dejavnost, zdrave prehranske vzorce, spremljamo dejavnike tveganja, svetujemo redno jemanje zdravil, izobražujemo bolnika in njegovo družino ter aktivno podpiramo kadilce pri opuščanju kajenja. Cilji in tarčne vrednosti za dejavnike tveganja so: brez izpostavljenosti tobaku v katerikoli obliki (aktivno ali pasivno), nizka vsebnost nasičenih maščob v prehrani, poudarek na polnozrnatih izdelkih, zelenjavi, sadju in ribah (sredozemski tip prehrane), najmanj 30 minut zmerne aerobne vadbe petkrat tedensko, indeks telesne mase (ITM) 20–25 kg/m^2, obseg pasu manj kot 94 cm pri moških in manj kot 80 cm pri ženskah, glikiran hemoglobin (HbA1c) pod 7 %, arterijski krvni tlak pod 140/90 mmHg in holesterol v lipoproteinu majhne gostote (angl. *lowdensity lipoprotein*, LDL) pod 1,8 mmol/l *(6)*.

Življenjski slog

Sprememba življenjskega sloga zahteva spremembo vedenja, ki jo bolnik doseže postopoma. Posamezniki potrebujejo dolgoročno podporo in spodbudo pri spreminjanju in vzdrževanju sprememb življenjskega sloga, ki jo lahko dobijo na primarni ravni zdravstvenega varstva. Pri osebah z zelo velikim tveganjem uporabimo večplastni pristop: izobraževanje, svetovanje, vadba, obvladovanje stresa. Oblikujemo terapevtsko zavezništvo, pomagamo, da posamezniki razumejo povezavo med vedenjem in zdravjem ter prepoznajo tudi ovire za spremembo vedenja. Pri bolniku in družini pridobimo odločenost ter zavzetost za spremembo vedenja, spodbujamo bolnikove lastne sposobnosti za spremembe in nudimo pomoč pri načrtovanju spreminjanja življenjskega sloga. Vključujemo tudi drugo zdravstveno osebje ter bolnike redno spremljamo in jih spodbujamo *(7)*.

Prenehanje kajenja je najučinkovitejši ukrep sekundarne preventive *(8)*. Aktivno sprašujemo po kajenju in kadilcem svetu-

jemo, da kajenje opustijo. Ponudimo skupinsko ali individualno pomoč pri opuščanju kajenja v okviru preventivnih aktivnosti v osnovnem zdravstvenem varstvu. Predpišemo lahko nikotinske nadomestke (vareniklin, bupropion) ali kombinacije teh zdravil *(9)*. Tudi pasivno kajenje je dokazano škodljivo, zato bolnikom svetujemo, da se ga izogibajo *(10)*.

Prehranske navade vplivajo na tveganje za srčno-žilne bolezni, ker vplivajo na maščobe v krvi, krvni tlak, telesno maso in sladkorno bolezen *(11)*. V metaanalizi je vzorec sredozemske prehrane z veliko sadja, zelenjave, stročnic, sestavljenih ogljikovih hidratov, ribami in olivnim oljem ter manj tveganim uživanjem rdečega vina pri obroku (za odrasle) pokazal varovalni učinek pred kroničnimi nenalezljivimi boleznimi *(12)*. Pitje več kot treh enot alkohola na dan je povezano z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke. Nedavna raziskava, ki je vključila analizo 59 epidemioloških raziskav, pa je celo dokazala, da imajo abstinenti najnižje srčno-žilno tveganje, saj je bila vsakršna količina alkohola povezana z višjim krvnim tlakom in višjim ITM *(13)*.

Redna telesna vadba je osnova srčno-žilne preventive, ker znižuje celokupno in srčno-žilno umrljivost pri zdravih posameznikih, tistih z dejavniki tveganja in srčnih bolnikih. Telesna vadba izboljša krvni tlak, serumski holesterol, telesno maso in uravnavanje krvnega sladkorja *(14, 15)*. V sekundarni preventivi je priporočena zmerna aerobna vadba najmanj 30 minut vsaj petkrat tedensko *(6)*.

Smernice priporočajo, da osebe z normalnim ITM (18,5–25 kg/m^2) ohranijo zdravo telesno maso, prekomerno prehranjenim in debelim pa se svetuje znižanje telesne mase do zdrave telesne mase, da bi s tem znižali krvni tlak, maščobe v krvi in tveganje za razvoj sladkorne bolezni *(16)*. Nimamo pa še trdnih dokazov o tem, kakšen naj bo optimalen ITM pri bolnikih po srčno-žilnem dogodku.

Ostali dejavniki tveganja

Sladkorna bolezen

Srčno-žilni zapleti so vodilni vzrok obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Ob drugih dejavnikih tveganja so sladkorni bolniki s koronarno boleznijo bolj ogroženi za ponovne koronarne zaplete kot ostali. Sprememba življenjskega sloga je tudi pri obravnavi teh bolnikov osnova zdravljenja *(17)*. Pri vodenju zdravljenja je ciljna vrednost HbA1c pod 7 %. Pri tej skupini bolnikov se že zgodaj v poteku bolezni za obvladovanje glikemije svetuje empagliflozin, zaviralec natrij-glukoznega izmenjevalca 2 (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2), ker dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke in celokupno smrtnost *(18)*. Ugodne učinke na srčno-žilne bolezni ima tudi liraglutid, predstavnik agonistov glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glukagon-like peptide-1*, GLP1), ki pri bolnikih s koronarno boleznijo zmanjša srčno-žilno smrtnost ter incidenco srčnega infarkta in možganske kapi *(19)*.

Krvni tlak

Arterijska hipertenzija je vodilni dejavnik tveganja za prezgodnjo smrt *(20)*. V sekundarni preventivi koronarnih dogodkov je ciljna vrednost arterijskega krvnega tlaka pod 140/90 mmHg za večino bolnikov, čeprav evropske smernice opozarjajo na izsledke raziskave SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) in možnost ostrejših ciljnih vrednosti za izbrane bolj ogrožene posameznike, ki prenesejo nižje vrednosti *(21, 22)*. Za starejše in krhke so lahko ciljne vrednosti bolj ohlapne. Poleg spremembe življenjskega sloga, ki vključuje zmanjšan vnos soli, telesno vadbo in normalizacijo telesne mase, se svetuje tudi farmakološko ukrepanje. Po koronarnem dogodku so še posebej primerna zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije: zaviralci receptorjev β, zaviralci angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev *(6)*.

Maščobe v krvi

Povišana koncentracija LDL je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za aterosklerozo in s tem povezanih srčno-žilnih bolezni *(23)*. Zdravljenje s statini je pri bolnikih s srčno-žilno boleznijo v raziskavah znižalo tveganje za ponovne žilne dogodke, zato je pri teh bolnikih to zdravilo prve izbire *(24)*. Najpogostejši stranski učinki so mišični sindromi (mialgija, miopatija, redko rabdomioliza). Ob neželenih učinkih prehodno ukinemo statin in po dveh tednih ocenimo, če je težava izzvenela. Pri bolnikih z bolečinami v mišicah, ki nimajo visokih vrednosti kreatinin kinaze, poskusimo z nižjim odmerkom statina ali pa slednjega zamenjamo z drugim zdravilom.

Ciljna vrednost LDL v sekundarni preventivi je pod 1,8 mmol/l ali vsaj 50-odstotno znižanje izhodiščne vrednosti, če je ta med 1,8 mmol/l in 3,5 mmol/l. Raziskava IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) je pokazala, da veliko več bolnikov doseže te cilje, če poleg statina prejemajo še ezitimib *(25)*. Smernice priporočajo to kombinacijo le za bolnike, pri katerih z najvišjim odmerkom statina ne dosežemo ciljnih vrednosti LDL. Nova zdravila, monoklonska protitelesa, ki inhibirajo proprotein konvertazo subtilizinkeksin tip 9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9), močno znižajo LDL (do 60 %) in tveganje za ponovne srčno-žilne dogodke *(26)*. Zdravilo je v Slovenji dostopno bolnikom po obravnavi na lipidnem konziliju ob izpolnjevanju ustreznih pogojev.

PRIPOROČENA ZDRAVILA V SEKUNDARNI PREVENTIVI

Antitrombotična zdravila

Pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo dolgotrajno zdravljenje z acetilsalicilno kislino zmanjša tveganje za ponovne srčno-žilne dogodke, zato v odmerku od 75 do 100 mg ostaja zdravilo prve izbire za doživljenjsko sekundarno preventivo *(27)*.

Pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (angl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) in so dobili žilno opornico, se priporoča dvojna antiagregacijska terapija (DAGT) z acetilsalicilno kislino in klopidogrelom v trajanju šest mesecev, ne glede na vrsto žilne opornice. Po akutnem koronarnem dogodku smernice priporočajo DAGT z acetilsalicilno kislino in zaviralcem receptorja P2Y12 (tikagrelor ali prasugrel) v trajanju 12 mesecev, če zanjo ni kontraindikacije (npr. nesprejemljivo tveganje za krvavitve). Klopidogrel se priporoča le pri bolnikih, ki ne morejo prejeti tikagrelora ali prasugrela. Ob DAGT se vsem bolnikom priporoča zaščita prebavil z zaviralcem protonske črpalke. Pri bolnikih, ki imajo veliko tveganje za krvavitve, je lahko DAGT tudi krajša, po šestih mesecih se ukine zaviralec receptorja P2Y12. Pri nekaterih izbranih bolnikih, ki imajo veliko tveganje za ponovne srčno-žilne dogodke in majhno tveganje za krvavitve, pa je lahko DATG s tikagrelorjem in acetilsalicilno kislino tudi daljša, in sicer od 12 mesecev do treh let *(28)*.

Če imajo bolniki indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje, ga lahko prejemajo v kombinaciji z antiagregacijsko zaščito. Po akutnem koronarnem sindromu in vstavitvi žilne opornice imajo bolniki lahko trotirno antitrombotično terapijo v trajanju od enega do šestih mesecev; ob tem se tehta med tveganjem za krvavitve in tveganjem za ponovne žilne dogodke *(29)*.

Nedavno objavljeni rezultati raziskave COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), v katero so bili vključeni bolniki s stabilno koronarno boleznijo in/ali periferno žilno boleznijo, ki so poleg acetilsalicilne kisline prejemali tudi majhen odmerek rivaroksabana (2,5 mg dvakrat dnevno), so prinesli nove dokaze o koristih kombinacije antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja. Ob tej kombinaciji je bilo v primerjavi z acetilsalicilno kislino pomembno manj

srčno-žilnih zapletov (srčno-žilna smrtnost, srčna ali možganska kap), več pa krvavitev v prebavila *(30)*.

Zaviralci receptorjev β

Zaviralce receptorjev β smernice priporočajo bolnikom z manjšim iztisnim deležem levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction,* LVEF) (LVEF ≤ 40 %), če nimajo kontraindikacij, kot so akutno srčno popuščanje, hemodinamsko nestabilnost ali atrioventrikularni blok višje stopnje. Čeprav večina raziskav o koristih zaviralcev receptorjev β prihaja iz obdobja, ko še ni bilo zdravljenja z žilnimi opornicami, pa so tudi izsledki nedavnih raziskav dokazali zmanjšanje smrtnosti pri bolnikih, ki so po srčnem infarktu prejemali zaviralce receptorjev β. Zaviralci receptorjev β so priporočeni vsem bolnikom po srčnem infarktu, ki zanje nimajo kontraindikacij *(31, 32)*.

Zaviralci angiotenzin-konvertaze in sartani

Koristno je, da bolniki prejmejo zaviralce ACE že v prvih 24 urah po koronarnem dogodku, če imajo znake srčnega popuščanja, sistolično disfunkcijo levega prekata, sladkorno bolezen ali infarkt sprednje stene *(33)*. Zaviralce ACE se priporoča vsem bolnikom po koronarnem dogodku, če ni kontraindikacij *(34)*. Če bolniki zaviralcev ACE ne prenašajo, se jim predpiše sartane, najpogosteje valsartan.

Zaviralci aldosteronskih receptorjev

Zaviralci aldosteronskih receptorjev se priporočajo bolnikom z LVEF ≤ 40 % in srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo, ki že prejemajo zaviralec ACE in zaviralec receptorjev β, ob predpostavki ustrezne ledvične funkcije (serumski kreatinin pod 221 mmol/l za moške in pod 177 mmol/l za ženske) in odsotnosti hiperkaliemije *(35)*.

ZAKLJUČEK

Bolniki s klinično izraženo srčno-žilno boleznijo so ena najbolj življenjsko ogroženih skupin. Kljub temu da je sekundarna preventiva ponovnih srčno-žilnih dogodkov pri teh bolnikih prinesla velik napredek, je še vedno veliko prostora za izboljšave z vključevanjem inovativnih zdravljenj in multidisciplinarnega pristopa. Nova organizacija dela v ambulanti specialista družinske medicine omogoča vodenje bolnikov v registrih, aktivno vabljenje na preglede, spremljanje in zdravstveno vzgojno svetovanje za spremembo življenjskega sloga.

LITERATURA

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34 (38): 2949–3003.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007; 356 (15): 1503–16.
3. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 749–74.
4. Kranjec I. Obravnava stabilne koronarne bolezni s perkutano koronarno intervencijo: ZA. In: Fras Z, Poredoš P, eds. 52. Tavčarjevi dnevi – zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, 2010. p. 267–75.
5. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2005; 293 (23): 2908–17.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37 (29): 2315–81.
7. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010; 122 (4): 406–41.
8. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1): CD003041.
9. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (5): CD009329.
10. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med. 1999; 340 (12): 920–6.
11. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Brussels: European Heart Network, 2011.
12. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2010; 92 (5): 1189–96.
13. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ. 2014; 349: g4164.
14. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. J Am Coll Cardiol. 2014; 64 (5): 472–81.
15. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ. 2004; 328 (7433): 189.
16. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. Obesity. 2008; 16 (2): 442–50.
17. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013; 34 (39): 3035–87.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2117–28.
19. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke. Circulation. 2018; 138 (25): 2884–94.
20. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. JAMA. 2017; 317 (2): 165–82.
21. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362 (17): 1575–85.
22. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2103–16.
23. Graham I, Cooney MT, Bradley D, et al. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. Curr Cardiol Rep. 2012; 14 (6): 709–20.

24. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376 (9753): 1670–81.

25. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and highsensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. Circulation. 2015; 132 (13): 1224–33.

26. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376 (18): 1717–22.

27. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373 (9678): 1849–60.

28. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018; 39 (3): 213–60.

29. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39 (2): 119–77.

30. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Eng J Med. 2017; 377 (14): 1319–30.

31. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (13): 1431–41.

32. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. β-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2014; 64 (3): 247–52.

33. Frazosi MG. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials. Circulation. 1998; 97 (22): 2202–12.

34. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). Lancet. 2003; 362 (9386): 782–8.

35. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 348 (14): 1309–21.

Nina Pisk[1]

Ali bolnik z avtoimunsko boleznijo lahko prejema vsa prehranska dopolnila brez skrbi?

Can a Patient with an Autoimmune Disease Take Any Food Supplement without Concern?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prehranska dopolnila, avtoimune bolezni, varnost

Prehranska dopolnila so živila, namenjena dopolnjevanju običajne prehrane. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali drugim fiziološkim učinkom. Prehransko dopolnilo mora biti varno za uporabo, označeno in predstavljano tako, da ne zavaja potrošnika, njegova sestava pa mora ustrezati označbi do konca roka uporabnosti proizvoda, hranjenega po navodilih proizvajalca. Bolnik z avtoimuno boleznijo naj se o uporabi prehranskega dopolnila posvetuje s farmacevtom ali zdravnikom.

ABSTRACT

KEY WORDS: food supplements, autoimmune disease, safety

Food supplements are foods, intended to supplement the normal diet. They are concentrated sources of individual or combined nutrients or other substances with nutritional or other physiological effects. Dietary supplements should be safe to use, marketed and presented in a way not to mislead the consumer. Their composition must correspond with the label until the end of the product's shelf life when stored according to the manufacturer's instructions. A patient with an autoimmune disease should seek a pharmacist's or doctor's counsel about using food supplements.

[1] Mag. Nina Pisk, mag. farm., Farmakoinformativna služba, Gorenjske lekarne, Bleiweisova cesta 8, 4000 Kranj; nina.pisk@gorenjske-lekarne.si

UVOD

Glede na splošno zakonodajo o živilih je vsak člen v verigi od proizvajalca do končnega potrošnika odgovoren za to, da daje v promet izdelke, ki so skladni z zakonodajo z vidika kakovosti, varnosti in ustreznega označevanja *(1, 2)*.

Ob omejenih zakonodajnih zahtevah za prehranska dopolnila (PD) in zaradi nekaterih slabih praks na tržišču PD na splošno izgubljajo zaupanje v javnosti, tudi v strokovni. Slovenski potrošniki, zlasti bolniki, se pogosto obračajo na strokovno javnost z vprašanji o varnosti uporabe PD *(3, 4)*.

VARNOST IN KAKOVOST PREHRANSKIH DOPOLNIL

Zakonodajna razvrstitev izdelkov

Pravilnik o prehranskih dopolnilih opredeljuje PD kot živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano *(1)*. PD so koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in v drugih podobnih oblikah, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. PD lahko vsebujejo vitamine, minerale, aminokisline, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, če je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena *(1, 2)*.

Le zdravila so tisti izdelki, ki vsebujejo snov ali kombinacijo snovi, ki so lahko predstavljena z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh. Pri pristojnem organu za zdravila morajo pridobiti dovoljenje za promet. Enako velja za zdravila, dosegljiva brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora *(5)*. V primeru dvoma, ali gre za PD ali zdravilo, se uporabljajo predpisi o zdravilih *(1)*.

Zagotavljanje kakovosti in varnosti prehranskih dopolnil

Strokovna javnost lahko pri presoji, zagotavljanju kakovosti in varnosti PD poleg zakonodajnih predpisov kot pomoč uporablja naslednje dokumente: Priporočila za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil, Kriterije za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni in Smernice za opredelitev izdelkov, ki hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh *(6–8)*.

Sestava prehranskih dopolnil

PD smejo vsebovati vitamine in minerale v dovoljenih kemijskih oblikah in dnevnih odmerkih, primernih za živila, ter tiste zdravilne rastline, ki sodijo v kategorijo H (rastline, ki se lahko uporabljajo tudi kot živila) *(1, 2, 6–8)*. Z vidika varnosti in prodaje PD je pomembno vedeti, da priporočeni zgornji odmerki vitaminov in mineralov za PD niso določeni v vseh državah članicah Evropske unije (EU) in se lahko med državami tudi razlikujejo *(6, 8)*.

PD ne smejo vsebovati drugih snovi s pomembnim farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem ter nedovoljenih novih živil in novih živilskih sestavin (ki se niso uporabljala za prehrano ljudi na območju EU pred letom 1997) *(1, 6, 8)*.

Z vidika varnosti je treba zagotoviti oz. oceniti tudi mikrobiološko ustreznost, prisotnost onesnaževal, ostankov pesticidov in aditivov, skladno s predpisi. Vsebnost takih snovi mora biti ustrezno označena, saj odsotnost takšnih informacij predstavlja tveganje za potrošnika (npr. vsebuje vir laktoze, soje) *(1, 6, 8)*.

Označevanje in predstavitev prehranskih dopolnil

Dovoljena je uporaba le odobrenih zdravstvenih trditev iz Seznama dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih *(9)*. Izdelkom, ki niso zdravila, se ne sme predpisovati zdravilnih učinkov niti v imenu izdelka, na priloženih lističih, ustno ali kakorkoli drugače *(1, 5, 8, 9)*. Nosilci živilske dejavnosti mejo med zdravili in PD najpogosteje prestopi-

jo pri predstavitvi, s tem da jim pripisujejo zdravilne učinke ali da namigujejo nanje. Tudi po obliki so PD enaka zdravilom, zato jih ljudje pogosto ne ločijo *(8)*.

Čeprav to določa zakonodaja, PD praviloma nimajo opozoril, previdnostnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj *(6–8, 10)*. Prav tako praviloma nimajo navedenih neželenih učinkov, kar pa ne pomeni, da do njih ne more priti *(10)*.

V laični in pogosto tudi v strokovni javnosti vlada zmotno prepričanje, da so izdelki naravnega izvora varni, čeprav je opisanih več primerov zapletov tudi ob uporabi teh izdelkov *(10)*.

Vedno je treba pomisliti na interakcije PD, tudi rastlinskega izvora, s sinteznimi zdravili, kar praviloma ni opredeljeno na informacijah o PD *(7, 10)*. Uporabniki PD so pogosto celo napačno obveščeni s promocijskimi gradivi, kjer zaobidejo tveganja, navajajo pretirano učinkovitost in odsotnost škodljivih neželenih učinkov. Ob nastopu zdravstvenih težav je vedno treba pomisliti tudi na uporabo PD, tudi s sestavinami naravnega izvora *(7, 8, 10)*. Poročajo npr. o primeru hepatotoksičnosti PD s kurkuminom *(11)*.

Nadzor nad prehranskimi dopolnili

Pri PD v EU velja prost pretok blaga. Pri živilih ni predhodnega preverjanja pri neodvisnih državnih organih. Pravilnik o prehranskih dopolnilih iz leta 2013 je ukinil t. i. prvo prijavo PD na Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije, kadar je nosilec živilske dejavnosti prvič dal v promet PD v Sloveniji *(1)*. Državni organi nadzorujejo PD podobno kot ostala živila; občasno preverjajo predvsem označevanje, vsebnost pesticidov, težkih kovin in mikrobiološko kakovost. Zelo redko pa nadzorujejo, ali je vsebnost hranil in drugih snovi s fiziološkim učinkom (tudi rastlinskih delov in izvlečkov) skladna z označbo *(6, 7, 9)*. Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije lahko preverja skladnost z zakonodajo po prihodu PD na trg *(8)*.

UPORABA PREHRANSKIH DOPOLNIL PRI BOLNIKIH Z AVTOIMUNSKO BOLEZNIJO

Raziskava o navadah med odraslimi Slovenci, opravljena v lekarnah v aprilu 2017, je pri osebah, ki se zdravijo zaradi avtoimunskih bolezni (revmatoidni artritis, luskavica, Chronova bolezen, multipla skleroza ali druge avtoimunske bolezni), ugotovila pogosto uporabo izbranih zdravil/PD z ameriškim slamnikom (40 %) ali glukani β (41 %) pri krepitvi odpornosti. Avtorji kljub pozitivnim ugotovitvam izpostavljajo pomen svetovanja o pravilni izbiri izdelkov za krepitev odpornosti ob sočasnem jemanju določenih zdravil (metilprednizolon, metotreksat, ciklosporin, biološka zdravila) in pri osebah, ki se zdravijo zaradi avtoimunskih bolezni *(12)*.

Izdelki z vitamini, minerali in aminokislinami

Glede na seznam dovoljenih trditev se številnim vitaminom in mineralom pripisuje vpliv na delovanje imunskega sistema, kar lahko vpliva na potek avtoimunske bolezni *(9)*. Večjo nevarnost za bolnika z avtoimunsko boleznijo najverjetneje predstavljajo izdelki z visoko vsebnostjo teh hranil *(8)*. Za baker, cink, selen in železo ter vitamine A, B6, B12 in C velja, da imajo vlogo pri delovanju imunskega sistema. Za folat, vitamin D in železo drži, da prispevajo k delovanju imunskega sistema *(9)*. Vpliv na delovanje imunskega sistema pripisujejo tudi glutationu in drugim aminokislinam, npr. cisteinu, glutaminu *(13)*.

