

23. SCHROTTTOVI DNEVI

- 3** Sistemska medicina – *Igor Švab, Mateja Kokalj Kokot*
- 9** Kwartarna preventiva – *Mateja Bulc*
- 15** Genetsko tveganje – novo orodje v primarni preventivi – *Janez Rifel*
- 19** Telemedicina v družinski medicini – *Mihela Krepek, Marija Petek - Šter*
- 25** Kako svetovati pri samozdravljenju alergij v lekarni? – *Nataša Pišek*
- 33** Katera zdravila se ne priporočajo v sočasni terapiji pri bolniku z glavkomom? – *Svetlana Vujović*
- 53** Antioksidanti - kateri zares delujejo in katere je smiselno priporočati? – *Ana Skerlovnik*
- 59** Dermatiki v magistralni recepturi - pomen izbire prave mazilne podlage – *Simona Mitrovič, Irena Lavrič Štrukelj, Andreja Čufar*
- 65** Noga, ki boli: makrovaskularni in mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni – *Mojca Lunder*
- 75** Klinične oporne točke pri obravnavi nevropatske bolečine – *Igor Rigler*
- 79** Vodenje bolnika s sladkorno boleznijo in optimizacija terapije – *Aleksander Stepanović*
- 85** Novosti pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri ženskah – *Bojana Beović*
- 91** Nova možnost zdravljenja osteoporoze na primarni ravni – *Matej Rakuša*
- 97** Utrujenost pri ženskah – *Nataša Tul Mandić*
- 105** Znanstveno-strokovni pogled na probiotike: sedanjost in bližnja prihodnost – *Rok Orel, Anija Orel*
- 111** Klinična prehrana – *Milena Blaž Kovač, Nada Rotovnik Kozjek*
- 117** Vitamin D – *Antonela Sabati Rajić*
- 121** Obravnava bolnikov s patološkimi jetrnimi testi – *Borut Štabuc*
- 131** Optimalna obravnava bolnika s srčnim popuščanjem v ambulanti zdravnika družinske medicine – *Suzana Milanović Ravter*
- 137** Nove oblike zdravljenja hemofilije – *Irena Preložnik Zupan, Saša Anžej Doma, Karla Renner*
- 143** Nove smernice za zdravljenje bolnikov s simptomi spodnjih sečil – *Dejan Bratuš*
- 149** Eliminacija hepatitisa C: kje smo in kam gremo? – *Mojca Matičič*
- 159** Bruceloza – *Tatjana Lejko Zupanc*
- 165** Epidemiologija in diagnostika raka pljuč – *Katja Mohorčič*
- 171** Novosti v sistemskem zdravljenju raka pljuč s poudarkom na imunoterapiji – *Tanja Čufer*
- 183** Klinični dokazi o uporabi zdravila z eteričnim oljem rožmarina za lajšanje mišične bolečine – *Nataša Kos*
- 187** Kako je videti rehabilitacija hrbtenice po metodi dr. McGilla? – *Jure Gubanc*

MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 59; Supplement 2; Marec 2020

23. SCHROTTTOVI 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,
Andreja Čufar

POKROVITELJI

Lek, Krka, Merck Sharp & Dohme,
GlaxoSmithKline, Medis, Novartis
Oncology, AstraZeneca, Roche, Novartis,
Abbott, Astellas Pharma, Medias
International, Medicopharmacia

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Tilen Kristanc

ODGOVORNI UREDNIK

Anžej Hladnik

TEHNIČNI UREDNIKI

Anamarija Hribar, Jurij Martinčič,
Anita Meglič, Samo Roškar, Gašper
Tonin

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Gortnar, Lucija Kobal, Nina Kobal,
Vanesa Koračin, Katja Kores, Ana Karin
Kozjek, Naneta Legan, Gaja Markovič,
Jure Puc, Zala Roš, Uroš Tršan, Lana
Vodnik, Nika Vrabič, Ines Žabkar, Nika
Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ana Karin Kozjek

ZBORNİK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2020

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

23. SCHROTTTOVI DNEVI

- 3 Sistemska medicina – *Igor Švab, Mateja Kokalj Kokot*
- 9 Kwartarna preventiva – *Mateja Bulc*
- 15 Genetsko tveganje – novo orodje v primarni preventivi – *Janez Rifel*
- 19 Telemedicina v družinski medicini – *Mihela Krepek, Marija Petek – Šter*
- 25 Kako svetovati pri samozdravljenju alergij v lekarni? – *Nataša Pišek*
- 33 Katera zdravila se ne priporočajo v sočasni terapiji pri bolniku z glavkomom? – *Svetlana Vujovič*
- 53 Antioksidanti - kateri zares delujejo in katere je smiselno priporočati? – *Ana Skerlovnik*
- 59 Dermatiki v magistralni recepturi – pomen izbire prave mazilne podlage – *Simona Mitrovič, Irena Lavrič Štrukelj, Andreja Čufar*
- 65 Noga, ki boli: makro- in mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni – *Mojca Lunder*
- 75 Klinične oporne točke pri obravnavi nevropatske bolečine – *Igor Rigler*
- 79 Vodenje bolnika s sladkorno boleznijo in optimizacija terapije – *Aleksander Stepanovič*
- 85 Novosti pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri ženskah – *Bojana Beovič*
- 91 Nova možnost zdravljenja osteoporoz na primarni ravni – *Matej Rakuša*
- 97 Utrujenost pri ženskah – *Nataša Tul Mandič*
- 105 Znanstveno-strokovni pogled na probiotike: sedanjost in bližnja prihodnost – *Rok Orel, Anija Orel*
- 111 Klinična prehrana – *Milena Blaž Kovač, Nada Rotovnik Kozjek*

- 117** Vitamin D – *Antonela Sabati Rajič*
- 121** Obravnava bolnikov s patološkimi jetrnimi testi – *Borut Štabuc*
- 131** Optimalna obravnava bolnika s srčnim popuščanjem v ambulanti zdravnika družinske medicine – *Suzana Milanovič Ravter*
- 137** Nove oblike zdravljenja hemofilije – *Irena Preložnik Zupan, Saša Anžej Doma, Karla Rener*
- 143** Nove smernice za zdravljenje bolnikov s simptomi spodnjih sečil – *Dejan Bratuš*
- 149** Eliminacija hepatitisa C: kje smo in kam gremo? – *Mojca Matičič*
- 159** Bruceloza – *Tatjana Lejko Zupanc*
- 165** Epidemiologija in diagnostika raka pljuč – *Katja Mohorčič*
- 171** Novosti v sistemskem zdravljenju raka pljuč s poudarkom na imunoterapiji – *Tanja Čufer*
- 183** Klinični dokazi o uporabi zdravila z eteričnim oljem rožmarina za lajšanje mišične bolečine – *Nataša Kos*
- 187** Kako je videti rehabilitacija hrbtenice po metodi dr. McGilla? – *Jure Gubanc*

Igor Švab¹, Mateja Kokalj Kokot²

Sistemska medicina

Precision Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: podatkovne zbirke, družinska medicina, digitalna medicina, genomika

Družinska medicina že od nekdaj zagovarja individualni pristop pri oskrbi bolnikov. Zadnja leta smo s tehnološkim napredkom priča korenitim spremembam v medicini, pri čemer nekatere že sedaj močno spreminjajo ustaljene poti obravnave in organizacijo zdravstvene oskrbe, druge pa bodo ta vpliv imele v bližnji prihodnosti. Ena ključnih sprememb se obeta na področju vodenja in obdelave bolnikovih podatkov. Trenutno smo v obdobju prehoda iz papirnatega v digitalni zdravstveni karton, ki ponuja več možnosti in večji potencial ustrežnejšega dolgoročnega vodenja. Prehodno obdobje, ki sledi, bo predstavljalo precejšen zalogaj vsem zdravnikom, saj je pred nami povečanje tako količine kot raznovrstnosti bolnikovih anamnestičnih in biometričnih podatkov. Trenutno so vsi ti shranjeni na različnih lokacijah in ni dogovorjeno, kdo naj bi bil dolgoročni skrbnik teh podatkov. Če se odločimo, da to prevzame stroka, se zdi izbira družinske medicine najbolj logična rešitev, vprašanje pa je, če je to dolgoročno za bolnika najbolj optimalna in najvarnejša izbira. Vsekakor bi to pomenilo velik izziv za zdravstveno politiko in samo zdravstveno infrastrukturo. Masovno zbiranje podatkov o posamezniku izven njegove domene predstavlja nove etične izzive, s katerimi bi se morali spoprijeti. Ne glede na skrbništvo zbirke bo količina podatkov omogočala učinkovitejšo obravnavo po eni strani ter odpirala številna nova vprašanja bolnikov po drugi. Obstoječi in bodoči zdravniki se bodo v vsakem primeru o tem morali izobraziti, da bodo lahko rešili vse te dileme. Ne glede na vse – pa ostaja osnovno pravilo, da zdravimo bolnike – in ne podatkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: big data, family medicine, primary care, digital health, genomics

Family medicine has always advocated an individualized approach to patient care. Medicine is changing rapidly for numerous reasons. One of them is the development of new technologies that are going to radically change medical practice in the future. One of the key changes will involve the increasing importance of good data management. Traditional data management that was based on paper records is being converted to electronic medical records that offer great potential for patient management. This transition will also give rise to new challenges for the practising physician. We are facing the challenge of new data sources, which are increasing in volume and variety. Currently, all these

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

² Asist. Mateja Kokalj Kokot, dr. med., Zdravstveni dom Grosuplje, Pod gozdom cesta 1/14, 1290 Grosuplje; mateja@kokalj-kokot.si

data are stored in different locations and there is no consensus on whether one single specialty is going to take responsibility for managing patient data. Primary care practice would seem the logical solution to the problem. This would pose a challenge to health-care policy and infrastructure. The big data approach to medical care gives rise to new ethical challenges that we will have to address. Existing and future physicians will have to be educated in order to address all these issues for the benefit of their patients. Nevertheless, all physicians should still bear in mind that even with the vast development of precision medicine, the patient is still more than just a collection of data.

UVOD

Vsak človek je edinstven. Naše zdravje je določeno z našimi podedovanimi lastnostmi, z našim življenjskim slogom in okoljem. V praksi bi to moralo pomeniti, da je tudi pristop k oskrbi bolnika individualen; in da princip univerzalnega pristopa smernic ni primeren. Koncept personalizirane medicine ni nov in je prisoten od samega začetka medicine. Družinska medicina že od nekdaj zagovarja individualni pristop pri oskrbi bolnikov. Sistemska medicina ponuja velike koristi: še nikoli doslej ni bilo mogoče predvideti, kako se bo naše telo odzvalo na določena zdravila, ali ugotoviti, kdo od nas je ogrožen za razvoj določenih bolezni. Sedaj smo pred izzivom, kako prilagoditi zdravstvene sisteme, da bomo lahko izkoristili moč genomske tehnologije in znanosti za izboljšanje zdravja prebivalstva. Smo na poti k vključevanju personaliziranega pristopa v splošno zdravstvo na nacionalni ravni (1).

Trenutno smo priča hitrim spremembam v družbi in zdravstvenih sistemih, ki se jih države trudijo prilagoditi. Najpomembnejše spremembe so staranje populacije, razvoj medicinske znanosti ter družbene spremembe.

Staranje populacije s spremenjenimi vzorci obolevnosti in umrljivosti

Kronične bolezni so glavni vzrok obolevnosti, umrljivosti in invalidnosti praktično po vsem svetu. Najpomembnejši vzrok je

zmanjšanje akutnih bolezni zaradi izboljšanja življenjskih pogojev in ukrepov javnega zdravja, zaradi česar se je življenjska doba precej podaljšala. Kronične bolezni večinoma niso ozdravljive, le obvladljive. Glavni vzrok smrti so nenalezljive bolezni, na prvih štirih mestih so srčno-žilne bolezni, rak, sladkorna bolezen in kronične pljučne bolezni (2).

Razvoj medicinske znanosti

Razvoj stroke omogoča zdravnikom, da zdravijo bolnike po znanstveno utemeljenih smernicah, ki se stalno izboljšujejo. To pomeni, da je tudi oskrba bolnikov postala bolj kompleksna, treba je slediti vedno več parametrom. Zaradi stalnega spreminjanja je zdravniku težko slediti vsem novostim.

Družbene spremembe

Z demokratizacijo znanja so informacije prosto dostopne vsem in povsod, predvsem z uporabo interneta. Mnenja se prosto izmenjujejo – ne glede na strokovno utemeljitev – preko socialnih medijev. Bolniki so postali bolj neodvisni (3). Pogosto posežejo po samozdravljenju pred obiskom zdravnika in imajo mnenje o potrebni diagnostiki in zdravljenju, ko pridejo. Po drugi strani jih velika količina slabo preverjenih podatkov zmede in prestraši. Fraza »verjemite mi, jaz sem zdravnik« ne deluje več, v današnji obravnavi moramo upoštevati bolnikova mnenja, prepričanja in prioritete, ter skupaj poiskati zadovoljivo rešitev.

BOLNIK, ZDRAVSTVENI PODATKI IN NJIHOVA KOMPLEKSNOŠT

Bolj kot kadarkoli prej se danes medicina trudi prilagoditi zdravstvene storitve specifičnim potrebam posameznika in prebivalstva (napovedna, preventivna, participativna in dinamična medicina), hkrati pa se nenehno izboljšuje in uči iz podatkov. Podatki se zajemajo tako iz starih (papirnati in elektronski zdravstveni zapisi) kot tudi novih virov (pametni telefoni, senzorji, pametne naprave) (4).

Razvoj elektronske kartoteke

Tradicionalno je bila zdravstvena kartoteka bolnika zbirka zabeležk o bolnikovih obiskih, bolj ali manj le kot opomnik za zdravnika, kaj se je s tem bolnikom že dogajalo. Pred digitalno dobo so bili v kartoteki zabeleženi obiski ter osebna, družinska, socialna anamneza, zbirka kroničnih bolezni, izvidi obiskov kliničnih specialistov ter diagnostičnih preiskav. Podatki so bili slabo pregledni in težko dostopni. Nekje je bil določen podatek sicer napisan, vendar je bilo zelo zamudno najti njegovo lokacijo, včasih je obstajal celo samo v zdravnikovem spominu. S prihodom računalnika kot delom osnovne opreme je nastal elektronski zdravstveni karton. Ta sedaj vsebuje vse že omenjeno in še dodatne vprašalnike, točkovnike, opomnike, postal je osnova za obravnavanje storitev, preverjanje kakovosti, za raziskave in nadzor. Žal elektronski zdravstveni karton ni izpolnil vseh pričakovanj (5).

Novi viri podatkov

Vse večja kompleksnost vodenja bolnikov je povzročila, da je za klinično odločitev potrebnih vedno več podatkov (6). Ti podatki se zbirajo na različnih ravneh zdravstva in pogosto niso vidni ostalim specialistom. Zbirke ogromnih količin zdravstvenih podatkov se hitro povečujejo – vzrok za to so številni novi viri. Raznоразne naprave in aplikacije sedaj merijo človekove korake, porabljene kalorije, srčni utrip, vzorec spa-

nja. Ljudje jih veliko uporabljajo sami za spremljanje lastnega življenjskega sloga, a imajo tudi možnost uporabe v zdravstvene namene (npr. zaznava aritmij). Nastale so tudi aplikacije za sladkorno bolezen in hipertenzijo, katerih vsebino lahko bolnik posreduje svojemu zdravniku. V uporabi je npr. mikrofona za pametni telefon, ki ponoči beleži morebitno agonalno dihanje. Program umetne inteligence prepozna spremenjen vzorec dihanja in lahko kliče na pomoč (4). Enostavnejši primer je uporaba GPS-sledilca za dementne osebe, če zatajajo od doma. Praktična uporaba teh novih aplikacij je različna. V razvitih državah in v premožnejših okoljih zdravniki spremljajo bolnike preko pametnih telefonov za vodenje različnih stanj, od pooperativnega spremljanja in vodenja sladkorne bolezni do paliativne oskrbe. Raziskava v Veliki Britaniji je pokazala, da so tovrstni programi primerni predvsem za mlado, zdravo, delovno populacijo, staro 20–64 let, ki živi v premožnejših predelih (7).

Podatki o genskem zapisu predstavljajo specifičen vir informacij. Posebni so zato, ker se, za razliko od drugih informacij, ne spreminjajo in potrebujejo primerno analizo, preden so lahko uporabni. Prav tako so izjemno veliki – samo en zapis širokega sekvencioniranja lahko preseže en terabajt podatkov. Trenutno se podatki o genskem zapisu shranjujejo na različnih lokacijah in ni soglasja, kdo naj jih hrani in kdo naj ima do njih dostop.

IZZIVI ZA PRIHODNOST

Uvajanje velikih količin podatkov v medicino spremlja veliko izzivov. V javnosti obstajajo pomisleki glede zasebnosti, etike, upravljanja informacij in vstopa komercialne industrije v nekatere zdravstvene sisteme.

Lastništvo podatkov

Zakonsko gledano je bolnik lastnik podatkov, ki jih deli s komerkoli želi – kar lahko (ali ne) vključuje zdravnika. Povečana

samostojnost bolnikov lahko pomeni, da zdravniku ne bodo znane informacije, ki bi mu koristile pri obravnavi bolnika, hkrati pa ima zdravnik odgovornost varovati bolnikove podatke, ki so mu znani.

Zasebnost

Zaradi spremembe delovanja zdravstva ima sedaj več ljudi kot kadarkoli prej vpogled v bolnikove osebne podatke in varnost je velikokrat več kot pomanjkljiva. Praviloma so ljudje, ki delajo v zdravstvu, zavezani poklicni molčečnosti, a je sam vir podatkov slabo zaščiten (npr. geslo za dostop, nalepljeno na monitor, ali koda, napisana na profesionalne kartice). Dostop do velike količine zdravstvenih podatkov ima tudi ne-zdravstveno osebje, npr. na zavarovalnicah. Večji problem so aplikacije in komercialni testi, kjer se uporabniki zavežejo (velikokrat nevede ali pa se jim to ne zdi sporno), da svoje podatke podarjajo lastniku aplikacije v last, in jih ta uporablja za nadaljnje raziskave ali v druge namene.

Slučajne najdbe in pravica vedeti

Genetski testi nosijo s seboj resne etične dileme. Genetsko testiranje mladoletnih oseb je še posebej občutljivo področje. Običajno je takšno testiranje mladoletnih upravičeno le v primerih, ko sta od rezultatov testa odvisna preventivno in terapevtsko ukrepanje. Če test ni nujen (kot na primer pri boleznih, pri katerih težave nastopijo v odrasli dobi in pred nastopom ne obstaja nobeno učinkovito zdravljenje), se preloži na kasnejše obdobje, ko je oseba polnoletna in sposobna informirane samostojne odločitve glede testiranja. Včasih nam genetsko testiranje otrok pokaže informacije, ki jih nismo iskali in so lahko pomembne za svojce (npr. testiranje hčerke, odkrije se, da je BRCA-pozitivna, njena mama je bila do sedaj zdrava). Pri genetskem testiranju ostaja zelo pomembna pravica do nepoznavanja rezultata, kjer je vsakemu posamezniku dovoljeno, da se opredeli do vsakega testi-

ranja posebej. Nesporna je trditev, da bi skoraj vsakdo hotel (in morda celo moral) vedeti genetske informacije, ki bi lahko privedle do intervencije, ki bi preprečila ali ublažila resno obolenost ali umrljivost (8).

Zanesljivost in prosto dostopno testiranje

Zanesljivost informacij je pomembna. Bolniki (in zdravstveno osebje) se pogosto ne zavedajo, da testi niso 100 % zanesljivi. V zadnji letih se pojavljajo številni genetski testi, ki so oglaševani in prodajani preko interneta s strani podjetij, ki niso del zdravstvenega sistema. Številni genetski testi, ki se prodajajo neposredno potrošnikom, zdravstveni sistem jemlje kot neustrezne in neveljavne, saj njihova kakovost in uporabnost nista preverjeni in potrjeni. Večina testnih rezultatov v resnici ne zmore napovedati, ali se bo pri bolniku pojavila določena bolezen ter v kakšni meri se bo bolezen izrazila. Genetsko testiranje ima lahko zelo velik in resen vpliv na posameznika in družino, zato je zelo priporočljivo, da se opravi genetsko svetovanje, kjer je včasih vključena tudi psihološka podpora pred testiranjem in po njem. Za posameznike, pri katerih so rezultati kliničnega pomena, je treba uporabiti načela kvartarne preventive za preprečevanje prekomerne medikalizacije, zlasti kadar so rezultati negotovi ali ne temeljijo na dokazih. Upošteva se tudi možnost premajhne medikalizacije posameznikov, če njihovi genomski rezultati niso pravilno razlagani (9).

Upravljanje

Za primerno delo z veliko količino podatkov bo treba prilagoditi računalniško infrastrukturo v zdravstvu. Zagotavljanje te in primerne internetne povezave bo še dodatno poslabšalo oskrbo v odročnih in manj razvitih območjih ter tako povečalo razliko med bogatim in revnim prebivalstvom. Pomembno bi bilo, da se programi med seboj povežejo in uskladijo, da se poenosta-

vi izmenjava podatkov in njihova dostopnost (z doslednim upoštevanjem varnosti). Trenutno povezovanje predstavlja precejšen problem, saj se je vsak sistem razvijal ločeno in ni zadostnega interesa s strani odločevalcev, da bi se jih prisililo v povezovanje.

Izobraževanje

V bližnji prihodnosti bodo zdravniki potrebovali dodatne veščine in znanja, da bodo lahko odgovorili na nove potrebe prebivalstva. Učenje uporabe digitalne tehnologije bo treba vključiti v vse ravni učenja, kar lahko predstavlja problem, saj so velikokrat učenci bolj veščji rokovanja z moderno tehnologijo kot učitelji. Izobraziti se moramo o novih zbirkah podatkov in izpostaviti

etične dileme, ki se porajajo (10). Nekatere klinične specialnosti bodo morale pridobiti specifična znanja za analizo podatkov.

ZAKLJUČEK

Soočamo se z revolucijo v medicini, kjer bodo podatki izjemno pomembni. Glavna naloga za družinskega zdravnika bo med vsemi temi podatki najti smisel za korist pacienta. Eno izmed ključnih vprašanj bo odgovornost za bolnikove podatke. Kdo naj jih zbira, kdo dovoljuje dostop – komu in kdaj? Vedno pa se moramo zavedati, da bomo družinski zdravniki zdravili ljudi; in da jim bomo lahko pomagali, bo treba iti preko samega suhega zbiranja podatkov, sledenja protokolom in smernicam ter bolnika obravnavati kot celoto.

LITERATURA

1. NHS England: 100 000 genomes project [internet]. NHS England; [citirano 2020 Feb 5]. Dosegljivo na: <https://www.england.nhs.uk/genomics/100000-genomes-project/>.
2. World Health Organization, National Institute on Aging, National Institutes of Health. Global Health and Aging. NIH publication. 2011; 11-7737.
3. Calvillo J, Román I, Roa LM. How technology is empowering patients? A literature review. *Health Expect*. 2015; 18 (5): 643-52.
4. Car J, Sheikh A, Wicks P, et al. Beyond the hype of big data and artificial intelligence: Building foundations for knowledge and wisdom. *BMC Medicine*. 2019; 1-5.
5. Evans, RS. Electronic health records: Then, now, and in the future. *Yearb Med Inform*. 2016; 25 (Suppl 1): S48-S61.
6. Abernethy AP, Etheredge LM, Ganz PA, et al. Rapid-learning system for cancer care. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (27): 4268-74.
7. Roland M. General practice by smartphone. *BMJ*. 2019; 366: 4713.
8. Berkman BE, Hull SC. The "right not to know" in the genomic era: Time to break from tradition? *Am J Bioeth*. 2014; 14 (3): 28-31.
9. Molster CM, Bowman LF, Bilkey AG, et al. The evolution of public health genomics: Exploring its past, present, and future. *Front Public Health*. 2018; 6: 247.
10. Rubanovich CK, Cheung C, Mandel J, et al. Physician preparedness for big genomic data: A review of genomic medicine education initiatives in the United States. *Human molecular genetics*. 2018; 27 (R2): R250-8.

Mateja Bulc¹

Kvartarna preventiva

Quaternary Prevention

»Modern medicine is doing great harm. Doctors are failing in our duty to protect wellbeing. These are all unstoppable forces; protesting, it seems, is just howling in the wind. For me, medicine is about what we don't do, rather than what we do do. It's not about knowledge but experience, caring, and accepting uncertainty.«

Des Spence

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vrste preventive, dobrobit in škoda, *primum non nocere*

Po mednarodnem slovarju Svetovne organizacije družinskih/splošnih zdravnikov je kvartarna preventiva opredeljena kot ukrepi za prepoznavanje bolnika, ki mu grozi preveč medicine, da ga zaščitimo pred nepotrebni intervencijami in mu predlagamo le intervencije, ki so etično sprejemljive. Ta koncept je prvi predlagal Marc Jamouille, namenjen pa je bil večinoma bolnikom s težavami, a brez dokazljive bolezni. Članek je namenjen širjenju poznavanja pojma in koncepta kvartarne preventive, ki temelji na prepričanju, da mora biti ideja kvartarne preventive vselej v zavesti zdravnikov, ob vsakem ukrepu ali posegu, ki ga predlagajo posamezniku ali bolniku. Razprava o kvartarni preventivi je dandanes zagotovo na mestu, je ključnega pomena za sodobno medicino in se je razširila po vsem svetu. Človek lahko utrpi škodo zaradi medicinskih posegov vse od spočetja do smrti. Opredelitev kvartarne preventive iz leta 1986 ima omejitve, ker izključuje bolnike in medicinske posege v vseh vrstah preventivnih dejavnosti. V tem novem predlogu opredelitve je kvartarna preventiva opredeljena kot ukrepi za zaščito posameznika (osebe/bolnika) pred medicinskimi posegi, ki bi lahko povzročili večjo škodo kot korist.

ABSTRACT

KEY WORDS: types of prevention, benefit and harm, *primum non nocere*

According to The World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians' International Dictionary for General/Family Practice, quaternary prevention is defined as action taken to identify patients at risk of overmedicalization, to protect them from new medical invasion, and to suggest interventions, which are ethically acceptable. The concept of quaternary prevention was initially proposed by Marc Jamouille and the targets were mainly patients suffering from a condition without a proven disease. The article aims to broaden the understanding of quaternary prevention, based on the belief that the idea of quaternary prevention should

¹ Prim. doc. dr. Mateja Bulc, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; kdrmed@mf.uni-lj.si

always be in the minds of physicians, at every measure or intervention they propose to a patient. The debate on quaternary prevention is certainly well-known today, crucial to modern medicine, and has spread worldwide. A person can suffer damage caused by medical procedures from conception to death. Jamouille's definition on quaternary prevention has limitations because it excludes patients and medical interventions in all three types of preventive activities. In this new proposal, quaternary prevention is defined as an action taken to protect individuals (persons/patients) from medical interventions that are likely to cause more harm than good.

UVOD

Sodobna medicina je človeštvu prinesla ogromno prednosti. Stranski učinek teh uspehov pa je, žal, neutemeljeno prepričanje, da je več medicine nujno tudi boljše, ne glede na kontekst. Prav zato je vse več težav, povezanih s preveč medicine, čezmernim diagnosticiranjem (prediagnosticiranjem) in čezmernim zdravljenjem. Vse več je kontrolnih pregledov, preiskav in zdravljenj, zaskrbljenost zaradi lastnega zdravja je izjemno razširjena. Neutemeljeni zdravniški ukrepi vodijo v nepotrebno zapravljanje sredstev, v vse večjo neenakost v zdravstvu in, kar je še najslabše, v neposredno škodo za bolnike in zdrave državljane.

Da bi odvrnili to razraščanje prediagnosticiranja, je treba oceniti in posredovati nove dokaze o pravočasnih in ustreznih diagnostičnih postopkih, obenem z veščiniami sporazumevanja, ki so nujne za obveščanje bolnikov in njihovih družin o dejanskem pomenu njihove diagnoze (1).

Večina družinskih zdravnikov je bolniku prvi stik z zdravstvenim sistemom, dostopna in stalna zdravstvena pomoč pri najrazličnejših zdravstvenih težavah, ne glede na njihovo starost, spol in druge osebne lastnosti. Poleg tega se mnogi zdravniki družinske medicine ukvarjajo še z raziskovanjem, s poučevanjem in vse bolj tudi z administrativnimi obveznostmi. Lahko so del lokalnih, regionalnih, državnih in včasih tudi mednarodnih ekip. Torej lahko evropski družinski zdravniki močno vplivajo na razvoj zdravstvenega varstva, kar pa pomeni tudi strokov-

no odgovornost, da razvoju sledijo in ga kritično analizirajo ter ustrezno ukrepajo.

Članek je namenjen širjenju poznavanja pojma in koncepta kvartarne preventive, ki temelji na prepričanju, da mora biti ideja kvartarne preventive vselej v zavesti zdravnikov, ob vsakem ukrepu ali posegu, ki ga predlagajo bolniku.

VRSTE PREVENTIVE

Zadnjih 50 let smo poznali tri glavne kategorije preventive: primarno, sekundarno in terciarno. Te tri ločene kategorije je določila Svetovna organizacija družinskih/splošnih zdravnikov (angl. *The World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians*, WONCA) v Mednarodnem slovarju za splošno/družinsko medicino leta 2003. Opredelili so jih kot (2):

- primarna preventiva – ukrepi za izogibanje ali odpravljanje vzrokov bolezni pri posamezniku in/ali v populaciji, preden se razvije bolezen,
- sekundarna preventiva – ukrepi za odkrivanje zdravstvenih težav v zgodnji fazi pri posamezniku ali populaciji, da omogočimo hitro ozdravitev ali zmanjšamo/preprečimo širjenje bolezni (presejanje, določanje tveganja in zgodnja diagnoza še latentne bolezni),
- terciarna preventiva – ukrepi za zmanjšanje kroničnih učinkov bolezni na zdravje pri posamezniku ali v populaciji, preprečevanje funkcionalnih okvar, posledic in zapletov akutne ali kronične bolezni.

Primarna preventiva vključuje tudi nekatere ukrepe za krepitev zdravja in posebno zaščito (npr. imunizacija), terciarna preventiva pa vključuje tudi rehabilitacijo.

Ideja o preprečevanju bolezni in zgodnja diagnostika sta privlačni tako za bolnike kot za zdravnike. Vera v zgodnje odkrivanje je postala zelo priljubljena, nekatera področja zdravstvene in finančne politike so jo prevzela za svojo, promovirala in prispevala k priljubljenosti preventivne dejavnosti in tako povzročila tudi škodo – medikalizacijo vsakdanjega življenja.

Poudarjanje preventive je privedlo do vse večjega števila rednih zdravstvenih pregledov zdravih ljudi (angl. *preventive health checks*), ker tako bolniki kot nekateri zdravniki žal precenjujejo prednosti in podcenjujejo škodo preventivnih in kurativnih intervencij (2).

V preventivnem delu družinske medicine gre za posvet medicinskega strokovnjaka z zdravim posameznikom, za srečanje med zdravnikom in t. i. bolnikom brez bolezni, saj je oseba zdrava in se dobro počuti, za razliko od bolnika, ki se počuti slabo in zato sam poišče zdravniško pomoč, medtem ko na preventivne preglede zdravstveni delavci aktivno vabimo svoje zdrave opredeljene bolnike v ambulantno (etični problem).

Posebna kategorija so bolniki, ki se sicer počutijo slabo, ne da bi imeli bolezen, ker so bolj ogroženi za prediagnosticiranje, nepotrebno zdravljenje in nasploh preveč medicine. Za zmanjšanje teh tveganj v primeru, da ima bolnik bolezen brez bolezni, je uvedel Marc Jamouille leta 1986 novo kategorijo preventive, ki jo je imenoval kvartarna preventiva (3).

KONCEPT KVARTARNE PREVENTIVE

Marc Jamouille je v tem predlogu pomembno prispeval k akademski in znanstveni razpravi o vrstah in pomenu preventive v osnovnem zdravstvu, leta 1999 je bil ta koncept

integriran v Mednarodni slovar organizacije WONCA za splošno/družinsko medicino. Kvartarna preventiva je bila opredeljena kot ukrepi za prepoznavanje bolnika, ki mu grozi preveč medicine, zaščita pred pretiranimi posegi in zdravljenjem ter odločanje le za etično sprejemljive ukrepe (4).

Marc Jamouille je predstavil štiri kategorije preventive (slika 1) (3). Ta diagram kaže konceptualno razlikovanje med boleznijo in subjektivnim občutkom slabega zdravja in počutja, ki temelji na teoretičnem konstruktumu patofiziologije.

Opredelitev kvartarne preventive po Marcu Jamouille v Mednarodnem slovarju za splošno/družinsko medicino je: »Vse aktivnosti za ugotavljanje bolnikov, ki jih ogroža pretirano zdravljenje (angl. *overmedicalization*), da ga zaščitimo pred dodatnimi medicinskimi posegi in mu predlagamo le tiste, ki so etično sprejemljivi« (3).

Ta dva koncepta je mogoče uporabiti za štiri področja na podlagi kombinacije bolezni in »bolezni«. Značilen primer bi bil bolnik z biomedicinsko ali psihiatrično nepojasnjenimi simptomi. Kvartarna preventiva naj bi pomenila, da se mora zdravnik vzdržati morebitnih škodljivih invazivnih posegov pri takšnih bolnikih.

To pa je dandanes omejitev modela, kajti bolniki v preostalih treh kvadratih tudi tvegajo preveč medicine, preveč testov in preiskav, zdravljenja in prediagnosticiranja, torej prav vsi potrebujejo zaščito pred nepotrebni in etično vprašljivimi posegi medicine.

ŠKODA ZARADI MEDICINSKE INTERVENCIJE

Na področju primarne preventive imajo nekateri preventivni posegi pomembne zdravstvene koristi (npr. polioimunizacija), poznamo pa tudi nekaj posegov, ki so povzročili znatno škodo (kampanja cepljenja proti gripi med nedavno pandemijo gripe, ki je povzročila znatno škodo pri stotinah otrok, ki zdaj trpijo zaradi narkolepsije, ki jo povzroča cepivo) (5).

Primer sekundarne preventive, ki dokazano ne zmanjšuje niti zbolewnosti niti smrtnosti niti skupnega tveganja za bolezn srca in žilja in rake, pač pa le povečuje število novih diagnoz, odkrivanje incidentalomov, lažno pozitivnih rezultatov in posledično nepotrebnih zdravljenj, so preventivni pregledi, zlasti t. i. menedžerski pregledi, ki lahko bistveno poslabšajo kakovost življenja zdravih ljudi.

Primer škode v terciarni preventivi je uporaba antiaritmikov pri miokardnem infarktu, ki sicer zmanjšajo aritmijo, a povečajo smrtnost, prav tako tudi hormonsko pomonopavzalno nadomestno zdravljenje, ki je sicer zmanjšalo pojav bolezn srca in žilja, obenem pa krepko povečalo število primerov raka dojk, možganske kapi in trombemboličnih dogodkov. Tudi intenzivnejši nadzor gli-

kemije sicer zniža delež glikiranega hemoglobina, a ne zmanjša umrljivosti (1, 2, 7).

Številni dejavniki prispevajo k intenzivnejši izpostavljenosti prebivalstva medicini, kar ima lahko pozitivne, a tudi negativne posledice. Kampanje trgovanja z boleznimi (angl. *disease mongering*), razširjene opredelitve diagnoz in znižane meje praga med normalnim in patološkim so vse pogostejše mehanizmi, ki zdrave osebe spreminjajo v bolnike.

Trgovanje z boleznimi pogosto izvira iz ekonomskih vzgibov in lahko ustvari negotovost pri zdravih ljudeh, povzročijo iskanje medicinske pomoči po nepotrebem, čemur sledi prekomerno preiskovanje, pretirano zdravljenje in prediagnosticiranje.

Nižanje praga, preverjeno pri zelo razširjenih patologijah (npr. sladkorna bolezen,

		Zdravnik	
		odsotna	naravni razvoj bolezn → prisotna
Bolnik	dobro počutje	<p>I</p> <p>Primarna preventiva</p> <p>Dejavnosti za odstranjevanje ali zmanjšanje vzrokov zdravstvenih problemov pri posamezniku ali v populaciji, preden se problem pojavi. Promocija zdravja in zaščita (npr. cepljenja).</p>	<p>II</p> <p>Sekundarna preventiva</p> <p>Dejavnosti za zgodnje odkrivanje zdravstvenih težav pri posamezniku ali v populaciji, zdravljenje, preprečevanje širjenja bolezn, preprečevanje posledic (npr. presejanja, naključno iskanje bolezn, zgodnja diagnostika).</p>
	bolezen	<p>IV</p> <p>Kvartarna preventiva</p> <p>Identificirati bolnike, ki jih ogroža pretirano zdravljenje, nepotrebni posegi, preiskave, priporočati le dokazano učinkovite intervencije.</p>	<p>III</p> <p>Terciarna preventiva</p> <p>Zmanjševanje kroničnih vplivov zdravstvenega problema posameznika ali populacije, funkcionalnih posledic akutnega ali kroničnega zdravstvenega problema, rehabilitacija.</p>

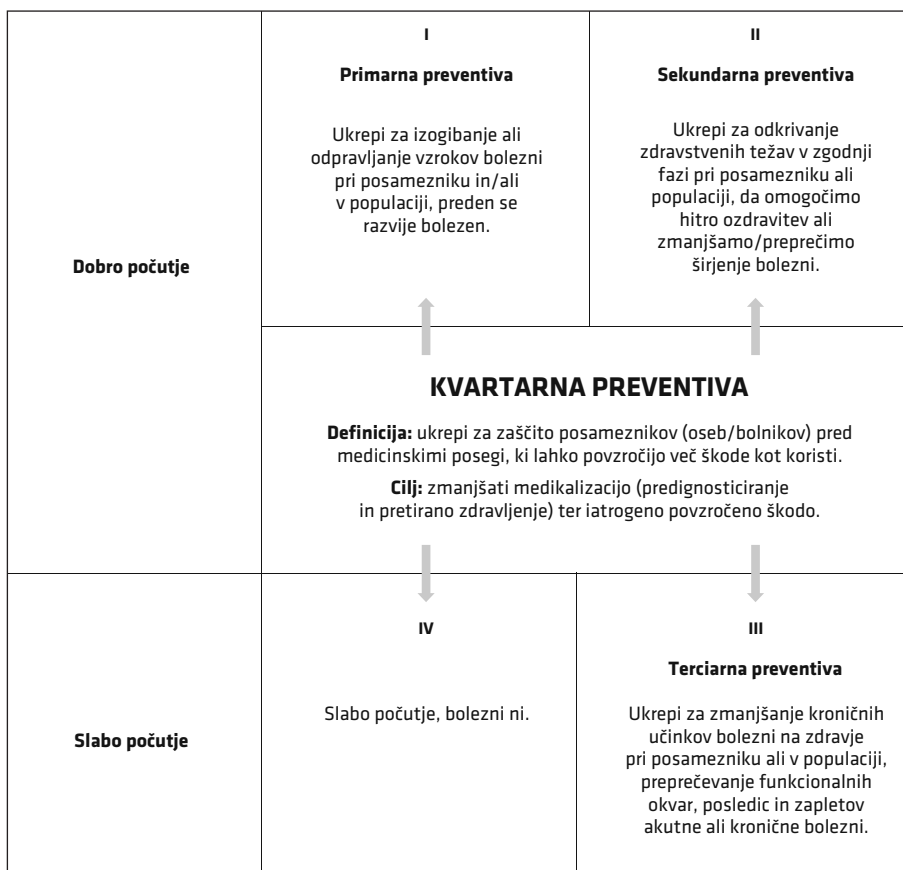
Slika 1. Vrste preventive po Marcu Jamoullu do leta 2018 (5).

arterijska hipertenzija, motnje v presnovi maščob), nenadoma preoblikuje tisoče večeraj še zdravih posameznikov v bolnike, kar povzroča multimorbidnost in polifarmacijo, prekomerno zdravljenje, večje tveganje stranskih učinkov in škodo zaradi nepotrebnega zdravljenja (6). Vse to so razlogi za trditev, da je kvartarna preventiva dandanes bolj potrebna kot kadarkoli prej (1).

NOVA OPREDELITEV KVARTARNE PREVENTIVE

John Brodersen je kvartarno preventivo opredelil kot vse aktivnosti za zaščito posameznika (oseb/bolnikov) pred medicinskimi intervencijami, ki lahko povzročajo več škode kot koristi (2, 7).

Nova opredelitev mora jasno opredeliti, da so vsi trije kvadrati (vse tri vrste preventive) obenem tudi področje kvartarne preventive. Kolegi Carlos Martins, Maciek Godycki-Cwirko, Bruno Heleno in John Brodersen, vsi člani Evropske mreže za preventivo in promocijo zdravja v družinski medicini (angl. *European Network for Prevention and Health Promotion in Family Medicine and General Practice*, EUROPREV), delovne skupine evropskega dela organizacije WONCA, so predlagali novo definicijo, ki opredeljuje kvartarno preventivo kot ukrep za zaščito posameznikov (oseb/bolnikov) pred medicinskimi posegi, ki lahko povzročajo več škode kot koristi (slika 2) (2, 5, 7). V tem novem modelu se kvartarna



Slika 2. Predlog nove definicije kvartarne preventive (2).

preventiva razširi, premakne v središče diagrama. To ne pomeni, da je prejšnji Jamoullov kvadrat prazen, tam ostanejo bolniki, ki se počutijo bolni, medicina pa ne potrди bolezn, medicinsko nepojasnjena stanja, funkcionalne motnje ipd.

Ta model in definicija spreminjata kvartarno preventivo v zavest, ki mora biti v zdravnikovi glavi in srcu prisotna vselej, ko predlaga bolniku preiskavo, poseg, zdravljenje ali kontrolo.

ZAKLJUČEK

Dandanes je iatrogena škoda možna od spočetja, v otroštvu ter v celotnem zdravem življenju, kot na primer pri samoomejeni bo-

lezni (angl. *self-limited disease*), pri kroničnih boleznih ali v terminalni fazi bolezn. Koncept kvartarne preventive zahteva, da to zdravstveno stanje prepoznajo tako strokovnjaki kot bolniki. To presega zgolj preprečevanje prediagnosticiranja ali prekomernega zdravljenja, vključuje preprečevanje vseh vrst škode, kakor koli povezanih z medicinsko intervencijo.

Kvartarna preventiva vpliva na vse tri stopnje preventivne dejavnosti, obenem pa je soglasje med različnimi avtorji o tesni povezanosti med pojmom kvartarna preventiva in načelom nezlonamernosti, v medicinski etiki, znanem kot *primum non nocere*.

LITERATURA

1. Bulc M, Rochfort A, Sigurdsson JA, et al. Position paper on overdiagnosis and action to be taken. Ljubljana: WONKA Europe; 2018.
2. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, et al. Quaternary prevention: Reviewing the concept. *Eur J Gen Pract*. 2018; 24 (1): 106–11.
3. Jamouille M. Information et informatisation en medecine generale. In: Berleur J, Lobet-Maris CI, Poswick RF, eds. *Les informa-G-iciens*. Namur: Presses Universitaires de Namur; 1986. p. 193–209.
4. Bentzen N. *Wonca dictionary of general/family practice*. Copenhagen: Manedsskrift for Praktisk Laegergerning; 2003.
5. Bulc M. Načela preventive. In: Švab I, Rotar-Pavlič D, eds. *Družinska medicina: učbenik*. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2012. p. 237–45.
6. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*. 2013; 31 (8): 1246–54.
7. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, et al. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *Editorial. BMJ Evid Based Med*. 2018; 23 (1): 1–3.

Janez Rifel¹

Genetsko tveganje – novo orodje v primarni preventivi

Genetic Risk – A New Tool of Primary Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska anamneza, spletna aplikacija, genetsko tveganje

Družinska anamneza je pomemben del anamneze med preventivno obravnavo v ambulantah družinske medicine. Trenutno obsega poizvedovanje o eni ali dveh zaporednih družinskih generacijah, predvsem o boleznih srca in žilja, arterijski hipertenziji in sladkorni bolezni, ne pa tudi o drugih boleznih z verjetno genetsko etiologijo. V Sloveniji za zdaj ne razpolagamo z aplikacijo, s katero bi na podlagi algoritma določili stopnje tveganja za razvoj določenih kroničnih bolezni. Raziskovalci zato razvijajo spletno orodje za določanje ravni tveganja za določene monogenske in poligenske bolezni. V presečno raziskavo bo s pomočjo namenskega vzorčenja prostovoljno vključenih 40 ambulant družinske medicine, ki bodo zbirale podatke med 1.200 zdravimi udeleženci preventivnih pregledov. Zbirali bodo demografske podatke, družinsko anamnezo o treh zaporednih družinskih generacijah, anamnezo pridobljenih in prirojenih dejavnikov tveganja za izbrane bolezni in druge pomembne klinične dejavnike. S pomočjo javnozdravstvenega orodja, ki bo omogočalo oceno družinske obremenjenosti, bodo učinkoviteje identificirali ljudi s povečanim tveganjem za pojav izbranih monogenških in poligenških bolezni, kar bo pomembno zmanjšalo javnozdravstveno obremenitev.

ABSTRACT

KEY WORDS: family history, web application, genetic risk

Family history is an important part of the patients' medical history during preventive management at model family medicine practices. It currently includes a one- or two-generational inquiry, predominately regarding cardiovascular diseases, arterial hypertension, and diabetes, but not other diseases with a probable genetic aetiology. Except for family history, no application-based algorithm to determine the risk level for specific chronic diseases is available in Slovenia. A web application-based algorithm aimed at determining the risk level for selected monogenic and polygenic diseases will be developed. The data will be collected in approximately 40 model family medicine practices with the sample including approximately 1,200 healthy preventive examination attendees. Demographic data, three-generational family history, medical history of acquired and congenital risk factors for selected diseases, and other important clinical factors will be documented. A public health tool, which will enable family predisposition assessment, will contribute to the effective identification of people at increased risk of selected monogenic and polygenic diseases, thus reducing a significant public health burden.

¹ Doc. dr. Janez Rifel, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Splošna ambulanta Komenda, Zdravstveni zavod Revita, Glavarjeva cesta 61a, 1218 Komenda; janez.rifel@mf.uni-lj.si

UVOD

V družinski medicini ima družinska anamneza že stoletja zelo pomembno vlogo. S pomočjo družinske anamneze dobi zdravnik ključne podatke o ozadju in kontekstu bolnikovih težav ter podatke o genetski nagnjenosti za razvoj bolezni. Družinska anamneza zdravniku omogoča celovito obravnavo bolnika z upoštevanjem najrazličnejših genetskih, okoljskih in kulturnih dejavnikov in dejavnike bolnikovega življenjskega sloga (1).

Družinska anamneza je del anamneze v okviru preventivne obravnave bolnikov v referenčnih ambulantah družinske medicine in trenutno vključuje poizvedovanje o eni ali dveh zaporednih družinskih generacijah, predvsem o boleznih srca in žilja, arterijski hipertenziji in sladkorni bolezni, ne pa tudi genetske obravnave in/ali družinske anamneze ostalih bolezni, ki imajo verjetno genetsko etiologijo. V preteklosti smo zdravniki jemali družinsko anamnezo pri simptomatskih bolnikih, da bi našli genetsko nagnjenost za razvoj določene bolezni, sodobni pristop pa zagovarja oceno genetskega tveganja pri zdravih ljudeh.