Potekajo številne raziskave o mehanizmih delovanja ter terapevtski vrednosti vitamina D pri multipli sklerozi, revmatoidnem artritisu, Chronovi bolezni, sladkorni bolezni tipa 1 in sistemskem eritematoznem

lupusu. Ugotavljajo, da pomanjkanje sovpada s pojavnostjo teh bolezni, kar povezujejo s spremenjenim načinom življenja. Potrebne bodo nadaljnje raziskave, da bo vitamin D postal del zdravljenja teh bolezni *(14)*.

Pri PD z vitaminom D je treba preveriti, ali lahko povečamo tveganje za hiperkalciemijo (še posebej pri starejših osebah, ki se že zdravijo z vitaminom D zaradi osteoporoze ali imajo okvare ledvic) *(15)*.

PD s folno kislino, folinsko kislino ali derivati pa lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata *(16)*.

Izdelki z rastlinami in rastlinskimi izvlečki

Ameriški slamnik (lat. *Echinacea Purpurea*) izkazuje imunostimulativno delovanje, ki je znanstveno podprto za kratkotrajno preprečevanje in zdravljenje prehlada. Prav zaradi imunostimulativnega delovanja pa je uporaba kontraindicirana pri bolnikih z napredujočimi sistemskimi boleznimi, avtoimunskimi boleznimi, neustreznim imunskim odzivom, imunosupresijo in boleznimi, povezanimi z levkociti. Izvleček iz ameriškega slamnika zavira encime iz skupine citokromov P450, zato velja previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki se presnavljajo po tej poti *(17)*. Kljub temu je malo znanega o poslabšanjih avtoimunskih bolezni po uporabi ameriškega slamnika; znana so poročila o posameznih primerih neželenih učinkov; npr. nastop nodoznega eritema, ledvična odpoved pri Sjögrenovem sindromu *(18, 19)*.

Zaradi neželenih učinkov, ki lahko nastopijo ob dolgotrajnem zdravljenju revmatoidnega artritisa z zdravili (npr. pri metotreksatu), potekajo številne raziskave pri zdravljenju avtoimunskih bolezni z rastlinami z imunomodulatornim delovanjem (npr. kitajska rastlina (lat. *Tripterygium Wilfordii*), zeleni čaj, kurkumin, resveratrol idr.). Problem uporabe teh rastlin oz. izvlečkov je njihova slaba biološka uporabnost in možen vpliv na metabolizem sočasno zaužitih zdravil zaradi vpliva na številne encime iz skupine citokromov P450 *(11, 20, 21)*.

Zdravilne gobe in iz njih izolirane spojine

Zdravilne gobe (npr. svetlikava pološčenka (lat. *Ganoderma Lucidum*), bukov ostrigar (lat. *Pleurotus ostreatus*)) in izvlečki imajo dokazano imunomodulatorno delovanje, ki ga pripisujejo lektinom, terpenoidom in β-D-glukanom. Potekajo številne raziskave o mehanizmih delovanja, zlasti na živalskih modelih ter v *in vitro* pogojih, in tudi pri zdravljenju avtoimunskih bolezni pri ljudeh. Zaradi možnih interakcij z imunskim sistemom bodo potrebne nadaljnje raziskave glede varnosti in terapevtskih učinkov pri avtoimunskih boleznih *(16, 22)*.

ZAKLJUČEK

Pričakuje se, da so PD namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje ter lajšanje bolezni in bolezenskih stanj. Pri svetovanju osebam, ki se zdravijo zaradi avtoimunskih bolezni, se je treba vedno vprašati, ali PD lahko vpliva na delovanje imunskega sistema ter ali vstopa v neželene interakcije s predpisanimi zdravili.

LITERATURA

1. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS št. 66/2013.
2. Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živili. Uradni list RS št. 52/2000, 42/2000 in 47/2004.
3. Pisk N, Pal M, Pavšar H. Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe. Farm Vestn. 2011; 62 (4): 184–90.
4. Smogavec M, Softič N, Kersnik J, et al. Razširjenost samooskrbe in samozdravljenja med prebivalci Slovenije. Zdrav Vestn. 2010; 79 (11): 757–63.
5. Zakon o zdravilih. Uradni list RS št.17/2014.
6. Pravst I, Blaznik U, Krbavcic A, et al. Priporočila za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil. Farm Vestn. 2012; 63 (4): 216–23.
7. Kreft S, Pravst I, Klinc I, et al. Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni. Farm Vestn. 2018; 69 (4): 283–99.
8. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Smernice za opredelitev izdelkov, ki hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; c2018 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf
9. Seznam dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih, razen trditev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok. Uredba komisije EU št. 432/2012.
10. Razinger B. Zakonodajna ureditev izdelkov iz zdravilnih rastlin. Farm Vestn. 2018; 69 (4): 265–74.
11. Daily JW. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Med Food. 2016; 19 (8): 717–29.
12. Banović A, Pisk N, Rijavec Lisjak N, et al. Navade pri uporabi zdravil ter prehranskih dopolnil za krepitev odpornosti med odraslo slovensko populacijo. Farm Vestn. 2017; 68 (4): 303–10.
13. Ballatori N. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. Biol Chem. 2009; 390 (3): 191–214.
14. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. Front Immunol. 2016; 7: 697.
15. Centralna baza zdravil. Plivit D3 kapljice: povzetek značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0D3BCCFA3742330EC12579C2003F57EE/$File/s-018761.pdf
16. Centralna baza zdravil. Metotreksat Ebewe: povzetek značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0D3BCCFA3742330EC12579C2003F57EE/$File/s-018761.pdf
17. Kreft S, Kočevar Glavač N. Sodobna fitoterapija. Slovensko farmacevtsko društvo. 2013; p. 73–87.
18. Soon SL, Crawford RI. Reccurrent erythema nodosum associated with Echinacea herbal therapy. J Am Acea Dermatol. 2001; 44 (2): 298–9.
19. Logan JL, Ahmed J. Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjögren's syndrome: association with the purported immune stimulant echinacea. Clin Rheumatol. 2003; 22 (2): 158–9.
20. Dudics S, Langan D, Meka RR, et al. Natural products for the treatment of autoimmune artritis: their mechanisms of action, target delivery, and interplay with the host microbiome. Int j Mol Sci. 2018; 19 (9): 2508.
21. De Brito Oliveira AL, Silva Monteiro VV, Navegantes Lima KC, et al. Resveratrol role in autoimmune disease–a mini-review. Nutrients. 2017; 9 (12): 1306.
22. Bhradwaj N, Katyal P, Sharma AK, et al. Suppression of inflammatory and allergic responses by pharmacologically potent fungus Ganoderma lucidum. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2014; 8 (2): 104–17.

Tanja Tomšič[1]

Zanimivi klinični primeri iz ambulante farmacevta svetovalca

Interesting Clinical Case Examples of a Clinical Pharmacist-Consultant

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pridružene bolezni, neželeni učinek, Parkinsonova bolezen, dopaminski agonist

Bolniki z več pridruženimi boleznimi in z obsežno terapijo predstavljajo izziv za obravnavo znotraj zdravstvenega sistema. V prispevku so predstavljeni trije bolniki s Parkinsonovo boleznijo, ki so bili napoteni v ambulanto farmacevta svetovalca. Pri prvem bolniku je bilo v ospredju slabo počutje zaradi nizkega arterijskega krvnega tlaka, v drugem primeru je bil potreben nasvet glede protibolečinske terapije, tretja bolnica pa je imela težave s slabostjo. Podane so možnosti zdravljenja posameznih stanj in možni učinki terapije.

ABSTRACT

KEY WORDS: polymorbidity, adverse event, Parkinson's disease, dopamine agonist

Treatment of polymorbid patients with extensive therapy is an everyday challenge for all healthcare workers. The article presents three patients with Parkinson's disease who had a therapy review done by a clinical pharmacist consultant. The first patient presented with malaise due to low blood pressure, in the second case, advice on analgesic therapy was needed, and the third patient had problems with nausea. The options for treating individual conditions are given and also what can be expected when introducing a particular medicine.

[1] Tanja Tomšič, mag. farm., Zdravstveni dom Ljubljana – enota center, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana; tanja.tomsic@zd-lj.si

UVOD

Skrb za bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi in posledično obsežno terapijo predstavlja velik izziv za vse vpletene v obravnavo teh bolnikov. Večina raziskav in kliničnih smernic je osredotočenih predvsem na posamezno bolezen in pripadajoče zdravljenje, medtem ko v praksi zdravimo bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi, ki hkrati prejemajo veliko število zdravil *(1)*. V prispevku so predstavljeni primeri treh bolnikov s polifarmakoterapijo, ki so bili obravnavani v ambulanti farmacevta svetovalca. Vsi predstavljeni bolniki se zdravijo zaradi Parkinsonove bolezni, ki vpliva na izbor zdravil za obravnavo sočasno prisotnih stanj oz. bolezni.

KLINIČNI PRIMERI

Primer 1

79-letni moški je prišel v ambulanto farmacevta svetovalca na pogovor o terapiji. Njegove bolezni so kronična ledvična bolezen tretje stopnje, ishemična bolezen srca z vstavljenima dvema žilnima opornicama (pred devetimi leti), arterijska hipertenzija, kronična atrijska fibrilacija in benigna hiperplazija prostate. Občasno ima težave z zaprtjem in takrat vzame bisakodil. Slabše spi, se ponoči večkrat prebuja, zato včasih vzame polovico tablete zolpidema. Pred enim letom mu je bila diagnosticirana Parkinsonova bolezen in uvedeno zdravljenje z levodopo ter zaviralcem dekarboksilaze. Pred pol leta je bil na kontrolnem pregledu pri nevrologu, ki mu je zvišal odmerek omenjenega zdravila. Njegov spisek zdravil je predstavljen v tabeli 1.

V nadaljevanju gospod pove, da se zjutraj počuti slabo in da si v zadnjem času izmeri nižji krvni tlak, kar tudi občuti (vrtoglavica, slabše počutje). Izmerjeni krvni tlak naj bi bil okrog 100/60 mmHg. Kadar je krvni tlak 120–130/70 mmHg, vzame celo tableto predpisanega zdravila za zniževanje krvnega tlaka, sicer le polovico tablete. V popoldanskem in večernem času se počutje navadno izboljša.

Levodopa in dopaminski agonisti lahko znižujejo krvni tlak, mehanizem pri tem naj bi bil dvojni: periferno povzročijo vazodilatacijo v ledvičnem in splanhničnem obto-

Tabela 1. Spisek zdravil 79-letnega bolnika.

Zdravilo	Shema jemanja
Levodopa/karbidopa 100 mg/25 mg	dve tableti štirikrat na dan
Rosuvastatin 10 mg	pol tablete enkrat na dan
Dutasterid/tamsulozin 0,5 mg/0,4 mg	ena tableta zvečer
Bisoprolol 5 mg	ena tableta dvakrat na dan
Perindopril/indapamid 8 mg/2,5 mg	ena tableta zjutraj (glede na krvni tlak zjutraj vzame celo ali polovico tablete)
Rivaroksaban 20 mg	ena tableta zvečer
Tramadol 50 mg	ena tableta po potrebi (vzame samo zvečer, ne skupaj s kombinacijo tramadol/paracetamol)
Tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg	dve tableti po potrebi (večinoma vzame zjutraj)
Gliceriltrinitrat 0,4 mg/razpršek	en vpih po potrebi (že nekaj let ni potreboval)
Zolpidem 10 mg	pol tablete po potrebi (vzame občasno)
Bisakodil 5 mg	ena tableta po potrebi (vzame občasno, kupi si sam)
Solifenacin 5 mg	ena tableta zvečer (zdravilo je vzel ženi)

ku, centralno pa zmanjšajo sproščanje kateholaminov iz določenih živčnih končičev. Pri vseh dopaminskih agonistih, ki so trenutno v uporabi, so poročali o ortostatski hipotenziji. Kadar levodopo vzamemo sočasno z zaviralcem dekarboksilaze, je hipotenzivni učinek običajno manjši in sčasoma izgubi klinični pomen, medtem ko pri dopaminskih agonistih vztraja in je odvisen od odmerka *(2)*. Ortostatska hipotenzija pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pa ni povezana le z dopaminergičnimi zdravili, ampak je posledica odpovedi avtonomnega živčevja v sklopu bolezni *(2, 3)*. Ob višanju odmerka levodope in napredovanju bolezni so se težave z nizkim krvnim tlakom izrazile tudi pri gospodu. Ortostatska hipotenzija in nizek krvni tlak predstavljata tveganje za padce, zato je bila pri gospodu potrebna prilagoditev zdravljenja *(3)*. Glede na njegovo starost je ciljni krvni tlak med 130 in 140 mmHg, če se pri tem dobro počuti. Pod 130 mmHg krvnega tlaka ni priporočljivo nižati *(4)*. Gospodu sem svetovala, da si nekaj časa beleži krvni tlak zjutraj in zvečer, da se terapija lahko ustrezno prilagodi. Če je krvni tlak višji samo v določenem delu dneva, sem predlagala, da se mu predpiše zdravilo za nižanje krvnega tlaka s krajšo razpolovno dobo, kot je npr. valsartan *(3, 5)*.

Gospoda je zaradi težav z zaprtjem zanimalo, ali je primerno, da občasno vzame bisakodil. Občasna uporaba je primerna, razložila sem mu, da ga lahko uporabi do trikrat na teden. Če bi se težave poslabšale, sem svetovala redno uživanje laktuloze in bisakodil le dodatno po potrebi *(6)*.

Zaradi pogostega uriniranja ponoči je gospod poskusil z uporabo solifenacina, ki ga je imela predpisanega žena. Nikturija in pogosto uriniranje sta težavi veliko bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Periferni antiholinergiki, kot je solifenacin, lahko izboljšajo simptomatiko, vendar moramo imeti v mislih, da lahko hkrati povzročijo neželene učinke, kot so suha usta, zaprtje in vpliv na kognitivne sposobnosti *(7)*.

Primer 2

Zdravnica je želela nasvet glede terapije za 71-letno gospo, ki se zdravi zaradi Parkinsonove bolezni z demenco, arterijske hipertenzije, srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata, sladkorne bolezni tipa 2, kronične ledvične bolezni tretje stopnje in depresije. Nevrolog je odsvetoval uporabo opiodnih analgetikov in pregabalina zaradi vpliva na kognitivne funkcije, prav tako je priporočal opustitev zdravljenja s sulpiridom. Za lajšanje bolečine je bila priporočena uporaba paracetamola in metamizola, ki pa gospe za lajšanje bolečin v hrbtenici ne zadostujeta. Gospa je ponoči pogosto nemirna in ne spi. Njen spisek zdravil je prikazan v tabeli 2.

Pri gospe so zaradi vpliva na kognitivne sposobnosti odsvetovali uporabo opioidnih analgetikov, zaradi srčnega popuščanja pa hkrati ni bila priporočljiva uporaba nesteroidnih antirevmatikov *(8)*. Predlagano je bilo lajšanje bolečin s paracetamolom, ki pa ji ne zadostuje. Metamizol delno deluje tudi preko zaviranja ciklooksigenaze, zato sem svetovala previdnost (spremljanje, če ob terapiji pride do poslabšanja srčnega popuščanja, potrebno je tudi preveriti serumski kalij en teden po uvedbi zdravljenja in ob vsaki spremembi kliničnega stanja) *(9, 10)*. Podatki kažejo, da uporaba višjih odmerkov opioidov lahko vpliva na koncentracijo in spomin ter da je ta učinek nekoliko bolj izražen pri starejših *(11)*. Pri gospe opioidni analgetiki ob demenci niso zdravilo prvega izbora, vendar so glede na sočasne bolezni primernejša izbira kot nesteroidni antirevmatiki *(1)*. Predlagala sem, da se najprej poskusi s kombinacijo tramadol/paracetamol. Če bi uvajali opioid, naj se odmerek titrira in ob tem ohrani paracetamol, da bo odmerek opioida čim nižji.

Pri uporabi pregabalina se pri nekaterih bolnikih poslabšajo mentalne sposobnosti,

Tabela 2. Spisek zdravil 71-letne bolnice.

Zdravilo	Shema jemanja
Pantoprazol 40 mg	ena tableta zjutraj
Bisoprolol 2,5 mg	ena tableta zjutraj in ena zvečer
Spironolakton 50 mg	ena tableta zjutraj
Furosemid 40 mg	ena tableta zjutraj
Sertralin 100 mg	ena tableta zjutraj
Valsartan/sakubitril 24 mg/26 mg	ena tableta zjutraj in ena zvečer
Glikvidon 30 mg	ena tableta zjutraj
Levodopa/karbidopa 100 mg/25 mg	ena tableta in pol trikrat na dan (v enakomernih razmikih)
Rosuvastatin 40 mg	ena tableta zvečer
Fenofibrat 250 mg	ena tableta zvečer
Paracetamol 500 mg	po potrebi
Metamizol 500 mg	po potrebi

zato je ob uvedbi potrebno spremljanje (opazovanje dejanskega učinka) *(12)*. Gospa je v preteklosti že prejemala opioid in tudi pregabalin, zato sem svetovala, da se glede na učinkovitost zdravljenja in pojavljanje neželenih učinkov v zdravljenje uvede eno ali drugo zdravilo. Zaželeno je, da je obseg zdravljenja, ki vpliva na kognitivne sposobnosti, čim manjši, vendar ji bolečina lahko bistveno poslabša kakovost življenja, zato se temu zdravljenju ne moremo popolnoma izogniti *(1)*.

Gospa je prejemala sulpirid, ki je bil ob nastopu Parkinsonove bolezni ukinjen. Sulpirid in drugi antipsihotiki z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje poslabšujejo simptome Parkinsonove bolezni in zmanjšujejo učinkovitost dopaminskih agonistov. Primeren antipsihotik pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je klozapin, kjer je zaradi tveganja za resne hematološke neželene učinke potreben stalen nadzor. Nekoliko manj podatkov je za kvetiapin, a je ta lahko učinkovit in hkrati relativno varen *(13, 14)*.

Primer 3

87-letna oskrbovanka doma za starejše občane, ki je pred tremi leti imela prehodni ishemični napad, se zdravi zaradi sladkorne bolezni tipa 2, arterijske hipertenzije, hipotiroze, Parkinsonove bolezni in zmerne demence. Pred enim mesecem je bila na kontrolnem pregledu pri nevrologu, ki ji je zvišal odmerek levodope in galantamina, od takrat naprej ji je večkrat slabo. Njen spiek zdravil je prikazan v tabeli 3.

Vzrok slabosti pri gospe je lahko rivastigmin, zato sem predlagala znižanje odmerka in spremljanje simptomatike. Če bi slabost minila, se lahko poskusi s ponovnim zvišanjem odmerka. Če gospa odmerka 3 mg dvakrat na dan ne bi prenašala, nadaljevanje zdravljenja z nižjim odmerkom ne bi bilo smiselno, ker je to najmanjši priporočen dnevni učinkovit odmerek *(15)*. Zdravljenje z zaviralci acetilholinesteraze pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco je v raziskavah pokazalo pozitivne učinke, vendar moramo upoštevati, da je pozitiven učinek na kognitivne sposobnosti manjši, zato moramo pretehtati koristi in tveganja terapije *(14)*.

Tabela 3. Spisek zdravil 87-letne bolnice.

Zdravilo	Shema jemanja
Levotiroksin 100 µg	ena tableta zjutraj
Acetilsalicilna kislina 100 mg	ena tableta opoldne
Rivastigmin 3 mg	ena tableta zjutraj in ena zvečer
Levodopa/karbidopa 250 mg/25 mg	ena tableta in pol štirikrat na dan (v enakomernih razmikih)
Pantoprazol 20 mg	ena tableta zjutraj na tešče
Laktuloza 3,335 g/5 ml	dve žlici na dan
Furosemid 40 mg	ena tableta dvakrat na teden
Kvetiapin 25 mg	ena tableta zvečer
Atorvastatin 10 mg	ena tableta zvečer
Zolpidem 10 mg	ena tableta zvečer
Inzulin lispro 100 IE/ml	po shemi
Humani inzulin	po shemi

Slabost je lahko prisotna tudi zaradi zvišanja odmerka levodope/karbidope. Običajno so gastrointestinalni neželeni učinki prisotni v zgodnjih fazah zdravljenja, zato bi morala slabost izzveneti *(16, 17)*. Za lajšanje dopaminergičnih gastrointestinalnih simptomov se lahko uporabi domperidon, jemanje metoklopramida se odsvetuje, ker lahko poslabša simptome Parkinsonove bolezni in to ni sprejemljivo *(7, 14)*.

Pri gospe sem svetovala znižanje odmerka zolpidema na 5 mg na dan, ker se višji odmerki pri starostnikih odsvetujejo zaradi zvišanega tveganja za padce in vpliva na kognitivne sposobnosti *(18)*.

ZAKLJUČEK

Bolniki s Parkinsonovo boleznijo se soočajo s številnimi težavami, ki zahtevajo zdravljenje z zdravili. Skozi tri klinične primere so predstavljeni nekateri nemotorični simptomi, ki lahko vključujejo kognitivne motnje, demenco, psihoze, ortostatsko hipotenzijo, motnje spanja, prebavne in urogenitalne motnje. Z namenom lajšanja posameznih zapletov bolnikom pogosto predpišemo zdravila, zelo pomembno je, da z njimi ne vplivamo na poslabšanje drugih simptomov ali morebitnih sočasnih bolezni. Pogosto ne najdemo idealne rešitve, ampak je za posameznega bolnika najbolj sprejemljiv kompromis med želenimi in neželenimi učinki zdravil.

LITERATURA

1. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy guidance, realistic prescribing. 3rd ed. Scottish Government; 2018.
2. Senard JM, Brefel-Courbon C, Rascol O, et al. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease: pathophysiology and management. Drugs Aging. 2001; 18 (7): 495–505.
3. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol. 2006; 13 (9): 930–6.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021–104.
5. Centralna baza zdravil. Valsacor: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenije, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 13]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E92A87B77734D6F8C1257A460082EA5D?opendocument
6. Satish SCR. Constipation in the older adult [internet]. UpToDate Wolters Kluwer; c2018 [citirano 2019 Jan 13]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/constipation-in-the-older-adult
7. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013; 20 (1): 5–15.
8. Colucci WS. Drugs that should be avoided or used with caution in patients with heart failure [internet]. UpToDate Wolters Kluwer; c2017 [citirano 2019 Jan 13]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/drugs-that-should-be-avoided-or-used-with-caution-in-patients-with-heart-failure
9. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, et al. Metamizole: a review profile of a well-known »forgotten« drug. Part I: pharmaceutical an nonclinical profile. Biotechnol. & Biotechnol. Eq. 2012; 26 (6): 3329–37.
10. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, et al. Metamizole: a review profile of a well-known »forgotten« drug. Part II: clinical profile. Biotechnol. & Biotechnol. Eq. 2013; 27 (2): 3605–19.
11. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging. 2012; 29 (8): 639–58.
12. Centralna baza zdravil. Pregabalin Krka: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenije, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 13]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/021D0CD4A78154FBC1257F0E0005309C?opendocument
13. Bazire S. Psychotropics in problem areas. In: Bazire S, ed. Psychotropic drug directory 2016: the professionals' pocket handbook and aide memoire 2016. Shaftesbury: Lloyd-Reinhold Publications Ltd; 2016. p. 237–325.
14. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society European Section (MDS ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2006; 13 (11): 1186–202.
15. European Medicines Agency. Nimvastid: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [citirano 2019 Jan 13]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nimvastid-epar-product-information_en.pdf
16. Fung VSC, Hely MA, De Moore G, et al. Drugs for Parkinson's disease. Aust Prescr. 2001; 24: 92–5.
17. Centralna baza zdravil. Nakom mite: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenije, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 13]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D735777909091734C12579C2003F5513?opendocument
18. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107 (31–32): 543–51.

Sara Kenda[1]

Vpliv zdravil in hrane na zdravljenje bolezni ščitnice

The Influence of Medicines and Food on the Treatment of Thyroid Disorders

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ščitnica, zdravila, hrana

Zdravljenje bolezni ščitnice z zdravili je učinkovito in varno. Poleg rednega jemanja zdravil je ključnega pomena njihovo pravilno jemanje glede na vpliv hrane in drugih zdravil. Za zdravljenje hipotiroze se uporablja natrijev levotiroksinat, za zdravljenje hipertiroze pa tiamazol, propiltiouracil, perklorat in propranolol. Na normalno delovanje ščitnice vpliva tudi ustrezna prehrana. Za zagotavljanje pravilnega delovanja ščitnice se svetuje upoštevanje priporočenega dnevnega vnosa joda, selena in vitamina D. Goitrogene snovi motijo prenos joda v ščitnico, vendar se s toplotno obdelavo njihov učinek zmanjša. Prav tako lahko ob pomanjkanju joda na neustrezno delovanje ščitnice vplivajo izoflavoni. Znana je povezanost med celiakijo in avtoimunskimi obolenji ščitnice, zato se bolnikom z avtoimunskimi obolenji ščitnice svetuje prehrana z nizko vsebnostjo glutena. Povezava med inzulinsko rezistenco in hipotirozo ter dejstvo, da prekomerna telesna masa lahko povzroča motnje v delovanju ščitnice nakazujeta, da je zdrav življenjski slog pomemben tako za preprečevanje kot za zdravljenje obolenj ščitnice.

ABSTRACT

KEY WORDS: thyroid gland, medicines, food

Treatment of thyroid disorders with medicines is effective and safe. In addition to taking medicines regularly, it is crucial to take medicines properly with regard to the effect of food and other medicines. Sodium levothyroxine is used to treat hypothyroidism, while methimazole, propylthiouracil, perchlorate and propranolol are used to treat hyperthyroidism. To date research shows that an appropriate diet has an influences the normal functioning of the thyroid gland. To ensure proper thyroid function, it is advised to take the recommended daily intake of iodine, selenium and vitamin D. Goitrogens interfere with the transport of iodine in the thyroid. However, their effect is reduced by heat processing. Isoflavones may affect inadequate thyroid function. Considering the fact that there is a correlation between celiac disease and autoimmune disorders of the thyroid gland, a low-gluten-free diet is suitable for patients with autoimmune thyroid disorders. The link between insulin resistance and hypothyroidism, and the fact that being overweight can cause thyroid disorders, indicate that a healthy lifestyle is important both for the prevention and in treatment of thyroid disorders.

[1] Sara Kenda, mag. farm., Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici; sara.kenda@gmail.com

UVOD

Ščitnica je žleza, ki leži na sprednjem, spodnjem delu vratu, pred sapnikom. Njena glavna naloga je tvorba ščitničnih hormonov, tetrajodtironina oz. tiroksina (T_4) in trijodtironina (T_3). Ključnega pomena za sintezo ščitničnih hormonov je jod v obliki jodida (I^-). Preko hormonov ščitnica uravnava presnovo v telesu, hitrost srčnega utripa in dihanja, vpliva na rast in razvoj živčevja ter na številne druge procese v telesu. Delovanje ščitnice uravnava hipotalamus, ki izloča tiroliberin (angl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH). Slednji spodbuja nižji regulatorni center, tj. hipofizo k izločanju tirotropina (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH), ki ščitnico spodbuja k tvorbi ščitničnih hormonov. V Sloveniji z obolenjem ščitnice živi okoli 150.000 ljudi, vsako leto se odkrije 4.000 novih bolnikov *(1, 2)*.

NAJPOGOSTEJŠE BOLEZNI ŠČITNICE

Najpomembnejši motnji v delovanju ščitnice sta hipertiroza in hipotiroza. Gre za sindroma, ki nastaneta kot posledici različnih bolezni ščitnice.

Hipertiroza

Hipertiroza nastane zaradi izpostavljenosti tkiv čezmernim količinam ščitničnih hormonov. Bolniki s hipertirozo so utrujeni, nemirni, hujšajo, imajo palpitacije ter se čezmerno potijo, tresejo in slabo prenašajo vročino. Najpogostejši razlog za pojav hipertiroze so protitelesa, ki se vežejo na receptor za TSH in čezmerno spodbudijo delovanje žleze, bolezen imenujemo bazedovka *(1)*.

Hipotiroza

Hipotiroza je sindrom, ki nastane zaradi nezadostne sinteze ščitničnih hormonov. Splošni znaki hipotiroze so brezvoljnost, zaspanost, utrujenost, pozabljivost, slabše prenašanje nizkih temperatur, zaprtje, otekline in porast telesne mase. Hipotiroza se najpogosteje pojavi kot posledica propada parenhima ščitnice zaradi avtoimunske bolezni, kar imenujemo Hashimotov tiroiditis *(1)*.

Motnje v delovanju ščitnice se lahko pojavijo tudi kot posledica delovanja nekaterih zdravil. Hipotirozo lahko povzročajo tudi amiodaron, litij in zaviralci tirozinske kinaze. Pri hipertirozi ali hipotirozi zaradi presežka joda so med zdravili lahko razlog amiodaron ali rentgenska kontrastna sredstva *(1)*.

ZDRAVILA UPORABNA PRI HIPOTIROZI

Natrijev levotiroksinat

Natrijev levotiroksinat (levotiroksin) je mononatrijeva sol levosučne izomere tiroksina (T_4), ki se v perifernih tkivih dejodira v trijodtironin (T_3), ki deluje na receptorje T_3. Razlike med endogenim in eksogenim levotiroksinom telo ne prepozna. Običajno se levotiroksin uporablja pri hipotirozi *(3, 4)*.

Ščitnični hormoni so potrebni za normalno rast in razvoj, zlasti živčevja. Povečujejo hitrost bazalne presnove in imajo spodbujajoče učinke na srce, skeletne mišice, jetra in ledvice. Pospešujejo razgrajevanje lipidov in izkoriščanje ogljikovih hidratov. Na vse te procese enako vpliva tudi levotiroksin *(4)*.

Pri sočasni uporabi levotiroksina in antikoagulantov lahko pride do povečanega učinka antikoagulantov, s čimer se poveča tveganje za krvavitve. Številna zdravila (antacidi, fosfatni vezalci, adsorbenti žolčnih kislin, anionsko/kationsko izmenjevalne smole ter magnezijeve, kalcijeve in železove soli) lahko zmanjšajo absorpcijo levotiroksina, zato se svetuje, da bolniki podaljšajo čas med jemanjem levotiroksina in antikoagulanta. V nasprotnem primeru je treba ustrezno povečati odmerek levotiroksina *(5)*.

Pri simpatikomimetičnh učinkovinah se ob sočasni uporabi levotiroksina poveča simpatikomimetični učinek. Določena zdravila (karbamazepin, amiodaron in fenitoin) pa

lahko zmanjšajo učinek levotiroksina. Hkrati lahko levotiroksin poveča učinek fenitoina in kardiotoničnih glikozidov, zaradi česar je potrebno odmerke teh zdravil ustrezno prilagoditi. Zmanjšan učinek levotiroksina lahko pričakujemo tudi pri zdravljenju z estrogeni, tamoksifenom, metadonom in 5-fluorouracilom. Raziskave kažejo, da uporaba nekaterih statinov lahko poveča potrebo po levotiroksinu. Uporaba levotiroksina lahko povzroči povišanje krvnega sladkorja, zaradi česar je občasno treba prilagoditi odmerke zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni *(3–5)*.

Ključnega pomena pri pravilnem jemanju levotiroksina je jemanje na tešče, saj hrana zmanjša njegovo absorpcijo. Dodatno lahko absorpcijo zmanjšajo multivitaminski pripravki z dodanimi minerali, zato se svetuje vsaj štiri ure razmika z levotiroksinom. Na slabšo absorpcijo vpliva tudi hrana bogata z vlakninami *(6)*.

ZDRAVILA UPORABNA PRI HIPERTIROZI

Tiamazol

Tiamazol je tioimidazolamska antitiroidna snov, ki preprečuje vezavo joda na tiroglobulin in s tem zavira sintezo ščitničnih hormonov. Na že sintetizirane ščitnične hormone nima vpliva; prav tako ne vpliva na ščitnične hormone, ki jih človek dobi peroralno ali parenteralno. V telesu se tiamazol presnovi v metimazol, ki naj bi zaviral imunski odziv z mehanizmom nastanka kisikovih radikalov v monocitih in oviranjem predstavitve antigena limfocitom, ki izdelujejo protitelesa. Takšno delovanje vodi v znižanje koncentracije protiteles proti tiroglobulinu in protiteles proti TSH (anti-TSH) v krvi *(7)*.

Pri sočasni uporabi tiamazola in antagonistov vitamina K se poveča tveganje za krvavitve, zato se svetuje previdnost in pogostejše spremljanje mednarodno umerjenega razmerja (angl. *international normalized ratio*, INR) protrombinskega časa ob spremembah v terapiji s tiamazolom. Pri hipertirozi je povečan očistek zaviralcev adrenergičnih receptorjev β in digoksina, zato je potrebno, ob doseganju normalnih vrednosti ščitničnih hormonov v krvi, odmerke zaviralcev adrenergičnih receptorjev β in digoksina povečati. Ob normalizaciji vrednosti ščitničnih hormonov, je potrebno zmanjšati odmerek teofilina *(7, 8)*.

Za ustrezen nadzor nad delovanjem tiamazola se priporoča, da se zdravilo jemlje vedno na enak način, torej vedno s hrano ali vedno na tešče *(9)*.

Propiltiouracil

Propiltiouracil je antitiroidna učinkovina za zdravljenje hipertiroze prek zmanjšanja sinteze ščitničnih hormonov *(10)*. Poleg delovanja v tirocitih propiltiouracil zavira periferno pretvorbo T_4 v T_3 *(1)*. Interkacije z drugimi zdravili so podobne kot pri tiamazolu, njegova prednost pa možnost uporabe v nosečnosti *(10–12)*.

Perklorat

Uporablja se za zdravljenje hipertiroidizma. Snov se veže na simporter Na^+/I^-, s čimer kompetitivno zavira vstopanje jodida v ščitnico. S tem je onemogočena nadaljnja tvorba ščitničnih hormonov *(13)*. Interkacije z drugimi zdravili niso znane *(14)*.

DRUGA ZDRAVILA UPORABNA PRI BOLEZNIH ŠČITNICE

Metilprednizolon

Kortikosteroidi se za obolenja ščitnice uporabljajo pri negnojnih tiroiditisih. Delujejo tako na vnetno kot imunsko dogajanje, saj zamanjšujejo vazodilatacijo, nastajanje prostaglandinov in sorodnih posrednikov vnetja, stabilizirajo lizosomske membrane, zavirajo fagocitozo ter zmanjšujejo število imunsko aktivnih celic v bližini vnetnega žarišča *(15)*.

Ob sočasni uporabi kortikosteroidov in drugih imunomodulatornih učinkovin se poveča tveganje za okužbe, zato je potrebna previdnost *(15)*. Sočasna uporaba dezmo-

presina poveča tveganje za hiponatriemijo. Jemanje metilprednizolona je treba za vsaj dve uri ločiti od jemanja antacidov, saj lahko pride do zmanjšane absorbcije kortikosteroida. Zdravila, ki inducirajo citokrom P450 (CYP) 3A4 (npr. karbamazepin in fentoin) zmanjšajo koncentracijo metilprednizolona *(15, 16)*. Zavedati se je potrebno tudi, da so induktorji (npr. šentjanževka) in inhibitorji (npr. ameriški slamnik, grenivka) citokroma CYP3A4 so prisotni tudi v hrani in zdravilnih rastlinah, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi prehranskih dopolnil *(17)*. Kombiniranje kortikosteroidov, nesteroidnih antirevmatikov in acetilsalicilne kisline poveča tveganje za neželene učinke v gastrointestinalnem traktu *(16)*. Ker metilprednizolon zvišuje krvni sladkor, se ob sočasni uporabi tiazidnih diuretikov se poveča tveganje za hiperglikemijo. Zaradi vpliva kortikosteroidov na presnovo maščob je ob njihovi dolgotrajni uporabi smiselno spremljati lipidni profil *(15)*.

Propranolol

Propranolol je neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev β in se uporablja pri zdravljenju tirotoksikoze za obvladovanje zelo motečih ali hemodinamsko pomembnih tahikardij in nadprekatnih aritmij *(18)*. Poleg delovanja na srce, antagonisti adrenergičnih receptorjev β zavirajo periferno pretvorbo T_4 v T_3 in s tem zmanjšajo količino ščitničnih hormonov v krvi *(1)*.

Pri sočasni uporabi bronhodilatatorjev, agonistov adrenergičnih receptorjev β, se lahko pričakuje slabši bronhodilatacijski učinek *(19)*. V kombinaciji z ostalimi antihipertenzivi, antidepresivi in barbiturati lahko pride do sinergističnega hipotenzivnega učinka. V primeru, da bolniki prejemajo propranolol, je ob pojavu bradikardij ali srčnega bloka treba dajati adrenalin previdno *(18)*. Sočasna uporaba rivastigmina poveča tveganje za pojav bradikardije, haloperidola pa tveganje za pojav hude hipotenzije in srčnega zastoja *(19)*. Propranolol lahko poslabša glukozno toleranco ter posledično zveča pogostnost in izrazitost hipoglikemij. Izoencimi CYP2D6, CYP1A2 in CYP2C19 sodelujejo pri presnavljanju propranolola, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravil, ki se presnavljajo po teh izoencimskih poteh (npr. ciprofloksacin, diazepam, fenitoin, teofilin, lacidipin, varfarin itd.) *(18)*. Sočasna uporaba propranolola in alkohola poveča tveganje za pojav hipotenzije. Multivitaminski pripravki z minerali lahko vplivajo na slabšo absorpcijo propranolola, zato se svetuje razmik v jemanju, ki naj bo večji od dveh ur *(20)*.

NEFARMAKOLOŠKI VPLIVI NA ŠČITNICO

Vpliv hrane na bolezni ščitnice

Bolezni ščitnice so dokazano povezane z inzulinsko rezistenco. Povišana raven inzulina v krvi pospešuje rast ščitnice in zmanjšuje raven ščitničnega hormona *(21)*. Poleg tega se sklepa, da imajo ljudje s prekomerno telesno maso večjo možnost za razvoj bolezni ščitnice zaradi dolgotrajnih sprememb v porabi energije. Zmanjšano delovanje ščitnice lahko vodi v pridobivanje telesne mase, hkrati pa lahko prekomerna telesna masa vpliva na pojav bolezni ščitnice *(22)*.

Jod

Priporočeni dnevni vnos joda pri odraslih znaša 150 µg. Jod se v telo absorbira iz prebavil v obliki jodidnega aniona *(1, 23)*. Jodid je glavni element v sintezi ščitničnih hormonov, uravnava delovanje številnih biokemijskih reakcij, kot so sinteza beljakovin in encimska aktivnost. Obenem je potreben za razvoj kosti in živčnega sistema pri zarodku in otroku. Potrebe po dnevnem vnosu joda so večje med nosečnostjo in otroštvom, pri kadilcih ter pri ljudeh, ki uživajo večje količine kapusnic *(24)*.

V vsakodnevni prehrani največ joda pridobimo z uporabo jodirane soli. Gram jodirane kuhinjske soli je obogaten s približno

19 µg joda (večinoma v obliki kalijevega jodida). Vsebnost joda se občutno zmanjša s kuhanjem, peko in cvrtjem, zato je priporočeno soljenje hrane po koncu toplotne obdelave. Drugi dobri viri joda so ribe, morski sadeži, morske alge, jajca, mleko in mlečni izdelki. Zgornja dopustna meja vnosa je 600 µg na dan za odraslega človeka. Najpogostejša tveganja za prekomeren vnos se pojavijo v primerih, ko ljudje uživajo morske alge ali prehranska dopolnila z dodanim jodom *(24)*.

Ob nezadostnem vnosu joda v telo pride do hipotiroze. Hkrati se ugotavlja, da je prevalenca avtoimunskih bolezni ščitnice na območjih z zadostno preskrbo joda nekajkrat višja kot na območjih s pomanjkanjem joda. V višjih koncentracijah jod deluje neposredno citotoksično, bolj jodiran tiroglobulin pa je bolj imunogen *(1)*.

Goitrogeni

Goitrogeni so snovi, ki motijo sintezo ščitničnih hormonov preko zaviranja prevzema joda v ščitnico. Med goitrogene štejemo tiocianat, pertehnetat, perklorat in druge anione. Tiocianat kompetitivno zavira prenos jodida. Kadilci imajo zvišano koncentracijo tiocianata, kar lahko postane pomembno pri manjšem vnosu joda *(1)*. Nekatera živila vsebujejo glukozinolate, ob njihovi hidrolizi pa nastanejo razgradni produkti, ki delujejo kot goitrogeni *(25)*. Takšna živila so kapusnice (zelje, ohrovt, zelena, brokoli, brstični ohrovt, koleraba, cvetača in repa). Pomembno je tudi, s čim so bile živali, katerih produkte uživamo, krmljene, saj lahko krma vsebuje številne goitrogene snovi. Večina goitrogenov se sicer razgradi s kuhanjem *(26)*. Dosedanje raziskave ugotavljajo, da je na območjih s pomanjkanjem joda rak ščitnice pogostejši pri ljudeh, ki uživajo velike količine goitrogenov *(27)*.

Selen

Selen deluje v ščitnici kot antioksidant, poleg tega je pomemben pri presnovi ščitničnih hormonov. Raziskave kažejo, da je njegov dnevni vnos povezan z avtoimunskimi obolenji ščitnice. Ustrezen dnevni vnos selena pri Hashimotovem tiroiditisu vpliva na zmanjšanje protiteles proti tiroidni peroksidazi, boljši UZ izvid ščitnice ter izboljšanje kakovosti življenja. Klinično je učinkovit pri bolnikih z blago do zmerno ščitnično orbitopatijo *(1, 28)*. V hrani selen najdemo v brazilskih oreščkih, ostrigah, tuni, polnozrnatem kruhu, sončničnih semenih, večini vrst mesa, gobah in rži *(29)*. Priporočen dnevni vnos selena za odrasle znaša 70 µg *(23)*.

Gluten

Gluten je zmes beljakovin. Prisoten je v pšenici, rži, ječmenu in ovsu. Zaužitje glutena pri bolnikih s celiakijo sproži pojav vnetja in uničenja strukture tankega črevesja, kar se kaže z diarejo, malabsorbcijskim sindromom, izgubo telesne mase itd. Ugotavlja se, da sta celiakija in Hashimotov tiroiditis povezana. Ena od razlag je pomanjkanje selena zaradi slabše absorbcije. Raziskave kažejo, da bi bilo smiselno vse bolnike s celiakijo testirati za bolezni ščitnice *(30)*. Čeprav še ni dokazano, ali prehrana brez glutena lahko preprečuje nastanek avtoimunskih bolezni se zdi smiselno, da bolniki s Hashimotovim tiroiditisom uživajo hrano z nizko vsebnostjo glutena *(29)*.

Vitamin D

Priporočen dnevni vnos vitamina D znaša 15 µg *(23)*. Večino potrebnega telo pridobi iz hrane in preko izpostavljanja kože soncu. Največ vitamina D v prehrani, najdemo v ribah in mlečnih izdelkih. Ugotavlja se, da obstaja povezava med pomanjkanjem vitamina D in avtoimunostjo. Razlog naj bi bil v protivnetnemu in imunomodulatornemu delovanju vitamina D. Pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom so ugotavljali nižje vrednosti 25-hidroksi vitamina D (25-OHD) v telesu, pri čemer niso uspeli ugotoviti, ali so nižje vrednosti vzrok ali posledica bolezni *(29)*. Dodatne, randomi-

zirane klinične raziskave so potrebne za opredelitev do povezave med vrednostjo (25-OHD) v telesu in boleznimi ščitnice ter učinkovitostjo in varnostjo nadomeščanja vitamina D pri bolnikih z boleznimi ščitnice *(31)*.

Izoflavoni

Izoflavoni so po kemijski strukturi podobni človeškim estrogenom, najdemo jih v številnih rastlinah iz družine metuljnic, predvsem v soji in rdeči detelji *(32)*. Ugotavlja se, da lahko izoflavoni vplivajo na delovanje ščitnice. Lahko jih zaužijemo neposredno iz soje ali iz mesa in mlečnih izdelkov živali, ki so bile krmljene z izoflavoni *(26, 33)*. Glede na raziskave imajo vpliv na delovanje ščitnice samo, ko je dnevni vnos joda prenizek *(33, 34)*.

ZAKLJUČEK

Glavni motnji v delovanju ščitnice, hipotiroza in hipertiroza, se najpogosteje pojavita pri avtoimunskih boleznih. Čeprav znamo obe motnji učinkovito in varno nadzorovati z zdravili, ima na ustrezno delovanje ščitnice pomemben vpliv tudi prehrana. Za natančnejšo opredelitev, kakšna prehrana je najprimernejša za zdravje ščitnice so potrebne dodatne randomizirane klinične raziskave. Zagotovo pa zdrav življenjski slog spodbuja normalno delovanje ščitnice.

LITERATURA

1. Kocjan T. Ščitnica. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina, 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča; 2018. p. 741–69.
2. Metuljčica. Društvo za pomoč pri obolenjih ščitnice [internet]. Ljubljana: Metuljčica, c2019 [citirano 2019 Jan 14]. Dosegljivo na: http://metuljcica.si.
3. Centralna baza zdravil. Euthyrox: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 14]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/05DACA11A93AF3FBC12579C2003F50B5/$File/s-019262.pdf
4. Centralna baza zdravil. Eltroxin: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 14]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2ABD62F024313965C12579C2003F5CBB/$File/s-021104.pdf
5. Ross DS. Drug interactions with thyroid hormones [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/drug-interactions-with-thyroid-hormones?search=drug%20interactions&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
6. Drugs.com. Levothyroxine drug interactions [internet]. Drugs.com; c1996–2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/drug-interactions/levothyroxine.html
7. Centralna baza zdravil. Athyrazol: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A032D9E1A12CD9E3C12579C2003F5819/$File/s-012625.pdf
8. Ross DS. Thionamide: drug interactions [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/thionamides-side-effects-and-toxicities?search=thyamazol%20drug%20interactions&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1
9. Drugs.com. Methimazol: drug interactions [internet]. Drugs.com; c1996–2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/drug-interactions/methimazole.html
10. Electronic Medicines Compendium (eMC). Propylthiouracil 50mg tablets [internet]. Whrexam: Datapharm; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3123/smpc
11. Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: treatment [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-treatment?search=propylthiouracil&source=search_result&selectedTitle=4~44&usage_type=default&display_rank=4
12. Drugs.com. Propylthiouracil: drug interactions [internet]. Drugs.com; c1996–2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/drug-interactions/propylthiouracil.html
13. Spital-Pharmazie Basel. Irenat tropfen 300 mg/ml tropfen zum einnehmen [internet]. Basel: Spital-Pharmazie; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/FI_Irenat.pdf
14. Drugs.com. Sodium perchlorate [internet]. Drugs.com; c1996–2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/international/sodium-perchlorate.html
15. Centralna baza zdravil. Medrol: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje. 2014 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/33EEFCC154978163C12579C2003F5ACA/$File/s-017498.pdf
16. Furst DE, Saag KG. Determinants of glucocortocoid dosing [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/determinants-of-glucocorticoid-dosing?search=glucocorticoids%20cytochrome%20interactions&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
17. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Search about herbs [internet]. New York (NY): Memorial Sloan Kettering Cancer Center. c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search
18. Centralna baza zdravil. Propranolol Lek povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/94CB409B96164F7FC12579C2003F5888/$File/s-021222.pdf

19. Podrid PJ. Major side effects of beta blockers [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-beta-blockers?search=beta%20blockers%20interactions%20with%20bronchodilatators&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Drugs.com. Propranolol drug interactions [internet]. Drugs.com; c1996-2019 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/drug-interactions/propranolol.html
21. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid. 2008; 18 (4): 461-64.
22. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. The J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (7): 4019-24.
23. European Food Safety Authority. Dietary reference values for nutrients: summary report European Food Safety Authority supporting publication. 2017: e15121.
24. Inštitut za nutricionistiko. Jod [internet]. Ljubljana: Inštitut za nutricionistiko; c2016 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: https://prehrana.si/sestavine-zivil/minerali/jod?highlight=WyJqb2QiXQ==
25. Štrukelj T. Spremembe vsebnosti glukozinolatov in nekaterih antioksidantov v narezanem zelju [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2012.
26. Šinigoj U, Leskovšek A. Ščitnica: zdrava prehrana in recepti za ščitnico, ki vam jo predpišejo zdravniki. Ljubljana: Knjiga Galen; 2018.
27. Cho YA, Kim J. Dietary factors affecting thyroid cancer risk: a meta-analysis. Nutr Cancer. 2015; 67 (5): 811-7.
28. Ventura M, Melo M, Carrilho OF. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol. 2017; 2017: 1297658.
29. Liontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. Hell J Nuc Med. 2017; 20 (1): 51-6.
30. Sun X, Lu L, Yang R, et al. Increased incidence of thyroid disease in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11 (12): e0168708.
31. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. Int J Mol Sci. 2017; 18 (9): 1949.
32. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Izoflavoni [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. c2014 [citirano 2019 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sl/izoflavoni
33. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. Thyroid. 2006; 16 (3): 249-58.
34. Palkowska-Gozdzik E, Lachowicz K, Rosolowska-Huszcz D. Effects of dietary protein on thyroid axis activity. Nutrients. 2017; 10 (1): pii: E5.