Pozitivna družinska anamneza je bistvena pri določanju tveganja za pojav monogenetskih bolezni. Redke monogenske bolezni predstavljajo pomembno breme in zvišujejo tveganje za pojav kroničnih nenalezljivih bolezni, in sicer bolezni srca in žilja, sladkorne bolezni in raka pri mlajših ljudeh (1). Duševne bolezni v družini, predvsem depresija, so dejavnik tveganja za pojav depresije še dve generaciji kasneje (2). Povišano tveganje za Alzheimerjevo demenco traja vsaj tri generacije (3). Družinska anamneza ishemične bolezni srca, ki se je pojavila v zgodnejših letih, zviša umrljivost neodvisno od drugih dejavnikov tveganja (4).

Družinska anamneza je zelo pomembna pri odkrivanju redkih bolezni. Ocenjujejo, da 5,3 % novorojenčkov zbolijo zaradi genetske bolezni do dopolnjenega 25. leta starosti (5).

Ameriški center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) svetuje določanje genetskega tveganja za pet bolezni:

- ishemično bolezen srca,
- sladkorno bolezen,
- raka debelega črevesa in danke,
- raka dojke in
- raka jajčnikov.

Poleg ocene tveganja je treba izdelati osebni načrt, namenjen preprečevanju razvoja bolezni. Za določitev genetskega tveganja je pomembno število bolnikov z boleznijo v družini, njihova starost ob začetku bolezni in v nekaterih primerih prenos po očetovi ali materini strani. Zgodnje odkritje bolezni lahko vpliva na njen potek, zlasti če bolezen diagnosticiramo že v asimptomatskem obdobju. Ocena povečanega tveganja za pojav določene bolezni omogoči zdravstvenim delavcem izvrševanje posebnih ukrepov v populaciji z višjim tveganjem, kar vključuje natančnejše, zgodnejše in/ali pogostejše presejanje.

RAZISKOVALNI PROJEKT

Trenutno v Sloveniji ne obstaja aplikacija, s katero bi lahko na podlagi algoritma določali stopnje tveganja za razvoj izbranih bolezni in bi zdravniku omogočala kakovostnejše delo.

Od sredine leta 2018 do sredine leta 2021 poteka v Sloveniji projekt Razvoj algoritma za določanje genetskega tveganja na primarni ravni zdravstvenega varstva: novo orodje primarne preventive, pod vodstvom izr. prof. dr. Zalike Klemenc Ketiš, dr. med. Pri projektu sodelujejo Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani in v Mariboru, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zdravstveni dom Ljubljana in Zavod za razvoj družinske medicine. Projekt financira Agencija za raziskovanje Republike Slovenije pod številko L7-9414. Raziskovalci razvijajo algoritem za določanje stopnje tveganja za razvoj izbranih monogenetskih in po-

ligenskih bolezni, hkrati pa bodo ocenili obremenitev slovenske populacije s tveganjem za razvoj genetsko pogojenih bolezni in izdelali klinične poti ukrepanja ob določeni stopnji tveganja. Rezultate bodo potrdili s klinično-genetskim pristopom na osnovi družinskih rodovnikov in metode sekvenciranja nove generacije. Podatke bodo zbrali v 40 ambulantah družinske medicine. V vzorec bo vključenih 1.200 zdravih posameznikov, ki se bodo udeležili preventivnih pregledov. V raziskavi bodo zajeli demografske podatke, družinsko anamnezo za izbrane bolezni pri treh zaporednih družinskih generacijah, anamnezo pridobljenih in prirojenih dejavnikov tveganja za

izbrane bolezni in pomembne klinične dejavnike. Genetiki bodo razvili algoritem za oceno genetske nagnjenosti in orodje potrdili na realnih podatkih.

ZAKLJUČEK

V prihodnjih mesecih lahko pričakujemo novo javnozdravstveno orodje, s katerim bomo lahko ocenili družinsko obremenjenost za izbrane monogeneske in poligeneske bolezni. S tem bo raziskava prispevala k prepoznavanju oseb z zvišanim tveganjem za izbrane bolezni in tako k učinkovitemu preprečevanju bolezni, ki predstavljajo pomembno javnozdravstveno breme.

LITERATURA

1. Selič P, Klemenc Ketiš Z, Zelko E, et al. Development of an algorithm for determining of genetic risk at the primary healthcare level – a new tool for primary prevention: A study protocol. *Zdr Varst.* 2020; 59 (1): 27–32.
2. Weissman MM, Berry OO, Warner V, et al. A 30-year study of 3 generations at high risk and low risk for depression. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73 (9): 970–7.
3. Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K, et al. Relative risk for Alzheimer's disease based on complete family history. *Neurology.* 2019; 92 (15): e1745–53.
4. Tamosiunas A, Radisauskas R, Klumbiene J, et al. The prognostic value of family history for the estimation of cardiovascular mortality risk in men: Results from a long-term cohort study in Lithuania. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143839.
5. Verma IC, Puri RD. Global burden of genetic disease and the role of genetic screening. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20 (5): 354–63.

Mihela Krepek¹, Marija Petek - Šter²

Telemedicina v družinski medicini

Telemedicine in Family Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: telemedicina, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, ambulanta družinske medicine, pilotni projekt

Razvoj sodobnih informacijsko-komunikacijskih tehnologij je omogočil, da se diagnostika, zdravljenje in spremljanje bolnikov lahko izvajajo tudi na daljavo s pomočjo t. i. telemedicinske obravnave. Metoda se je že dobro uveljavila v nekaterih razvitih državah, nekaj pozitivnih izkušenj s telemedicinsko obravnavo pa smo si pridobili tudi v Sloveniji. S staranjem prebivalstva se povečuje število oseb s kroničnimi boleznimi, še posebej sta pogosti arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Večina bolnikov se zdravi na primarni ravni zdravstvenega varstva, kjer zanje skrbijo zdravniki družinske medicine. Prihajajo generacije aktivnih kroničnih bolnikov, ki so večji uporabe informacijsko-komunikacijskih tehnologij in ki pričakujejo, da jim bomo kot eno izmed možnosti obravnave kroničnih bolezni ponudili tudi možnost telemedicinske obravnave. V prispevku bomo prikazali pilotni projekt vodenja bolnikov z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo, ki je potekal v zdravstvenem domu Trebnje.

ABSTRACT

KEY WORDS: telemedicine, hypertension, diabetes, family medicine, pilot study

The development of information and communication technologies enabled the exchange of information for long-distance diagnosis and the treatment of patients with the help of telemedicine services. This method has been routinely offered in developed countries; in Slovenia we've also gained some positive experience with telemedicine services. The number of patients with chronic diseases is increasing due to population ageing. Hypertension and diabetes are both very common; family medicine practitioners are treating the majority of these patients. The number of active chronic patients is increasing and will increase furthermore in the future. Those patients are versed in the use of information and communication technologies and are therefore expecting telemedicine services to be one of the options for managing chronic diseases. This article will present a pilot project on the clinical management of patients with hypertension and diabetes that took place at the Health Centre Trebnje.

¹ Mihela Krepek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mihelakrepek@gmail.com

² 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

UVOD

Naraščajoč trend staranja prebivalstva in neugoden življenjski slog vodita v vedno večjo prevalenco arterijske hipertenzije (AH) in sladkorne bolezni (SB). V Sloveniji ima tako že skoraj 50 % odraslih AH in skoraj 10 % SB. Obe bolezni dolgo ostaneta brez izraženih simptomov, tako da velik delež bolnikov precej časa ostaja neodkrit, med zdravljenimi pa še vedno obstaja velik problem neupoštevanja zdravnikovih navodil in nerednega jemanja zdravil. To vodi v neurejene vrednosti krvnega tlaka oz. krvnega sladkorja, kar pa je povezano z večjim tveganjem za zaplete. Dokazano je namreč, da obe bolezni brez zdravljenja povečata tveganje za srčno-žilne bolezni (1, 2). Vedno večja prevalenca AH in SB skupaj s porastom drugih kroničnih bolezni pomeni vedno večjo obremenitev delovnih skupin na primarni ravni in ogroža njihovo vzdržnost. Zato je potreben razvoj novejših strategij, ki jih bodo razbremenile. Ob hkratnem napredku informacijsko-komunikacijskih tehnologij in vedno večji uporabi teh med prebivalstvom se kot ena izmed možnosti ponuja telemedicinska obravnava (TMO).

KAJ JE TELEMEDICINA?

Izraz telemedicina v dobesednem prevodu pomeni zdravljenje na daljavo in izvira iz 70. let prejšnjega stoletja. Opredelitev Svetovne zdravstvene organizacije zanjo se glasi: uporaba informacijsko-komunikacijskih tehnologij za izmenjavo informacij, pomembnih za diagnozo, zdravljenje ter preprečevanje bolezni in poškodb, ter za izmenjavo informacij v raziskovalne namene in za kontinuirano izobraževanje zdravstvenih delavcev. Njen glavni namen je izboljšanje zdravja posameznikov in celotnih skupnosti (3).

PREDNOSTI IN OMEJITVE TELEMEDICINSKE OBRAVNAVE

Med prednosti TMO štejemo (4, 5):

- izboljšanje dostopnosti do storitev, do katerih sicer ne bi imeli dostopa zaradi prostorskih, časovnih ali drugih ovir,

- večja udobnost za bolnike, saj prejmejo oskrbo v udobju svojega doma in so tako bolj zadovoljni,
- boljši vpogled zdravnika v bolnikovo stanje,
- izboljšanje znanja bolnika o njegovi bolezni in njegova aktivna vključenost, kar vodi v boljše odločitve glede življenjskega sloga in v večje upoštevanje navodil zdravljenja,
- bolj realno (večinoma nižje) izmerjene vrednosti krvnega tlaka, kar omogoča tudi diagnozi sindroma bele halje in prikrite hipertenzije ter natančnejše določanje srčno-žilnega tveganja,
- vedno večja dostopnost informacijsko-komunikacijske tehnologije, kar pomeni dostopnejšo podporo in več orodij za promocijo zdravja,
- večja stroškovna učinkovitost na dolgi rok (dokazi za to so sicer za zdaj skromni) in
- manjša obremenitev zdravnika, saj del dela prevzamejo diplomirane medicinske sestre (DMS), sprostijo pa se tudi urnik in zdravnik lahko sprejme več bolnikov.

Omejitve TMO predstavljajo (4):

- povečana obremenitev DMS in potreba po novem kadru, ki ga je treba izobraziti,
- velik začetni finančni vložek in za zdaj še pomanjkljivi dokazi o stroškovni učinkovitosti – zavarovalnice ne kažejo velikega interesa,
- za zdaj še pomanjkljiv nadzor, predpisi in smernice na področju TMO,
- slabo znanje bolnikov o uporabi informacijsko-komunikacijske tehnologije in
- predajanje občutljivih podatkov, katerih varnost mora biti vedno zagotovljena.

TELEMEDICINA V SLOVENIJI

Leta 2008 se je v Sloveniji začela sistemska izvedba projekta eZdravje, ki ga je sprva financirala Evropska unija, leta 2015 pa je prešel pod okrilje Nacionalnega inštituta za javno zdravje in ga financira Ministrstvo za zdravje (6). Danes pod njegovim

okriljem deluje 17 aplikacij, ki so vse uspešno prestale pilotne faze. Omeniti velja projekte TeleKap, Teleradiologija in pa projekt Oddelka za napredovalo srčno popuščanje Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana Pametni sistem integriranega zdravstva in oskrbe, v sklopu katerega je potekal tudi pilotni projekt zdravstvenega doma Trebnje (7). Omeniti velja še projekt Ambulante za srčno popuščanje Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Tam so leta 2014, kot del evropskega projekta UNITED4HEALTH, k standardni obravnavi bolnikov dodali tudi TMO. Pokazali so, da TMO kot dodatek h klasični obravnavi omogoči bolnikom aktivnejšo vlogo pri obravnavi njihove boleznin in ima tako pozitivne klinične učinke. S TMO je mogoče drastično vplivati na pogostost in dolžino bolnišničnih zdravljenj pri bolnikih s srčnim popuščanjem (8).

TELEMEDICINA V VODENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN SLADKORNE BOLEZNI – PRIKAZ PILOTNEGA PROJEKTA

V pilotnem projektu Zdravstvenega doma Trebnje smo želeli preveriti, ali je TMO na primarni ravni v slovenskem okolju izvedljiva. Ugotoviti smo želeli tudi, kako TMO sprejemajo bolniki in zdravstveno osebje, kakšne so obremenitve zdravstvenega osebja ter kako TMO-vodenje vpliva na vodenje in izide bolnikove obravnave. Z vključevanjem bolnikov so začeli decembra 2018, projekt pa se je zaključil decembra 2019. Vključeni so bili 104 bolniki, 54 bolnikov z diagnozo AH, 17 z diagnozo SB in 33 z diagnozo AH in SB.

Potek obravnave Vključevanje bolnikov

V raziskavo so bili vabljeni bolniki, ki se vodijo izključno ambulantno, pri izbranem zdravniku specialistu družinske medicine in imajo novoodkrita AH in/ali SB tipa 2, znano AH in/ali SB tipa 2 ob uvedbi farmakološkega zdravljenja ali imajo neurejeno

AH in/ali SB tipa 2. Pogoj za vključitev je bil, da so znali upravljati z merilci in elektronskimi pripomočki. Kot enega od neformalnih kriterijev za vključitev smo tako izbrali uporabo pametnega telefona. Izključeni so bili vsi, za katere je zdravnik menil, da niso zmožni sodelovanja oz. jim sodelovanje ne bi prineslo koristi.

Izobraževanje in uvajanje bolnikov

Po vključitvi bolnikov v projekt smo jim določili parametre spremljanja in njihove normalne vrednosti ter jih povabili na individualno izobraževanje. Na izobraževanju smo jih seznanili s projektom, merilci in pametnimi napravami.

Režim izvajanja meritev

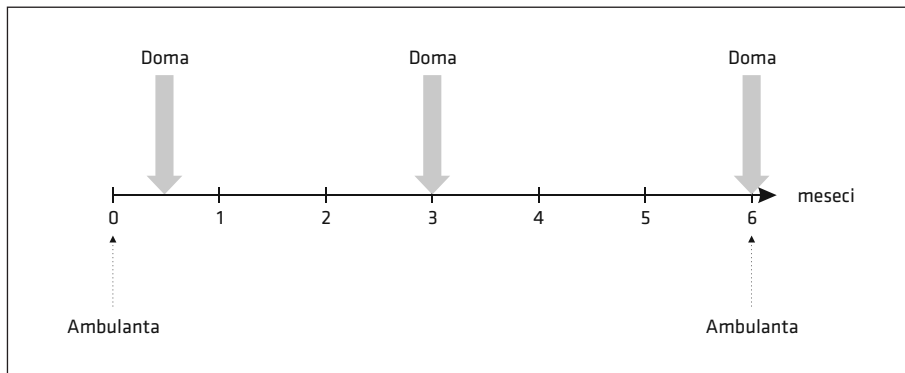
Bolniki so krvni tlak in sladkor v krvi merili po vnaprej določeni shemi šest mesecev (slika 1, slika 2). V primeru neurejenosti spremljanega parametra so dobili navodila za dodatne meritve.

Analiza meritev in ukrepanje

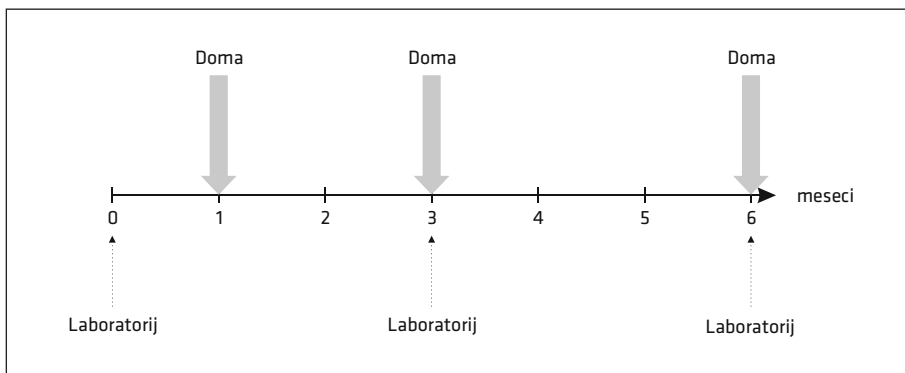
Rezultati meritev so se preko varne internetne povezave na pametni napravi, ki je bila povezana z merilniki, poslali na strežnik, do katerega je nato preko programa na računalniku dostopala DMS. Sporočanje rezultatov je bilo izbrano semaforško: pri normalnih vrednostih (obarvane zeleno) ukrep ni bil potreben, pri mejno povišanih vrednostih (oranžen alarm) je ukrepala DMS (nefarmakološko svetovanje), pri ponavljajoče povišanih vrednostih (rdeč alarm) pa je ukrepal zdravnik. Ciljne vrednosti je zdravnik v sodelovanju z DMS določil individualno, tako je bila zagotovljena individualizacija oskrbe. Tudi bolniki so takoj dobili povratno informacijo o tem, kaj njihovi rezultati pomenijo.

Preliminarni rezultati pilotnega projekta

Prvi vtisi bolnikov in zdravstvenih timov, vključenih v projekt, so bili večinoma



Slika 1. Shema opravljanja meritev krvnega tlaka.



Slika 2. Shema opravljanja meritev krvnega sladkorja.

pozitivni, kljub temu pa smo naleteli na nekaj omejitev. Bolnike so k sodelovanju vabili njihovi osebni zdravniki, ki jih dobro poznajo, kar se je izkazalo za zelo pomembno za sodelovanje bolnikov. Mnogim bolnikom je namreč uporaba pametnih naprav in aktivna vključenost v spremljanje njihovega zdravstvenega stanja predstavljala izziv in dodatno motivacijo v skrbi za lastno zdravje. Nekaterim pa je to predstavljalo samo dodaten stres in skrb. Starejših bolnikov zaradi slabe informacijske pismenosti večinoma nismo vključevali v projekt. Izkazalo se je tudi, da so doma izvedene meritve krvnega tlaka velikokrat nižje kot ob ambulantnih pregledih. Dobili smo zanesljivo izmerjene vrednosti krvnega tlaka, ki so nam omogočile ustrezno prilagoditev od-

merkov zdravljenj za zniževanje krvnega tlaka. Tako smo se izognili škodljivim učinkom preveč agresivnega ali nezadostnega zdravljenja. Zaradi velike količine podatkov, ki jih je bilo treba pregledati in ovrednotiti, se je povečal obseg dela zdravstvenega tima, predvsem DMS. V primeru, da bi se TMO širše uveljavila na primarni ravni, bi bilo potrebno zaposlovanje dodatnih DMS (9, 10).

ZAKLJUČEK

V pilotnem projektu TMO-vodenja bolnika z AH oz. SB smo prepoznali več prednosti kot omejitev, še posebej, kadar so v njo vključeni motivirani bolniki. Dobro izobražene in usposobljene ter motivirane DMS in timski pristop k bolniku s kroničnimi boleznimi pa so za uvajanje telemedicinskega

vodenja v ambulantah družinske medicine nujen pogoj. Prihodnost je jasna – prihajajo nove generacije aktivnih kroničnih bol-

nikov, ki so večči uporabe sodobnih tehnologij in ki pričakujejo, da jim bomo ponudili tudi možnost obravnave na daljavo.

LITERATURA

17. maj: Svetovni dan hipertenzije [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS; c2014 [citirano 2020 Jan 4]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/17-maj-svetovni-dan-hipertenzije-2017>
- Nacionalni program za obvladovanje sladkorne bolezni: Strategija razvoja 2010–2020 [internet]. Ministrstvo za zdravje RS; 2010 [citirano 2020 Jan 4]. Dosegljivo na: <https://diabetes-zveza.si/wp-content/uploads/files/Nacionalni%20program%20za%20diabetes%202010.pdf>
- Telemedicine: opportunities and developments in Member States [internet]. World Health Organisation; 2010 [citirano 2020 Jan 4]. Dosegljivo na: https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
- Mileski M, Kruse CS, Catalani J, et al. Adopting telemedicine for the self-management of hypertension: systematic review. *JMIR Med Inform.* 2017; 5 (4): e41.
- Bobrie G, Postel-Vinay N, Delonca J, et al. Self-measurement and self-titration in hypertension: a pilot telemedicine study. *Am J Hypertens.* 2007; 20 (12): 1314–20.
- eZdravje [internet]. Republika Slovenija GOV.SI; c2020 [citirano 2020 Jan 4]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/si/pogoste_vsebine_za_javnost/projekt_e_zdravje/
- eZdravje [internet]. Ministrstvo za zdravje RS; [citirano 2019 Maj 19]. Dosegljivo na: <http://www.ezdrav.si/>
- Potočnik M. Proces vodenja bolnika s srčnim popuščanjem ob uporabi telemedicine v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec [magistrsko delo]. Univerza v Mariboru, Fakulteta za zdravstvene vede, Maribor; 2018.
- Petek Šter M. Vodenje bolnika z arterijsko hipertenzijo v ambulanti družinske medicine s pomočjo telemedicine – predstavitev naših izkušenj. In: XXVIII. strokovni sestanek Zdrženja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana: Zdrženje za arterijsko hipertenzijo; 2019. p. 151–3.
- Klinar T, Petek Šter M. Telemedicinska obravnava pacientov s kronično boleznijo [seminarska naloga]. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana; 2019.

“IMAM TEŽKO ASTMO IN ŽIVLJENJE SE JE VRNILO”

Jenna, 26 let, zdravilo Nucala ima predpisano od junija 2016



MOČ
ZDAJ NA VOLJO
IZBIRE

Nucala: edino zdravilo iz skupine anti- IL-5 z dokazanym učinkovitim in dolgotrajnim zmanjšanjem poslabšanj do 4,8 let¹

DOMA^{2*}



Za vaše bolnike s težko eozinofilno astmo izberite zdravilo Nucala²

Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več.^{2*} Priporočeni odmerek zdravila Nucala za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več, je 100 mg s.c. enkrat na 4 tedne v napolnjenem injeksijskem peresniku, napolnjeni injeksijski brizgi ali liofiliziranim prašku. Odobreni odmerek zdravila Nucala za otroke, stare od 6 do 11 let, je 40 mg s.c., ne glede na telesno maso in je na voljo kot liofiliziran prašek.²

IL = interlevkin, s.c. = subkutano

Zdravilo Nucala bolniki na splošno dobro prenašajo. V kliničnih raziskavah je bila pojavnost neželenih učinkov z zdravilom Nucala podobna kot pri placebo; izjema so bile reakcije na mestu injiciranja (8 % Nucala, 3 % placebo), ki so se pojavile predvsem po prvih 3 injicijah²

ŽIVLJENJE BREZ NAPADOV ASTME

NUCALA
mepolizumab

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Nucala*100 mg prašek za raztopino za injiciranje.
Nucala*100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku.

Nucala*100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi. Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba. Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbitat 80. En 1 ml napolnjen injeksijski peresnik vsebuje 100 mg mepolizumaba. Ena 1 ml napolnjena injeksijska brizga vsebuje 100 mg mepolizumaba. Pomožne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citronska kislina, monohidrat, polisorbitat 80, dinatrijev edetat dihidrat, voda za injiciranje. Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno s tehnologijo rekombinantnega DNA v celicah jajčnika kitajskega hvčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Nucala mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težke trdovratne eozinofilne astme. **Čladišča, mladostniki, stari 12 let ali več:** Priporočeni odmerek mepolizumaba je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. **Otroci, stari od 6 do 11 let:** Priporočeni odmerek mepolizumaba je 40 mg subkutano enkrat na 4 tedne. Zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi nista indicirani za uporabo v tej populaciji. Za uporabo v tej populaciji je primerna oblika praška za

raztopino za injiciranje. Zdravilo Nucala je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Potrebno po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izražati bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad poslabšanji. Zdravilo Nucala se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Zdravilo Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje mora dati zdravstveni delavec in se lahko injicira v nadišket, stegno ali trebuh. Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati, rekonstituirano raztopino pa je treba uporabiti takoj (glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 v celotnem povzetku glavnih značilnosti zdravila). Zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski brizgi si lahko injicira bolnik sam, ali mu ga injicira negovalec. Če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če bolnik oziroma negovalec opravi usposabljanje o tehniki injiciranja. Priporočeni mesti za samo injiciranje sta trebuh ali stegno. Negovalci lahko zdravilo Nucala injicira tudi v nadišket. Starejšim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilo učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba ime in številko serije uporabljajenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. Zdravilo Nucala se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je treba po uvedbi zdravila Nucala odmerke kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorstvom zdravnika. Po dajanju zdravila Nucala se se pojavile akutne in pozne sistemske reakcije, med njimi tudi preobčutljivostne reakcije. Bolnike, ki že imajo okužbo s helminti, je

treba zdraviti pred uvedbo zdravila Nucala. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z zdravilom Nucala in se ne odzove na zdravljenje z anthelmintiki, pride v poštev začasno prenehanje zdravljenja. **Mesečno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Možnost za mesečno delovanje zdravil z mepolizumabom je majhna. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Uporaba zdravila Nucala pri nosečnicah in pri doječih ženskah. Podatkov o plodnosti za mater večja od možnega tveganja za plod. Podatkov o izločanju mepolizumaba v materino mleko pri človeku ni. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o plodnosti pri človeku ni. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti (≥ 1/10):** glavobol. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** okužba spodnjih dihal, okužba sečil, faringitis, preobčutljivostne reakcije (sistemske alergijske), zamašenost nosu, bolečine v zgornjem delu trebuha, ekcem, bolečine v trebuh, z dajanjem zdravila povezane reakcije (sistemske nealergijske), lokalne reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura. **Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000):** anafilaksija. **Imetnik dovoljenja za promet:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Carruberry, Camlangine, County Cork, Irsko. **Datum zadnje revizije besedila:** 07/2019. Koda: PI-3033

1. GlaxoSmithKline Data on File REF-26441; 2. Nucala SmPC, 2019.

PI-SI-MPL-ADVT-190001, datum priprave: avgust 2019

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Nucala ▼ je zaščitena blagovna znamka skupine družbe GlaxoSmithKline.

Za vse nadaljnje informacije o zdravilih se lahko obrnete na: GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Tel: + 386(0)1 280 25 00, medical.xi@gsk.com Vse pravice pridržane. GSK d.o.o., Ljubljana.

Režim izdaje za zdravilo Nucala: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri privravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črni trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o katerikoli domnevem neželenem učinku zdravila. Prosimo, da o domnevih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Nucala poročate na način kot je objavljen na spletni strani www.jazmp.si. Izpolnjen obrazec o domnevem neželenem učinku zdravila pošljite na: JAZMP, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks: +386 (0)8 2000 510 ali na e-naslov: n-farmakovigilanca@jazmp.si

Nataša Pišek¹

Kako svetovati pri samozdravljenju alergij v lekarni?

How to Advise on Allergy Self-medication at the Pharmacy?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alergija, alergijski rinitis, astma, atopijski dermatitis, urtika, anafilaksija

Alergija je preobčutljivost osebe na določeno snov, alergen, ki ga imunski sistem napačno prepozna kot telesu škodljivo snov. Zaradi nastanka specifičnih protiteles imunoglobulinov E na alergen pride ob ponovnem stiku z njim do bolezenskega odziva. Nekateri alergeni so stalno prisotni, drugi pa bolj sezonski, zato je poleg zdravljenja zelo pomembna tudi preventiva – izogibanje alergenu. Zaradi obsežnosti pojavljanja alergij v lekarno ljudje pogosto pridejo po pomoč za samozdravljenje znakov in simptomov različnih alergijskih bolezni, najpogosteje za zdravljenje alergijskega rinitisa, astme, atopijskega dermatitisa, alergije na hrano, alergije na zdravila ter zdravljenja urtik. Alergije sodijo v strokovno oskrbo zdravnika, vendar si pri preprečevanju, lajšanju in odpravljanju neprijetnih alergijskih pojavov in simptomov lahko bolniki pomagajo tudi sami. Zdravstveni delavci v lekarni imamo nalogo, da s svetovanjem in zdravlili pomagamo bolniku pri blažjih oblikah alergije v procesu samozdravljenja. Po postavljeni diagnozi in prepoznanih alergenih bolniku svetujemo tudi ustrezne preventivne ukrepe, s katerimi preprečimo ali vsaj bistveno ublažimo pojav in potek alergijske bolezni. Zdravljenje z zdravili prilagodimo vsakemu bolniku posebej, upoštevamo težo bolezni in vodilni simptom alergijske bolezni. Farmacevti kot zdravstveni delavci moramo prepoznati svojo vlogo tudi pri obravnavi anafilaksije.

ABSTRACT

KEY WORDS: allergy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, urticaria, anaphylaxis

An allergy is a person's hypersensitivity to a particular substance, an allergen that is mistakenly recognized by the immune system as a harmful substance to the body. Due to the formation of specific immunoglobulin E antibodies to the allergen, when it comes into contact with it, a disease response occurs. Some allergens are constantly present and others more seasonal, so in addition to treatment, prevention – allergen avoidance is very important. Due to the wide range of allergies, people often go to the pharmacy for help in self-medication for the signs and symptoms of various allergic diseases. They most commonly seek medicine used to treat allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, food allergies, drug allergies and urticaria. Allergies are part of a doctor's professional care, but patients can also help themselves in preventing, alleviating and eliminating unpleasant allergic phenomena and symptoms. The pharmacy's healthcare professionals are tasked

¹ Nataša Pišek, mag. farm., Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor, Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

with providing counseling and medication to help the patient with milder forms of allergy in the self-medication process. Once the diagnosis is determined and allergens identified, the patient is advised to take appropriate measures to prevent or at least significantly mitigate the onset and course of the allergic disease. Medication is tailored to each patient, taking into account the severity of the disease and the leading symptom of the allergic disease. Pharmacists as healthcare professionals need to recognize their role in treating anaphylaxis as well.

UVOD

Beseda alergija izvira iz grščine, njen prvoten pomen je reagirati drugače, danes pa se uporablja predvsem v smislu preobčutljivega odzivanja (1). Alergija je preobčutljivost osebe na določeno snov, alergen, ki ga imunski sistem napačno prepozna kot telesu škodljivo snov. Zaradi nastanka specifičnih protiteles (imunoglobulinov (Ig) E) na alergen pride ob ponovnem stiku z njim do bolezenskega odziva. Nekateri alergeni so stalno prisotni, drugi pa bolj sezonski, zato je poleg zdravljenja zelo pomembna tudi preventiva – izogibanje alergenu (2). Predvidevajo, da je trenutno zaradi alergijskih bolezni prizadete 30–40 % svetovne populacije (3). Zaradi obsežnosti pojavljanja alergij se v lekarno ljudje pogosto obrnejo po pomoč za samozdravljenje znakov in simptomov različnih alergijskih bolezni. Alergije sodijo v strokovno oskrbo zdravnika, vendar si pri preprečevanju, lažšanju in odpravljanju neprijetnih alergijskih pojavov in simptomov lahko pomagamo tudi sami. V nadaljevanju bomo predstavili alergijske bolezni, s katerimi se najpogosteje srečamo v lekarni, in vlogo zdravstvenih delavcev v lekarni pri njihovem obvladovanju.

ALERGIJSKI RINITIS

Alergijski rinitis je alergijsko vnetje nosne sluznice, ki ga povzroči neustrezen odziv imunskega sistema proti alergenom, ki pridejo v nos. Kaže se z zamašenostjo in/ali izcedkom iz nosu (4). Spremljajoči simptomi so tudi kihanje, srbež nosu, obrazna bolečina in poslabšanje voaha (5). Poznamo se-

zonski alergijski rinitis ter trajni alergijski rinitis. Samozdravljenje alergijskega rinitisa je načeloma primerno ob občasno prisotnih blagih do zmernih simptomih. Gre za simptome, ki niso stalno prisotni, pač pa so izraženi manj kot štiri dni na teden in trajajo manj kot štiri tedne (6). Najboljša terapija pri preprečevanju alergijskega rinitisa je izogibanje alergenu, kjer je to mogoče. Odstraniti je treba hišne ljubljence, če je vzrok bolezni živalska dlaka, ter preproge in zavese, če je vzrok težav hišni prah. Pri težavah s pršico se priporočajo še posebne protialergijske prevleke (7). Pelodom vetrocvetk se bolnik težko popolnoma izogne. Pomembno je vedeti, kdaj cvetijo posamezne alergogene rastline. Koristno je spremljati informacije o pojavljanju pelodov in njihovi trenutni pomembnosti, ki so v časopisih, na teletekstu in spletu (spletna stran Nacionalnega inštituta za javno zdravje – Napoved o obremenjenosti zraka s cvetnim prahom). V sončnem ali vetrovnem vremenu je v zraku veliko peloda, malo pa, kadar je deževno. Največ alergena je v zraku pred nevihto. Kadar je koncentracija peloda velika, svetujemo, da bolnik ostane v zaprtem prostoru. Zračenje prostorov svetujemo v nočnih urah ali kadar dežuje. Zdravljenje z zdravili prilagodimo vsakemu bolniku posebej, upoštevamo težo bolezni in vodilni simptom alergijske bolezni. Pri samozdravljenju svetujemo tudi nefarmakološke ukrepe, kot so izogibanje alergenom in uporaba fiziološke ali hipertonične raztopine za izpiranje nosu. Kadar ima bolnik težave z nosom in očmi, se običajno odločimo za

antihistaminik v tabletah. Kadar ima bolnik težave le z očmi, namesto sistemskega svetujemo lokalni antihistaminik. Pri hudi obliki rinitisa so uspešni le lokalni glukokortikoidi. Običajno je treba združevati več vrst preprečevalnih in olajševalnih zdravil. Pri sezonskem alergijskem rinitisu se nosle redko maši. Če se ne, so lahko učinkoviti že antihistaminiki. Če ima bolnik ob sistemskem antihistaminiku še vedno izrazite težave z nosom, svetujemo enkrat do dvakrat dnevno redno prejetje lokalnega nosnega glukokortikoida. Kadar je sezona cvetenja dolga in pri bolnikih, ki imajo hkrati še alergijo na pršico, se pojavi zamašenost nosu. V tem primeru je zdravilo izbora redno prejetje lokalnega nosnega glukokortikoida. Koristi tudi občasno jemanje lokalnega dekonjestiva (8). Antihistaminiki učinkujejo predvsem na simptome, kot so kihanje, srbenje in izcedek iz nosu. Manj vplivajo na prehodnost nosu. Oralni antihistaminiki zmanjšujejo tudi zunajnosne simptome (oči, žrelo, koža). Lokalni učinkujejo hitro in so uporabni predvsem kot t. i. reševalno zdravilo. Dekonjestivi so priporočljivi pri zamašenem nosu. Sistemsko delujoči simpatikomimetiki delujejo vazokonstriktorno. Lokalna uporaba na nosni sluznici je zaradi možnosti rinitisa, povzročenega z zdravili, omejena na pet do sedem dni. Lokalni nosni glukokortikoidi imajo močno protivnetno delovanje in blažijo simptome, kot so kihanje, srbenje, rinoreja in kongestija ter vplivajo ugodno tudi na voh. Optimalen učinek se pojavi v tednu dni, zato niso najbolj primerni za občasni alergijski rinitis, so pa najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje tega obolenja, predvsem ob redni uporabi (9). Z zdravljenjem alergijskega rinitisa se zmanjša tudi verjetnost razvoja astme oz. se izboljša njena urejenost, če je že prisotna (10).

ASTMA

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti. Bolezen prizadene velike in male di-

halne poti, tj. tiste, ki so ožje od dveh milimetrov (11). Ocenjujejo, da v Sloveniji prevalenca astme znaša 16,3 % (12). Astma ima do 50 % bolnikov z alergijskim rinitisom, preko 80 % bolnikov z astmo pa ima alergijski rinitis (13). Predvideva se, da vnetje bronhijev pri ljudeh z genetsko nagnjenostjo sprožijo alergeni, poklicni alergeni ali virusi. Osnovni vzrok vnetja je neznan. Tipični simptomi astme so piskanje, oteženo dihanje, tiščanje v prsnem košu in kašelj, ki se lahko pojavljajo posamično ali v kombinaciji (14). Urejenost astme se zelo dobro oceni s pomočjo vprašalnikov za oceno aktivnosti astme. V našem prostoru je zato najbolj široko uporabljen vprašalnik Test nadzora astme (angl. *Asthma Control Test*, ACT). Primeren je tudi za uporabo v zunanji lekarni, saj rezultati lahko lekarniškemu farmacevtu predstavljajo osnovo za nasvet oz. ukrepanje. Astma je zelo dinamična bolezen in pri vsakem bolniku poteka nekoliko drugače, zato je tudi zdravljenje pri vsakem malo drugačno. Samozdravljenje je edini način, ki omogoči bolniku uspešen nadzor bolezni. Samozdravljenje seveda ne pomeni, da je bolnik prepuščen samemu sebi in svoji iznajdljivosti. V pogovorih z zdravnikom, medicinsko sestro in farmacevtom se nauči, kaj je astma, kaj jo povzroči ali poslabša ter kako naj prepreči njeno poslabšanje oz. kako jo ublažiti in pozdraviti (15). Lekarniški farmacevt v zunanji lekarni lahko pomembno prispeva k urejenosti bolezni zaradi poznavanja zdravil ter pogostih stikov z bolnikom ob ponovnih dvigih zdravil. Naloga farmacevta v lekarni je, da bolnika pouči o:

- razlikah med preprečevalnimi in olajševalnimi zdravili (pomembno je, da pri bolnikih preveri, če poznajo to razliko),
- glavnih neželenih učinkih, ki jih lahko pričakuje pri uporabi zdravil (bolniku npr. svetuje izpiranje ust po uporabi inhalacijskih glukokortikoidov, saj je izpirek treba izpljuniti in ne pogoltniti, da se s tem zmanjša pogostost ustne kandidoze ter obseg sistemske absorpcije in neželenih učinkov),

- pravilni tehniki vdihovanja in da to tudi preveri,
- ugotavljanju in nadzoru sprožilnih dejavnikov astme,
- prepoznavanju zgodnjih znakov poslabšanja,
- uporabi merilnika za določanje maksimalnega pretoka zraka v izdihu (*angl. peak expiratory flow*, PEF), in
- ukrepanju že ob zgodnjih znakih poslabšanja.

ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis je pogosta, kronična, ponavljajoča se, močno srbeča vnetna bolezen kože dojenčkov, malih otrok, mladostnikov in odraslih (16). Približno 80 % otrok z atopijskim dermatitisom pozneje v življenju lahko razvije eno od alergijskih bolezni dihal. Bolniki imajo zelo suho in občutljivo kožo, poslabšanja spremlja močno srbenje (17). Za atopijski dermatitis so značilne simetrično razporejene, neostro omejene ekcematoidne spremembe z rdečino, mehurčki in rosenjem v akutni fazi vnetja ter buncicami, zadebeljenimi ploščami, krastami in luščenjem v fazi kroničnega vnetja (18). Terapevtsko je ena od bolj zahtevnih kožnih bolezni. Glede na to, da vzrok nastanka bolezni ni v celoti pojasnjen, atopijskega dermatitisa ni možno zdraviti vzročno. Samozdravljenje atopijskega dermatitisa je usmerjeno v obvladovanje in preprečevanja vnetja in srbenja kože, torej k čim boljšemu nadzoru poteka bolezni in prepoznavanju zunanjih dejavnikov, ki lahko vplivajo na poslabšanje kožnega stanja. Pri zdravljenju atopijskega dermatitisa je najpomembnejša in bistvena redna in pravilna nega kože (19). Pri kopelih se izogibamo hladne ali pretope vode, alkalnih mil, šamponov, penečih se kopeli. Priporočamo le krajše kopyanje, ne več kot tri do pet minut. Svetujemo umivanje z mili, ki imajo pH blizu vrednosti kislinskega plašča kože (pH 5,5). Po umivanju kožo nežno osušimo, tako da jo samo popivnemo. Posebej moramo biti

pozorni na pregibe, da jih dobro osušimo. Takoj po kopeli še vlažno kožo namažemo s primernim negovalnim/zaščitnim izdelkom, ki naj ima čim manj dišav in konzervansov, vsebuje pa naj snovi, ki pomagajo pri obnovi vlažnosti in oslabljeni funkciji kože (sečnina, mlečna kislina, pantenol, maščobne kisline, alantoin itd.). Pomembna je redna, vsakodnevna nega suhe kože, ob poslabšanju tudi večkrat na dan. Ob redni uporabi negovalnih izdelkov je dokazano zmanjšana poraba kortikosteroidnih zdravil, tudi izbruhi bolezni so redkejši in blažji. V obdobjih, ko koža ni vnetna oz. bolezen ni močneje poslabšana, priporočamo tudi oljne kopeli (20). Mazilne podlage, ki so primerne za izboljšanje pregradne funkcije kože, morajo vsebovati tako oljno kot vodno fazo, saj moramo suhi koži nadomeščati tako vodo kot maščobo. Pomembna je redna, vsakodnevna nega suhe kože, ob poslabšanju tudi večkrat na dan. Antihistaminiki se pri zdravljenju atopijskega dermatitisa pogosto uporabljajo, vendar dokazi za njihovo uporabo niso prepričljivi. Koristni so le pri posameznih bolnikih, ki imajo pridruženo urtikarijo, alergijski rinitis ali moten spanec, saj lahko zmanjšajo srbež in izboljšajo spanje (21). Zdravstveni delavci v lekarni svetujemo pri ustrezni negi atopične kože in bolnika napotimo k zdravniku, če opazimo akutna poslabšanja bolezni. Če je koža akutno vnetna oz. sekundarno impetiginizirana, svetujemo tudi kopeli z antiseptikom (npr. s hipermanganom: v vodi raztopimo nekaj zrnc hipermangana in tako raztopljenega dodamo vodi, da dobimo vodo svetlo vijoličaste barve).

URTIKA

Urtikarija oz. koprivnica je heterogena skupina bolezni, katerih skupna značilnost je nenaden pojav urtik oz. koprivk in/ali angioedema. Gre za pogosto, z mastociti pogojeno bolezen, katere življenjska prevalenca znaša 20 %. Za urtikio so značilne osrednja oteklina različnih velikosti, navadno obda-

na z refleksno rdečino, srbež in izginotje v 30 minutah do 24 urah. Urtike pogosto spremlja angioedem, za katerega je značilna nenadna oteklina mehkih tkiv, ki občasno boli, izzveni pa v 72 urah. Ločimo akutno urtikarijo, ki traja šest tednov ali manj, ter kronično, ki traja več kot šest tednov. Akutna urtikarija pogosto spremlja okužbe, redkeje pa nastane zaradi preobčutljivosti za zdravila ali hrano (22). Namen zdravljenja kronične urtikarije je hitro in popolno izboljšanje znakov (urtike, angio-edem) ter simptomov (srbež). Najprej skušamo ugotoviti, in če je le mogoče, odstraniti vzroke in sprožilne dejavnike za nastanek ali poslabšanje urtikarije. Pri kronično spontani urtikariji še vedno svetujemo odstraniti poslabševalce (aditivi v hrani, psihični stres, aspirin, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci angiotenzinske konvertaze, okužbe, estrogeni hormoni). Jemanje nesedativnih antihistaminikov, zaviralcev histaminskega receptorja H1, svetujemo pri kronični spontani urtikariji stalno in ne samo ob poslabšanju simptomov. V običajnem priporočenem odmerku so učinkoviti pri polovici bolnikov (50 %) (23). Zdravstveni delavci v lekarni bolniku za samozdravljenje blažje oblike akutne urtikarije svetujemo antihistaminike (sistemske zaviralce histaminskega receptorja H1 in lokalno dimetinden), ki so na voljo brez recepta, in bolnika napotimo k zdravniku, če se stanje ne izboljša (samozdravljenje lahko traja največ deset dni). Bolnika napotimo k zdravniku takoj, če se stanje še poslabša (24).

ALERGIJA NA ZDRAVILA

Neželeni učinki zdravil so pogosta težava. Pojavijo se pri 10–20 % bolnišnično zdravljenih bolnikov in pri 7 % splošne populacije. Bolniki jih pogosto pripisujejo preobčutljivosti za zdravila, čeprav gre v 80–90 % za pričakovane neželene učinke zdravil zaradi njihovih farmakoloških ali toksičnih učinkov. Pri približno 10 % pacientov gre za pravo alergijo (25). Antibiotiki so najpogo-

stejši razlog preobčutljivosti za zdravila. Med njimi so najpogostejši betalaktamski antibiotiki, predvsem penicilini. Alergijske reakcije povzročajo preko IgE in tudi z drugimi mehanizmi. Alergeno delujejo betalaktamski obroč, presnovki penicilinov (penicilojska kislina, peniciloat, peniloat), kot tudi stranske verige na betalaktamskem obroču (26). Pomembna je delitev reakcij na takojšnje, ki se pojavijo v prvi uri po prejetju zdravila v obliki urtikarije, angioedema, bronhospazma, rinitisa, anafilakse. Te reakcije so redke, vendar potencialno življenjsko ogrožajoče. Zakasnele reakcije se pojavijo več kot uro po prejetju zdravila, v obliki urtikarije, angioedema, makulopapuloznih izpuščajev, fiksnega izpuščaja po zdravilih itd. Pomembna razlika je, da so te reakcije neprijetne, vendar praviloma niso življenjsko ogrožajoče. Običajno se to zgodi po več dneh prejetja, makulopapulozni izpuščaji pa trajajo še več dni po prenehanju jemanja antibiotika. Pogosto se ta zaplet zgodi, če bolnik antibiotik prejema ob virusni okužbi. Mehanizem je celična preobčutljivost. Kadar je pozitiven kožni test z alergensko determinanto betalaktamskega obroča, je treba bolniku odsvetovati prejetje vseh penicilinskih in cefalosporinskih antibiotikov. Kadar je pozitiven kožni test s stransko verigo, je možna navzkrižnost z antibiotiki, ki imajo enako stransko verigo, ne pa med vsemi betalaktamskimi antibiotiki. Aspirin in nesteroidna protivnetna zdravila, najbolj pa pirazolinski analgetiki, povzročajo psevdalergijsko reakcijo zaradi zaviranja aktivnosti encima ciklooksigenaze. Lahko povzročijo urtikarije. Po reakciji z enim od teh zdravil je treba odsvetovati vsa zdravila iz omenjenih skupin. Tem bolnikom lahko brez tveganja navzkrižne preobčutljivosti predpišemo le centralne analgetike. Alergijske reakcije po cepivih in po bioloških zdravilih so redke (27). Farmacevt v lekarni mora poznati morebitno navzkrižno reaktivnost povzročiteljev preobčutljivostnih reakcij. Po bolnikovem

opisu simptomov in znakov ter časovni odvisnosti od izpostavitve zdravilu presodi, ali bolnik opisuje normalen neželen učinek zdravila ali morebitno preobčutljivostno reakcijo na zdravilo. Če zdravstveni delavec v lekarni posumi na morebitno preobčutljivostno reakcijo na zdravilo, mora bolnika poslati k zdravniku (24).

ALERGIJA NA HRANO

Samo 1–2 % težav v zvezi s prehrano je alergijskih, mnogo pogostejša je psevdoalergija ali pa so mehanizmi popolnoma drugačni. Klinična simptomatika pri alergiji na hrano je raznolika. Simptomi se pojavijo v prebavilih kot bolečine in kolike, napenjanje, driska, bruhanje. Po zaužitju alergena se lahko v kratkem času pojavi urtikarija in angioedem, pri nekaterih pa rinitis in astma. Možen zaplet je tudi anafilaksija. Približno 20 % preobčutljivostnih reakcij na hrano se odvija na neimunološki način. Predvsem dodatki k hrani v industrijski proizvodnji so vzrok za psevdoalergije oz. intolerance. Tudi pri alergiji na hrano velja pravilo, da je najpomembnejša razpoznavna vzročnega alergena, nato pa njegova izločitev iz prehrane. Iz prehrane moramo izločiti le alergene, ki bolniku zares škodijo. Bolnika ne smemo obremenjevati s preširokimi prepovedmi uživanja hranil. Poučiti ga je treba tudi o enakovrednih nadomestnih živilih, da bo imel uravnoteženo prehrano. Bolnik in svojci morajo dobiti informacijo o tem, kje vse se nahaja vzročni alergen. Pri psevdoalergiji obstaja razmerje med količino zaužitega psevdoalergena in simptomi, zato bolnik s psevdoalergijo običajno prenese majhno količino živila. Pri pravi alergiji pa je za simptomatiko dovolj že nekaj

mikrogramov alergena. Edini uspešen način zdravljenja alergije na mleko je dieta brez kravjega mleka in mlečnih izdelkov. Če je otrok alergičen na beljakovine kravjega mleka in je dojen, je na dieti brez mleka doječa mati. Če otrok ni dojen, je osnovno zdravljenje pri alergiji na mleko popolna izključitev beljakovin kravjega mleka iz prehrane. Če dojenje ni mogoče, svetujemo v lekarni specialne mlečne formule (ekstenzivno hidrolizirane mlečne beljakovine kazeina ali sirotke) (28).