Andreja Čufar[1]

Sistem za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil v zdravstvenih organizacijah

A System for Receiving, Storing and Tracing Medicinal Products in Healthcare Organizations

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sledljivost zdravil, ponarejena zdravila, smernice dobre distribucijske prakse za zdravila

Čeprav ustaljen način preskrbe z zdravili poteka preko lekarn, za izvajalce zdravstvene dejavnosti, ki v svoji sestavi nimajo organizirane lekarne, Zakon o zdravilih dopušča izjemo. Z zdravili se lahko oskrbujejo neposredno pri veletrgovcih z zdravili ali proizvajalcih zdravil, če imajo vzpostavljen sistem za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil. Ta sistem zahteva imenovanje odgovorne osebe, ki ima univerzitetno izobrazbo farmacevtske smeri. Izvajalec mora zagotoviti tudi prostore in opremo, ki ustreza pogojem za shranjevanje zdravil, zagotavljati izvajanje vseh ostalih postopkov skladno z zahtevami smernic in vzpostaviti ter vzdrževati ustrezno dokumentacijo, ki zagotavlja sledljivost.

ABSTRACT

KEY WORDS: traceability of medicines, counterfeit medicines, guidelines for good distribution practice for medicines

The supply of medicinal products for health care providers is usually performed by pharmacies. Nevertheless, the Law on Medicinal Products allows healthcare providers that do not have a pharmacy in their structure, to be exceptionally supplied directly by wholesalers or drug manufacturers, provided they have a system for the reception, storage and traceability of medicinal products. This system requires the appointment of a responsible person with a university degree in pharmacy. Furthermore, the health care provider must also provide facilities and equipment that ensure appropriate conditions for the storage of medicinal products, and the implementation of all other procedures in accordance with the guideline requirements, and must establish and maintain appropriate documentation to ensure traceability of medicinal products.

[1] Asist. dr. Andreja Čufar, mag. farm., Kemofarmacija d. d., Cesta na Brdo 100, 1000 Ljubljana; Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.cufar@kemofarmacija.si

UVOD

Lekarne so zdravstvene organizacije, ki so ustanovljene z namenom izvajanja preskrbe z zdravili in drugim zdravstvenim materialom. Njihova dejavnost, promet z zdravili na drobno, pa je urejena v posebnem Zakonu o lekarniški dejavnosti *(1)*. Ustaljen način preskrbe z zdravili tako poteka preko lekarn, ki morajo preskrbo organizirati v skladu z zahtevami dobrih praks in na način, da se ves čas shranjevanja in transporta do končnega uporabnika ohranja kakovost zdravil. Za izvajalce zdravstvene dejavnosti, ki v svoji sestavi nimajo organizirane lekarne, pa Zakon o zdravilih (ZZdr-2) dopušča izjemo, in sicer se lahko ti izvajalci z zdravili oskrbujejo neposredno pri veletrgovcih z zdravili ali proizvajalcih zdravil, če imajo vzpostavljen sistem za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil, kot je predpisan s posebnim Pravilnikom o sistemu za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil (Pravilnik) *(2, 3)*. V povezavi z zagotavljanjem zahtev, predpisanih z omenjenim pravilnikom, se pogosto pojavljajo vprašanja, kako tak sistem vzpostaviti, na kakšen način vključiti odgovorno osebo (kot je predpisana v zakonodaji), kakšni so potrebni postopki, dodatna dokumentacija, izpostavlja pa se tudi problematika s tem povezanih stroškov. Dodatno bo na sam sistem vplivala nova zakonodaja za preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil (Direktiva in Uredba Evropske Unije (EU)) *(4, 5)*.

POGOJI ZA IZVAJALCE ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI

Izvajalci lahko zdravila, skladno z določili Pravilnika, uporabljajo le za izvajanje zdravstvene dejavnosti oz. za podporo zdravstveni oskrbi v socialno-varstvenih zavodih in Slovenski vojski, ne smejo pa z njimi izvajati kakršnegakoli prometa. V primeru, da želijo zdravila kupovati oz. prevzemati neposredno od proizvajalcev zdravil ali veletrgovcev z zdravili, morajo *(3)*:

- vzpostaviti sistem za sprejem zdravil,
- vzpostaviti sistem za shranjevanje zdravil,
- vzpostaviti sistem vodenja dokumentacije o zdravilih, ki zagotavlja njihovo sledljivost, in
- imeti določeno odgovorno osebo za sprejem, shranjevanje, izdajo, transport zdravil ter pregled dokumentacije, ki omogoča sledljivost zdravil.

Odgovorna oseba

Odgovorna oseba mora izpolnjevati pogoje glede izobrazbe, kot so določeni v ZZdr-2. Imeti mora izobrazbo farmacevtske smeri druge stopnje oz. raven izobrazbe, ki v skladu z zakonom ustreza tej stopnji *(2)*. Odgovorna oseba je zadolžena, da pri izvajalcu zdravstvene dejavnosti vzpostavi pogoje, ki ustrezajo zahtevam dobre distribucijske prakse, kot so določene v Smernicah EU o dobri distribucijski praksi (DDP) za zdravila za uporabo v humani medicini (Smernica) *(6)*. Odgovorna oseba mora zato imeti tudi ustrezne sposobnosti in izkušnje ter znanje ter usposobljenost s področja DDP. Svoje odgovornosti mora izpolnjevati osebno, poleg tega pa mora biti vedno dosegljiva. Smernica sicer dopušča, da odgovorna oseba določene naloge lahko prenese na drugo osebo, ne more pa prenesti odgovornosti. Za odgovorno osebo mora izvajalec vzpostaviti posebno delovno mesto, za katero pripravi ustrezen opis. V pisnem opisu delovnega mesta mora biti opredeljeno pooblastilo za sprejemanje odločitev v zvezi z njenimi odgovornostmi. Prav tako mora odgovorna oseba imeti ustrezno pooblastilo, vire in odgovornost, ki jih potrebuje za izpolnjevanje svojih dolžnosti. Svoje dolžnosti mora odgovorna oseba izvajati tako, da lahko izvajalec dokaže skladnost z DDP. Med nalogami odgovorne osebe, ki so navedene v Smernici, lahko kot relevantne za izvajalce zdravstvene dejavnosti povzamemo naslednje *(6)*:

- Zagotavljanje izvajanja in vzdrževanja sistema upravljanja kakovosti vključno z ustreznim obsegom notranjega nadzora in izvedbo potrebnih korektivnih ukrepov.

- Zagotavljanje aktivnosti in ukrepov, s katerimi se preprečuje vstop ponarejenih zdravil v zakonito dobavno verigo in zagotavlja nadzor nad postopki oskrbe z zdravili, ki morajo potekati na način, da sta ohranjeni njihova kakovost in neoporečnost.
- Zagotavljanje, da se v zvezi z zdravili izvajajo le odobrene dejavnosti in da so dobavitelji zdravil odobreni.
- Zagotavljanje izvajanja usposabljanja drugih zaposlenih pri izvajalcu zdravstvene dejavnosti, ki so vključeni v postopke rokovanja z zdravili.
- Usklajevanje in takojšnjo izvedbo kakršnihkoli odpoklicev zdravil ter sodelovanje pri reševanju reklamacij.
- Zagotavljanje, da so aktivnosti sprejema, shranjevanja in prevzemanja zdravil iz zaloge opravljene skladno s predpisanimi postopki ter skladne z osnovnimi načeli Smernice, vključno z zagotavljanjem točnosti in kakovosti evidenc.
- Zagotavljanje ustreznosti pogojev shranjevanja zdravil, prostorov in opreme ter vodenja dokumentacije.

Pogoji shranjevanja zdravil

Pogoji shranjevanja zdravil so sestavni del dokumentacije za dovoljenje za promet z zdravilom in so povzeti v navodilu za uporabo zdravila in/ali na zunanji ovojnini zdravila. Izvajalec mora zagotoviti pogoje shranjevanja zdravila, kot so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila, v navodilu za uporabo in/ali na zunanjem ovoju zdravila. Če pogoji temperature shranjevanja zdravila niso navedeni, se zdravilo shranjuje pri temperaturi do 30 °C, pri čemer temperatura ne sme biti nižja od 15 °C oz. se zdravil ne sme shranjevati v hladilniku ali jih zamrzovati *(3)*.

Razen temperaturnih pogojev in pogojev glede vlage določene skupine zdravil zahtevajo še dodatne posebne pogoje shranjevanja. Med te skupine zdravil sodijo npr. prepovedane droge skupine II in III, zdravila iz krvi, imunološka zdravila, radiofarmacevtski izdelki, vključno z radionuklidnimi seti, medicinski plini ter druga zdravila, ki se shranjujejo pod posebnimi pogoji. Pri teh zdravilih mora izvajalec upoštevati še posebne predpise, ki urejajo posamezno zdravilo ali skupino zdravil, in pogoje, navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Prostori in oprema

Pravilnik podrobneje določa tudi prostore in opremo, ki jih morajo zagotoviti izvajalci, ki kopujejo zdravila neposredno od proizvajalcev zdravil ali veletrgovcev. Zdravila se morajo shranjevati ločeno od drugih izdelkov, treba je zagotoviti, da je nepooblaščenim osebam onemogočen dostop do prostorov, kjer se shranjujejo zdravila in dokumentacija za potrebe zagotavljanja sledljivosti zdravil. Zagotovljeni morajo biti najmanj prostori za sprejem, shranjevanje, opravljanje strokovno-administrativnih del in shranjevanje neuporabnih oz. odpadnih zdravil. Navedeni prostori so lahko v enem skupnem prostoru, če so med sabo ločeni s pregradami in zagotavljajo kakovostno delo v skladu z dobro distribucijsko prakso. Prostori morajo biti dovolj veliki, čisti in izdelani na način ter iz materialov, ki omogočajo ustrezno čiščenje. Opremljeni morajo biti tako, da zagotavljajo ustrezne pogoje temperature, svetlobe in vlage, da poškodovanje ovojnine ni mogoče. V vseh prostorih, kjer se shranjujejo zdravila, je treba zagotoviti redno spremljanje, beleženje in nadziranje temperature ter vlage. Enako velja za hladilnike oz. zamrzovalnike, v katerih se shranjujejo zdravila *(3)*. Zato mora v primeru, da se zahtevajo posebni pogoji temperature in vlage, izvajalec prostore opremiti z ustreznimi merilniki, ki morajo biti (enkrat letno) umerjeni, ter omogočati shranjevanje zdravil pod pogoji, določenimi v dovoljenju za promet z zdravilom. Za zdravila, ki se hranijo pod posebnimi pogoji, se zagotovi oprema (npr. hladilniki in zamr-

zovalniki), ki zagotavlja pogoje shranjevanja, določene v dovoljenju za promet z zdravilom. Ta oprema mora biti redno vzdrževana, umerjana in validirana. Pogoje shranjevanja zdravil v hladilnikih in zamrzovalnikih ter v vseh prostorih, kjer se ta shranjujejo, je treba redno nadzirati.

Vodenje dokumentacije

Dokumentacijo, ki jo je treba vzpostaviti v okviru sistema za sprejem, shranjevanje in zagotavljanje sledljivosti, obsega pisna navodila o postopkih za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil ter za odstranjevanje, shranjevanje in odvoz odpadnih oz. neuporabnih zdravil, evidence o sprejemu zdravil, shranjevanju zdravil in pogojih shranjevanja zdravil, o odstranjenih neuporabnih oz. odpadnih zdravilih ter o načinu njihovega shranjevanja in o njihovem odvozu, evidenco ter dokumentacijo o vzdrževanju prostorov in opreme ter dokumentacijo o kalibriranju opreme za zagotavljanje sistema hladne verige. Posebne evidence je treba voditi še za zdravila, ki se razvrščajo med prepovedane droge skupine II in III *(3)*.

POSTOPEK UGOTAVLJANJA POGOJEV

Postopek ugotavljanja pogojev je razmeroma enostaven, saj mora izvajalec, ki namerava kupovati oz. prevzemati zdravila neposredno od proizvajalcev zdravil ali veletrgovcev z zdravili, poslati ministrstvu, pristojnemu za zdravje, vlogo za izdajo zadevnega dovoljenja, skladno z navodili Pravilnika *(3)*. Ministrstvo v 60 dneh od prejema popolne vloge o njej odloči in izvajalcu izda dovoljenje. Seznam izvajalcev, ki imajo dovoljenje za nakup oz. prevzem zdravil neposredno od proizvajalcev zdravil ali veletrgovcev z zdravili, ministrstvo objavi na svoji spletni strani.

PRAKTIČNI VIDIKI IZVAJANJA SISTEMA ZA SPREJEM, SHRANJEVANJE IN ZAGOTAVLJANJE SLEDLJIVOSTI

Sistem za sprejem, shranjevanje in zagotavljanje sledljivosti pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti vključuje tako nekatere zahteve dobre distribucijske prakse, ki je predpisana za proizvajalce in veletrgovce zdravil, kakor tudi določene elemente dobre lekarniške prakse, ki velja za lekarne. Skupen namen vseh ukrepov je preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito dobavno verigo in ohranitev kakovosti ter neoporečnosti zdravil, da le-ta do trenutka aplikacije ostanejo skladna z dovoljenjem za promet. Zahteve glede posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja v območju 2–8 °C, ki veljajo za zdravila iz krvi, cepiva, druga biološka zdravila in nekatera sintezna zdravila, izhajajo neposredno iz raziskav stabilnosti, ki jih mora izdelati proizvajalec v času razvoja zdravila. Višje temperature običajno pospešijo razpadne procese v zdravilu in s tem zmanjšajo njegovo učinkovitost. Posebej pomembno je zavedanje, da lahko prenizke temperature, npr. temperature, nižje od 2 °C, povzročijo celo večjo škodo kot previsoke. Znano je, da lahko zamrzovanje pospeši nekatere kemijske reakcije razpada učinkovin. Prenizke temperature lahko sprožijo tudi obarjanje učinkovine iz raztopine, spremembo njene kristalne strukture, pH, terciarne strukture ali denaturacijo beljakovinskih učinkovin ipd. *(8–10)*. Vse to povzroči ne le slabšo učinkovitost zdravila, pač pa lahko vodi tudi v pojav nepričakovanih neželenih učinkov ali povečanje pogostnosti in teže že znanih neželenih učinkov. Vsi vključeni v verigo preskrbe z zdravili, morajo zato zagotavljati ustrezne pogoje shranjevanja zdravil in biti vsak trenutek sposobni ustreznost pogojev shranjevanja tudi dokaza-

ti. Prav zato je predpisano redno spremljanje, beleženje in nadziranje temperature ter vlage, skladno z zahtevami DDP. To pomeni, da se ta dva parametra beležita kontinuirano in je na voljo računalniški izpis temperature ter vlage skozi določeno časovno obdobje. Slednje je še zlasti pomembno v primeru kakršnega koli odstopa, saj se namreč le na ta način lahko preveri, ali se zdravilo, ki je bilo v določenem časovnem obdobju izpostavljeno drugačnim pogojem od predpisanih, lahko vrne v zalogo oz. uporabi. Podatke o stabilnosti zdravila ima njegov proizvajalec, zato lahko le proizvajalec sprejme odločitev o tem, ali je zdravilo, ki je bilo izpostavljeno drugačnim pogojem okolja od predpisanih, (še) varno in učinkovito. Dokazovanje ustreznih pogojev shranjevanja z izpisom kontinuiranega spremljanja temperature je potrebno tudi v primeru vračil zdravil dobavitelju, npr. zaradi napak pri naročanju. Veledrogerije zato ne sprejemajo vračil zdravil, za katera se zahteva shranjevanje na hladnem, če ni na voljo računalniškega izpisa o stalnem zagotavljanju ustreznih pogojev shranjevanja. Nenazadnje pa je namen predpisanega sistema tudi preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito dobavno verigo. Skladno z zakonodajo, ki se je začela izvajati februarja 2019, je zato treba tik pred izdajo vsako posamezno škatlico zdravila na recept preveriti, ali gre za avtentično zdravilo in ga deaktivirati v centralnem nacionalnem registru. Vsi izvajalci, ki bodo pridobili dovoljenje za nakup oz. prevzem zdravil neposredno od proizvajalcev zdravil ali veletrgovcev z zdravili, bodo morali zagotoviti tudi ustrezno opremo in izvajati preverjanje ter deaktivacijo zdravil, ki jih bodo prejeli od navedenih dobaviteljev.

ZAKLJUČEK

Izvajalci zdravstvene dejavnosti, ki se odločijo za nakup zdravil neposredno pri proizvajalcih ali veledrogeristih z zdravili, se morajo soočiti z vzpostavitvijo razmeroma zahtevnega sistema za sprejem, shranjevanje in zagotavljanje sledljivosti zdravil. Vedno pa obstaja še možnost nakupa zdravil preko lekarn, ki imajo ustrezen sistem že vzpostavljen na podlagi zakonodaje, ki ureja področje zdravil in lekarniške dejavnosti.

LITERATURA

1. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) 2017. Uradni list RS št. 85/16 in 77/17.
2. Zakon o zdravilih (ZZdr-2) 2014. Uradni list RS št. 17/14.
3. Pravilnik o sistemu za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil 2016. Uradni list RS št. 82/15 in 70/16.
4. Direktiva 2011/62/EU o spremembi Direktive 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani. Uradni list EU. L 174.
5. Delegirana uredba Komisije (EU) 2016/161 o dopolnitvi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z določitvijo podrobnih pravil za zaščitne elemente na ovojnini zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list EU. L 32.
6. Smernice z dne 5. novembra 2013 o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini. Uradni list EU. C 343.
7. Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. Uradni list RS št. 28/2018.
8. O'Concubhair R, Sodeau JR.The effect of freezing on reactions with environmental impact. Acc Chem Res. 2013; 46 (11): 2716–24.
9. Liu L, Braun LJ, Wang W, et al. Freezing-induced perturbation of tertiary structure of a monoclonal antibody. J Pharm Sci. 2014; 103 (7): 1979–86.
10. Lloyd J, Lydon P, Ouhichi R, et al. Reducing the loss of vaccines from accidental freezing in the cold chain: The experience of continuous temperature monitoring in Tunisia. Vaccine. 2015; 33 (7): 902–7.

Stevan Đorđević[1]

Peroralni glukokortikoidi – rešitev ali past?

Peroral Glucocorticoids – Solution or a Trap?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glukokortikoidi, nadledvična žleza, hipofiza, presnova, Addisonova bolezen

Glukokortikoidi so hormoni, ki jih proizvaja skorja nadledvične žleze. Ta poleg glukokortikoidov sprošča še mineralokortikoide in predhodnike spolnih hormonov. Ime glukokortikoidi izhaja iz njihove vloge v presnovi glukoze in dejstva, da nastajajo v skorji (lat. *cortex*). Predhodnik vseh omenjenih hormonov je holesterol. Glavni fiziološki dražljaj za izločanje glukokortikoidov je kortikotropni hormon oz. kortikotropin. Glukokortikoidi se ne tvorijo na zalogo, temveč se sintetizirajo in sprostijo v krvni obtok po potrebi, ob ustreznem dražljaju. Druge dražljaje za njihovo sproščanje predstavljajo še stres, vročina ali mraz, poškodbe in okužbe. Sistemsko delovanje glukokortikoidov je protivnetno, antialergijsko ter imunosupresivno. Uporabljajo se tudi pri zdravljenju nekaterih oblik raka (predvsem pri limfomih in levkemijah). Protivnetni učinek je nespecifičen, kar pomeni, da vplivajo na vse tipe vnetnih odzivov, ne glede na način povzročitve. Sistemsko jih uporabljamo *per os* ali parenteralno (v veno, v mišico). Glukokortikoidom in njihovim zdravilnim učinkom na različne bolezni moramo zaupati, kljub številnim neželenim učinkom. So dobro in dovolj varno zdravilo, če jih izberemo za pravo bolezen, v pravilnem odmerku ter v pravem časovnem obdobju.

ABSTRACT

KEY WORDS: glucocorticoids, adrenal gland, hypophysis, metabolism, Addison disease

Glucocorticoids are hormones, produced by the adrenal gland cortex. In addition to glucocorticoids, the adrenal gland releases mineralocorticoids and precursors of sexual hormones. The name originates from their role in glucose metabolism and from the fact that they can be found in the cortex itself. The main precursor of all adrenocortical hormones is cholesterol. The adrenocorticotropic hormone is the main physiological trigger to cause the release of glucocorticoids. These are synthesized and released into the blood stream when needed, rather than being accumulated. Additionally, they are triggered by stress, heath or cold, injuries and infection. The systematic action of the glucocorticoid produces anti-inflammatory and anti-allergic effects, as well as immunosuppression. Thus, they can also be used for treating certain types of cancer (lymphoma and leukaemia). Since the anti-inflammatory effect is non-specific, they can be used for treating different types of inflammation, regardless of their cause. Systematic glucocorticoids are administered intravenously or intramuscularly. The therapeutic effects of glucocorticoids on various illnesses should be trusted despite numerous side effects. When prescribed correctly and in correct dosage, glucocorticoids are safe and effective.

[1] Stevan Đorđević, dr. med., Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; stevan.djordjevic@zd-celje.si

UVOD

Glukokortikoidi (GK) so steroidni hormoni, ki jih človeško telo proizvaja le v skorji nadledvične žleze. Raven GK niha v cirkadianem ritmu, koncentracije endogenih GK so najvišje zjutraj, najnižje pa okoli polnoči. GK se uporabljajo za zdravljenje bolezni, ki jih povzroča preveč vzdražen imunski sistem, npr. alergije, astma in avtoimunske bolezni. GK spadajo med deset najpogosteje predpisanih zdravilnih učinkovin *(1)*. Protivnetne učinke GK posredujejo na dva načina: zavrejo nastajanje provnetnih mediatorjev in razmnoževanje vnetnih celic, hkrati pa spodbudijo izgradnjo protivnetnih mediatorjev (lipokortinov). Lipokortini sodijo v družino kalcijevih regulatornih beljakovin. Ko se aktivirajo, se vežejo na fosfolipazo A2 in s tem zavirajo njeno delovanje. Pri nekaterih bolnikih z vnetnimi boleznimi (revmatoidni artritis in dermatomiozitis) so v krvi našli protitelesa proti lipokortinom. Ta znižajo aktivnost lipokortinov in povzročajo težave pri zdravljenju s steroidnimi zdravili. Takšni bolniki so zato odporni na zdravljenje z GK.

Zaradi zaviranja nastanka prostanglandinov, citokinov in vnetnih encimov se GK uporabljajo pri številnih boleznih. Klinično se uporabljajo pri endokrinih boleznih, revmatskih obolenjih, astmi, boleznih prebavil, anafilaktičnem šoku in po presaditvah. Pri dolgotrajni sistemski uporabi GK so pogosti številni neželeni učinki na koži, kosteh, skeletnih mišicah, osrednjem živčevju itd., saj vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob (glikogenoliza, glukoneogeneza, lipoliza, proteoliza). GK lahko motijo tudi delovanje rakastih celic, zato se uporabljajo pri zdravljenju nekaterih oblik raka in za zmanjšanje neželenih učinkov zdravil proti raku *(2)*. Glavni predstavnik GK je kortizol (hidrokortizon). Zaradi močnega protivnetnega delovanja so GK osnovna zdravila za zdravljenje astme, kjer jih najpogosteje uporabljamo lokalno kot inhalacijska zdravila, pri težki astmi in hudih akutnih poslabšanjih pa tudi sistemsko (peroralno ali v veno).

KLINIČNA UPORABA

GK zaradi protivnetnega, imunosupresivnega in antialergijskega delovanja uporabljamo za zdravljenje širokega spektra bolezni. Delovati začnejo po približno 90 minutah, polni učinek pa dosežejo šele po dveh do osmih urah, neodvisno od načina uporabe. Za bolezni dihal se predpiše 25–30 % vseh kortikosteroidov, torej tako GK kot mineralokortikoidov, za kostno-mišična in kožna obolenja pa 6 % *(3)*. Ob hudem poslabšanju astme uporabljamo metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg, največ 64 mg/dan. Po poslabšanju z njimi nadaljujemo zdravljenje od pet do sedem dni. Postopno zniževanje ni potrebno, če so sistemski GK predpisani manj kot 14 dni *(4)*. Zdravilnim učinkom GK za različne bolezni moramo zaupati. Če so izbrani za pravo bolezen, v pravilnem odmerku in pravem časovnem obdobju, so GK zelo učinkoviti in varni za uporabo. Klinično se GK uporabljajo še pri naslednjih boleznih: endokrine bolezni, revmatske bolezni, alergije, astma, bolezni prebavil, avtoimunske bolezni, nevrološke bolezni, šokovna stanja, anafilaksija ter pri presaditvi, imunosupresiji in raku *(5)*.

NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU Z GLUKOKORTIKOIDI

Dolgotrajno zdravljenje z GK lahko povzroči vrsto neželenih učinkov na skoraj vseh organih in organskih sistemih. Z večanjem odmerkov je pojavnost neželenih učinkov večja. Kratkotrajna uporaba (7–14 dni) visokih odmerkov je manj škodljiva od dolgotrajne uporabe nizkih odmerkov *(2)*. Neželeni učinki dolgotrajne uporabe (> 14 dni) sistemskih GK in mineralokortikoidov so raznoliki. Na kostno-mišičnem sistemu se lahko pojavijo osteoporoza, zastoj rasti, mikroangiopatija in nekroza kosti. Lahko se pojavijo bolezni srca in žilja, sladkorna bolezen ter bolezni prabavil (gastritis, pan-

kreatitis, peptična razjeda). Vplivajo pa tudi na endokrini in živčni sistem (psihoza, spremembe razpoloženja) ter na reproduktivni in imunski sistem (imunosupresija) *(6, 7)*.

Posebno pozornost je treba nameniti osteoporozi, sladkorni bolezni, peptičnim razjedam in težavam osrednjega živčevja.

Glukokortikoidi in osteoporoza

Tveganje za osteoporozo raste premosorazmerno s trajanjem zdravljenja in z velikostjo odmerka GK. GK zmanjšajo privzem kalcija v črevesju in povečajo njegovo izločanje iz telesa preko ledvic. Zaradi potrebe po vzdrževanju normokalcemije pride do povečanega izločanja paratiroidnega hormona, ki spodbudi osteoklaste k resorpciji kostnine in s tem k sproščanju kalcija *(8)*.

Glukokortikoidi in sladkorna bolezen

Presnovni učinek GK je spodbujanje glukoneogeneze v jetrih in zaviranje vstopa glukoze v mišice ter adipocite. Ob tem GK spodbujajo tudi razgradnjo beljakovin in aktivirajo razgradnjo maščob, kar še dodatno omogoči jetrom dostop do substratov, ki so potrebni za glukoneogenezo. Končni presnovni učinek zdravljenja z GK je zvišanje koncentracije glukoze v krvi, kar lahko sproži nastanek oz. poslabša že prej prisotno sladkorno bolezen *(9)*.

Glukokortikoidi in peptična razjeda

Gastrointestinalni zapleti zaradi zdravljenja z GK so posledica povečanega izločanja HCl, hiperplazije parietalnih celic in zmanjšanja količine želodčnega mukusa *(7)*.

Drugi neželeni učinki glukokortikoidov

GK zavirajo tudi vnetni in specifični imunski odziv zaradi česar se poveča verjetnost vseh možnih okužb. GK lahko privedejo do adrenalne insuficience (Addisonova bolezen) in hipogonadizma *(7)*.

ZAKLJUČEK

GK spadajo med najpogosteje predpisana zdravila, saj zaradi številnih zdravilnih učinkov za številne bolnike pomenijo rešitev. Hkrati pa se ob njihovi uporabi pojavlja veliko neželenih učinkov. Tem pastem se zelo težko izognemo, jih pa lahko s pravilno uporabo pomembno zmanjšamo. GK imajo ključno vlogo pri nadzorovanju astme, a je njihova sistemska uporaba omejena le na huda akutna poslabšanja in težke oblike astme. Zdravljenje s tabletami je enako učinkovito kot če bi zdravilo dali v mišico ali veno. Začetek delovanja je počasen, največji učinek nastopi šele po štirih do osmih urah. Za preprečitev neželenih učinkov moramo pogosto izbirati zdravila iz drugih terapevtskih skupin.

LITERATURA

1. Hillier SG. Diamonds are forever: the cortisone legacy. J Endocrinol. 2007; 195 (1): 1–6.
2. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15 (4): 457–65.
3. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Opium patient care research database and the British thoracic difficult asthma registry. Thorax. 2016; 71 (4): 339–46.
4. Škrgat-Kristan S, Triller N, Košnik M, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2017; 85 (11-12): 693–706.
5. Schellenberg R, Adachi JDR, Bowie D, et al. Oral corticosteroids in asthma: a review of benefits and risks. Can Respir J. 2007; 14 Suppl C: 1–7.
6. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. Handb Exp Pharmacol. 2017; 237: 171–96.
7. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 2002; 96 (1): 23–43.
8. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9 (1): 30.
9. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30 (2): 96–102.

Matjaž Fležar[1]

Nove možnosti zdravljenja blage astme

New Possibilities for Mild Asthma Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: blaga astma, zdravljenje po potrebi

Svetovne smernice za zdravljenje astme GINA (Global Initiative for Asthma) iz leta 2017 za blago astmo predvidevajo samozdravljenje z olajševalnim zdravilom, ki vpliva le na simptome. Bolnik delovanje zdravila dobro čuti in simptomi se običajno umirijo po dnevu ali dveh. Bolniki, pri katerih simptomi trajajo dlje, oz. tisti, ki jih ogrožajo poslabšanja bolezni, pa se imajo možnost poleg občasnega samozdravljenja z olajševalnim zdravilom tudi redno zdraviti s preprečevalnim zdravilom (inhalacijskim glukokortikoidom) v ločenem vdihovalniku. Vendar bolnik delovanja inhalacijskega glukokortikoida po vdihu ne čuti, zato večina bolnikov to zdravljenje prekine. Prispevek predlaga nov pristop k zdravljenju blage astme. Pri tem pristopu se uporablja samo en vdihovalnik z zdravilom, ki vsebuje tako hitrodelujoče olajševalno zdravilo (formoterol) kot tudi inhalacijski kortikosteroid (budezonid) in omogoča, da bolnik po potrebi (ob simptomih) zdravi tako zanj moteče simptome (težka sapa) kot tudi v ozadju potekajoče astmatsko vnetje.

ABSTRACT

KEY WORDS: mild asthma, treatment as-needed

Following Global Initiative for Asthma (GINA) 2017 directives for asthma treatment, patients with mild asthma can be self-treated with reliever medication which only treats the asthma symptoms. In this case, the patients can feel the effect of the medication, and the symptoms usually cease within a day or two. Patients with symptoms that persist for a longer period of time or patients with the risk of disease worsening, however, they can also use the regular treatment with preventive medication in addition to occasional, as-needed self-treatment with reliever medication. The problem is that the preventive medication comes in a separate inhaler, and the patients also cannot feel its effect. Therefore, a lot of patients do not proceed with this treatment. The article presents a new approach to mild asthma treatment, which only uses one inhaler that contains both the reliever medication (formoterol) and the preventive medication (budesonide). Consequently, this new approach allows the patient to treat asthma symptoms (heavy breath) as-needed and at the same time also asthma inflammation in the background.

[1] Prof. dr. Matjaž Fležar, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matjaz.flezar@klinika-golnik.si

UVOD

Astma je kronična bolezen, ki bolniku povzroča težave periodično, vmes pa so obdobja brez težav. Kljub temu imajo v povprečju bolniki z astmo vsaj enkrat mesečno težave, ko simptome astme zaznajo in jih morajo obvladovati.

Prevalenca astme v Sloveniji se giblje med 10 in 15 % populacije in je večja pri otrocih. Bolezen se lahko pojavi že v otroštvu ali tudi kasneje (v odrasli dobi). Tudi remisija bolezni v obdobju adolescence je prisotna pri več kot polovici otrok z astmo. Kljub temu ti otroci obdržijo določene značilnosti astme: do 20 % jih ima v spirometriji ireverzibilno obstrukcijo, večina jih ohrani bronhialno preodzivnost (tj. pozitiven metaholinski test). Dandanes govorimo o fenotipih astme, ki opisujejo določene značilnosti bolnika (npr. alergijska eozinofilna astma, nealergijska astma, astma v nosečnosti ipd.). Bolnike lahko razdelimo tudi po težavnosti poteka bolezni: katastrofalna astma (astma z zelo hudimi nenadnimi poslabšanji), težka, zmerna in blaga astma.

SODELOVANJE BOLNIKA PRI ZDRAVLJENJU BLAGE ASTME

Bolniki z blago astmo se zdravijo v povprečju le pol toliko, kot jim je bilo predpisano. Ker so simptomi tisti, ki pri astmatiku ustvarijo potrebo po uporabi zdravil, je zelo pomembno, da bolniki ob pojavu simptomov vdihnejo tako olajševalno kot preprečevalno zdravilo. Najbolj nevarno je namreč, če bolniki z zdravljenjem popolnoma prekinejo (npr. ker ob jemanju zdravila ne čutijo njegovega učinka) in ob ponovnem pojavu simptomov astme se ne odzovejo s ponovnim zdravljenjem *(1)*. Statistično gledano ima vsak astmatik vsaj enkrat na mesec potrebo po olajševalnem zdravilu *(2)*.

Polovica astmatikov je torej mnenja, da si lahko sami prilagajajo odmerek zdravil, ali so dovolj samozavestni, da astmo spoznavajo kot bolezen, ki jo lahko obvladajo. Pri teh bolnikih zdravniki zelo težko dosežejo, da jim bolniki verjamejo in resno upoštevajo navodila o jemanju zdravil. Polovica bolnikov z blago astmo si torej odmerek zdravil sama poveča, ko se pojavijo simptomi. V povprečju takrat vzamejo več olajševalnega kot preprečevalnega zdravila, saj učinek olajševalnega zdravila čutijo *(3)*.

SVETOVNE SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE ASTME 2017

Po Svetovnih smernicah za zdravljenje astme GINA (Global Initiative for Asthma) iz leta 2017 je treba ob postavitvi diagnoze astme najprej pomisliti na okoljske dejavnike, ki povzročajo težave (delovno mesto ipd.), nato pa bolniku razložiti, kaj ta bolezen je (šola astme), in ga naučiti pravilno uporabljati vdihovalnike zdravil *(4)*. Kot že omenjeno, bo vsak drugi bolnik skušal odmerek zdravil za astmo prilagajati po svoje, zato je pomembno, da se ga poduči o maksimalnih odmerkih vsakega zdravila in načinu njegovega delovanja. Bolnika je potrebno vprašati, če je pripravljen sam prilagajati zdravljenje astme, in ga obenem ne obsojati, če to počne. Odmerke zdravil običajno najraje sami prilagajajo mlajši, telesno aktivnejši bolniki z blago ali zmerno obliko astme.

Po šestih tednih od uvedbe zdravljenja je treba učinek zdravil preveriti in ponoviti navodila za pravilno uporabo vdihovalnikov zdravil. Razen pri otrocih je pri spremljanju zdravstvenega stanja astmatika pomembno, da znanje obnovi vsaj enkrat letno oz. ob vsakem poslabšanju bolezni. Statistika pa pravi, da bolniki z neurejeno astmo ne opravljajo več rednih obiskov pri svojem zdravniku; namesto tega večkrat obiščejo urgenco.

ZDRAVLJENJE BLAGE ASTME

Za blago astmo obstajata po smernicah GINA iz leta 2017 dve možnosti zdravljenja: občasno zdravljenje s kratkodelujočim bronhodilatatorjem (zdravljenje ob pojavu

simptomov – po potrebi) in redno zdravljenje z inhalacijskim glukokortikoidom (IGK).

Občasno zdravljenje s kratkodelujočim bronhodilatatorjem (zdravljenje po potrebi)

S kratkodelujočim bronhodilatatorjem (npr. salbutamolom) se bolnike zdravi po potrebi (ob pojavu simptomov). Ta način zdravljenja je primeren le za tiste bolnike, pri katerih se simptomi astme pojavijo manj kot dvakrat mesečno in pri tem nimajo tveganja za poslabšanja. Če ima bolnik vsaj enkrat letno poslabšanje astme, ki se po treh dneh zdravljenja s kratkodelujočim bronhodilatatorjem ne izboljša in zahteva obisk pri zdravniku, ta možnost zdravljenja zanj ni več dovolj.

Redno zdravljenje z inhalacijskim glukokortikoidom

Kadar zdravljenje s kratkodelujočim bronhodilatatorjem za bolnika ni dovolj, se mora zdraviti redno z zdravilom, ki simptome astme ne le olajšuje, temveč jih tudi preprečuje (zdravljenje z IGK). To pa pomeni, da je bolnik kar naenkrat vezan na dva vdihovalnika, pri čemer delovanja enega po vdihu sploh ne »čuti« in je velika verjetnost, da ga preneha uporabljati. Ta paradoks glede načina zdravljenja je večplasten in vodi v neurejeno bolezen.

Problem zdravljenja z inhalacijskim glukokortikoidom v ločenem vdihovalniku

Bolnik z blago astmo je na začetku poučen, da astmo lahko zdravi sam s kratkodelujočim bronhodilatatorjem, in sicer le občasno oz. po potrebi (ob simptomih, kot je težko dihanje), pri čemer učinek zdravila dobro čuti. Ob tem se poraja vprašanje, ali bo bolnik zdravniku sploh verjel, če mu bo ta kasneje (ob težje potekajoči astmi) povedal, da se mora kar naenkrat začeti zdraviti redno z IGK, pri katerem učinka sploh ne čuti. Ali bo bolnik torej sploh uporabljal IGK, če ga zdravnik predpiše poleg kratkodelujočega bronhodilatatorja v ločenem vdihovalniku? Ali pa se bo ob poslabšanju bolezni raje predoziral s kratkodelujočim bronhodilatatorjem, katerega učinek čuti, namesto da bi začel jemati IGK? Je varno zaupati bolnikovi presoji za prilagajanje zdravljenja in urejanje bolezni?

Rešitev: zdravljenje s kratkodelujočim bronhodilatatorjem in inhalacijskim glukokortikoidom v skupnem vdihovalniku

Ena izmed rešitev za uspešno zdravljenje astme in obenem zdravljenje astme le v času, ko nastopijo simptomi, je, da se tako preprečevalno kot olajševalno zdravilo (torej tako kratkodelujoči bronhodilatator kot IGK) bolniku predpišeta v enem samem vdihovalniku. Če ima to zdravilo velik razpon dnevnega odmerjanja (šest in več vdihov), potem si bolnik z njim lahko pomaga lajšati simptome in obenem tudi preprečevati poslabšanje astme *(5)*.

Zdravljenje s kratkodelujočim bronhodilatatorjem in IGK v skupnem vdihovalniku ima tako številne prednosti:

- Bolnik ima možnost prilagajanja odmerka zdravila glede na simptome.
- Vse od začetka postavitve diagnoze se bolnika zdravi le z enim vdihovalnikom in zdravljenje se nadaljuje z enim vdihovalnikom tudi ob poslabšanju bolezni.
- Tudi pri zmerni astmi je letni odmerek steroida, ki ga bolnik prejme z inhalacijami, manjši, kot če bi redno prejemal enak odmerek vsak dan.
- Adherenca pri zdravljenju z obema učinkovinama v istem vdihovalniku je boljša, bolnik zdravilu zaupa in ga tudi uporablja.

PRIMERJAVA NAČINOV ZDRAVLJENJA BLAGE ASTME

Raziskavi o občasnem zdravljenju blage astme oz. zdravljenju blage astme po potrebi SYGMA (Symbicort Given as Needed in Mild Asthma) 1 in 2, objavljeni leta 2018, sta primerjali učinkovitost zdravljenja blage

astme (2. korak po smernicah GINA 2017) občasno (po potrebi) z zdravilom formoterol/budezonid 160/4,5 µg, kjer sta obe učinkovini v istem vdihovalniku, in učinkovitost zdravljenja blage astme z olajševalnim zdravilom (salbutamolom) v prvem vdihovalniku po potrebi in hkrati s stalnim nizkim odmerkom IGK (budezonidom) v drugem, ločenem vdihovalniku *(7, 8)*.

Rezultati so pokazali, da je bil nadzor nad astmo pri obeh načinih zdravljenja primerljiv, vendar je bila pri prvem načinu zdravljenja astma urejena več tednov. Adherenca bolnikov pri zdravljenju je bila pri prvem načinu zdravljenja zelo dobra in tudi celokupna doza budezonida je bila pri prvem načinu zdravljenja petkrat manjša kot pri drugem. Bolniki so imeli pri prvem načinu zdravljenja sicer enako število poslabšanj kot bolniki pri drugem načinu zdravljenja, a je bilo pri prvem načinu zdravljenja manj hudih poslabšanj v primerjavi z drugim načinom zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Raziskave o načinih zdravljenja blage astme po potrebi so prvič v zgodovini zdravljenja astme spremenile naš način razmišljanja in se približale dejanskemu stanju redne uporabe zdravil, ki jih bolniki že sedaj uporabljajo. Blago astmo lahko sedaj varno zdravimo s kombinacijo formoterola in budezonida po potrebi – med drugim tudi zato, ker ima kombinirano zdravilo velik razpon zdravljenja in ob hudih poslabšanjih bolezni omogoča tudi do dvanajst vdihov dnevno. Formoterol, ki deluje kot hitrodelujoče olajševalno zdravilo, bo bolniku olajšal simptome, IGK budezonid pa bo vplival na vnetje v dihalih.

LITERATURA

1. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (6): 1185–91.
2. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med. 2006; 6 (1): 13.
3. Van der Molen T, Fletcher M, Price D. Identifying patient attitudinal clusters associated with asthma control: the European REALISE survey. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6 (3): 962–71.
4. Reddel HK, Levy ML. Global initiative for asthma scientific committee and dissemination and implementation committee. The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? NPJ Prim Care Respir Med. 2015; 25: 15050.
5. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19 (2): 139–47.
6. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 4: CD012226.
7. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. N Engl J Med. 2018; 378 (20): 1877–87.
8. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. N Engl J Med. 2018; 378 (20): 1865–76.

Sabina Škrgat[1]

Težka eozinofilna astma in biološko zdravljenje: komu in kdaj?

Severe Eosinophilic Asthma and Biologic Treatment: To Whom and When?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: težka astma, eozinofilija, biološka zdravila

Kljub priporočilom za zdravljenje astme in vse boljšemu znanju o patogenezi astme še vedno obstajajo bolniki, katerih astma je nezadovoljivo zdravljena, bolezen pa neurejena. Vsaka astma, ki ostane neurejena na maksimalnem inhalacijskem zdravljenju, še ni nujno težka astma. Težka astma je lahko alergijska astma ali nealergijska eozinofilna astma. Bolezni sta za zdravljenje dosegljivi z biološkimi zdravili, pri nekaterih bolnikih prihaja v poštev bronhialna termoplastika. Biološko zdravljenje izbora za težko alergijsko astmo je omalizumab (anti-imunoglobulin E). Težka eozinofilna astma navadno nastane v odrasli dobi, bolniki so velikokrat izrazito odvisni od sistemskih glukokortikoidov, imajo nosne polipe in so občutljivi na aspirin ter nesteroidne antirevmatike. Za težko eozinofilno astmo imamo na voljo zdravila iz skupine anti-interlevkin-5 – mepolizumab, reslizumab in benralizumab. Indikacijo za zdravljenje postavi konzilij specialistov pnevmologov.

ABSTRACT

KEY WORDS: severe asthma, eosinophilia, biologic therapies

In patients who usually present with difficult-to-control asthma in primary care and on referral to secondary or tertiary care, a diagnosis of severe therapy-resistant asthma may ultimately be made. Thus, in such asthma patients, establishing appropriate diagnosis and/or treatment of confounders through an evaluation protocol may lead to an improvement in their condition. Not adhering to prescribed asthma medications represents an important factor in patients presenting with difficult-to-treat asthma. Severe allergic asthma and severe eosinophilic asthma are two defined phenotypes for which efficacious targeted biologic therapies are currently available, namely anti-immunoglobulin E and anti-interleukin-5 antibodies, respectively. Patients with severe asthma usually have nasal polyposis and non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance, they are usually oral steroid dependent. Bronchial thermoplasty is a treatment possibility for selected patients.

[1] Doc. dr. Sabina Škrgat, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; sabina.skrgat@klinika-golnik.si

UVOD

Kljub priporočilom za zdravljenje astme in vse boljšemu znanju o patogenezi astme še vedno obstajajo bolniki, katerih astma je nezadovoljivo zdravljena, bolezen pa neurejena. Bolnikova kakovost življenja je tako zaradi astme slaba. Vsaka astma, ki ostane neurejena na maksimalnem inhalacijskem zdravljenju, še ni nujno težka astma. V prvem koraku je pri sistematičnem pristopu k tem bolnikom treba opredeliti, ali gre morebiti za problematično astmo, ki prav tako še ni težka astma. Problematična astma je tista, ki je neurejena zaradi še neodkritih ali pa že znanih, vendar nezadovoljivo zdravljenih bolezni oz. stanj. Med temi so najpogostejše bolezni zgornjih dihalnih poti, težave na nivoju glasilk, gastroezofagealni refluks, debelost in apneja v spanju, bolezni srca ter disfunkcionalno dihanje. Pomemben dejavnik, ki ga je treba vedno preveriti, je motiviranost za zdravljenje. Okoli ena tretjina bolnikov ima težave z motiviranostjo, rednostjo in pravilnostjo prejemanja inhalacijskega zdravljenja. Postavitev diagnoze težke astme sodi na specialistično raven in poteka vzporedno s fenotipizacijo bolezni. Odločitev glede možnega nadaljnjega zdravljenja je namreč odvisna prav od fenotipa bolezni.