ANAFILAKSIJA

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in del katere so simptomi in znaki prizadetosti dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) in srčno-žilnega sistema (hipotenzija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija, angioedem) ter tahikardija. Anafilaksijo največkrat povzročajo alergeni v hrani, zdravila in piki žuželk (29). Farmacevti kot zdravstveni delavci moramo prepoznati svojo vlogo pri obravnavi anafilaksije. Sodelujemo pri izobrazbi bolnika glede prepoznave in ravnanja ob anafilaksiji. Pri bolniku moramo preveriti, ali ima zdravila za samozdravljenje anafilaksije in navodila, kdaj in kako jih uporabiti, ter datum, ko je treba zdravilo nadomestiti z novim (npr. samoinjektor adrenalina, tablete antihistaminika/glukokortikoida). Bolnika spodbujamo k čimprejšnji pravilni uporabi adrenalina (v lekarnah imamo testne samoinjektorje). Bolnik, ki je uporabil samoinjektor adrenalina, mora poiskati zdravniško pomoč, tudi če se zdi, da nima več simptomov anafilaksije.

LITERATURA

1. Schmelz A. Alergije pri otrocih. Ptujška Gora: *In obs medicus*; 1999. p. 8
2. Tomšič T. Alergije. In: Tomšič T, ed. Alergije: Strokovno izpopolnjevanje s področja farmacije; 2018 Jun 13, 14, 21; Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; c2018. p. 4.
3. Bulat-Kardum L. Alergija-moderna epidemija. *Medicus*. 2013; 22 (2): 79–82.
4. Brožek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (4): 950–8.
5. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004; 24 (5): 758–64
6. Bousquet J, Van CP, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5 Suppl 1): S147–334
7. Drešček M. Bolnik z alergijskim rinitisom, astmo ali KOPB v ambulantni družinskega zdravnika. In: Tuš M, ed. Prepoznavanje in zdravljenje boleznih dihal. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2019; 2019; Ljubljana. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; c2019. p. 51–3.
8. Košnik M. Alergijske bolezni dihal. In: Tuš M, ed. Prepoznavanje in zdravljenje boleznih dihal. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2019; 2019; Ljubljana. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; c2019. p. 18–21.
9. Madjar B. Alergijski rinitis: gradivo za magistre farmacije. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2015
10. Meolic S. Alergijski rinitis. Zbirka knjižic za zdravje. Ljubljana: GlaxoSmithKline.
11. Škrat S. Bolnik z astmo v ambulantni družinskega zdravnika. In: Košnik M, ed. Osnove klinične alergologije in astme. Pouk bolnika z astmo: Učna delavnica. Ljubljana: Alergološka in imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; c2018. p. 91–101.
12. Šuškovič S. Prevalenca in klinične značilnosti astme pri odraslih v Sloveniji. Ljubljana: AstraZeneca; 2009.
13. Šuškovič S, Škrat Kristan S. Astma. In: Košnik M, ed. Interna medicina. Ljubljana: *Littera picta*; 2011. p. 397–407.
14. Škrat S. Priporočila za obravnavo bolnika s kronično obstruktivno pljučno boleznijo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2016; 85: 693–706
15. Košnik M. Samozdravljenje astme. In: Šuškovič S, Košnik M, Šorli J, eds. Astma. Golnik: Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2000. p. 103.
16. Bizjak M. Atopijski dermatitis. In: Košnik M, ed. Osnove klinične alergologije in astme. Pouk bolnika z astmo: Učna delavnica. Ljubljana: Alergološka in imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; c2018. p. 65–71.
17. Dragoš V. Atopijski dermatitis-sodobno zdravljenje. *Farm Vestn*. 2006; 5: 96–9.
18. Dragoš V. Atopijski dermatitis. In: Bernik Golubič Š, ed. Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži: zbornik prispevkov. Strokovno izpopolnjevanje magistrstov farmacije v letu 2012; 2012; Ljubljana. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; c2012. p. 41.
19. Scott AS. Atopic dermatitis and dry skin. In: Berardi RR, Ferreri SP, Hume LA et al, eds. *Handbook of nonprescription drugs. An interactive approach to self-care*. 16th ed. Washington (DC): American Pharmacists Association; c2009. p. 627–42.
20. Šmuc Berger K. Atopijski dermatitis in pregradna funkcija kože-pomen primerne nege kože. In: Planinšek Ručigaj T, Lunder T, Košnik M, eds. Zbornik sestanka: Alergijske bolezni kože; 2010 Feb 12–13; Ptuj. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; c2010. p. 52–6.
21. Vogrin K. Atopijski dermatitis in zdravljenje. *Lekarništvo*. 2018; 46 (1): 14–9.
22. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–414
23. Zidarn M. Dilema na urgenci: Urtikarija ali anafilaksija? In: Košnik M, Marčun R, eds. Zbornik sestanka: Urtikarija v vsakdanji praksi; 2015 Apr 10; Ljubljana. Ljubljana: Alergološka in imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; c2015. p. 4–5.
24. Farič Tuš V. Različni pristopi za obvladovanje znakov in simptomov alergij – svetovanje v lekarni. In: Tomašič T, ed. Alergije: Strokovno izpopolnjevanje s področja farmacije; 2018 Jun 13, 14, 21; Ljubljana. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; c2018. p. 66–7.
25. Kopač P. Anamneza preobčutljivosti za penicilin. In: Košnik M, ed. Aktualne teme v alergologiji: Zbornik sestanka; 2011 Apr 16; Ljubljana. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; c2011.
26. Żukiewicz-Sobczak WA, Wróblewska P, Adamczuk P, et al. Drugs as important factors causing allergies. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32 (5): 388–92.

27. Košnik M, Mušič M, Zidarn M. Preobčutljivost za zdravila. In: Košnik M, ed. Osnove klinične alergologije in astme. Pouk bolnika z astmo: učna delavnica. Ljubljana: Alergološka in imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; c2018. p. 82-4.
28. Košnik M, Mušič E. Alergija za hrano. In: Košnik M, ed. Osnove klinične alergologije in astme. Pouk bolnika z astmo: učna delavnica. Ljubljana: Alergološka in imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; c2018. p. 58-61.
29. Košnik M, Glavnik V, Vesel T, et al. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik: Alergološka in imunološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; 2015. p. 32

Svetlana Vujović¹

Katera zdravila se ne priporočajo v sočasni terapiji pri bolniku z glavkomom?

Which Medicines Are Not Recommended in Concomitant Therapy in Glaucoma Patients?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glavkom širokega zakotja, glavkom ozkega zakotja, intraokularni tlak, vidni živec, simpatomimetiki, antiholinergiki, kortikosteroidi

Glavkom je skupina očesnih bolezni, ki povzročijo napredujočo okvaro vidnega živca na mestu, kjer ta izstopi iz očesa. Ob okvari vidnega živca pride do izpadov v vidnem polju. Je drugi najpogostejši vzrok slepote na svetu. Zaradi neopaznega poteka bolezni polovica obolelih ne opazi pojava bolezni. Eden od glavnih dejavnikov tveganja je visok očesni tlak. Vsako povišanje očesnega tlaka za 1 mmHg je povezano z 10 % povečanim tveganjem za napredovanje oziroma konverzijo očesne hipertenzije v glavkom. V članku so opredeljena zdravila oziroma skupine zdravil, ki zaradi svojega mehanizma delovanja povzročajo dvig očesnega tlaka in posledično zvečajo možnost za nastanek glavkoma ali pa poslabšajo že obstoječi glavkom odprtega zakotja, oziroma povzročajo zapiranje kota pri bolnikih, ki so dovzetni za glavkom zaprtega zakotja. S pregledom povzetkov značilnosti zdravil je pripravljen tabelaričen pregled teh skupin zdravil, kontraindikacij, opozoril in neželenih učinkov. Pri teh zdravilih je treba, zlasti pri kronični terapiji in pri določenih skupinah bolnikov, imeti v mislih to dejstvo in biti pozoren na možne motnje vida ter med zdravljenjem redno spremljati očesni tlak.

ABSTRACT

KEY WORDS: wide (open)-angle glaucoma, narrow (angle-closure) glaucoma, intraocular eye pressure, optic nerve, sympathomimetics, anticholinergics, corticosteroids

Glaucoma is a group of eye diseases, which causes progressive damage to the optic nerve on the area where it protrudes from the eye. It is the second most common cause of blindness in the world. Due to the imperceptible course of the disease, half of glaucomas remain undetected. One of the main risk factors of the disease is a high intraocular pressure. Every increase of intraocular pressure of 1 mmHg increases the risk of progression or conversion of eye hypertension into glaucoma for 10%. The article presents medicines, which increase eye pressure and the risk of glaucoma onset, or they worsen an existing open angle glaucoma, because of their mechanism of action, and others, which cause closure of angle in patients susceptible to the angle-closure glaucoma. A summary of product characteristics provides a tabular review of these groups of medicines,

¹ Svetlana Vujović, mag. farm., Lekarna Slovenske vojske, Ministrstvo za obrambo, Vojkova cesta 55, 1000 Ljubljana; svetlanavujovic@yahoo.com

contraindications, warnings and side effects. When these medicines are used, especially with chronic therapy and in certain groups of patients, we need to keep that fact in mind and be alert to symptoms such as visual impairments. Furthermore, we should also monitor intraocular pressure during the therapy.

UVOD

Glavkom

Opredelitev

Glavkom je skupina očesnih bolezni, ki povzročijo napredujočo okvaro vidnega živca na mestu, kjer ta izstopi iz očesa. Ob okvari vidnega živca pride do izpadov v vidnem polju. Ti izpadi ostanejo dolgo neopaženi, saj se pojavijo ob središču vidnega polja in zato ne poslabšajo ostrine vida. Kadar od mreže vsa vlakna vidnega živca, pride do slepote. Glavkom je drugi najpogostejši vzrok slepote na svetu. Zaradi neopaznega poteka bolezni polovica obolelih ne opazi pojava bolezni (1, 2).

Vzrok za nastanek glavkoma

V sprednjem delu očesa kroži prekatna vodka, zaradi katere se v očesu vzpostavi določen notranji tlak. Prekatna vodka v majhnih količinah nastaja v očesu in iz očesa odteka skozi mikroskopsko majhne kanalčke v očesnem zakotju (kot med šarenico in roženico). Za vzdrževanje za oko zdravega očesnega tlaka (intraokularni tlak, IOT) mora iz očesa odteči enaka količina prekatne vodke, kot nastane. Če iz očesa skozi kanalčke v zakotju odteka manjša količina prekatne vodke, se očesni tlak zviša in povzroči poškodbo vidnega živca (2).

Vrste glavkomov

Primarni glavkom odprtega zakotja

Je najpogostejša oblika glavkoma. Skozi kanalčke v odprtem zakotju ne odteka zadostna količina prekatne vodke. Bolezen poteka počasi, brez bolečin in težav z vidom (kronična oblika). IOT se postopno zvišuje in okvarja vidni živec. Pogosto izpad vidne funkcije nadomesti drugo oko, če bole-

zen ne poteka simetrično. Zato je pomembno, da se bolezen odkrije dovolj zgodaj, da se prepreči huda okvara oz. popolna izguba vida (2, 3).

Dejavniki tveganja za nastanek primarnega glavkoma odprtega zakotja so (2):

- starost (po 40. letu starosti je za vsako leto tveganje povečano za 4 % oz. za 26 % na desetletje),
- IOT (višji IOT je povezan s prevalenco in incidenco glavkoma; 9 % na 1 mmHg),
- rasa (večje tveganje pri afrokaribski in latinoameriški populaciji),
- dednost,
- psevdoeksfoliacija (11,2 % večje tveganje za glavkom odprtega zakotja),
- centralna debelina roženice (kjer je roženica tanjša za 40 µm, do 40 % večje tveganje za razvoj glavkoma odprtega zakotja),
- kratkovidnost,
- perfuzijski tlak očesa,
- ostale bolezni in stanja: sladkorna bolezen, hipertenzija, migrena, Raynaudov sindrom.

Je med vodilnimi vzroki nepovratne slepote na svetu. Med Evropejci, starimi 40–89 let, jih za primarnim glavkomom odprtega zakotja zbolijo 2,4 %. Bolezen s starostjo narašča (pri 80 letih 4,3 %). Od zbolelih za glavkomom jih 5–10 % oslepi na obe očesi (2, 3). Če se podatki prenesejo na Slovenijo, je zbolelo za glavkomom 22.729 oseb starosti 40–90 let, od teh je najmanj 1.136 slepih na obe očesi. Pri več kot 50 % oseb glavkom ni odkrit (4). Leta 2015 je bilo 57,5 milijonov ljudi na svetu z glavkomom odprtega zakotja. Število naj bi do leta 2020 naraslo na 65,5 milijonov (6).

Iatrogeni glavkom sekundarno odprtega zakotja

Kortikosteroidi

Dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi lahko povzroči akutno ali kronično povišanje IOT. Tveganje za povišanje IOT je odvisno od kemijske strukture (jakosti) kortikosteroida, odmerka, pogostosti odmerjanja, trajanja zdravljenja in načina dajanja. Družinska anamneza, sladkorna bolezen, kratkovidnost, revmatoidni artritis, otroško obdobje ali obdobje starostnika so dejavniki tveganja za t. i. steroidni odgovor. Kortikosteroidi inducirajo spremembe v trabekularnem zunajceličnem matriksu (glikoproteini), kar pripelje do zmanjšane odtekanja očesne vodke (2).

Glavni znak je zvišanje IOT, ki se pojavi dva do šest tednov po začetku zdravljenja in se normalizira po koncu zdravljenja. Lahko pride do edema roženice, dolgotrajno pa se lahko poškoduje vidni živec.

Stopnja neželenih učinkov kortikosteroidov na povišanje IOT je odvisna tudi od načina aplikacije zdravila. Kot je izpostavljeno v tabeli 1, je največja možnost za povišanje IOT in posledično nastanka glavkoma pri topikalnih zdravilih za okularno uporabo, sledijo sistemska zdravila s kortikosteroidi in na zadnjem mestu inhalacijski glukokortikoidi (6–10):

- Pri uporabi topikalnih zdravil s kortikosteroidi za okularno uporabo (očesne kapljice, mazila, intravitrealni vsadki) lahko pride pri dolgotrajnem zdravljenju do povišanja IOT.
- Pri uporabi sistemskih kortikosteroidov je previdnost potrebna zlasti pri določenih skupinah bolnikov (bolniki s sladkorno boleznijo, otroci, starejši) pri dolgotrajni uporabi in visokih odmerkih. Nevarnost za nastanek glavkoma je manjša kot pri topikalnih očesnih pripravkih.
- Pri uporabi inhalacijskih glukokortikoidov je zaradi izredno majhne sistemske absorpcije zelo majhna verjetnost, da bi prišlo do povišanja IOT in posledično

glavkoma. Bolj izpostavljene so določene skupine bolnikov (bolniki s sladkorno boleznijo, dedno predispozicijo, otroci in starejši).

Pri zdravljenju s kortikosteroidi je priporočeno:

- pred uvedbo kronične terapije ali ob višanju odmerka obvezna kontrola IOT,
- upoštevati starost bolnika in pridružene bolezni ter preveriti, ali ima bolnik dedno nagnjenost k nastanku glavkoma,
- očesne kapljice in mazila s kortikosteroidi uporabljati največ dva tedna,
- menjava učinkovine z manj močnim kortikosteroidom.

Glavkom zaprtega zakotja

Pri nekaterih očeh je šarenica ali iris (del, ki določa barvo očesa) zelo blizu kanalčkom v zakotju in ovira odtekanje prekatne vodke. Oko je manjše in daljnovidno, šarenica pa lahko povsem prekrije kanalčke v zakotju, pri čemer se IOT hitro in močno zviša. V primeru primarno zaprtega kota imajo bolniki anatomsko nagnjenost k omenjenemu pojavu, pri sekundarnem zaprtju kota pa pride do zaprtja kota (fibrovaskularna membrana raste preko kota in ga zapre, nevrovaskularni glavkom), iatrogeni vzrok so lahko določena zdravila, ki povzročijo zapiranje kota, npr. antiholinergiki.

Pojavi se akutni napad s simptomi, kot so huda bolečina v očesu in okrog njega, glavobol, mavrični krogi okrog izvorov svetlobe, meglen vid, huda očesna bolečina, včasih nastopi slabost z bruhanjem (11). Brez simptomov akutnega napada poteka 60 % glavkomov zaprtega zakotja. Potrebno je takojšnje zdravljenje, ki pri večini prizadetih popravi vid. Če z zdravljenjem zamudimo, je posledica nepovratna okvara očesa in poslabšanje vida.

Pogostost primarnega glavkoma z zaprtim zakotjem (angularnega glavkoma) je 11-krat manjša od primarnega glavkoma z odprtim zakotjem (0,20 %) (4). Glavkom

zaprtega zakotja je pogostejši pri Azijcih, odprtega zakotja pa pri Evropejcih in Afričanih. Leta 2013 je 20 milijonov ljudi v starosti 40–80 let na svetu zbolelo za glavkomom z zaprtim zakotjem (75 % v Aziji). Do leta 2020 naj bi to število zraslo na 32 milijonov (11).

Akutni glavkom zaprtega zakotja, povzročeni s farmakološko midriazo

Širjenje zenice s topikalnimi ali sistemskimi zdravili lahko povzroči zaprtje kota v očesnem zakotju. Akutna stanja zaprtega kota se lahko zgodijo pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s sistemskimi ali lokalnimi očesnimi antiholinergiki ali simpatomimetiki. Lahko gre za zdravila, ki imajo antiholinergični učinek za osnovni mehanizem delovanja (npr. biperiden, tiotropij) ali pa nastopi kot neželeni učinek zdravila (npr. anksiolitiki). Teoretično lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo vpliva na zapiranje očesnega kota, tako da ta niso kontraindicirana pri glavkomu z odprtim zakotjem.

Sistemska zdravila, ki povzročijo midriazo in zapiranje kota, so zdravila z antiholinergičnim-parasimpatolitičnim učinkom kot glavnim ali neželenim učinkom zdravila, kot so:

- inhalacijski bronhodilatatorji (tiotropij),
- antidepresivi (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, triciklični antidepresivi),
- mišični relaksanti,
- antiepileptiki (topiramet),
- H1-antihistaminiki starejšega tipa (difenhidramin),
- uspavala (doksilamin) in
- ostali parasimpatolitiki.

Antiholinergiki so kompetitivni inhibitorji vezave na acetilholinske muskarinske receptorje (antimuskarinski učinek). Muskarinski receptorji se nahajajo tudi v ciliarnem telesu očesa. Posledica antiholinergičnega delovanja na očesu je midriaza. Povzročijo lahko akutno epizodo glavkoma pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, kar je prikazano v tabelah 2–10 (11–13).

Druga večja skupina so α -adrenergični simpatomimetiki, npr.:

- zdravila pri prehladu, gripi (npr. psevdofedrin, fenilefrin)
- nosni in očesni dekongestivi (npr. ksilometazolin)

Vežejo se predvsem na α -adrenergične receptorje in spodbujajo sproščanje norepinefrina, česar posledica je midriaza. Podrobnje so predstavljeni v tabeli 11 (13).

ZAKLJUČEK

Glavkom odprtega zakotja ostane v veliko primerih nediagnosticiran, dokler ne pride do že napredovale okvare vidnega živca. Pri zdravljenju, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na povišanje IOT, moramo imeti to vedno v mislih in pri dolgotrajnem jemanju ali višanju odmerka opozoriti bolnika na morebitne motnje vida med zdravljenjem ter spremljati IOT pred uvedbo zdravil in med samim zdravljenjem.

Pri simpatikomimetikih in antiholinergičnih zdravilih je treba poznati bolnikovo anatomsko nagnjenost za glavkom ozkega zakotja ter opozoriti bolnike, naj bodo pozorni na možne neželene učinke, kot so motnje vida, bolečine v očesu in druge simptome, ki so značilni za akutno stanje glavkoma zaprtega zakotja, ki je urgentno stanje v oftalmologiji.

LITERATURA

1. Cvenkel B. Glavkom. Ljubljana: Očesna klinika Ljubljana; 2012.
2. European glaucoma society. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition. 2017; 101 (5): 73–123.
3. Cvenkel B. Kakovost v zdravstvu/Smernice za odkrivanje in zdravljenje glavkoma. Zdrav Vestn. 2005; 47 (10): 559–62.
4. Cvenkel B. Zdravljenje glavkoma in suho oko. Zdrav vestn. 2016; 85 (4): 257–63.
5. Sklep o določitvi terapevtske skupine za zdravljenje glavkoma (2014). Uradni list RS, št. 35/13; Dosegljivo na: [https://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/0/30e85cf53f22603fc1257d58002055ab/\\$FILE/Sklep%20o%20dolo%C4%8Ditvi%20terapevtske%20skupine%20zdravil%20z%20lokalnim%20delovanjem%20za%20zdravljenje%20glavkoma.PDF](https://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/0/30e85cf53f22603fc1257d58002055ab/$FILE/Sklep%20o%20dolo%C4%8Ditvi%20terapevtske%20skupine%20zdravil%20z%20lokalnim%20delovanjem%20za%20zdravljenje%20glavkoma.PDF)
6. Jacobs DS. Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate [internet]. 2019 [citirano 2020 Jan 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/open-angle-glaucoma-epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis/abstract/29>
7. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. JAMA. 1997; 277 (9): 722–7.
8. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. Ophthalmology. 1999; 106 (12): 2301–6.
9. Gonzalez AV, Li G, Suissa S, et al. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. Pulm Pharmacol Ther. 2010; 48 (2): 65–70.
10. Saag GK, Furst ED, Barnes JP. Major side effects of inhaled glucocorticoids. UpToDate [internet]. 2019 [citirano 2020 Jan 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-inhaled-glucocorticoids>
11. Jennifer S Weizer. Angle-closure glaucoma. UpToDate [internet]. 2020 [citirano 2020 Jan 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/angle-closure-glaucoma/>
12. Su M, Mathew Goldman. Anticholinergic poisoning. UpToDate [internet] 2020 [citirano 2020 Jan 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/anticholinergic-poisoning>
13. Mutchler E, Derendorf H. Drug Actions. Basic principles and therapeutic aspects. Medpharm Sci Pub. 1995; 799S; 124.

Tabela 1. Pregled zdravil s kortikosteroidi glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu. ATC - anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT - intraokularni tlak.