DEFINICIJA TEŽKE ASTME

Definicija težke astme nam dovoljuje postaviti začetne okvire pri obravnavi bolnika z astmo, kjer z odgovorom na zdravljenje nismo zadovoljni. Na diagnozo težke astme pomislimo v naslednjih primerih, ki jih opisujejo tudi mednarodne smernice za astmo GINA (Global Initiative for Asthma) *(2)*:

- Astma, ki zahteva zdravljenje po smernicah GINA v korakih štiri in pet, tj. visoki odmerki inhalacijskih glukokortiokoidov in dolgodelujočih β-agonistov/antilevkotriena/teofilina v preteklem letu.
- Sistemski glukokortikoidi več kot 50 % časa za doseganje urejenosti astme.
- Bolnik, pri katerem ostane astma neurejena kljub navedenemu zdravljenju.

Diagnozo neurejena astma lahko postavimo, če bolnik izpolnjuje vsaj enega od spodaj naštetih kriterijev *(1)*:

- ACT (angl. *asthma control test*) je manjši od 20.
- Pogosta poslabšanja astme – uporaba sistemskih glukokortikoidov dvakrat ali več v trajanju več kot tri dni v preteklem letu.
- Poslabšanja astme so huda – vsaj ena bolnišnična obravnava, zdravljenje v intenzivni enoti ali potrebna mehanična podpora dihanju.
- Obstruktivna motnja ventilacije s forsiranim izdihanim volumnom v prvi sekundi (angl. *forced expiratory volume in first second*, FEV1) pod 80 % pričakovane vrednosti.

KLINIČNI FENOTIPI TEŽKE ASTME

Za klinično prakso velja opredeliti, ali gre pri bolniku za eno od entitet z izraženim imunskim T2-vnetjem. Mednje spadata težka alergijska astma in težka eozinofilna astma *(1–3)*.

Težka alergijska astma

Za težko alergijsko astmo velja, da se običajno pojavi kot astma v otroštvu in dobi obliko astme s težkim potekom kasneje v odrasli dobi. Bolniki imajo po navadi alergijski rinitis, ki ga sproži alergen in, glede na anamnezo, tudi astmo, ki jo prav tako sproži in slabša alergen v okolju. Običajno je periferna eozinofilija blaga. Biološko zdravilo, ki je na voljo za to podskupino bolnikov, je omalizumab (anti-imunoglobulin E). V Sloveniji je na voljo že več kot deset let.

Težka eozinofilna astma

Bolezen se velikokrat prične šele v odrasli dobi. Bolniki imajo pogosto nosne polipe in so občutljivi na aspirin ter nesteroidne antirevmatike. Bolezen je nemalokrat izrazito odvisna od sistemskih glukokortikoidov. Ob njihovi ukinitvi prihaja do poslabšanj bo-

lezni, obiskov urgence in do hospitalizacij. Pogosti so stranski učinki sistemskih glukokortikoidov, kot so osteoporoza, steroidna sladkorna bolezen in insuficienca nadledvičnih žlez. Ta stanja tudi vedno aktivno iščemo in jih zdravimo. Kriterij za periferno eozinofilijo je absolutno število eozinofilnih granulocitov več kot 300×10^6 / l. V tej skupini so trenutno na voljo tri biološka zdravila *(1–3)*:

- Mepolizumab, ki je na voljo najdlje in se aplicira s podkožno injekcijo vsake štiri tedne. Registriran je za bolnike, ki imajo periferno eozinofilijo več kot 300×10^6 / l.
- Reslizumab, ki se daje intravenozno na kilogram telesne mase pri bolnikih, ki imajo periferno eozinofilijo več kot 400×10^6 / l.
- Benralizumab, ki se daje s podkožno injekcijo, pri bolnikih s periferno eozinofilijo več kot 300×10^6 / l. Prva tri odmerjanja potekajo na štiri tedne, nato v nadaljevanju na osem tednov.

Če upoštevamo, da je ta skupina bolnikov izrazito odvisna od sistemskih glukokortikoidov, je treba vedeti, da ima bolnik lahko lažno nizko število eozinofilnih granulocitov v periferni krvi prav zaradi tovrstnega zdravljenja. Klinično moramo torej posumiti, da gre dejansko za eozinofilno astmo, in pri bolniku dokazati periferno eozinofilijo. To najlažje storimo, ko je bolnik na nizkem odmerku metilprednizolona. Zaradi pogostega ali stalnega prejemanja sistemskih glukokortikoidov imajo bolniki zelo verjetno insuficienco nadledvične žleze, zato jim moramo v zdravljenje uvesti hidrokortizon. Bolnika opremimo z znanjem, kako spremljati astmo, v roke lahko dobi PEF (angl. *peak expiratory flow*) meter in navodila, kaj storiti, ko se astma poslabša. Slednje je namreč pričakovati v nekaj dneh do tednih. Največja verjetnost, da bolniku dokažemo periferno eozinofilijo, je ob pričetku slabšanja astme (preden bolnik vzame metilprednizolon). Če dokažemo eozinofilijo, mu s tem odpremo možnosti zdravljenja, sicer pa ga napačno opredelimo in ga za zdravljenje prikrajšamo.

Kandidati za biološka zdravila v Sloveniji so torej bolniki, ki zadostijo kriterijem za težko astmo, so za zdravljenje motivirani in imajo kljub temu najmanj dve dokumentirani poslabšanji astme na leto s potrebo po sistemskem glukokortikoidu. Indikacijo potrdi konzilij pnevmologov, ki ima sedaj sedež na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Cilj tovrstnega zdravljenja je urejena astma brez sistemskega glukokortikoida in brez poslabšanj bolezni.

Težka astma brez izraženega T2-vnetja

Težko astmo brez izraženega T2-vnetja označuje prevladovanje neeozinofilnega vnetja v dihalnih poteh. Pojavlja se pri bolnikih s prekomerno telesno maso z anamnezo kajenja v preteklosti (vendar brez kronične obstruktivne pljučne bolezni) in izpostavitvijo neugodnim dejavnikom okolja. Bolezen je izjemno težavna za vodenje, zdravljenja z biološkimi zdravili ni na voljo. Na mestu je odpravljanje zgoraj navedenih dejavnikov (debelost, kajenje itd.) in bronhoskopska metoda, ki jo imenujemo bronhialna termoplastika. To je metoda lokalne aplikacije termične energije na steno dihalne poti. Verjetno ima mesto tudi pri alergijski in eozinofilni astmi, kjer odziv na biološko zdravljenje ni odličen ter je še pričakovati možnosti izboljšanja vodenja astme.

V ambulanto, specializirano za astmo, je priporočljivo, da se naročijo bolniki, ki so imeli hudo poslabšanje astme in so bili zdravljeni na intenzivnem oddelku, ter bolniki, ki imajo težko astmo z naslednjimi merili *(4)*:

- Astma, ki zahteva zdravljenje GINA v korakih štiri in pet ter ostane neurejena kljub zdravljenju, pri čemer se hkrati pojavlja vprašanje diferencialne diagnoze oz. pridruženih stanj, katerih ocena presega sekundarno raven obravnave.

- Astma, zdravljena s sistemskimi glukokortikoidi več kot 14 dni v letu za doseganje njene urejenosti.
- Astma, ki zahteva uvedbo bioloških zdravil (vključno s fenotipizacijo, ki je pred tem potrebna).
- Neurejena astma v nosečnosti, predvsem kadar za njeno urejanje ne zadostujejo inhalacijska zdravila.
- Diagnostika z delovnim mestom povezane astme, ki presega obravnavo na sekundarni ravni in terja obravnavo na skupnem konziliju s specialisti medicine dela.

ZAKLJUČEK

Obstajata težka alergijska in nealergijska eozinofilna astma. Težka oblika bolezni se velikokrat prične šele v odrasli dobi. Bolniki imajo pogosto nosne polipe, so občutljivi na aspirin in nesteroidne antirevmatike, njihovo število eozinofilnih granulocitov v periferni krvi je običajno več kot 300×10^6 / l. Bolezen je nemalokrat izrazito odvisna od sistemskih glukokortikoidov. Ob njihovi ukinitvi prihaja do poslabšanj bolezni, obiskov urgenc in do hospitalizacij.

Kandidati za biološka zdravila v Sloveniji so torej bolniki, ki zadostijo kriterijem za težko astmo, so za zdravljenje motivirani in imajo kljub temu najmanj dve dokumentirani poslabšanji astme na leto s potrebo po sistemskem glukokortikoidu. Cilj tovrstnega zdravljenja je urejena astma brez sistemskega glukokortikoida in brez poslabšanj bolezni. Komplementarna metoda pri ozki skupini bolnikov je bronhialna termoplastika.

LITERATURA

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014; 43 (2): 343–73.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018 [internet]. Vancouver: GINA; c2018 [citirano 2019 Feb 1]. Dosegljivo na: http://www.ginasthma.org
3. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. Semin Respir Crit Care Med. 2018; 39 (1): 91–9.
4. Škrgat S, Triller N, Košnik M, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2016; 85 (11–12): 693–706.

Miha Čerček[1]

Obstajajo dokazi, na podlagi katerih se bo dvotirno antiagregacijsko zdravljenje podaljšalo?

Is There Evidence for Dual Antiplatelet Therapy Prolongation?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutni koronarni sindrom, dvotirno antiagregacijsko zdravljenje

Bolniki po prebolelem miokardnem infarktu so visoko ogroženi za ponovni ishemični dogodek, zaradi česar je za preprečevanje ponovnih ishemičnih dogodkov uveljavljeno enoletno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje. Nedavne raziskave so pokazale koristnost podaljšanja dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja preko enega leta. Za ta namen je indicirana uporaba tablet tikagrelor v odmerku 60 mg dvakrat dnevno.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy

Patients who had a myocardial infarction are at high risk for a recurrent event. Therefore, one-year dual antiplatelet treatment has been recommended for the prevention of ischemic events. However, recent trails have shown the benefits of dual antiplatelet therapy prolongation beyond one year. For this purpose, ticagrelor 60 mg twice per day is indicated.

[1] Dr. Miha Čerček, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.cercek@kclj.si

UVOD

Eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za pojav miokardnega infarkta (MI) je anamneza prebolelega infarkta. Približno 20 % bolnikov z MI utrpi ponovni infarkt v prvem letu, približno 20 % bolnikov pa v naslednjih treh letih *(1)*. Nastanek trombe na področju razpočenega aterosklerotičnega plaka je ključni dogodek, ki privede do zapore koronarne arterije in do MI. Zato je protitrombotično zdravljenje pomemben del obravnave bolnika po MI. Dvotirno antiagragacijsko zdravljenje učinkovito zmanjša pojav ishemičnih zapletov v prvem letu po MI in je del rutinskega zdravljenja *(2–5)*. Ob znanem pogostejšem pojavu ponovnih MI tudi po prvem letu se zdi podaljšanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja smiselno. Zadržek predstavlja povečano tveganje za krvavitev, ki ga tovrstno zdravljenje prinaša. V zadnjih letih sta bili opravljeni dve večji klinični raziskavi, s katerima so proučevali učinkovitost in varnost podaljšanja dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja preko enega leta po MI.

RAZISKAVA O DVOTIRNEM ANTIAGREGACIJSKEM ZDRAVLJENJU

Prva raziskava je bila raziskava DAPT (Dual Antiplatelet Therapy), s katero so proučevali dvotirno antiagregacijsko zdravljenje. Vanjo so vključili 9.961 bolnikov po vstavitvi žilne opornice v koronarno arterijo *(6)*. Vključeni so bili bolniki z akutnim koronarnim sindromom (42 %) in bolniki s stabilno angino pektoris. Prvo leto so jim predpisovali acetilsalicilno kislino v kombinaciji s tienopiridinom (klopidogrel 75 mg ali prasugrel 10 mg). Bolnike, ki v prvem letu niso utrpeli ponovnega ishemičnega dogodka ali krvavitve, so nato naključno razporedili v dve skupini. Tistim v eksperimentalni skupini so podaljšali zdravljenje s tienopiridinom za 18 mesecev, medtem ko so tisti v kontrolni skupini prejemali placebo. Bolnike so nato spremljali še tri mesece po zaključku zdravljenja (skupno 33 mesecev).

Raziskovalci so učinkovitost zdravljenja določali na podlagi dveh primarnih opazovanih dogodkov, in sicer tromboze v žilni opornici ter opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti, MI in možganske kapi. Primarni opazovani dogodek za opredelitev varnosti zdravljenja so bile zmerne in hude krvavitve po kriterijih svetovne uporabe streptokinaze in aktivatorja plazminogena v tkivih pri zamašenih koronarnih arterijah (angl. *global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator of occluded coronary arteries*, GUSTO) *(7)*.

Glavni ugotovitvi raziskave DAPT sta, da je bila v primerjavi s kontrolno skupino pri bolnikih s podaljšanim zdravljenjem s tienopiridini statistično značilno manjša incidenca tromboze v žilni opornici (0,4 % proti 1,4 %; razmerje tveganj 0,29 (95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,17–0,48); $p < 0{,}001$) in statistično značilno manjša incidenca ishemičnih dogodkov (4,3 % proti 5,9 %; razmerje tveganj 0,71 (95-odstotni IZ 0,59–0,85); $p < 0{,}001$).

V skladu s pričakovanji je bilo pri bolnikih, zdravljenih s tienopiridinom, značilno več zmernih in hudih krvavitev v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (2,5 % proti 1,6 %; razmerje tveganj 1,61 (95-odstotni IZ 1,21–2,16); $p = 0{,}001$). Razlike v incidenci krvavitev so bile na račun zmernih krvavitev, medtem ko razlik v incidenci hudih ali smrtnih krvavitev ni bilo.

Presenetljivo pa je bila pri bolnikih, zdravljenih s tienopiridinom, celokupna umrljivost večja v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih s placebom (2,0 % proti 1,5 %; razmerje tveganj 1,36 (95-odstotni IZ 1,00–1,85); $p = 0{,}05$). Razlika v umrljivosti je bila posledica smrti zaradi raka. V skupino bolnikov, ki so prejemali tienopiridin, je bilo namreč vključenih precej več bolnikov z rakom kot v skupino, ki je prejemala placebo. Po izključitvi vseh bolnikov z rakom iz statistične analize bistvene razlike

v umrljivosti med obema skupinama ni bilo več.

Kljub potencialno ugodnim rezultatom pa raziskava DAPT ni imela neposrednega vpliva na klinično prakso, saj je zajela preširoko skupino bolnikov (akutni koronarni sindrom in stabilno koronarno bolezen). Prav tako je bila izbira tienopiridina (klopidogrel ali prasugrel) prepuščena raziskovalcem, kar bi prav tako lahko vplivalo na rezultate raziskave.

RAZISKAVA O UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI PODALJŠANJA DVOTIRNEGA ANTIAGREGACIJSKEGA ZDRAVLJENJA PREKO ENEGA LETA PO MIOKARDNEM INFARKTU

Druga raziskava, s katero so proučevali učinkovitost in varnost podaljšanja dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja preko enega leta po MI, je bila raziskava PEGASUS – TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Hearth Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) *(8)*. Vanjo je bilo vključenih 21.162 bolnikov po infarktu srčne mišice, ki so slednjega utrpeli eno do tri leta pred vključitvijo. Vsi bolniki so prejemali aspirin.

Bolnike so naključno razporedili v tri skupine. Eksperimentalni skupini sta prejemali tikagrelor v odmerku 90 mg oz. 60 mg dvakrat na dan, kontrolna skupina pa je prejemala placebo. Bolnike so spremljali v povprečju 33 mesecev. Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti zdravljenja je bil opredeljen kot kombinacija srčno-žilne smrti, MI in možganske kapi. Primarni opazovani dogodek za oceno varnosti zdravljenja so bile hude krvavitve po kriterijih TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) *(9)*.

V obeh skupinah bolnikov s tikagrelorjem je bilo statistično značilno manj primarnih opazovanih ishemičnih dogodkov v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo (tikagrelor 90 mg proti placebo: 7,85 % proti 9,04 %; razmerje tveganj 0,85; (95-odstotni IZ 0,75–0,96); p = 0,008; tikagrelor 60 mg proti placebo: 7,77 % proti 9,04 %; razmerje tveganj 0,84; (95-odstotni IZ 0,74–0,95); p = 0,004).

V obeh skupinah bolnikov s tikagrelorjem je bilo statistično značilno več hudih krvavitev po kriterijih TIMI v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov (tikagrelor 90 mg proti placebo: 2,60 % proti 1,06 %; razmerje tveganj 2,69; (95-odstotni IZ 1,96–3,70); p < 0,001; tikagrelor 60 mg proti placebo: 2,30 % proti 1,06 %; razmerje tveganj 2,32; (95-odstotni IZ 1,68–3,21); p < 0,001).

Umrljivost je bila podobna v vseh treh skupinah bolnikov. Pogostost krvavitev in občutek težkega dihanja sta bila številčno nižja pri 60 mg tikagrelorja v primerjavi z 90 mg tikagrelorja, zato so raziskovalci zaključili, da bi nižji odmerek tikagrelorja lahko nudil ugodnejše razmerje med koristjo in tveganjem. Na osnovi te raziskave je Evropska agencija za zdravila potrdila indikacijo za tikagrelor v odmerku 60 mg dvakrat dnevno za podaljšanje antiagregacijskega zdravljenja pri bolnikih po MI z visokim tveganjem za aterotrombotičen dogodek. Podobno priporočilo je izdalo tudi Evropsko združenje za kardiologijo *(5)*.

ZAKLJUČEK

Bolniki, ki so že preboleli MI, imajo močno povečano tveganje za ponoven ishemičen dogodek. Podaljšano antiagregacijsko zdravljenje je zato koristno, predvsem pri bolnikih z nizkim tveganjem za krvavitev. V ta namen je priporočen tikagrelor v odmerku 60 mg dvakrat dnevno.

LITERATURA

1. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015; 36 (19): 1163–70.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345 (7): 494–502.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357 (20): 2001–15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361 (11): 1045–57.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018; 39 (2): 119–77.
6. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014; 371 (23): 2155–66.
7. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993; 329 (10): 673–82.
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372 (19): 1791–800.
9. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), phase II trial. Ann Intern Med. 1991; 115 (4): 256–65.

David Žižek[1]

Zavedanje sindroma srčnega popuščanja – kaj lahko stori specialist družinske medicine?

Awareness of the Heart Failure Syndrome – What Can Be Done in Primary Care?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zavedanje, srčno popuščanje, zdravljenje srčnega popuščanja

Srčno popuščanje je klinični sindrom z značilnimi simptomi in znaki, ki so posledica strukturne ali funkcionalne okvare srčne mišice. Bolniki s srčnim popuščanjem so zelo raznovrstna skupina, ki zahteva posebno pozornost, saj so podvrženi visoki umrljivosti in pomembnemu zmanjšanju kakovosti življenja. Z zavedanjem narave bolezni, umestitvijo farmakoloških in nefarmakoloških načinov zdravljenja v vsakdanje klinično delo ter sodelovanjem na vseh nivojih zdravstva lahko izboljšamo obravnavo in preživetje teh bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: awareness, heart failure, treatment of heart failure

Heart failure is a clinical syndrome characterized by typical signs and symptoms caused by structural and/or functional cardiac abnormality. This heterogeneous group of patients demands special attention as they are associated with increased mortality and reduced quality of life. Only with adequate disease awareness, implementation of pharmacological and non-pharmacological treatment options in every-day clinical practice, and committed efforts, improvements may be seen in outcomes for patients with chronic heart failure.

[1] Doc. dr. David Žižek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija; davidzizek@yahoo.com

UVOD

Srčno popuščanje (SP) je obsežen zdravstveni problem. V razvitem svetu je najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov. Srčno popuščanje je klinični sindrom s simptomi in znaki, ki so posledica strukturne ali funkcionalne okvare srčne mišice. Smernice poudarjajo, da je treba značilne simptome in znake dokazati s slikovno diagnostiko, ki potrdi okvaro srčne mišice *(1, 2)*. Na potek in klinično sliko SP pomembno vplivajo tudi pridružene bolezni: preddvorna fibrilacija, arterijska hipertenzija, koronarna bolezen, možgaskožilna bolezen, anemija, maligne bolezni, sladkorna bolezen, ledvična bolezen itd. *(3, 4)*. Posledično gre za raznovrstno skupino bolnikov, ki zahteva posebno pozornost, tako z diagnostične kot tudi terapevtske plati, saj so bolniki s SP podvrženi visoki umrljivosti in pomembnemu zmanjšanju kakovosti življenja.

ZNAČILNOSTI KLINIČNEGA SINDROMA SRČNEGA POPUŠČANJA

Napredovanje SP močno vpliva na umrljivost bolnikov. Letna umrljivost počasi napredujočega kroničnega SP je okoli 6 %, pri novoodkritem akutnem SP poskoči na 19 %, pri poslabšanju kronične oblike pa je umrljivost skoraj 28 % *(1)*. Posledično je skrbno spremljanje bolnikov izjemnega pomena. Mišljenje, da je dodatno zdravljenje smiselno šele ob poslabšanju stanja, je zmotno, saj je bolnišnično zdravljenje zaradi SP neodvisen dejavnik tveganja umrljivosti teh bolnikov *(4)*. Umrljivost ob prvi hospitalizaciji se giblje 3–7 %. Ogroženost bolnikov po odpustu iz bolnišnice ni pomembno zmanjšana, saj se 90-dnevna umrljivost giblje med 5–15 %, ponovna hospitalizacija v prvih 30 dneh pa je potrebna pri vsakem četrtem bolniku. Zanimivo je tudi dejstvo, da manj simptomatski bolniki pogosteje umirajo zaradi malignih motenj ritma, bolj simptomatski pa zaradi črpalne odpovedi srca *(5)*. Z uporabo zdravil in drugih invazivnih terapevtskih možnosti se je preživetje bolnikov s SP sicer pomembno izboljšalo, vendar ostaja tveganje za umrljivost in ponovno hospitalizacijo po odpustu iz bolnišnice praktično nespremenjeno *(6–11)*.

ZNAČILNOSTI ZDRAVLJENJA SRČNEGA POPUŠČANJA

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja sestoji iz zdravega življenjskega sloga, lajšanja simptomov ter izboljšanja preživetja s farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi. Ker je SP kronična bolezen s številnimi obrazi, je zdravljenje težavno. Težavnost zdravljenja SP je posledica številnih dejavnikov: problem časovnice predpisovanja z dokazi podprtih zdravil, titriranje predpisanih zdravil, problematika vzdrževanja ravnovesja tekočin, pomanjkljivo izobraževanje bolnikov, neustrezen sistem sledenja bolnikov po odpustu iz bolnišnice ter sočasno zdravljenje pridruženih bolezni, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja in preživetje *(1)*.

Evropske smernice zdravljenje SP opredeljujejo glede na klinično izraženost bolezni oz. simptomatiko, ki jo določimo s funkcijskim razredom Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association, NYHA) in glede na znižano UZ oceno iztisnega deleža levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) pod 35 %. V grobem smernice narekujejo dodajanje zdravil le v primeru vztrajanja simptomov in znižanega iztisnega deleža, kar odpira veliko vprašanj pri njihovi umestitvi v klinično prakso. Bolniku postavitev diagnoze SP ne predstavlja le spremembe sodelovanja z zdravnikom (specialistom družinske medicine ali kardiologom), ampak prinaša številne spremembe življenjskega sloga, saj gre za kronično bolezen, ki pomembno vpliva na kakovost življenja *(1)*.