ATC klasifikacija	Zdravila učinkovina	Ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje (razen spolnih hormonov in mineralov); kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje; glukokortikoidi	betametazon	Flisteron	bolnik z glavkomom	Predvčasni poročila pri bolnikih z glavkomom. Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o mojih vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamajen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o prenehanju ali zmanjšanju odmerka zdravila ali redke boleznih kot je centralna serena paroneuritis, o kateri so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.	občasni: zamajen vid, diplopija, siva mreža, glavkom	Opomba: sistemski kortikosteroidi, deluje protivnetno in imunosupresivno
	deksametazon	Deksametazon, Decamethason Kika		Glavkom z ozkim zaklopijem in glavkom s širokim zaklopijem: zdravljenje začetno samo v primeru netipičnejših indikacij. Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o mojih vida.	izredna pogostost: povečan IOT, glavkom	
	metilprednizolon	Metrol, Depo-Metrol, solu-Metrol		Zapleti zdravljenja z glukokortikoidi so odvisni od odmerka in trajanja zdravljenja. Pri vsakem posameznem primeru je treba presoditi velikost odmerka, trajanje zdravljenja, njegovo vsevanje in konsti re način zdravljenja. (dnevno ali intermitentno).	Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči postopno subkapzularno sivo mrežo, glavkom z močno okvaro vidnega žvca.	
	prednizolon	Lodna		Farmakološko zdravljenje na osnovi prednizolona dajemo le, če je absolutno potrebno; ustrezno protimikrobno zdravljenje ga mora spremljati v prisotnosti naslednjih stanj: ozko- in širokokožni glavkom.	pogosti: siva mreža, še posebej s postoperno subkapzularno motnosojo, glavkom	
	triamcinolon	Kenalog, Trispan			pogosti: siva mreža, še posebej s postoperno subkapzularno motnosojo, glavkom, poskodna vidnega žvca s papiledemom	
	hidrokortizon	Hidrokortizon Alamedics, solu-Cortef			Postoperna subkapzularna siva mreža, povišan IOT, edem papile vidnega žvca, stanjšanje ročnice ali bečnice; poslabšanje oftalmološke vrtnasne boleznii, glavkom, eksofalmsus.	
Zdravila za boleznii timii, zdravila za očesne bolezni, protivnetna zdravila, kortikosteroidi; anokomponentna zdravila	deksametazon	Decamono, Masidex, Ozmedex (intravitrealni vsatek)		Daljša uporaba topikalnih oklinalnih kortikosteroidov lahko povzroči očesno hipertenzijo in ali glavkom s posledično vidnega žvca, z zmanjšano ostrino vida in tje, hujšega pojta ter nastanek glavkomomotnosojo. Pri bolnikih, ki se zdravijo z oklinalnimi kortikosteroidi daljši čase, je potrebno razmisliti o spremljanju IOT. To je zlasti pomembno pri pediatričnih bolnikih in pri bolnikih, ki so nagnjeni k nastanku glavkoma ali sive mreže (bolnik s sladkorno boleznijo). Če se to zdravilo predpisuje bolnikom z glavkomom, mora biti zdravljenje omejeno na dva tedna, razen če ni upravičeno daljše zdravljenje. Pri teh bolnikih je potrebno rinitsko spremljanje IOT. Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o mojih vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamajen vid ali druge motnje vida, je potrebno upoštevati za napore k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov.	izredna pogostost: glavkom, zvišan IOT, zmanjšana ostrina vida, midriaza	
	hidrokortizon	Sofacort, Hidrokortizonacetat	očesna hipertenzija		izredna pogostost: glavkom	
	fluorometolon	Flarex			občasni: zvišan IOT	
	lotepredinol	Lotemax			redki: glavkom	
	deksametazon in protimikrobne učinkovine	Mxetrol, Tobradex				

Zdravila za bolezen dihal, zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice, kortikosteroidi	budezoid flutikazon mometazon triamcinolon flutikazon/throat flutikazon/azelastin	Teden nasal Flomaxse Mommox, Nasonex Nasacort Avamys Dymista, Dymistalin, Dymol, Synaze	Mečni sistemski učinki lahko vključujejo katarakta ali glavkom, večje redkije kot pri sistemski terapiji. Pri sistemski ali topični uporabi lahko poročajo o motnjah vida. Če se pojavijo simptomi, kot so zamajen vid ali druge motnje vida, je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo sivo mreno, glavkom ali redke bolezni, kot je serozna horioretinopatija. Sistemski učinek se lahko poveča pri bolnikih s cirozo in hipotirozidizmom.	neznana pogostost: siva mrena, glavkom neznama pogostost: siva mrena, glavkom, zvišan IOT, siva mrena neznama pogostost: glavkom, povišan IOT, siva mrena, zamajen vid neznama pogostost: glavkom, povečan IOT, siva mrena	ima močno topično protivnetno in šibko sistemsko delovanje malo sistemskih učinkov lokalno delovanje; pri terapevtskih odmerkih ne deluje sistemsko
Zdravila za bolezen dihal, zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni, druga zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni, za inhaliranje, glukokortikoidi	budezoid flutikazon mometazon ciclesonid	Budealin Novolizer, Budezoid Orion Easyhaler, Budeifar, Pulmicort Turbohaler Fluotide Asmanex Twisthaler Alvesco	Mečni sistemski neželeni učinki, lahko vključujejo sivo mreno ali glavkom. Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pojavijo simptomi, kot so zamajen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu. Redko močni sistemski neželeni učinki kot so siva mrena in glavkom.	neznama pogostost: glavkom, siva mrena ni navedeno ni ugotoveno ni navedeno	močno lokalno protivnetno delovanje redki: pojav sistemskih neželenih učinkov glukokortikoid, ki deluje lokalno protivnetno. glukokortikoidne receptorje
Zdravila za bolezen dihal, zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni, zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju, kortikosteroidi z lokalnim delovanjem	budezoid	Budenofalk, Budezoid Ferring	Niže ravnj steroidov kot pri zdraviljuju z običajnimi peroralnimi glukokortikosteroidi. Previdnost potrebna pri bolnikih z glavkomom, sivo mreno, glavkomom v družinski anamnezi. Zaradi prednostnega lokalnega načina delovanja, je malo možnosti za neželene učinke na oči, koži itd.	redki: glavkom, siva mrena, zamajen vid	glukokortikoid z močnim lokalnim protivnetnim delovanjem
Kortikosteroidi/kombinacije Zdravila za bolezen dihal, zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni, inhalacijski adrenergiki, adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antihipertenzivov	salmeterol, flutikazon formoterol, budezoid formoterol, beklometazon vilanterol flutikazon/throat	Airflon Fospiro, Flamero, Sallimux Easyhaler, Seretide, Serkep, Serevent Bifonix Easyhaler, Duoresp Synchronax, Symbicort Fomohal, Foster Relvar Ellipta	Če se pojavijo simptomi, kot so zamajen vid ali druge motnje vida, je bolnika potrebno napotiti k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov. Ti vključujejo sivo mreno, glavkom ali redke bolezni, kot je cetrinialna serozna horioretinopatija.	redki: glavkom, siva mrena zelo redki: glavkom, siva mrena zelo redki: glavkom, siva mrena ni ugotoveno	

Tabela 2. Pregled antiholinergikov/parasimpatolitikov glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (zdravila, kjer je antiholinergični učinek osnovni). ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT – intraokularni tlak.

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	I. skupino ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
Zdravila z delovanjem na žvečje, antiparkinsonski, antiholinergiki	biperiden	Akineton	nezdravljen glavkom z ožkim zakotjem	Pri uporabi redna kontrola IOT.	zelo redki: motnje akomodacije, midriaza, fotofobija, lahko se pojavi glavkon zaprega zakotja	Pretčno centralno delujoči antiholinergiki. Deluje tudi periferno, vendar je to delovanje v princijski z atropinom majhno.
Zdravila za bolezen dihal; Zdravila z delovanjem na obstruktivne pljučne bolezni, za inhaliranje, antiholinergiki	tiotropijev bromid	Bralms, Srvivasso, Spiriva, Tivotropij		Previdno pri bolnikih z glavkomom zaprega zakotja	redki: glavkom	Specifičen antagonizem muskarinskih receptorjev z dolgotrajnim delovanjem-antioligerg. Ima podobno afiniteto do receptorjev M1–M5.
	aklidinijev bromid	Bretaris, Genair	v fazi preizkušanja	Opozoriti je potrebno, da ne bi zdravila zaprega zakotja, očešno bolečino ali poslabšaj glavkon zaprega zakotja, očešno bolečino ali neripetjen občutek v očeh. Če se ustrešni simptomi razvijajo v katerikoli kombinaciji, morajo bolniki zdravilo prenehati jemati in se nemudoma posvetovati s specialistom.	ni navedeno	Kompetitivni selektivni antagonizem muskarinskih sistemskih antioligergičnih učinkov izkva.
	glikopronijev bromid	Seebri Brezhaler			ni navedeno	Inhalacijski dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto.
	umeklidinijev bromid	Incuse, Ellipta			ni navedeno	Dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev.
Zdravila za bolezen čutil; Zdravila za očne bolezni; midriantiki in cikloplegi; antioligergiki	atropin	Atropin	bolniki z glavkomom zaprega zakotja ali sumom na nj	midriaza, povišan IOT		
	skopolamin	Ofan skopolamin kapljice za oko		midriaza, povišan IOT		
	homatropin	Fomatropinjev bromid		midriaza, povišan IOT		
	tropikamid	Mydracyl		Laiko povzroč povišan IOT. Zlasti pri starostnikih je potrebno upoštevati možnost nedignosticiranega glavkoma. Pred začetkom zdravljenja je potrebno izmeriti IOT.	ni navedeno	Kratkodelujoči antioligergik, ki blokira odgovor mišičnega sfinktra šarenice in holinergične stimulacije cilijane mišice. V očesu povzroči dilatacijo zenice (midriazo) in paralizo akomodacije (cikloplegijo). Učinkuje hitro in ima kratek čas delovanja.
	tropikamid, kombinacije (fenicfrin, litokanijev klorid, tropikamid)	Mydrane	ni navedeno	Uporaba zdravila in priporočilna pri bolnikih s ptičnim sprejdim očesnim prekatom ali manjšero akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem.	občasni: zvišan IOT	
Antioligergiki/kombinacije						
Zdravila za bolezen dihal; Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni; inhalacijski adenergi; antioligergiki v kombinaciji s kortikosteroidi	fenoterol/ipratropijev bromid	Beredual N		Previdno pri bolnikih s povečanim za glavkon očesa zakotja. Poslabšajo poročila navajajo očesne zaplete, kot so midriaza, povečan IOT, glavkon z zoženim zakotjem (očesno bolečino, ki so se pojavili po stiku ipratropijevoga bromida samega ali v kombinaciji z aerosolom adrenergičnih receptorjev β_2 z očmi. Očesna bolečina, nelagodni občutek v očeh, zamegljen vid, pojav halojev ali barvni podobi ob likrami podležosti oči zaradi kognestije vezavice in edema rožnice so lahko znaki akutnega glavkoma z zoženim zakotjem. Če se pojavi več znakov likrami, moramo uvesti zdravljenje z mišičnimi kapljicami in se nemudoma posvetovati s specialistom.	redki: glavkon, povišan IOT, motnje akomodacije, midriaza, megljen vid, očesna bolečina itd. (neželenih učinkov niso opazili v kliničnih preskušanjih)	Ipratropij, antioligergično/parasimpatolitično delovanje. Fenoteroljev bromid: betaadenergično delovanje
	vilanterol/umeklidinijev bromid	Anoro Ellipta		antagonizem adrenergičnih receptorjev β_2 z očmi. Očesna bolečina, nelagodni občutek v očeh, zamegljen vid, pojav halojev ali barvni podobi ob likrami podležosti oči zaradi kognestije vezavice in edema rožnice so lahko znaki akutnega glavkoma z zoženim zakotjem. Če se pojavi več znakov likrami, moramo uvesti zdravljenje z mišičnimi kapljicami in se nemudoma posvetovati s specialistom.	redki: zamegljen vid, glavkon, povišan IOT	Umeklidinij je dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antioligergik), ki deluje na stotimi podtipih muskarinskih receptorjev. Vilanterol je selektivni, dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev β_2 .
	formoterol/aklidinijev bromid	Bramica, Genair			ni navedeno	Aklidinij je kompetitivni selektivni antagonist muskarinskih receptorjev z daljšim časom zadrževanja na receptorjih M3, kot na receptorjih M2. Se hitro razgrajuje v plazmi, zato je raven sistemskih antioligergičnih neželenih učinkov nizka.
	obidatrol/hiotropijev bromid	Spiclot Respimat			ni navedeno	dolgodelujoči, specifični antagonist muskarinskih receptorjev, ima podobno afiniteto za podtipje M1–M5, pri daljšem času zadrževanja na receptorjih M3, kot na receptorjih M2. Se hitro razgrajuje v plazmi, zato je raven sistemskih antioligergičnih neželenih učinkov nizka.

	fenoterol/glikopronijev bromid in beklometazon	Trimbow			zelo redki: glavkom, katarakta detronaje: Glikopronij: dolgodeljujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik) z visoko afiniteto. Snižuje večja selektivnost za receptore M3, kot za receptore M2. Flutikazonifuroat: kortikosteroid. Umeklitinij: dolgodeljujoči antagonist muskarinskih receptorjev.
	indakaterol/glikopronijev bromid	Ultrivo Brezhaler			ni navedeno občasni: glavkom
Zdravila za boleznj prebavi in presnove; zdravila za zdravilnej funkcionalnih motenj prebavi. alkaloidi voljeje česnje in glijovli derivati	butilskopolamin skopolamin	Buscopan Scopoderm TTS	ni podataka	Zaradi možnih antiholinergičnih zapletov, je potrebaa previdnost pri bolnikih, nagnjenih h glavkomu z zaprtim zakoljem.	Je kvartarni amonijev derivat in ne prehaja v osrednji živčni sistem, zato ne povzroča antiholinergičnih neželenih učinkov (na). Deluje periferno antiholinergično.

Tabela 3. Pregled H1-antihistaminikov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakoljem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT – intraokularni tlak.

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
Zdravila za boleznj dihal; antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	difenhidramin klemastin dimetinden doksilamin	Dramina Tavegil Clemastinum WZF (ozozpina za injiciranje) Fenisti 1 mg/ml (peroralne kapljice; raztopina) Nocthen		Zdravilo je zaradi antiholinergičnih lastnosti potrebno uporabljati previdno, kjer bi se lahko poslabšala osnovna bolezen, npr. glavkom zaprega zakolja, hipertrofija prostate, bronhialna asma.	ni navedeno ni navedeno ni navedeno neznana pogostost: težave s pozornostjo, zvišan IOT	antiholinergik antagonist muskarinskih receptorjev H1 antagonist traditkinina, serotoninu in acetilholina zviša delovanje histaminskih receptorjev H1

Tabela 4. Pregled zdravil za boleznj seči, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT – intraokularni tlak.

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lasniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželjeni učinki	Opomba
Zdravila za boleznj seči in spolovili ter spolni hormoni; zdravila za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence	oksibutin	Kenetra	nenadzorovan glavkom z ozkim zakotjem	ni navedeno	midriaza, intraokularna hipertenzija in indukcija glavkoma	Kompetitivni antagonist acetilholina na postganglijskih muskarinskih receptorjih.
	propiverin	Detrunorm		Povroča midriazo, zato se pri njegovi uporabi lahko poveča tveganje za nastanek akutnega glavkoma zaprtega zakotja pri posameznikih, ki so nagnjeni k temu.	pogosti: motnje akomodacije; okvara vida	Zaviranje dotoka kalcija v celicah gladkega mišičja sečnega mehurja. Antiholinergično delovanje zdravila.
	tollerodin	Detrusitol		ni navedeno	ni navedeno	Kompetitiven, specifičen antagonist muskarinskih receptorjev, ki ima <i>in vivo</i> večjo selektivnost za sečni mehur kot za žile silavke.
	solfenacin	Asolfena, Solifen, Solifenacin, Sulfesa, Tamisten, Urgisol, Vesicare, Zabcare		ni navedeno	pogostosti se ne da oceniti: glavkom (neželjeni učinek opažen v obdobju trženja)	Kompetitiven, specifičen antagonist muskarinskih receptorjev.
	tropium	Spasmex		ni navedeno	neznan pogostost: zamagljen vid, midriaza	Antagonist muskarinskih receptorjev. Deluje kompetitivno antagonistično z acetilholinom in drugimi muskarinskimi antagonisti.
	darifenacin	Emsalex		Previdna uporaba pri bolnikih z nadzoranim glavkomom z zaprtim zakotjem. Previdnost pri višanju odmerka.		Selektiven antagonist muskarinskih receptorjev M3 <i>in vitro</i> .
	fezoterodin	Toviaz				Kompetitiven, specifičen antagonist muskarinskih receptorjev.
	mirabegron	Betmiga		Zdravilo potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo antimuskarinska zdravila.		Močan selektiven agonist adrenergičnih receptorjev β3. Sprosti gladke mišice sečnega mehurja. Med fazo praznjenja je pretežno pod nadzorom parasimpatičnega živčevja. Acetilholin spodbuja holinergične receptorje M2 in M3 in tako izzove krčenje mehurja. V odmerku 100 mg enkrat dnevno pri zdravih osebah (310) po 56 dneh ni prišlo do povišanja IOT.
Zdravila za boleznj seči in spolovili ter spolni hormoni; drugi urologiki	dapoksetin	Priligy		Lahko povzroči midriazo ali očesno bolečino. Pri bolnikih z zvečanim IOT ali tveganjem za pojav glavkoma zaprtega zakotja je treba zdravilo uporabljati previdno.	občasni: midriaza, očesna bolečina, motnje vida	Močan zaviralec ponovnega prizvema serotonina.
Zdravila za boleznj seči in spolovili ter spolni hormoni; zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije	alprostadil	Caverject, Alprostin VR			občasni: midriaza	Zavira cGMP-adenilergično aktivnost v tkivu penisa.

Tabela 5. Pregled anti epileptikov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT – intraokularni tlak, GABA – γ -aminomaslena kislina (angl. *γ -aminobutyric acid*).

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
Zdravila z delovanjem na živčevje; anti epileptiki	karbamazepin	Tegretol		Deluje blago antiholinergično, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z zvišanim IOT.	pogosti: diplopija, motnje akomodacije (npr. zamagljen vid); zelo redki: zamoženost leče, konjunktivitis, zvečanje IOT	Med drugim tudi zavira ponovni privzem dopamina in noradrenalina.
	pregabalin	Eucubalin, Lingabat, Lyrica, Pregabala, Pregabalin Accord, Pregabalin Belupo, Pregabalin Krika, Pregabalin Sandoz, Pregabalin Teva, Siranalen			pogosti: zamegljen vid, diplopija; redki: izguba vida, keratitis, oscilopsija, spremenjeno vidno zaznavanje globine, midriaza, strabizem, občutek svetlosti pri gledanju.	Je analog GABA. Veže se na pomožno podenoto napetostno odvisnih kanalčkov v osrednjem živčevju.
	zonisamid	Zonegran, Zonisamid Sandoz		Poročali so o sindromu, ki je sestavljen iz akutne miopije v povezavi s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Med simptome sodi akuten pojav zmanjšanja ostrine vida in /ali očesnih bolečin. Očesni pregled lahko pokaže miopijo, razdelitev srednje očesne komore, očesno hiperemijo in zvišan IOT. Midriaza je lahko prisotna ali ne. Ta sindrom je lahko povezan tudi s supracilarnim izlivom, ki povzroči pomik očesne leče in šarenice naprej ter sekundarni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi se pojavijo običajno en mesec po uvedbi zdravilja. O sekundarnem glavkomu zaprtega zakotja so pri jemanju poročali tako pri otrocih, kot pri odraslih bolnikih. Za zdraviljenje je potrebna čim hitrejša ukinitiv zdravila po presoji lečečega zdravnika in uvedba ustreznih ukrepov za zmanjšanje IOT. Treba se je odločiti ali je zdraviljenje primerno za bolnike z očesnimi boleznimi v preteki anamnezi.	ni podatka	Zavirali karboanhidraze (topiramam, acetazolamid); previdnost.
	topiramam	Topamax, Topiramam Accord			neznamna pogostost (neželeni učinki iz spontanosti poročil v okviru postmarketiških raziskav): glavkom zaprtega zakotja; redko: glavkom	Ni popolnoma znan.

Tabela 6. Pregled antiparkinsonikov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT – intraokularni tlak, COMT – katehol-O-metiltransferaza (angl. *catechol-O-methyltransferase*), DOPA – dihidroksifenilalanin (angl. *dihydroxyphenylalanine*).

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželene učinki	Opomba
Zdravila z delovanjem na živčevje; antiparkinsoniki; dopaminergiki	benserazid/levodopa	Madopar	glavkom z ozkim zakotjem	Osebe s kroničnim glavkomom širokega zakotja lahko zdravimo, vendar moramo biti pri tem previdni in ves čas zdravljena nadzorovati IOT.	neznana pogostost: blefarospazem, zamagljen vid, simpatomimetični vid	Levodopa zviša IOT. Interakcije: levodopa ne sočasno s simpatomimetički (adrenalin, noradrenalin, izoproterenol ali amifetamin, ki spodbujajo simpatični živčni sistem), saj lahko levodopa zveča njihove učinke.
DOPA in zaviralci dekarboksilaze	karbidopa/levodopa	Nakom, Duodopa				
Levodopa, zaviralci dekarboksilaze in zaviralci comt	levodopa/karbidopa/entakapon	Stalevo, Tapitadola				

Tabela 7. Pregled antipsihotikov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). IOT – intraokularni tlak, ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*).

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželene učinki	Opomba
Zdravila z delovanjem na živčevje; psiholeptiki; antipsihotiki	levomepromazin	Nozinan	težganje za glavkom z zaprtim zakotjem		redko: glavkasti depoziti v sprednjem očesnem segmentu; pojavijo se zaradi kopičenja zdravila in praviloma ne vplivajo na vid	Antidopaminergične, antihistaminske ter izrazite adremlitične in antiholinergične lastnosti.
	promazin	Prazine		Previdnost je potrebna pri glavkomu z ozkim zakotjem.	občasni: zamagljen vid, glavkom	Antiholinergični in sedativni učinki izraženi v manjši meri kot pri drugih klasičnih antipsihotikih.
	flufenazin	Moditen				
	haloperidol	Haldol		Ob sočasni uporabi antiholinergičnih zdravil skupaj s haloperidolom lahko pride do povišanja IOT.	ni navedeno	Ima manj izraženo sedacijo in manj antiholinergičnih učinkov kot drugi antipsihotiki.
	ziprasidon	Zeldox, Zypsila			ni navedeno	Zanemarljiva afiniteta za muskarinske receptorje.

flupentiksol	Fluanoxol				ni navedeno	Nima afinitete za holinergične muskarinske receptorje.
zuldopentiksol	Clopixol				občasni (pri depo obliki): okulogiracija, midriaza	Nima afinitete za holinergične muskarinske receptorje.
sulpirid	Eglonyl, Eglonyl Belupo				zelo redki: moten vid, razširjene zenice	Zelo nizka afiniteta za holinergične receptorje.
amisulpirid					ni navedeno	Ne kaže afinitete do holinergičnih receptorjev.
loksapin	Adasuve			Previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom: zlasti če hkrati jemljejo zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni z antiholinergičnim delovanjem.	ni navedeno	Veže se tudi na adrenergične, histaminske in holinergične receptorje.
klozapin	Leponex			Ima antiholinergično delovanje. Bolnike z glavkomom z zaprtim zakotjem potrebno skrbno spremljati.	ni navedeno	Mocno anti- α -adrenergično, antiholinergično in antihistaminsko delovanje.
olanzapin	Olanzapin Teva, Zalasta, Zolrix, Zypadhera, Zyprexa		tveganjem za glavkom z zaprtim zakotjem	Antiholinergično delovanje <i>in vitro</i> . Pri kliničnih preiskavanjih se ni dokazalo antiholinergično delovanje. Potrebna previdnost.	ni navedeno	Veže se tudi na holinergične muskarinske receptorje M1–M5 (predklinične raziskave), adrenergične α -1 in histaminske H1.
kvetiapin	Kvelux, Kventiax, Kvetiapin Accord, Kvetiapin Lek, Loquen, Quepigal, Seroquel, Setmin,			Aktivni presnovek kvetiapina, norkvetiapin, ima zmerno do močno afiniteto do več podvrst muskarinskih receptorjev. Antiholinergični učinki so bolj izraženi ob sočasni uporabi z drugimi zdravili z antiholinergičnimi učinki in pri prevelikem odmerjanju. Kvetiapin je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo zvišan IOT ali glavkom z ozkim zakotjem.	ni navedeno	Velika afiniteta za α 1-adrenergične in histaminergične receptorje. Kvetiapin ima majhno afiniteto do muskarinskih receptorjev, norkvetiapin pa zmerno do veliko afiniteto do več muskarinskih receptorjev.
kariprazin	Reagila			lahko se razvije katarakta	občasni: draženje očesa, povečanje IOT, motnje akomodacije, zmanjšana ostrina vida	Nima opazne afinitete do muskarinskih receptorjev.
asenapin, risperidon, aripiprazol, paliperidon						
nimajo afinitete do muskarinskih receptorjev.						