OBRAVNAVA SRČNEGA POPUŠČANJA V AMBULANTI SPECIALISTA DRUŽINSKE MEDICINE

Zavedanje, da bolnik s SP nikoli ne bo ozdravljen, narekuje posebno pozornost pri obravnavi v ambulanti specialista družinske medicine. Pomen sledenja v nekardiološki ambulanti je potrdila raziskava, ki je primerjala preživetje bolnikov s SP, v kolikor niso imeli pregleda, če so imeli pregled samo pri družinskem zdravniku ali samo pri kardiologu ali pri obeh hkrati. Obravnava specialista družinske medicine je pomembno izboljšala preživetje bolnikov v primerjavi z bolniki, ki teh pregledov niso imeli. Najnižjo umrljivost pa so imeli bolniki z ambulantnimi pregledi pri kardiologih in specialistih družinske medicine *(12)*. Rezultati raziskave potrjujejo pomembno vlogo specialistov družinske medicine pri obravnavi in sledenju bolnikov s SP.

Specialist družinske medicine mora biti pozoren predvsem na:

- titracijo že uvedenih zdravil za SP,
- uvedbo morebitnih manjkajočih zdravil za SP po priporočilih evropskih smernic,
- prepoznavo urgentnih stanj in poslabšanj, ki zahtevajo dodatno bolnišnično zdravljenje (npr. pojav aritmije, akutne ishemije itd.),
- informiranje bolnikov o naravi SP in
- prepoznavi pomembne pridružene bolezni (anemija, kronična ledvična bolezen, kronična pljučna bolezen) in napotitvi k ustreznemu specialistu.

Namen in cilj vsake ambulantne obravnave mora biti izboljšanje preživetja, zmanjšanje obolevnosti, prepoznava morebitnih drugih vzrokov poslabšanja simptomatike in dvig oz. ohranitev kakovosti življenja bolnika. Dobro sodelovanje med specialistom družinske medicine in kardiologom je ključnega pomena *(13)*.

ZAKLJUČEK

Sindrom SP je povezan z visoko obolevnostjo in umrljivostjo. Farmakološko in nefarmakološko zdravljenje dokazano izboljšata kvaliteto življenja in preživetje bolnikov s SP. Z zavedanjem ogroženosti teh bolnikov, sprejetjem posebnosti zdravljenja in sodelovanjem na vseh nivojih zdravstva lahko izboljšamo klinično prakso in pričakujemo izboljšanje obravnave teh bolnikov.

LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37 (27): 2129–200.
2. Mann DL, Zipes PP, Libby P, et al. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2015. p. 429–617.
3. Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. Curr Opin Cardiol. 2016; 31 (2): 209–16.
4. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013; 6 (4): 444–50.
5. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol. 2013; 61 (4): 391–403.
6. Gibbs CR, Jackson G, Lip GYH. Non-drug management. BMJ. 2000; 320 (7231): 366–369.
7. Swedberg K, Komajda M, Boehm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376 (9744): 875–85.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371 (11): 993–1004.
9. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, et al. Clinical characteristics and outcomes of intravenous inotropic therapy in advanced heart failure. Circ Heart Fail. 2015; 8 (5): 880–6.
10. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 52 (1): 14–25.
11. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. JAMA Intern Med. 2014; 174 (2): 223–30.
12. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. Circulation. 2010; 122 (18): 1806–14.
13. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, et al. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. Circulation. 2010; 122 (18): 1782–5.

Damjana Rozman[1], Alja Videtič Paska[2]

Genomika v družinski medicini: dobrodošli v prihodnost

Genomics in Family Medicine: Welcome to the Future

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: genetika, genomika, genetsko testiranje

Razvoj tehnologije na začetku tega stoletja je pomembno vplival na razvoj tehnik, ki danes omogočajo pregledovanje celotnega človeškega genoma. Sprva je bilo določanje različic v genomu zgolj raziskovalne narave. Z dramatičnim padcem cen za storitve določanja genetskega ozadja posameznika pa je genetsko testiranje poleg diagnostične uporabnosti prešlo tudi v širšo, javno rabo prek komercialnih ponudnikov storitev. Ti ponujajo različna testiranja; od takšnih, ki posamezniku na osnovi genetskega zapisa podajo priporočila o njegovem življenjskem slogu, do testov s pomembno klinično vrednostjo, kot je prenatalna diagnostika, ali pa gre za različna testiranja za rakava obolenja. Ker številna genetska testiranja posameznik lahko opravi na osnovi lastne presoje, je za specialiste družinske medicine, ki prvi vzpostavijo stik z bolnikom, pomembno širše razumevanje in poznavanje tovrstnih testov. Hkrati ima poznavanje možnih genetskih testiranj pomembno vlogo tudi pri bolnikih, kjer obstaja velika verjetnost za genetsko bolezen pri njih ali znotraj njihove družine. Tako lahko v primerih, ko ciljano genetsko testiranje za neko bolezen še ne obstaja, lahko opravimo genomsko testiranje, denimo določanje različic v celotnem eksomu ali sekvenciranje celotnega genoma.

ABSTRACT

KEY WORDS: genetics, genomics, genetic testing

The technological development at the beginning of this century has had a significant impact on the development of techniques that allow us to inspect the entire human genome today. In the beginning, the determination of genome variations was purely of a research nature. In addition to the diagnostic impact of genetic testing, a dramatic fall in prices for determining the genetic background of individuals has also resulted in wider, public use of genetic testing through commercial service providers. The latter offer different tests; from those that make life-style recommendations on the basis of one's genetic record, to tests with significant clinical value, such as prenatal diagnostics, or different testing for cancerous diseases. Since many genetic tests can be carried out on the basis of individuals' own assessment, it is important that family doctors who first come into

[1] Prof. dr. Damjana Rozman, univ. dipl. kem., Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe, Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; damjana.rozman@mf.uni-lj.si

[2] Izr. prof. dr. Alja Videtič Paska, univ. dipl. biokem., Medicinski center za molekularno biologijo, Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; alja.videtic@mf.uni-lj.si

contact with the patient have a broader understanding and knowledge of such tests. At the same time, knowledge of possible genetic testing also plays an important role when there is a high probability of a genetic illness in patients or within the patients' families. Thus, in cases where the targeted genetic testing for a particular disease does not exist, we can perform genomic testing, such as the determination of variations in the whole exome or whole genome sequencing.

UVOD

Genomika je v medicini naredila dramatičen napredek in to bo vse bolj vplivalo tudi na primarno zdravstvo, katerega ključni del je družinska medicina. Medtem ko genetika nudi vpogled v posamezne gene, se genomika nanaša na preiskave celotne DNA v celici in tako lahko zagotovi celovitejši pogled na zdravje in na različne bolezni pri posamezniku.

OD GENETIKE DO GENOMIKE

Genomika se nanaša na preiskave celotnega genskega materiala (dednine, DNA) organizma. Gre za novo vedo, ki se je razvila v zadnjih nekaj desetletjih zaradi tehnološkega napredka pri določevanju zaporedja nukleotidov v molekuli DNA (sekvenciranju) kot tudi razvoja računskih tehnik.

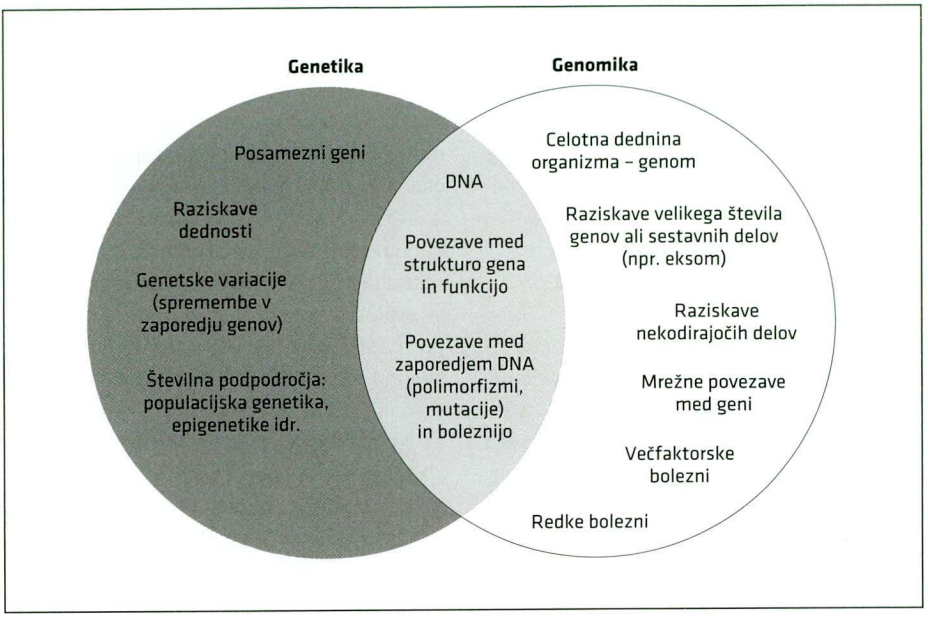
Preiskave dednine so se pričele z genetiko, ki se kot veda ukvarja z dednostjo in prenosom lastnosti živih organizmov iz ene generacije v naslednjo prek DNA. DNA vsebuje gene, ki jih opišemo kot osnovno enoto dednosti. Z genetiko torej preiskujemo zaporedja nukleotidov v zapisu DNA posameznih genov, ki nosijo zapis za druge biomolekule (beljakovine, različne RNA). Genetika proučuje, kako so spremembe v zaporedju baz znotraj enega ali nekaj genov povezane z boleznijo. Z genetskimi preiskavami lahko proučujemo bolezni, ki imajo dedno komponento in za katere je pogosto že znano, da so spremembe v določenem genu povezane z obolenjem.

Genomika pa predstavlja preiskavo celotne DNA posameznika oz. njegovega genoma. Genom je ves genetski material posamezne celice ali organizma in ne vsebuje le genov, temveč tudi nekodirajoče predele DNA. Pri človeku je haploidni genom velik 3.200 milijonov baz in vsebuje približno 21.000 genov. Zapisi za gene tako predstavljajo manj kot 2 % dednine človeškega genoma. Čeprav smo sprva domnevali, da so zapisi, ki ne predstavljajo genov, t. i. »odpadna« DNA, postaja vse bolj jasno, da so v nekodirajočih delih zapisana pomembna navodila za branje genoma. Spremembe v teh delih lahko povzročijo bolezenska stanja, ki jih s pristopi klasične genetike ne moremo odkriti. Z genomiko lahko proučujemo tudi spremembe DNA posameznikov pri redkih boleznih ali pri dednih oblikah raka. V neprecenljivo pomoč pa je tudi v mikrobiologiji, kjer lahko določimo spremembe v dednini bakterij in virusov in tako odkrijemo npr. na zdravila neobčutljive seve. Nekaj sorodnosti in ločnic med genetiko in genomiko prikazujemo v obliki Vennovega diagrama (slika 1).

Kako odkrivamo spremembe v zaporedjih DNA?

Najpogostejše spremembe v zaporedju DNA so polimorfizmi posameznih nukleodtiov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP). Gre za majhne spremembe, pri katerih se ena baza zamenja za drugo. Zamenjava je lahko brez vpliva na sintezo beljakovin, lahko pa povzroči pomembne spremembe, kot so zamenjava aminokisline, krajša ali celo nedelujoča beljakovina.

Za odkrivanje SNP in drugih različic v DNA je na razpolago več laboratorijskih tehnik. Najenostavnejše in še vedno širo-



Slika 1. Vennov diagram, ki prikazuje sorodnosti in razlike med genetiko in genomiko. Obe področji se ukvarjata z raziskovanjem DNA. V središču zanimanja so povezave med spremembami v zaporedju DNA in boleznimi: posamezni geni (genetika), velikim številom genov oz. celotnim genomom ter povezavami med posameznimi elementi (genomika).

ko uporabljane so metode na osnovi verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), ki ji sledi gelska elektroforeza. Nadgradnja tega je kvantitativni PCR (angl. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR), ki omogoča spremljanje količine podvojene DNA v realnem času. Za obsežnejše preiskave različic in mutacij genov ali celo genoma pa je potrebno sekvenciranje, torej določanje nukleotidnega zaporedja. Zlati standard še vedno predstavlja sekvenciranje po Sangerju, ki je zelo natančna metoda, a žal ne omogoča kvantifikacije sprememb v zaporedju.

Najnovejše tehnologije, kot je sekvenciranje naslednjih generacij (angl. *next generation sequencing*, NGS), omogočajo kvantifikacijo sprememb v DNA. Omogočajo tudi veliko obsežnejše preiskave, kot je pregled celotnega genoma v le nekaj dneh, za ceno, ki se približuje ceni 1.000 evrov na genom.

VLOGA GENOMIKE V DRUŽINSKI MEDICINI

Družinska anamneza

Specialisti družinske medicine imajo od vseh specialnosti najboljši vpogled v dedne bolezni znotraj populacije. Če družinska anamneza pokaže, da se bolezen v družini deduje, je to najboljši namig za povezanost bolezni s spremembami na ravni DNA. Če obstaja znanje o tem, kateri gen je lahko pri bolezni prizadet, je smiselno genetsko testiranje za izbrane gene. Če pa ne vemo, kateri geni so odgovorni za bolezensko stanje, vendar se bolezen deduje, je smiselna genomska preiskava bolnika kot tudi vseh obolelih in zdravih družinskih članov v prvem sorodstvenem kolenu. Tako je mogoče odkriti še nepoznane povezave med spremembami v DNA in redkimi bolezenskimi stanji. Genomska preiskava lahko pomaga pri bolniku odkriti dedne vzroke bolezni in s tem omogoči ustreznejše zdrav-

ljenje. Pri spoznavnaju vzrokov bolezni lahko pomaga celotni družini. Po drugi strani lahko spoznanje o genetski obremenjenosti družinskega člana pomeni veliko čustveno obremenitev za družino, s katero se mora soočiti tudi specialist družinske medicine in družino primerno voditi.

Kdaj je genomsko testiranje smiselno?

Število ljudi, ki so upravičeni do genomskega testiranja, se v svetu hitro povečuje. O genomskem testiranju gotovo razmišljamo v primerih, ko družinska anamneza nakaže možnost redke dedne bolezni. Vendar je pri kompleksnih, večfaktorskih boleznih, kamor uvrščamo tudi različne oblike raka, dedna komponenta pogosto prikrita in je družinska anamneza ne pokaže. Trenutno se domneva, da lahko le pri okoli 5 % rakavih obolenj osnovni sindrom pripišemo »dednemu raku«. Tako večina družinskih anamnez pri bolnikih ne pokaže povečanega tveganja, čeprav je do bolezni prišlo zaradi sprememb na ravni DNA. V takih primerih vzroke lahko odkrijemo s preiskavo genoma.

Za testiranje so primerni tudi posamezniki, pogosto otroci, ki so razvojno v zaostanku, starši pa želijo vedeti za diagnozo in vzrok obolenja, tudi zaradi nadaljnjega načrtovanja družine. Z genomsko preiskavo lahko najdemo vzroke tovrstnih redkih bolezni in bolnika ustrezno vodimo že v zgodnejših fazah.

Na genomsko preiskavo pomislimo tudi pri bolnikih s presenetljivimi rezultati drugih testiranj. Tako je pri nenavadno visokem krvnem holesterolu brez druge razlage, smiselno najprej testiranje že znanih genetskih označevalcev družinske hiperholesterolemije. Če je rezultat negativen, je priporočljiva preiskava celotnega genoma, saj je še vedno velik delež genetsko pogojenih hiperlipidemij brez dobro opredeljenih vzrokov.

Genetsko testiranje pri komercialnih ponudnikih

Bolniki, zlasti mlajši, so dobro informirani in imajo dostop do najnaprednejših tehnologij moderne dobe. Tako se zgodi, da se oseba, ki nima resnih zdravstvenih težav, iz radovednosti ali po priporočilu, odloči za genetsko testiranje pri komercialnih ponudnikih, ki z zdravstvenim sistemom niso povezani. Tovrstno »neposredno testiranje potrošnikov« je vse pogostejše v zahodnem svetu, tudi v Sloveniji. Na svetovnem spletu zlahka najdemo ponudnike, ki potrošnika hitro privabijo z zanimivimi spletnimi stranmi, kjer na poenostavljen in posamezniku razumljiv način, posredujejo informacije o genetskih testiranjih. Tovrstna, potrošniku namenjena testiranja so usmerjena predvsem v svetovanje glede življenjskega sloga. Posamezniku nudijo prilagojene nasvete glede primerne prehrane, vedenjskih vzorcev, priporočljive telesne vadbe, doseganja in vzdrževanja zdrave telesne mase, ohranjanja zdravja in mladostnega videza, vse to na osnovi njegovega genetskega zapisa. V večini primerov gre za testiranje posameznih mest v genih (najpogosteje SNP-jev), ki naj bi bili ključni za delovanje beljakovin, ki jih ti geni kodirajo. Tak primer je denimo testiranje polimorfizmov posameznih nukleotidov v genu za encim metilentetrahidrofolat reduktazo, ki igra pomembno vlogo pri pretvorbi homocisteina v metionin. Določene genetske različice v genu lahko povzročijo slabše delovanje ali celo nedelovanje encima, kar vodi v blago zvišane vrednosti homocisteina, še posebej pri posameznikih s pomanjkanjem folata *(1)*. Posameznikom, ki imajo v svojem genu zapis, ki vpliva na delovanje tega encima, na podlagi opravljenega genetskega testiranja tako svetujejo uživanje folata v obliki prehranskega dopolnila, kar lahko prispeva k normalizaciji ravni homocisteina.

Analize, ki so namenjene neposredni uporabi potrošnikov so mamljive tudi zato, ker je postopek, po katerem pridemo do re-

zultatov genetskih analiz, precej enostaven. Potrošnik na spletu naroči komplet za genetsko testiranje in nato po pošti na dom dobi navodila ter ustrezen pripomoček za odvzem vzorca DNA (vatirano palčko za bris ustne sluznice ali epruveto za slino). Vzorec pošlje na analizo in v nekaj dneh prek portala na svetovnem spletu dobi rezultate v obliki poročila, v katerem so priporočila, izdelana glede na njegov genetski zapis. Poročila so navadno obsežna, v njih so navedeni testirani geni in njihove različice, vloga teh genov v organizmu in priporočilo glede na posameznikov genotip. Zavedati se moramo, da poročila komercialnih ponudnikov niso izvidi, saj jih ni nujno preveril zdravnik specialist. To povzroča tudi dilemo specialistom družinske medicine. Kaj svetovati bolniku, ki je prinesel poročilo o svojem genetskem testiranju, izvedenem pri komercialnem ponudniku?

Seveda pa lahko podjetja zagotovijo tudi strokovno bolj podkrepljena testiranja, kjer so v pripravo izvida vključeni zdravniki specialisti. Tako so na voljo testiranja, namenjena neinvazivni prenatalni diagnostiki in genetskim testiranjem za rakava obolenja (npr. *BRCA1* in *BRCA2*) ipd. Pri obravnavi genetskih »poročil« ali »izvidov«, ki so jih bolniki pridobili na podlagi lastne pobude, je potrebna previdnost, saj vsi komercialni ponudniki genetskih storitev med zaposlenimi nimajo zdravnika specialista. V ZDA že poročajo o občutnem prehodu genetskih svetovalcev iz kliničnih ustanov v komercialna podjetja *(2)*.

Zaradi pomembnega razvoja tehnologije in ozaveščanja družbe področje genetskega testiranja hitro raste, kar pomeni, da je njegov prenos v klinično prakso neizbežen. Za lažji prehod bi bilo nujno, da bi imeli zdravniki v svoji delovni skupini tudi genetske svetovalce, ki bi jim pomagali pri interpretaciji rezultatov genetskih testiranj *(3)*. Rezultati testiranja, ki so dejansko vezani na bolezni, denimo povečano možnost za razvoj stanja, kot so sladkorna bolezen in rak, lahko bolnikom pomagajo razumeti njihovi zdravniki in tako prispevajo k zmanjševanju strahu in hkrati tudi k odločitvi, da enako testiranje opravijo tudi za svoje otroke. Primer, ko takšno testiranje dejansko lahko vpliva na reševanje ali vsaj podaljševanje življenja, je analiza, ali je bolnik prenašalec genetskega stanja za razvoj bolezni, kot je npr. cistična fibroza. Interpretacija genetskih testov ni vedno enostavna, poleg tega pa je nujno preveriti in tudi razumeti, kako zanesljivi so opravljeni testi.

Genomsko testiranje

Danes se posamezniki, ki so družinsko obremenjeni z neko boleznijo ali imajo sami določene znake bolezni, vse pogosteje odločajo za obsežnejše testiranje, in sicer sekvenciranje celotnega genoma ali le kodirajočih delov, tj. eksoma, ki predstavlja približno 2 % celotnega genoma. Nekateri vzroki za takšno testiranje so lahko simptomi, ki pri bolniku nakazujejo na možnost genetskega izvora bolezni, a tega v danih okoliščinah ne morejo pripisati določeni genetski motnji. Tako obsežno testiranje je primerno tudi takrat, ko ima bolnik dobro opredeljeno genetsko motnjo, vendar je vanjo vključenih veliko genov, obenem pa ciljanega komercialnega testa za to bolezen še ni na voljo.

Specialist družinske medicine je pogosto prva postojanka za ljudi, ki so od komercialnega ponudnika prejeli genetski izpis. Vedeti je treba, da je to le eden od mnogih, nikakor pa ne edini kazalnik možnih bolezni. Zdravnik lahko pogosto tudi brez podatkov o genomu oceni tveganje za bolezen ter celostno upravlja in skrbi za koordinacijo bolnika in njihove družine *(4)*.

Zakaj je genomika potrebna in kaj lahko doprinese? Že zavedanje, da so takšne preiskave možne in da so lahko ključnega pomena pri prepoznavanju vzrokov redkih genetskih bolezni, je lahko vodilo za napotitev na preiskavo DNA. Pomembna je tudi vloga pri ozaveščanju bolnikov v preventivnih zdravstvenih ukrepih. Pomembno je, da

bolnikom oz. posameznikom zdravnik pomaga pri odločitvah glede izbora zanje primernih genetskih testov.

POGLED V PRIHODNOST

Genomske preiskave pomembno bogatijo zakladnico znanja. Imajo velik retrospektivni pomen, saj se pri redkih boleznih vedno ugotavlja, ali so tudi v drugih družinah in pri drugih populacijah našli enake spremembe, povezane z boleznijo. V luči časa lahko genomska preiskava ene družine pripomore h ključnim odkritjem, ki bodo pomagala številnim bolnikom s to redko boleznijo po vsem svetu. Pri tem je pomembno, da je bolnik ali njegov svojec podpisal soglasje o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi, da se strinja s preiskavo celotnega genoma in kaj to pomeni zanj, družino in širšo skupnost. Pomembna je tudi seznanitev z dejstvom, da pričakovanja ne smejo biti prevelika, oz. da je potrebno potrpljenje. Genomska preiskava pri redkih boleznih morda ne prinese takojšnjega željenega rezultata. To pomeni, čeprav poznamo zaporedje bolnikovega genoma, morda ne najdemo statistično značilnih povezav med boleznijo in zaporedji v genomu. V takšnih primerih se, če je mogoče, povežejo genomski podatki bolnikov z enakim bolezenskim fenotipom po vsem svetu. Ponovna in skupna analiza teh podatkov (metaanaliza) lahko privede do novih izsledkov, saj se s povečanjem števila bolnikov z istim bolezenskim fenotipom poveča statistična moč.

Z retrospektivnimi metaanalizami so že odkrili genetske vzroke za številne redke bolezni. Naj naštejemo le nekaj primerov. Najnovejša raziskava opredeljuje redke različice DNA v genu *CUBN* in drugih možnih genih, ki so povezani z albuminurijo pri posameznikih s sladkorno boleznijo in brez nje. Ti geni so vpleteni v ledvično in srčno-žilno disfunkcijo. Raziskava daje nov uvid v genetsko arhitekturo albuminurije, predvsem pa izpostavlja ciljne gene in presnovne poti za preprečevanje bolezni *(5)*. Drug primer je sekvenciranje eksoma 75 družin z visokim tveganjem za raka prostate, kjer so opredelili tri nove genetske označevalce te bolezni (*TANGO2, OR5H14, CHAD*) *(6)*. Ali pa nedavna raziskava GWAS (Genome Wide Association Study), ki je na podlagi analize dveh kliničnih preizkusov pri 341 posameznikih našla novi genetski označevalec (*ALDH1A2*) za nekontrolirano visok krvni tlak, ki se ne odziva na zdravljenje *(7)*.