Tabela 8. Pregled anksiolitikov/benzodiazepinov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*).

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
Zdravila z delovanjem na živčevje; psiholeptiki, anksiolitiki	diazepam	Apaurin	akutni glavkom z ozkim zakotjem		ni navedeno	Olajšajo inhibicijsko delovanje GABA. Zmanjša se delovanje ekscitacijskih neurotransmiterjev serotonin, noradrenalina in acetilholina. Možno antiholinergično delovanje.
	meclazepam	Ansilan			neznana pogostost; motnje vida	
	okazeepam	Okazeepam Belupo			ni navedeno	
	lorazepam	Lorsilan, Loram	ni navedeno	Posebna previdnost potrebna pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem.	ni navedeno	
	bromazepam	Lekotam, Lexaurin, Lexilium				
	klobazam	Frisium				
alprazolam	Aripsig, Helox, Maprazax, Xanax,		ni navedeno		ni navedeno	
Zdravila z delovanjem na živčevje; psiholeptiki, hipnotiki in sedativi	flurazepam	Flurazepam	akutni glavkom z ozkim zakotjem		ni navedeno	Olajšajo inhibicijsko delovanje GABA. Zmanjša se delovanje ekscitacijskih neurotransmiterjev serotonin, noradrenalina in acetilholina. Možno antiholinergično delovanje.
	nitrazepam	Cerson	ni navedeno	Zaradi možnega antiholinergičnega delovanja benzodiazepinov je potrebna previdnost pri uporabi zdravila pri bolnikih z glavkomom z ozkim zakotjem.	ni navedeno	

Tabela 9. Pregled antidepresivov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakotjem (antiholinergični učinek se pojavi kot neželeni učinek). IOT – intraokularni tlak, SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonin (angl. *serotonin-selective reuptake inhibitors*), GABA – γ -aminomaslena kislina (angl. *γ -aminobutyric acid*).

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
Zdravila z delovanjem na živčevje; psihoaleptiki, antidepresivi; neselektivni zaviralci privzema serotonina	amitriptilin	Amyzol	nezdravljen glavkom z ozkim zakotjem	lahko se uporablja le po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem in ob zadostnih previdnostnih ukrepih ob povečanem IOT.	zelo pogosti: nenormalen vid (zamegljen vid, motnje akomodacije), midriaza, neznana pogostost; povečan IOT in akutni napadi glavkoma	Triciklični antidepresivi, deluje antagonistično na muskarinske in histaminske H1 receptorje, kar povzroči antiholinergične učinke in sedacijo.
	maprotilin	Ladimil			megljen vid, motnje akomodacije	Tetraciklični antidepresivi, neselektivni zaviralci ponovnega privzema monoaminov, ki ima več skupnih terapevtskih lastnosti s tricikličnimi antidepresivi. Ima izrazit zaviralni učinek na H1 receptorje in zmerni antiholinergični učinek.

Zdravila z delovanjem na živčevje: psihoneuroleptiki, antidepresivi, SSRI	fluoksetin	Fluoksetin Vitabalans, Portial, Fodiss	ni navedeno	Poročali so o pojavu midriaze, zato je pri predpisovanju bolnikom, ki imajo povišan IOT ali povišano tveganje za akutni glavkom z ozkim zakotjem potrebna previdnost.	pogosti: zamegljen vid občasni: midriaza	Je selektivni zaviralec privzema serotonina. Nima praktično nobene afinitete za druge receptorje; kot so α_1 , α_2 , in β -adrenergičnih, serotoninergičnih, dopaminergičnih, histaminergičnih, muskarinskih in GABA receptorjev.
	citalopram	Citalopram Vitabalans, Cipramil, Citalon, Citalex	ni navedeno	Pozroča midriazo, kar lahko povzroči povečanje IOT in glavkom zaprtega zakotja. Pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja ali anamnezo glavkoma je pri uporabi potrebna previdnost.	občasni: midriaza neznan pogostost: motnje vida	Ima zelo majhno afiniteto vezave na 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , D ₁ , D ₂ , α_1 , α_2 in β -adrenergične receptorje, histaminske H ₁ , muskarinske holinergerične.
	escitalopram	Escitalopram Teva, Cipralox, Citalfort, Epores, Ecoltara, Elicea, Oligem	ni navedeno		občasni: midriaza, motnje vida	Ima zelo majhno afiniteto vezave na 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , D ₁ , D ₂ , α_1 , α_2 in β -adrenergične receptorje, histaminske H ₁ in muskarinske holinergerične receptorje, GABA ter opioidne receptorje.
	paroksetin	Paluxon, Parogen, Paroksetin Actavis, Paroxat, Seroxat	ni navedeno	SSRI lahko vplivajo na velikost zenice in povzročijo midriazo. Ta midriatični učinek lahko zoži očesni kot, kar zveča IOT in povzroči glavkom z zaprtim zakotjem, zlasti pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu pojavu.		Kemično ni soroden tricitličnim in tetracikličnim antidepresivom.
	sertralini	Aseitra, Magron, Sertralini Accord, Sertralini Actavis, Zoloft	ni navedeno	Pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem ali glavkomom v anamnezi je potrebno seralini uporabljati previdno.	pogosti: midriaza redki: glavkom, različna velikost zenic, motnje solzenja	Ima nizko afiniteto za muskarinske holinergerične receptorje. Raziskave na živalih so pokazale šibke antiholinergerične lastnosti.
Zdravila z delovanjem na živčevje: psihoneuroleptiki, drugi antidepresivi	trazodon	Tritico	ni navedeno	Priporočljiva previdnost pri odmerjanju in reden nadzor pri akutnem glavkomu zaprtega zakotja, povečanem intraokularnem tlaku, čeprav večjih sprememb ni pričakovati, ker je antiholinergerični učinek trazodona majhen.		Zavre ponovni nevronske privzem serotonina (5-HT). Pri živalih ne deluje stimulantno, sedativno ali antiholinergerično. Nima afinitete za muskarinske (holinergerične) receptorje.
	mirtazapin	Mirtazapin Mylan, Mirzaten	ni navedeno		Pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja in z zvišanim IOT, je potrebna previdnost; čeprav je antiholinergerično delovanje zelo šibko.	Ni kontraindiciran pri glavkomu in motnjah v delovanju urinarnega trakta.
	venlafaksin	Alventa, Efectin Er, Venlafaksin Actavis	ni navedeno	Lahko se pojavi z midriazo. Priporočljivo je, da se bolnike z zvišanim IOT ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem skrbno nadzoruje.	pogosti: motnje vida, motnje akomodacije, vključno z zamegljenim vidom, midriaza redki: glavkom z zaprtim zakotjem	Nima praktično nikakršnega antiholinergeričnega delovanja.
	rebooksetin	Edronax	ni navedeno	Poročali so o midriazi, zato je pri predpisovanju rebooksetina bolnikom z zvišanim očesnim tlakom ali s tveganjem za pojav glavkoma z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.	pogosti: motnje akomodacije očesa občasni: midriaza redki: glavkom neznan pogostost: zvišan IOT	Raziskave <i>in vitro</i> so pokazale, da rebooksetin nima pomembne afinitete za adrenergične (α_1 , α_2 , β) in muskarinske receptorje.
	duloksetin	Duloksetin Stada, Duloksetin Teva, Duloksetin Sandoz, Nidolux, Cymbalta, Dulsovia, Yentreve	ni navedeno		pogosti: zamegljen vid občasni: midriaza, okvara vida redki: glavkom	Nima pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergerične in adrenergične receptorje.

Tabela 10. Pregled nekaterih ostalih zdravil, ki vplivajo na midriazo in povišanje intraokularnega tlaka. ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), IOT – intraokularni tlak, NMDA – N-metil-D-aspartat, VEGF – žilni endotelni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*).

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželjeni učinki	Opomba
Splošni anestetik	eskétamin	Ketanest (raztopina za injiciranje), Simmelan (raztopina za injiciranje)	povišan IOT	Uporabljati previdno pri pregledu oči ali kirurškem posegu na očesu, kjer se očesni tlak ne sme povišati.	občasni: povišan IOT, diplopija pogosti: zamagljen vid	Simpatomimetični učinek povisa srčni utrip. Atropin kot predmedikacija za zmanjšanje slipljenja. Po dajanju zdravila se povisa raven noradrenalina.
Lokalni anestetik	artikain/adrenalin	Septanestepi (raztopina za injiciranje), Ultracain D-S (raztopina za injiciranje)		Bolniki dovzetni za akutni glavkom zaprtega zakolja (zaradi adrenalina-uporabiti najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo).	Bolniki dovzetni za akutni glavkom zaprtega zakolja (zaradi adrenalina-uporabiti najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo).	Adrenalin je vazokonstriktor, ki deluje neposredno na adrenergične receptorje α in β , vendar prevladujejo β -adrenergični učinki. Adrenalin podaljša trajanje delovanja artikaina in zmanjša tveganje za prekomerni vnos artikaina v sistemski krvni obtok.
Zdravila z delovanjem na žilčevje; zdravila proti vrtoglavici	cinarizin/dimenhidrinat	Alvert	glavkom z zaprtim zakojem			Cinarizin je antagonist kalcijevih kanalčkov. Z zaviranjem vstopa kalcija v vestibularne senzorične celice deluje predivsem kot vestibularni sedativ. Dimenhidrinat je antihistaminik z antiholinergičnimi lastnostmi, pri čemer ima parasimpatolitične učinke in učinke na depresijo osrednjega živčevja. Deluje na centralni vestibularni sistem.
Zdravila za bolezni dihajni sistem; zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni; adrenergični agonisti za sistemsko zdravljenje; agonisti adrenergičnih receptorjev α in β	efedrin	ni podatka	glavkom z zaprtim zakojem			indirektni simpatikomimetik
Zdravila za bolezni prebavni sistem; zaviralci apetita z delovanjem na osrednji živčni sistem	sibutramin	Reductil	glavkom z ozkim zakojem	Previdna uporaba pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakojem in bolnikih, ki jih ogroža zvišan IOT (družinska anamneza).		Sekundarni in primarni aminski presnovek, zavirata prizvem noradrenalina, serotonina in dopamina. Nima afinitete za veliko število receptorjev (serotoninergični, adrenergični, dopaminergični- α 1, muskarinski, histaminergični (H1), benzodiazepinski in NMDA.

Zdravila za bolezen srca in ožilja; zdravila za spodbujevalci srčne funkcije brez kardiotoničnih glikozidov, adrenergični in dopaminergički	dopamin dobutamin adrenalin	Dopamin Fresenius (raztopina za injiciranje) Dobutamin Hameln, Inotop Suprarenin	glavkom z ostrim zakojem		Brogeni amin iz skupine kateholaminov, je matična snov za adrenalin in noradrenalin. Deluje kot neurotransmitor v osrednjem živčevju. Sintetični simpatomimetik z neposrednim delovanjem na adrenergične receptorje β_1 v srčni mišici. Vpliva na sproščanje noradrenalina.
Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji; (cistostatici); zaviralci monoklonska protitelesa	bevacizumab	Avastin		Po neodobreni intravitrealni uporabi vial zdravila Avastin, ki so oddane za iv. uporabo pri rakavih bolnikih, so poročali o posameznih primerih in o skupini resnih neželenih učinkov, povezanih z očmi. Med njimi so infekcijski endoftalmitis, očesno vnetje, uveitis, vitritis, odstop mrežnice, pretirganje pigmentnega epitela mrežnice, zvečan IOT, očesna krvavitev. Nekateri od teh neželenih učinkov so privedli do različnih stopenj izgube vida, vključno s trajno slepoto.	Veže se na žilni rastni dejavnik VEGF, ki je ključni dejavnik vaskulogeneze in angiogeneze. Preprečuje oziljenje tumorja.
Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji; (cistostatici); zaviralci proteinskih kinaz	trametinib	Mekenist		Med zdravljenjem, bodisi v monoterapiji ali kombinaciji z dabrafenibom, lahko pride do težav, povezanih z motnjami vida, vključno z odstopom mrežničnega pigmentnega epitela in zaporo mrežnične vene. Uporaba trametiniba ni priporodljiva pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli zaporo mrežnične vene. Varnost pri osebah s predispozicijskimi dejavniki za zaporo mrežnične vene, vključno z neurjelejnimi glavkomom ali očesno hipertenzijo ni ugotovljena. Če se bolniku, kadar koli med zdravljenjem pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporodljiva takojšnja oftalmološka ocena.	Visoko selektiven alosterični zaviralec aktivacije in kinazne aktivnosti.

Tabela 11. Pregled α -adrenergičnih simpatikomimetikov, glede na kontraindikacije in opozorila pri povišanem intraokularnem tlaku in glavkomu z zaprtim zakojtem. ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična (angl. *anatomical therapeutic chemical*), ASA – acetilsalicilna kislina (angl. *acetylsalicylic acid*), OŽS – osrednji živčni sistem, NA – noradrenalin.

ATC klasifikacija	Zdravilna učinkovina	Lastniško ime zdravila	Kontraindikacija	Opozorilo	Neželeni učinki	Opomba
ASA/pseudoefedrin	ASA/pseudoefedrinjev klorid	Aspirin Complex (zrnca za peroralno suspenzijo)		previdno pri zvišanem IOT in glavkomu		Pseudoefedrin: previdno pri povišanem IOT (glavkom); simpatikomimetik, ki spodbuja adrenergične receptorje α_1 v gladkih mišicah žil, je dekstroizomer efedrina. Sproščanje norepinefrina. Posledica je midriaza. Fenilefrin: pred jemanjem naj se bolnik z glavkomom z zaprtim zakojtem posvetuje z zdravnikom.
Paracetamol/kombinacije s pseudoefedrinom ali fenilefrinom	ASA/kofein/paracetamol/terpin hidrat/fenilefrin paracetamol/fenilefrin fenilefrin/gvalfenczin/paracetamol fenilefrin /kofein/paracetamol	Coldrex (tablete) Coldvin, Lekadol Combo (prašek za peroralno raztopino) Combocoldrex (prašek za peroralno raztopino) Paralen (filmsko obložene tablete)	glavkom z zaprtim zakojtem glavkom z zaprtim zakojtem glavkom z zaprtim zakojtem	bolniki z glavkomom z zaprtim zakojtem se morajo pred jemanjem posvetovati z zdravnikom		Fenilefrin: pred jemanjem naj se bolnik z glavkomom z zaprtim zakojtem posvetuje z zdravnikom. Trežava v kombinaciji z drugimi simpatikomimetiki (dekongestivi, zaviralci apetita in amfetaminu podobni psihostimulansi). Neželeni učinki: midriaza/akutni glavkom zaprtega zakolja. Močan postsinaptični agonist adrenergičnih receptorjev α_1 .
Zdravila za bolezni dihaj; dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice; simpatikomietiki, enokomponentna zdravila	oksimetazolin ksilometazolin nafazolin	Afrin, Nasivin, Nazopass, Operil Nasic, Otrivin duo, Septanazal, Maresyl, Olynth, Snup Procalmin (kapljice za oko, raztopina)	glavkom z zaprtim zakojtem glavkom z zaprtim zakojtem glavkom z zaprtim zakojtem	Za samozdravljenje naj ne bi uporabljali tega zdravila bolniki s srčnim popuščanjem, ozkotočnim glavkomom. uporaba le po skrbni presoji tveganja pri bolnikih s povečanim IOT, zlasti zaradi ozkotočnega glavkoma glavkom z zaprtim zakojtem		Simpatikomimetik, nazalni dekongestivi. Deluje kot selektivni agonist adrenergičnih receptorjev α_1 . simpatikomimetik z delovanjem na adrenergične receptorje α agonist adrenergičnih receptorjev α_2
Zdravila za bolezni dihaj; dekongestivi za sistemsko zdravljenje, simpatikomietiki	pseudoefedrin/oratidin	Claritine Combo	glavkom z ozkim zakojtem			simpatikomimetik
Zdravila za bolezni čutil; zdravila za očesne bolezni; midriatiki in cikloplegi; simpatikomietiki, brez zdravil za zdravljenje glavkoma	fenilefrin	Fenilefrin	glavkom z ozkim zakojtem			

Zdravila za boleznii čutil; zdravila za odesne boleznii, dekongestivi in protialergijska zdravila; simpatomimetiki za oženje krvnih žil	tetrizolin tetrizolin, kombinacije	Neored, Visiclear Spersallerg	glavkom z ožkim zakotjem ni navedeno	Uporaba je kontraindicirana pri glavkomu z ožkim zakotjem. Pri drugih vrstah glavkoma je uporaba zdravila dovoljena le pod zdravniškim nadzorom. Uporaba povzroči začasno midriazo. Izogibati se je treba dolgotrajni uporabi zdravila in prevelikim odmerkom, predvsem pri otrocih. Uporaba pri otrocih in v večjih odmerkih je dovoljena le pod zdravniškim nadzorom.	občasnii: midriaza lahko se pojavi midriaza in glavkom z zaprtim zakotjem.	Simpatikomimetik, ki neposredno stimulira adrenergične receptorje a simpatičnega živčnega sistema. Ima vazokonstriktivne in dekongestivne lastnosti.
Zdravila z delovanjem na živčevje: psihoanalitiki; psihostimulansi, učinkovine za zdravljenje hiperkinetizije in učinkovine za obnavljanje celic osrednjega živčnega sistema; simpatomimetiki z delovanjem na osrednje živčevje	metilfenidat atomoksetin	Concerta, Ritalin Strattera	glavkom Ne sme se uporabljati pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, saj so v kliničnih preizkušanjih uporabo atomoksetina povezovali s pogostejšo incidenco midriaze.	neznana pogostost: midriaza pogosti: midriaza, občasnii: zamagljen vid	Stimulans osrednjega živčevja. Verjetno blokira ponovni privzem noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone. Poveča sproščanje teh monoaminov v zunajnevronski prostor. Visoko selektiven in močan zaviralec presinaptičnega prenašalca noradrenalina, brez neposrednega vpliva na prenašalce serotonina in dopamina. Ima minimalno afiniteto za druge noradrenergične receptorje ali za druge neurotransmitterske prenašalce ali receptorje.	

Ana Skerlovnik¹

Antioksidanti – kateri zares delujejo in katere je smiselno priporočati?

Antioxidants – What Really Works and What Is Reasonable to Recommend?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: antioksidanti, radikali, vitamin C, vitamin E, koencim Q₁₀, flavonoidi

Pomembno se je zavedati, da imajo radikali in tudi antioksidanti dvojno naravo – oboji so lahko tako koristni kot škodljivi. Kadar je naš organizem zdrav, mreža antioksidantov v telesu sproti učinkovito odstranjuje morebitne presežne količine radikalov. Ob določenih bolezenskih stanjih in fizičnih, psihičnih ali drugih obremenitvah ter pri starejših, ko začne sinteza telesu lastnih antioksidantov upadati, pa je smiselna njihova občasna dodatna uporaba. Če se odločimo za uživanje antioksidantov, imajo prednost tisti pripravki, ki vsebujejo kombinacijo fizioloških antioksidantov (npr. vitamin C, vitamin E, koencim Q₁₀), saj ti delujejo kot mreža medsebojno povezanih reductantov, ki jo celica neprestano obnavlja.

ABSTRACT

KEY WORDS: antioxidants, radicals, vitamin C, vitamin E, coenzyme Q₁₀, flavonoids

It is important to observe that both radicals and antioxidants are dual in nature: they can both be beneficial and harmful. When our body is healthy, an antioxidant network in the body promptly and effectively removes any excess amounts of free radicals. Occasional use of antioxidants, however, is reasonable in the case of certain medical conditions, physical, psychological or other stresses, and especially in the elderly, in which the natural synthesis of endogenous antioxidants begins to decline. When opting for additional antioxidants, the preparations that contain a combination of physiological antioxidants (e.g. vitamin C, vitamin E, coenzyme Q₁₀) are preferred, since they function as a network of interconnected reducing agents constantly being renewed in the cell.

¹ Ana Skerlovnik, mag. farm., Koroška lekarna, Ob Suhi 9, 2390 Ravne na Koroškem; ana.skerlovnik@gmail.com

ANTIOKSIDANTI IN RADIKALI Radikali

Radikali so spojine z enim ali več neparnimi elektroni na zunanji elektronski ovojnici, kar jih naredi kemijsko zelo reaktivne. V reakciji, znani kot oksidacija, prihaja do hitrega in nepredvidljivega spajanja radikala s katerokoli bližnjo molekulo (npr. z beljakovinami, maščobami, sladkorji ali nukleinskimi kisljinami). Pri tem lahko nastane nova spojina, ki ima prav tako lastnost radikala in lahko sproži novo verižno reakcijo. Radikali so lahko endogeni (nastajajo v telesu pri presnovi kisika, fagocitozi, apoptozi, koagulaciji, hipoksiji itd.) ali eksogeni (cigaretni dim, zdravila, prehrana, pesticidi, ozon, ultravijolično sevanje itd.). Radikali, ki nastajajo v telesu, niso vedno nujno škodljivi za organizem. V nekaterih fizioloških procesih in celičnih funkcijah lahko delujejo tudi kot obveščevalne molekule (1).

Antioksidanti

Antioksidant je vsaka snov, ki lahko prepreči, upočasni ali zavre oksidacijo druge molekule. Antioksidanti v reakcijah z radikali nudijo vodikov atom ali elektron, s tem pa reaktiven radikal pretvorijo v manj reaktiven radikal ali nereaktivni produkt. Pri tem se antioksidant pretvori v stabilen radikal, ki večinoma ni sposoben nadaljevati oksidacije (3).

Antioksidanti – kdaj in kateri?

V telesu deluje zelo dober sistem antioksidativne zaščite. Vsebuje namreč številne antioksidante z najrazličnejšimi strukturami in mehanizmi delovanja, ki so prisotni skoraj povsod v telesu. Prav tako se je razvila mreža antioksidantov – obnovljivih antioksidantov, v kateri posamezen antioksidant obnovi oksidiranega predstavnika mreže (npr. vitamin C obnovi vitamin E).

Telesu lastni antioksidanti (encimi in druge beljakovine, koencim Q_{10} , sečna kislina, lipojska kislina, melatonin) so najučinkovitejši, saj se njihova koncentracija pri-

lagaja potrebam organizma. Se pa s starostjo nastajanje nekaterih zmanjšuje (npr. koencim Q_{10}), zato postanejo vse bolj pomembni eksogeni viri. Pri eksogenih antioksidantih (vitamin E, vitamin C, vitamin A, flavonoidi) pa je naše telo stalno odvisno od njihove prisotnosti v hrani, njihove resorpcije iz prebavil in od presnove. Kadar je naš organizem zdrav, mreža antioksidantov v telesu sproti ter učinkovito odstranjuje morebitne presežke radikalov, zato dodaten vnos s prehranskimi dopolnili ni potreben. Ob določenih bolezenskih stanjih, fizičnih in psihičnih ali drugih obremenitvah ter pri starejših, ko začne nastajanje endogenih antioksidantov slabeti, pa je smiselna občasna uporaba antioksidantov (3).

Vitamin C

Vitamin C je najpomembnejši vodotopni antioksidant v telesu (4). Rastline in mnoge živali ga lahko sintetizirajo same iz glukoze, človek pa je zaradi okvare gena za encim, ki katalizira zadnjo stopnjo biosinteze, odvisen od vitamina C, ki ga dobimo s hrano. Če želimo v telesu ves čas vzdrževati kar največjo zalogo vitamina C, ga moramo dnevno zaužiti približno 200 mg, česar pa z uživanjem uravnotežene, s sadjem in zelenjavo bogate prehrane ni težko doseči (3).