ZAKLJUČEK

Glede na skokovit razvoj tehnologij, ki danes že omogočajo preiskavo celotnih genomov za dostopno ceno, je nujna čimprejšnja povezava s klinično prakso, kar predstavlja osnovo translacijske medicine. Ta prehod lahko z roko v roki opravimo le skupaj, v interdisciplinarnih timih, kjer vsaka stroka doprinese svoj del in sočasno izobražuje druge.

ZAHVALA

Avtorici prispevka se zahvaljujeva Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) za finančno podporo v sklopu raziskovalnega programa št. P1-0390. Zahvaljujeva se tudi prof. dr. Igorju Švabu za pregled članka in konstruktivne pripombe.

LITERATURA

1. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. Lancet. 2011; 378 (9791): 584-94.
2. Wolff ND, Wolff JA. A commentary on commercial genetic testing and the future of the genetic counseling profession. J Genet Couns. 2018; 27 (3): 521-7.
3. Evenson SA, Hoyme HE, Haugen-Rogers JE, et al. Patient and physician perceptions of genetic testing in primary care. South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association. 2016; 69 (11): 487-93.
4. Health Education England NHS. Genomics in primary care [internet]. UK: Health Education England NHS; c2019 [citirano 20. Jan 2019]. Dosegljivo na: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/resources/genomics-medical-specialties/item/415-primary-care-genomics/.
5. Ahluwalia TS, Schulz CA, Waage J, et al. A novel rare CUBN variant and three additional genes identified in Europeans with and without diabetes: results from an exome-wide association study of albuminuria. Diabetologia. 2019; 62 (2): 292-305.
6. Karyadi DM, Geybels MS, Karlins E, et al. Whole exome sequencing in 75 high-risk families with validation and replication in independent case-control studies identifies TANGO2, OR5H14, and CHAD as new prostate cancer susceptibility genes. Oncotarget. 2017; 8 (1): 1495-507.
7. Magvanjav O, Gong Y, McDonough CW, et al. Genetic variants associated with uncontrolled blood pressure on thiazide diuretic/beta-blocker combination therapy in the PEAR (Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses) and INVEST (International Verapamil-SR Trandolapril Study) trials. J Am Heart Assoc. 2017; 6 (11): e006522.

Barbara Mazej Poredoš[1], Vita Dolžan[2]

Predpisovanje zdravil na podlagi genetskega testiranja bolnika – prihodnost je tukaj

Prescribing Medicines after Pharmacogenetic Testing – The Future Is Here

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: farmakogenetika, farmakogenetsko testiranje, neželeni učinki zdravil, genetska variabilnost

Odgovor na zdravljenje z zdravili se med posamezniki razlikuje zaradi številnih dejavnikov, med katerimi pomemben del predstavlja genetska variabilnost. Zaradi genetsko pogojenih razlik so pri nekaterih ljudeh pogostejši neželeni učinki ali pa zdravilo ni dovolj učinkovito. Farmakogenetsko testiranje omogoča zdravniku, da še pred uvedbo določenega zdravila njegov odmerek prilagodi posamezniku glede na bolnikov genetski profil. Na ta način se zmanjša pojavnost neželenih učinkov, zbolevnost in smrtnost ter poveča učinkovitost zdravljenja. V svetu in tudi pri nas potekajo številne raziskave, na podlagi katerih »medicina prihodnosti« vse bolj postaja »medicina sedanjosti«. Ena takšnih je mednarodna prospektivna multicentrična raziskava PREPARE (PREemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug REactions), ki raziskuje vpliv vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja klinično pomembnih farmakogenov na izid zdravljenja v različnih evropskih populacijah in zdravstvenih sistemih, pri kateri sodeluje tudi Slovenija. V okviru raziskave PREPARE je v določenih centrih možno opraviti farmakogenetsko testiranje tudi z napotitvijo zdravnika specialista družinske medicine.

ABSTRACT

KEY WORDS: pharmacogenetics, pharmacogenetic testing, adverse drug reactions, genetic variability

The response to drug treatment differs among individuals due to a number of factors, among which genetic variability plays an important role. Due to genetically-induced differences, some people experience side effects more frequently than others or the drugs are not effective enough. Pharmacogenetic testing allows the physician to adapt the dose to an individual according to the patient's genetic profile before the introduction of a particular treatment. This reduces the incidence of adverse effects, morbidity and mortality, and increases the treatment effectiveness. Throughout the world and also in our country, research is underway, based on which »the medicine of the future« is becoming »the medicine of the present«. The PREPARE (PREemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing

[1] Barbara Mazej Poredoš, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana – enota Vič, Šestova ulica 10, 1000 Ljubljana; barbara.mazej-poredos@zd-lj.si

[2] Prof. dr. Vita Dolžan, dr. med., Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Adverse Drug REactions) study is an international prospective multicentre study that investigates the impact of preemptive pharmacogenetic testing of clinically important pharmacogenes on the outcomes of treatments in different European populations and health systems. Slovenia is also participating in the study. Within the PREPARE study framework, pharmacogenetic testing can also be carried out in certain centres through a family doctor referral.

UVOD

Odgovor na zdravila se med posamezniki močno razlikuje *(1)*. Odvisen je od več dejavnikov: starosti, spola, pridruženih bolezni, telesne mase in sestave, medsebojnega delovanja zdravil ter hrane in genetskega zapisa *(2, 3)*. Opisani so primeri, v katerih je razlika v plazemski koncentraciji zdravila po zaužitju enakega odmerka med dvema posameznikoma tudi do 1.000-kratna *(4)*. Po drugi strani pa je odgovor na zdravljenje pri posamezniku zaradi njegovih genetskih značilnosti večinoma predvidljiv in individualen *(5)*. Geni vključeni v presnovo in delovanje zdravil, imajo pri tem glavno vlogo, imenujemo jih farmakogeni. Genetska variabilnost encimov, ki presnavljajo zdravila, prenašalcev in tarčnih molekul ter poti, na katere zdravila delujejo, pomembno vpliva na odgovor na zdravljenje *(1, 2)*. Še posebej veliko vlogo ima pri tem genetska variabilnost encimov iz skupine citokromov P450 (CYP), saj vplivajo na presnovo več kot 30 % zdravil *(6)*. Če pri posamezniku še pred uvedbo zdravljenja opravimo farmakogenetsko testiranje za določeno zdravilo ali zdravila, lahko s priporočenim prilagajanjem odmerka povečamo učinkovitost zdravljenja, hkrati pa preprečimo ali zmanjšamo neželene učinke, saj jih lahko predvidimo vnaprej *(1, 6–14)*.

Farmakogenomika raziskuje vpliv sprememb v genomu na presnovo zdravil. Na presnovo vplivajo zlasti spremembe posameznih nukleotidov, insercije ali delecije, ki so lahko v populaciji zelo pogoste, lahko pa tudi podvojitve ali delecije celotnih genov, kot tudi metilacija dednega zapisa ali pa npr. kromosomske translokacije, ki so v populaciji po navadi redkejše. Takšne genetske spremembe so lahko prirojene ali pridobljene, kot npr. mutacije v tumorjih *(6)*.

Farmakogenetika je veja farmakogenomike. Preučuje vpliv genetske variabilnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, prenašalcev in tarčnih molekul, na katere zdravila delujejo, na presnovo zdravil, učinkovitost farmakoterapije ter neželene učinke zdravljenja. Večinoma na te procese vplivajo genetske spremembe, ki so v populaciji dokaj pogoste, zato govorimo o genetski variabilnosti *(6, 15)*. Genetske spremembe v le 13 farmakogenih lahko vplivajo na odgovor na zdravljenje z več kot 50 pogosto uporabljanimi zdravili, podatki pa kažejo, da ima več kot 95 % prebivalcev Evrope vsaj en polimorfen farmakogen, ki pomembno vpliva na presnovo zdravil in odgovor na zdravljenje *(16, 17)*.

Farmakokinetika preučuje, kako določeno zdravilo potuje po telesu, torej njegovo absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje. Vse to vpliva na koncentracijo zdravila na mestu njegovega delovanja *(18)*.

Farmakodinamika označuje posameznikov odgovor na zdravljenje z določenim zdravilom, ki je večinoma odvisen od njegove afinitete in aktivnosti na mestu delovanja (npr. na receptorju) *(18)*.

Z genotipizacijo pri farmakogenetskem testiranju določamo kombinacijo alelov na specifičnem delu genetskega zapisa in raziskujemo genetsko variabilnost v nukleotidnem zaporedju genov v populaciji. Če sta v populaciji prisotna najmanj dva alela za določen gen ali predel genoma in je tudi

redkejši alel prisoten pri več kot enem odstotku populacije, govorimo o genetskem polimorfizmu. Genetske spremembe, ki se v populaciji pojavljajo v manj kot enem odstotku, imenujemo variacije, še redkejše spremembe, ki so večinoma povezane z bolezenskim fenotipom, pa mutacije. Mutacije lahko nastanejo na novo ali so podedovane. Genetske spremembe lahko vplivajo na fenotip, saj privedejo do nastanka neaktivnega encima, encima z zmanjšano aktivnostjo ali encima s spremenjeno substratno specifičnostjo. Zaradi podvojitve gena lahko nastane več različic encima in je presnova zdravila hitrejša. Kadar je prisotna delecija gena ali nesmiselna mutacija, ni aktivnega encima in presnova zdravila ne poteka ali pa poteka po drugi poti *(6, 15)*.

Epigenetske spremembe vplivajo na gene, ne da bi neposredno spreminjale genetski zapis oz. zaporedje nukleotidov. Gre za metilacijo genov ali acetilacijo kromatina, ali pa za spremembe v dolžini telomer. Tudi te se lahko dedujejo ali pa nastanejo zaradi vplivov okolja. Primer epigenetske spremembe je zmanjšana občutljivost tumorja na kemoterapevtik zaradi metilacije *(19)*.

UPORABNOST FARMAKOGENETSKEGA TESTIRANJA PRI KLINIČNEM DELU IN PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE

Že Pitagora je v šestem stoletju pred našim štetjem opazil, da uživanje boba (lat. *vicia faba*) pri določenih ljudeh sproži bolezen, pri drugih pa ne. Leta 1940 je William Boyd opisal povezavo med uživanjem boba in zbolevnostjo za hemolitično anemijo v sredozemski populaciji, kar je pripisal genetskemu zapisu. Kasneje se je dejansko izkazalo, da gre za na kromosom X vezano pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze *(20)*.

Genetski polimorfizmi encimskih sistemov, ki sodelujejo pri presnovi zdravil, so najpogostejši vzrok za medosebne razlike v hitrosti in učinkovitosti presnove številnih zdravil *(6, 15)*. Vplivajo na farmakokinetiko in/ali farmakodinamiko zdravila, pojavnost idiosinkratskih odzivov (npr. več alergijskih reakcij pri posameznikih z določenim genotipom) ter patogenezo bolezni, pri čemer je bolezen bolj ali manj odzivna na določeno zdravljenje *(6, 15, 21)*. Zelo pomembni so genetski polimorfizmi v naddružini CYP, ki presnavljajo zdravila. Učinkovitost zdravil se pri presnovi večinoma zmanjša (antipsihotiki, antidepresivi, varfarin), redkeje pa se farmakološko neaktivna oblika zdravila z biotransformacijo aktivira v biološko aktivnejšo obliko (npr. klopidogrel, tamoksifen). Genetska variabilnost v presnovi zdravil je lahko klinično pomembna, če ima zdravilo majhno terapevtsko širino, in se presnavlja pretežno preko polimorfnega encima, katerega polimorfizem je v populaciji pogost. Takšno zdravljenje bo lahko pri nekaterih bolnikih manj učinkovito ali pa bodo imeli bolj izražene neželene učinke *(6, 15)*.

V ameriški raziskavi, v kateri so poročali o več kot 2.000 neželenih učinkih, so uspeli opredeliti vzroke zanje v manj kot 50 %, kar bi lahko pripisati farmakogenetski variabilnosti med posamezniki *(22)*. Podobno so v ZDA poročali o več kot 100.000 smrtnih primerih letno v bolnišnicah zaradi neželenih učinkov zdravil. Določene raziskave kažejo, da so neželeni učinki zdravil četrti najpogostejši vzrok za sprejem v bolnišnico. Raziskava iz Združenega kraljestva je pokazala, da imajo genetski dejavniki vlogo pri 20–30 % vseh primerov neželenih učinkov zdravil *(6, 10, 15)*. S predhodnim farmakogenetskim testiranjem bi bilo možno te zaplete preprečiti *(2)*.

Farmakogenetsko testiranje v Sloveniji – raziskava PREPARE

Osnovni namen farmakogenetskega testiranja je torej opredeliti, kako in v kolikšni meri posameznikov genetski zapis določa

farmakološki odgovor na določeno zdravilo in zdravljenje ter na podlagi izvida že na začetku zdravljenja izbrati za bolnika najučinkovitejše zdravljenje z minimalnimi neželenimi učinki *(23)*.

Farmakogenetsko testiranje so v ZDA poskusno uvedli v petih zdravstvenih centrih *(24)*. V Evropi pa njegovo smotrnost pri zdravljenju s 55 različnimi zdravili, ki se presnavljajo preko enega od dvanajstih farmakogenov, za katera obstajajo priporočila nizozemske ekspertne skupine DPWG (The Dutch Pharmacogenetics Working Group), preučujemo v okviru evropskega projekta U-PGx (Ubiquitous Pharmacogenomics), kjer v sklopu raziskave PREPARE (PREemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug REactions) sodeluje tudi več centrov po Sloveniji *(25)*. Na podlagi tega lahko napotni zdravnik primerno prilagodi zdravljenje in izsledke uporabi tudi kasneje ter pri predpisu drugega zdravila. Priporočila DPWG se sproti posodabljajo in so dostopna na spletu *(26)*. Izvidi zdravnikom pomagajo razumeti različne odgovore na zdravila med posamezniki in tako prispevajo k boljši izbiri zdravljenja – gre torej za individualiziran oz. personaliziran medicinski pristop. Izseki izvidov oz. priporočil farmakogenetskega testiranja so prikazani na sliki 1.

ZAKLJUČEK

Številne randomizirane klinične raziskave so za nekatera zdravila pokazale, da je farmakogenetsko testiranje pred uvedbo zdravila smiselno in tudi stroškovno učinkovito. Po nekaterih ocenah bi lahko genotipizacija zmanjšala stroške zdravljenja, prispevala k varnejšemu zdravljenju pri 15–25 % vseh klinično uporabljanih zdravil in zmanjšala pogostnost neželenih učinkov za 10–20 %. Čeprav postopki genotipizacije postajajo vse hitrejši, enostavnejši in cenejši, se farmakogenetsko testiranje v klinični praksi rutinsko ne uporablja, v Sloveniji je za zdaj na voljo le v sklopu raziskave PREPARE, pri kateri sodelujejo terciarni, sekundarni ter tudi primarni zdravstveni centri.

Klopidogrel

Fenotip: CYP2C19 (srednje hitri metabolizatorji)
Genetska sprememba zmanjšuje aktivacijo klopidogrela. To povečuje tveganje za resne srčno-žilne dogodke pri bolnikih z balonsko angioplastiko ali vstavljenim stentom (perkutana koronarna intervencija). Pri drugih bolnikih nismo opazili negativnih kliničnih posledic.

Priporočilo:
- Prekutana koronarna intervencija: izberite alternativno možnost ali podvojite odmerek na 150 mg/dan (začetni odmerek 600 mg). Prasugrel in tikagrelor se ne presnavljata s CYP2C19 (ali v manjši meri).
- Druge indikacije: brez potrebnih ukrepov.

Sertralin

Fenotip: CYP2C19 (srednje hitri metabolizatorji)
Genetska sprememba vodi do povišanih koncentracij sertralina in aktivnega presnovka dezmetilsertralina v plazmi. S tem se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.

Priporočilo:
- Ne dajajte odmerkov, ki presegajo količino 100 mg/dnevno.
- Odmerek določite na podlagi odziva in neželenih učinkov in/ali koncentracij sertralina in dezmetilsertralina v plazmi.

Tamoksifen

Fenotip: CYP2D6 (srednje hitri metabolizatorji)
Ta genetska sprememba zmanjšuje pretvorbo tamoksifena v aktivni metabolit endoksifen. To ima lahko za posledico zmanjšano učinkovitost.

Priporočilo:
- Izberite alternativno možnost ali izmerite koncentracijo endoksifena ter po potrebi povečajte odmerek z 1,5–2-kratnikom.
  Inhibitorji aromatize so možna alternativna možnost za ženske po menopavzi.
- Če izberete tamoksifen, preprečite sočasno uporabo z inhibitorji CYP2D6, kot sta paroksetin in fluoksetin.

Tramadol

Fenotip: CYP2D6 (srednje hitri metabolizatorji)
Genetska sprememba zmanjšuje pretvorbo tramadola v presnovek z večjo stopnjo aktivnosti. Zaradi tega lahko pride do manj učinkovite analgezije.

Priporočilo:
Ker se celoten učinek analgezije pri spremembi danega razmerja med glavno sestavino in aktivnim presnovkom spremeni, ni mogoče dati priporočila za prilagoditev odmerka.
- Bodite pozorni na zmanjšano učinkovitost.
- V primeru neustrezne učinkovitosti:
  - poskusite zvečati odmerek,
  - če to ne pomaga: izberite alternativo možnost in
    Ne izberite kodeina, saj se tudi ta presnavlja prek CYP2D6.
    Morfin se ne presnavlja prek CYP2D6. CYP2D6 lahko delno prispeva k presnovi oksikodona, vendar to ne vpliva na učinkovitost analgezije pri bolnikih.
  - če alternativna možnost ni izbrana: bolniku svetujte, da se v primeru nezadostno učinkovite analgezije obrne na svojega zdravnika.

Slika 1. Primer izsekov izvidov oz. priporočil farmakogenetskega testiranja (osebni arhiv). CYP – citokrom P450.

LITERATURA

1. Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Leufkens HG. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. Eur J Pharmacol. 2000; 410 (2–3): 121–30.
2. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014; 15: 349–70.
3. Chen JJ, Lin WJ, Chen HC. Pharmacogenomic biomarkers for personalized medicine. Pharmacogenomics. 2013; 14 (8): 969–80.
4. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med. 2001; 250 (3): 186–200.
5. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003; 348 (6): 538–49.
6. Dolžan V. Genetic polymorphisms and drug metabolism. Zdrav Vestn. 2007; 76 Suppl 2: 5–12.
7. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science. 1999; 286 (5439): 487–91.
8. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. AAPS PharmSci. 2000; 2 (1): E4.
9. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. N Engl J Med. 2011; 364 (12): 1144–53.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279 (15): 1200–5.
11. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. 2008; 42 (7): 1017–25.
12. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash). 2001; 41 (2): 192–9.
13. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch Intern Med. 1995; 155 (18): 1949–56.
14. Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J, et al. Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. J Mol Med (Berl). 2003; 81: 154–67.
15. Dolžan V, Grabnar I. Odmerjanje zdravil pri starostnikih glede na genetski polimorfizem. Farm Vestn. 2005; 56: 83–88.
16. Deneer VH, van Schaik RH. Evidence based drug dosing and pharmacotherapeutic recommendations per genotype. Methods Mol Biol. 2013; 1015: 345–54.
17. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. Clin Pharmacol Ther. 2014; 95 (4): 423–31.
18. Preskorn SH, Hatt CR. How pharmacogenomics (PG) are changing practice: implications for prescribers, their patients, and the healthcare system (PG series part I). J Psychiatr Pract. 2013; 19 (2): 142–9.
19. Peng L, Zhong X. Epigenetic regulation of drug metabolism and transport. Acta Pharm Sin B. 2015; 5 (2): 106–12.
20. Davidson RG. Pharmacogenetics: Pharmacogenomics. In: Davidson RG, ed. PDQ Medical Genetics. Oxford: Elsevier; 2002. p. 232.
21. Silverman ES, Hjoberg J, Palmer LJ, et al. Application of pharmacogenetics to the therapeutics of asthma. In: Eissa NT, Huston D, eds. Therapeutic targets of airway inflammation. New York: CRC Press; 2003. p. 1000.
22. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997; 277 (4): 301–6.
23. Ornik V, Ferk P. Raznolikost v farmakološkem odzivu na zdravljenje z metforminom. Zdrav Vestn. 2013; 82 (7): 487–96.
24. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015; 55: 89–106.
25. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, et al. Ubiquitous pharmacogenomics consortium. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. Clin Pharmacol Ther. 2017; 101 (3): 341–58.
26. U-PGx: Ubiquitous pharmacogenomics [internet]. U-PGx; c2019 [citirano 2019 Jan 16]. Dosegljivo na: http://upgx.eu



22. SCHROTTOVI DNEVI

3 Women in Family Medicine – *Marija Petek Šter*

9 Early Diagnosis of Cancer in Primary Care – *Mateja Kokalj Kokot*

17 Obstructive Sleep Apnoea – *Andrej Pangerc, Marija Petek Šter*

23 Treatment of Rheumatic Diseases during Motherhood – *Sonja Praprotnik*

27 Patients and Probiotics: Does the Choice of Probiotic Matter? – *Irena Rogelj, Primož Treven*

33 Probiotics in Family Medicine Practice – *Nana Fartek*

39 Atherosclerosis – Multiple Causes, One Disease – *Aleš Blinc*

47 Why Are the Arteries of a Diabetes Patient Older and Why Is That Important? – *Draženka Pongrac Barlovič*

53 How Old are Your Blood Vessels? – *Katarina Turk*

57 Preparing Patients for Elective Surgery – *Janez Rifel*

61 The Impact of Preoperative Anaemia – *Irena Preložnik Zupan*

67 Is it Time to Implement »Patient Blood Management« in the Republic of Slovenia? – *Maja Šoštarič*

73 Smart Blood Analytics Algorithm – Empowering Differential Diagnosis – *Marko Notar, Peter Černelč, Gregor Gunčar, Matjaž Kukar, Mateja Notar*

81 Residual Risk: Two Pathways Inhibition – *Nina Vene*

87 Working Population after a Myocardial Infarction – *Luka Lipar*

93 Patient with Coronary Artery Disease in a Primary Care Setting: An Integrative Approach in Health Care Team and Family – *Vlasta Vodopivec Jamšek*

101 Can a Patient with an Autoimmune Disease Take Any Food Supplement without Concern? – *Nina Pisk*

107 Interesting Clinical Case Examples of a Clinical Pharmacist-Consultant – *Tanja Tomšič*

113 The Influence of Medicines and Food on the Treatment of Thyroid Disorders – *Sara Kenda*

121 A System for Receiving, Storing and Tracing Medicinal Products in Healthcare Organizations – *Andreja Čufar*

127 Peroral Glucocorticoids – Solution or a Trap? – *Stevan Đorđević*

131 New Possibilities for Mild Asthma Treatment – *Matjaž Fležar*

137 Severe Eosinophilic Asthma and Biologic Treatment: To Whom and When? – *Sabina Škrgat*

141 Is There Evidence for Dual Antiplatelet Therapy Prolongation? – *Miha Čerček*

145 Awareness of the Heart Failure Syndrome – What Can Be Done in Primary Care? – *David Žižek*

149 Genomics in Family Medicine: Welcome to the Future – *Damjana Rozman, Alja Videtič Paska*

157 Prescribing Medicines after Pharmacogenetic Testing – The Future Is Here – *Barbara Mazej Poredoš, Vita Dolžan*