Primeri uporabe vitamina C:

- Stres: Vitamin C je udeležen pri izločanju adrenalina in drugih stresnih hormonov. V nadledvičnih žlezah se nahaja sorazmerno velika količina vitamina C, ki se pri dolgotrajnem stresu močno zmanjša.
- Nosečnice in doječe matere: Vitamin C prehaja skozi posteljico z aktivnim transportom in njegova koncentracija v plodu je običajno za 50 % višja kot v plazmi matere. Prav tako se izloča tudi v materino mleko.
- Kadilci: Imajo v primerjavi z nekadilci izrazito znižane koncentracije vitamina C v plazmi, zato imajo povečano potrebo po vitaminu C (približno 250 mg/dan) (4).

- Bolezni srca in ožilja: Vitamin C zavira oksidacijo lipoproteinov z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL) in s tem aterosklerozo. V raziskavah so dokazali, da so višje plazemske koncentracije vitamina C povezane z redkejšim pojavljanjem srčnih obolenj, miokardnega infarkta, angine pectoris in možganske kapi.
- Delovanje proti rakavim obolenjem: Vitamin C dokazano deluje proti rakotvornim spojinam, kot je nitrozamin, ki nastaja v reakcijah nitratov ali nitritov, ki so prisotni npr. v hrani ali cigaretinem dimu (5). Po nekaterih raziskavah naj bi visoki iv. odmerki vitamina C delovali prooksidativno na rakave celice, vendar vpliv vitamina C na rakave celice danes še ni dovolj poznan (6).
- Telesni napor: Antioksidanti lahko ublažijo poškodbe mišic in oksidacijo beljakovin, ki nastane zaradi telesne vadbe (5).
- Prehlad: Velja prepričanje, da veliki odmerki vitamina C pomagajo pri prehladu in gripi, vendar klinične raziskave tega ne potrjujejo (3). Opazili niso niti zmanjšanja tveganja za nastanek prehlada niti skrajšanja prehlada. V skupini, ki je razvila prehlad, ni bilo značilnih razlik v jakosti simptomov med ljudmi, ki so jemali vitamin C, in tistimi, ki ga niso (4).
- Druge okužbe: Vitamin C se je izkazal za uspešnega pri odstranitvi *Helicobacter pylori* v želodcu. Prav tako se je izkazal za učinkovitega pri lokalnem zdravljenju okužbe z virusom *Herpes simplex* (5).
- Kolagen: Vitamin C je kofaktor vsaj osmih encimov, ki sodelujejo pri nastajanju kolagena. Kolagen, ki nastane v odsotnosti askorbata, ne tvori pravih vlaken, kar povzroči slabo celjenje ran in krhkost žilnih sten (3).
- Koža: Ob nanosu na kožo zmanjša škodljive učinke ultravijoličnega sevanja, spodbuja sintezo kolagena in zmanjšuje nastajanje gub ter pigmentacije. Uporaba v kozmetičnih pripravkih je smiselna, glavna težava pri tem pa je njegova stabilnost (4).
- Moška neplodnost: Uporaba vitamina C se je izkazala za koristno pri preprečevanju poškodb semenske DNK in s tem pri preprečevanju moške neplodnosti, saj vpliva na encim, ki povzroča fragmentacijo DNK (7).
- Sepsa: V zadnjem času se vitamin C uporablja tudi kot terapevtsko sredstvo pri zdravljenju sepse. Njegova fiziološka vloga pri sepsi je, da zmanjšuje oksidativni stres in vnetje, poveča sintezo vazokonstriktorjev ter izboljša delovanje imunskih celic. Trenutno poteka večja randomizirana nadzorovana raziskava za potrditev teh ugotovitev (10).

Vitamin E

Je antioksidant v lipofilnih okoljih celice (3). Preprečuje oksidacijo lipidov, ki so bistvena sestavina celične membrane (8). V hrani je široko zastopan (bogat vir so rastlinska olja), zato je njegovo pomanjkanje zelo redko (1). Evropska agencija za varnost hrane (angl. *European Food Safety Authority*, EFSA) določa 300 mg kot najvišji sprejemljivi odmerek, ki ga zdrava odrasla oseba lahko zaužije vsak dan brez tveganja za zdravje (9).

Primeri uporabe vitamina E:

- Pomanjkanje vitamina E: Do znatnega izčrpanja zalog pride šele pri nezadostni absorpciji maščob iz črevesja, prirojjenih napakah v presnovi in pri boleznih, ki prizadenejo tvorbo žolča (npr. cistična fibroza). Pojavijo se poškodbe živčevja, okvare mrežnice in eritrociti nenormalnih oblik, kar lahko preprečimo z visokimi peroralnimi odmerki α -tokoferola (3).
- Novorojenčki: V redkih primerih lahko pride do hemolitičnega sindroma nedonošenčkov, ki ga zdravimo z α -tokoferolom (3).
- Bolezni srca in ožilja: Vitamin E zavira oksidacijo LDL in s tem ščiti pred razvojem ateroskleroze.

- Nevrodegenerativne bolezni: Epidemiološke raziskave so pokazale, da naj bi visoki odmerki vitamina E zmanjšali možnost za nastanek Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni.
- Vnetne bolezni: V eni izmed raziskav so dokazali, da visoki odmerki pri revmatoidnem artritisu zmanjšajo vnetje in bolečino, ne zmanjšajo pa tveganja za nastanek vnetja.
- Kajenje in onesnaženost zraka: Vitamin E naj bi ščitil pred oksidanti in drugimi dražječimi snovmi v vdihanem zraku.
- Koža: Uporaba vitamina E prek kože jo vlaži in ščiti pred poškodbami z ultravijoličnimi žarki, prav tako naj bi deloval proti nastanku gub, zato se pogosto uporablja v kozmetičnih pripravkih za kožo.
- Sladkorna bolezen tipa 2: Vitamin E ima zaščitno vlogo pri razvoju sladkorne bolezni tipa 2. Visoki odmerki vitamina E (900 mg/dan) naj bi izboljšali odzivnost za inzulin. Prav tako pa naj bi imel zaščitno vlogo pri zmanjšanju zapletov sladkorne bolezni (5).
- Ateroskleroza: Ker je prisoten v celični membrani, varuje lipide pred peroksidacijo, poleg tega pa obnavlja vitamin E. Uporaba je zato smiselna pri ljudeh s hiperholesterolemijo (8).
- Starost: S starostjo upada endogena sinteza koencima Q_{10} , zato je njegovo dodatno uživanje smiselno (5).
- Zdravljenje s statini: Statini lahko zmanjšajo sintezo koencima Q_{10} , ker imata s holesterolem skupen del biosintezne poti (8). Neželeni učinki statinov, kot so mioopatija, mialgija in rabdomioliza, se lahko izboljšajo z dodatkom koencima Q_{10} (5).

Flavonoidi

Flavonoidi so v rastlinskem svetu široko zastopani, znanih je več kot 10.000 spojin (3). Najboljši vir flavonoidov v prehrani so sadje, zelenjava, zeleni čaj in temna čokolada. Čerprav za človeka niso esencialni, so za zdravje zelo koristni. Epidemiološke raziskave so pokazale, da s flavonoidi bogata prehrana podaljša življenje in zmanjša tveganje za bolezni srca in ožilja ter rakava obolenja. *In vitro* so flavonoidi zelo učinkoviti antioksidanti, pozitivni učinki v telesu pa so najverjetneje rezultat drugih mehanizmov delovanja (vpliv na mnoge encime in receptorje) (5).

Primeri uporabe flavonoidov:

Koencim Q_{10}

Koencim Q_{10} ali ubikinon sodeluje v oksidacijsko-redukcijskih reakcijah mitohondrijske dihalne verige. Človeško telo ga sintetizira samo, vendar njegovo nastajanje s starostjo upada (8). Ni znano, ali je ugoden učinek prehranskih dopolnil posledica antioksidativnih lastnosti ali nadomeščanja ob pomanjkanju endogenega koencima Q_{10} . Morda gre tudi za kombinacijo obeh učinkov (3).

Primeri uporabe koencima Q_{10} :

- Bolezni srca in ožilja: Dokazali so pozitivne učinke jemanja koencima Q_{10} po srčnem zastoju, okvarah srčnih zaklopk in srčnem popuščanju, saj pomaga pri okrevanju tkiv po ishemičnih poškodbah (8). Klinične raziskave so prav tako pokazale, da lahko dodatek koencima Q_{10} zniža krvni tlak, izboljša endotelijsko funkcijo in okrevanje po obvodu koronarnih arterij, opazili pa so tudi zmanjšanje pogostosti migren (5).
- Protivnetno delovanje: Epidemiološke raziskave so pokazale, da je pri ljudeh, ki uživajo hrano, bogato s sadjem in zelenjavo, prisotna nižja raven vnetnih kazalcev.
- Imunski sistem: Kvercetin ima učinek na mnoge celice imunskega sistema, prav tako pa vpliva na izločanje histamina. V eni izmed manjših raziskav se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju alergijskega rinitisa, in sicer v obliki nosnega pršila.
- Srce in ožilje: Nekateri flavonoidi in s flavonoidi bogata hrana so se izkazali za učinkovite pri zmanjševanju tveganja za bolezni srca in ožilja. Ugodno delujejo pri

hipertenziji (kvercetin, čokolada), izboljšajo endotelijsko funkcijo (čokolada, zeleni čaj, borovnice), znižajo koncentracijo LDL v plazmi (zeleni čaj, sojine beljakovine), znižujejo plazemsko koncentracijo glukoze, trigliceridov in holesterola (proantocianini) ter zavirajo agregacijo trombocitov (grozdni sok, kakav, rdeče vino).

- Kognitivne funkcije: Klinične raziskave so pokazale, da prehrana, bogata s flavonoidi (vino, čokolada, grozdni sok, borovnice itd.), izboljša kognitivne funkcije.
- Debelost in sladkorna bolezen: S flavonoidi bogata hrana je povezana z manjšim pridobivanjem telesne teže. Zeleni čaj poveča termogenezo in zmanjšuje tek. Kakav zmanjšuje inzulinsko rezistenco. Resveratrol izboljša glikemični nadzor in občutljivost na inzulin. Flavonoidi delujejo zaščitno pri razvoju sladkorne bolezni.
- Delovanje proti rakavim obolenjem: Večina epidemioloških raziskav je pokazala, da hrana, bogata s flavonoidi, zmanjšuje tveganje za raka pljuč, prostate in danke (5).

ZAKLJUČEK

Bolj pomembno od tega, kako »močan« oz. »učinkovit« je antioksidant, je dejstvo, da deluje ob »pravem času na pravem mestu«. Če se odločimo za uporabo antioksidantov, imajo prednost pripravki, ki vsebujejo kombinacijo fizioloških antioksidantov. Smiselnost uporabe različnih antioksidantov je v tem, da se v telesu porazdelijo različno in s tem lahko delujejo na več mestih. Posameznega antioksidanta ni smiselno uživati vsakodnevno daljši čas, saj se v telesu lahko vzpostavijo presnovne poti, ki ga naredijo neučinkovitega. Prav tako ni smiselno uživati visokih odmerkov antioksidantov, saj so za mnoge ugotovili, da v višjih odmerkih delujejo prooksidativno – torej ravno nasprotno, kot bi želeli (3).

LITERATURA

1. Medić-Šarić M, Buhač I, Bradamante V. Vitamini in minerali, resnice in predsodki. Ptuj: *In obs medicus*; 2002. p. 295–320.
2. Siomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochimica Polonica*. 2012; 59 (3): 323–31.
3. Pečar S, Mravljak J. Šumi življenja ali radikali in druge reaktivne snovi v telesu. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2015. p.138–98.
4. Rozman B, Gašperlin M. Vitamin C in njegovi derivati v farmacevtskih in kozmetičnih izdelkih. In: *Prehranska dopolnila I: Minerali in vitamini*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2009. p. 77–84.
5. Combs GF, McClung JP. *The vitamins, fundamental aspects in nutrition and health*, 5th ed. Massachusetts: Academic Press; 2017. p. 208–493
6. Costa Caritá A, Fonseca-Santos B. Vitamin C: One compound, several uses. *Advances for delivery, efficiency and stability. Nanomedicine: NBM*. 2020; 24: 102–17.
7. Ilić BS, Kolarević A, Kocić G. Ascorbic acid as DNase I inhibitor in prevention of male infertility. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 498 (4): 1073–77.
8. Janeš D. Koencim Q10 in vitamini, topni v lipidih – vir večne mladosti? In: *Prehranska dopolnila I: minerali in vitamini*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2009. p. 122–38.
9. Overview on tolerable upper intake levels as derived by the scientific committee on food (SCF) and the EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA), 4 ed.; 2018 Sept; EFSA; 2018.
10. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 292.

Simona Mitrovič¹, Irena Lavrič Štrukelj², Andreja Čufar³

Dermatiki v magistralni recepturi – pomen izbire prave mazilne podlage

Dermal Magistral Preparation – How to Choose the Appropriate Excipient

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: magistralni dermalni pripravki, mazilne podlage, združljivost, stabilnost

Med magistralnimi pripravki, ki se pripravljajo v lekarnah, je največ dermalnih, pri katerih je za zagotavljanje stabilnosti in učinkovitosti ključnega pomena izbira mazilne podlage. Neustrezen disperzni sistem ali pH mazilne podlage lahko povzroči nezdružljivosti in/ali razpad vgrajene učinkovine in s tem neučinkovitost pripravka. Pri izbiri sestavin magistralnega zdravila pa so zdravniki in farmacevti omejeni tudi na učinkovine in podlage, ki jih je dovoljeno predpisovati v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja, saj so v nasprotnem primeru magistralna zdravila samoplačniška. V prispevku so predstavljene oficinalne in industrijsko izdelane mazilne podlage in strokovno utemeljene kombinacije, ki so skladne s Pravili obveznega zdravstvenega zavarovanja. Predstavljeni so tudi primeri magistralnih pripravkov z nekaterimi pogosto uporabljenimi učinkovinami.

ABSTRACT

KEY WORDS: dermal magistral formulae, excipients, compatibility, stability

Among magistral pharmacy preparations most of them are dermal. The choice of the appropriate excipient is crucial to ensure stability and effectiveness of these preparations. Choosing an inappropriate disperse system or excipient pH can cause incompatibilities and/or decomposition of the active ingredient and thus the ineffectiveness of preparation. However, when choosing the components of a magistral preparation, doctors and pharmacists are also limited to the active substances and excipients that are reimbursed by health insurance, otherwise the patients should pay them out of pocket. The article presents official and industrial excipients and justified combinations with active pharmaceutical substances that also comply with the Rules of Compulsory Health Insurance. Examples of magistral preparations with some commonly used active pharmaceutical ingredients are also included.

¹ Simona Mitrovič, mag. farm., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, simona.mitrovic@kclj.si

² Irena Lavrič Štrukelj, mag. farm., Lekarna bolnišnice dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

³ dr. Andreja Čufar, mag. farm., Lekarna Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Vojkova cesta 7, 1000 Ljubljana; Kemofarmacija d. d., Cesta na Brdo 100, 1000 Ljubljana;

UVOD

Poltrdni dermalni pripravki predstavljajo največji delež med magistralnimi pripravki, ki jih na podlagi zdravniških receptov pripravljamo v lekarnah (1). Osnova pri poltrdnih pripravkih so mazilne podlage. Največ magistralnih pripravkov zavzema razredčevanje kortikosteroidov in priprava negovalnih krem ali mazil, kjer v mazilne podlage vgrajujemo olja. Od mazilnih podlag se največ predpisujejo amfilne podlage.

Kakovost v lekarni izdelanih dermalnih pripravkov zagotavljamo z uporabo kakovostnih sestavin in izdelavo po predpisanih postopkih in upoštevanju dobrih praks. Skladno z zahtevami Zakona o lekarniški dejavnosti morajo lekarne za pripravo magistralnih zdravil uporabljati učinkovine, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje, ali kadar snov ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, drugim veljavnim farmakopejam, in industrijsko izdelana zdravila (2). Dermalni pripravki spadajo pretežno med nesterilne farmacevtske izdelke, pri katerih moramo ob upoštevanju veljavnih smernic dobre proizvodne prakse med izdelavo zagotoviti nizko mikrobno obremenitev končne farmacevtske oblike (skupno število aerobnih mikroorganizmov največ 10^2 , skupno število kvasovk in plesni največ 10^1 , odsotnost bakterije *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*) (3).

Farmacevt je odgovoren za kakovost magistralnega pripravka ves čas uporabe. Pri izdelavi moramo biti pozorni na skladnost učinkovin s podlago in tudi na skladnost učinkovin med seboj, če jih je več. Neskladnost se lahko kaže kot vidne spremembe pripravka (spremembe topnosti, kosmičenje, obarjanje, razpad emulzij, rekristalizacija, obarvanje, spremembe reoloških lastnosti), še večkrat pa pride do prikritih neskladnosti, ki lahko spremenijo učinkovitost zdravilne učinkovine. Takim neskladnostim se moramo izogniti s poznavanjem lastnosti učinkovin in podlag. V primeru, ko dve

zdravilni učinkovini med seboj nista skladni ali nista skladni z enako mazilno podlago, moramo pripraviti želeno kombinacijo v dveh različnih magistralnih pripravkih (eritromicin/sečnina, metronidazol/eritromicin, eritromicin/tretinoin) (3).

MAZILNE PODLAGE, KI SE LAHKO PREDPISUJEJO V BREME ZAVODA ZA ZDRAVSTVENO ZAVAROVANJE SLOVENIJE **Oficinalne mazilne podlage po veljavnem dodatku k Evropski farmakopeji – *Formularium Slovenicum***

Oficinalne podlage, v katere vgrajujemo zdravilne učinkovine ali z njimi razredčujemo gotova glukokortikoidna mazila ali kreme, so: mazilo z lanolinskimi alkoholi, mazilo z lanolinskimi alkoholi z vodo, hidrofilno mazilo, hidrofilno mazilo z vodo, neionska hidrofilna krema, hidroksietilcelulozni gel in karboksietilcelulozni gel. Vse omenjene podlage je dovoljeno predpisovati v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (4).

Industrijsko proizvedene mazilne podlage za vgradnjo zdravilnih učinkovin

Industrijske podlage so: Belobaza, Linola-Fett N in Linola oz. Linola podlage za zdravljenje obolele kože pri psoriazii, ihtiozii in diskeratozi in za onkološke paciente, Basis creme in Excipial podlage (s šiframi, ki jih določi generalni direktor zavoda z navodilom, ki se objavi na spletni strani zavoda) za zdravljenje obolele kože pri psoriazii, ihtiozii in diskeratozi in za onkološke paciente (4).

Industrijsko proizvedene mazilne podlage za razredčevanje gotovih glukokortikoidnih mazil

Za razredčevanje gotovih glukokortikoidnih mazil se lahko uporabljajo: Belobaza, Basis creme in Excipial podlage s šiframi, ki jih

določi generalni direktor zavoda z navodilom, ki se objavi na spletni strani zavoda (4).

Neoficinalne mazilne podlage za vgradnjo zdravilnih učinkovin ali razredčenje gotovih glukokortikoidnih mazil

Neoficinalne mazilne podlage za vgradnjo zdravilnih učinkovin ali razredčenje gotovih glukokortikoidnih mazil in krem, pri katerih mora biti receptura izpisana v celoti, razen v primeru naslednjih mazilnih podlag, ki so opredeljene v Kodeksu galenskih izdelkov so: mazilna podlaga s holesterolom (Eucerol oz. lat. *excipiens cum cholesterolo* ali *unguentum cholesteroli*), hladilno mazilo z olivnim oljem, hladilno mazilo s tekočim parafinom in mazilna podlaga – emolien (lat. *unguentum emolliens*) (4, 5).

Oficinalne, neoficinalne ali industrijsko proizvedene mazilne podlage se lahko predpisujejo brez zdravilne učinkovine le v primerih, če gre za zdravljenje obolenosti kože pri psoriazah, atopijskem dermatitisu, kroničnih vnetnih dermatozah, ihtiozi, diskeratozi, če ga predpiše ali predlaga dermatolog, in za zdravljenje poškodovane kože pri opeklinah in za onkološke paciente (4).

NAČRTOVANJE DERMALNEGA MAGISTRALNEGA ZDRAVILA V LEKARNI

Farmacevtsko-tehnološke osnove

Za pravilno načrtovanje priprave dermalnega magistralnega zdravila v lekarni je potrebno natančno poznavanje fizikalno-kemičnih lastnosti učinkovine in lastnosti mazilne podlage.

Vpliv pH mazilne podlage na stabilnost vgrajene učinkovine in njeno učinkovitost

Delovanje in stabilnost učinkovine v pripravku sta v prvi vrsti odvisna od pH mazilne podlage. Odstopanja, ki so večja kot 1,5-2 pH enoti, negativno vplivajo na terapevtsko učinkovitost in stabilnost celotnega magi-

stralnega pripravka. Kombinacije učinkovin s problematično kemično stabilnostjo (npr. tretinoin, hidrokinon) in učinkovin z ekstremnim pH-optimomom (eritromicin s pH 8; betametazon-17-valerat s pH 3,5-4,5; betametazon dipropionat s pH 4-5) niso smiselne (6).

Nezdružljivost učinkovin z mazilnimi podlagami in med seboj

Da bi se izognili nezdružljivosti posameznih učinkovin in mazilnih podlag, je treba upoštevati naslednja pravila (6):

- Kationskih učinkovin (amonijeve kvartarne spojine – tenzidi, aluminijev klorid heksahidrat, lokalni anestetiki, antihistaminiki, antimikotiki, antiseptiki ipd.) ne smemo kombinirati z anionskimi učinkovinami in anionskimi mazilnimi podlagami, ki vsebujejo cetilstearyl alkohol, natrijev lavrilsulfat, natrijev stearat ipd.
- Fenolnih učinkovin (salicilna kislina, resorcinol, fenol, hidrokinon), tanina, katrov, aluminijevega klorida in površinsko aktivnih učinkovin ne smemo kombinirati z makrogolnimi podlagami (ester ali eter polietilen glikola, polioksietilen glicerimonostearat ipd.).
- Površinsko aktivnih učinkovin ne smemo kombinirati s hidrofobnimi podlagami emulzijskega sistema vode v olju (V/O).

Primeri magistralnih pripravkov z izbiro ustrezne mazilne podlage Redčenje gotovega industrijsko izdelanega kortikosteroidnega mazila ali kreme

Terapevtska učinkovitost magistralnega zdravila je odvisna od pravilnega izbora emulzijskega sistema in učinkovine. Če namesto učinkovine uporabljamo industrijsko izdelane kortikosteroidne kreme ali mazila z učinkovino betametazon dipropionat, je bistvenega pomena za redčenje pravi izbor mazilne podlage, ki mora imeti pH 4-5.

Mazilna podlaga izbora za redčenje hidrofилne kortikosteroidne kreme je osnovna

krema (lat. *cremor basalis* s pH 5–6) in neionska hidrofilna krema (lat. *unguentum nonionicum aquosum* s pH 3–5). Optimalna mazilna podlaga za redčenje hidrofobnih kortikosteroidnih mazil pa sta osnovna hidrofobna krema (lat. *cremor basalis hydrophobicus* s pH 3,5–5) in mazilo z lanolinskimi alkoholi z vodo (lat. *lanae alcoholum aquosum* s pH 3,5–5). Le tako izdelamo stabilno magistralno zdravilo, ki je terapevtsko učinkovito, ker smo zagotovili optimalni pH za učinkovino betametazon in optimalni emulzijski sistem, ki je enak industrijsko izdelanemu dermatiku (6).

Sečnina 5 % in 10 % v hidrofilni ali lipofilni kremi

Sečnina se je v preteklosti uspešno in varno uporabljala za zdravljenje različnih kožnih težav velikega števila bolnikov (7). Sečnina deluje vlažilno in keratolitično, zato se uporablja za zdravljenje obolenj, za katera je značilna suha, luščeča se koža, kot so ihtioza, kseroza in psoriza. Sečnina tudi pospešuje prodiranje v kožo, zato jo lahko kombiniramo z drugimi učinkovinami, kot so kortikosteroidi ali antimikotiki. Ob tem ima sečnina zelo malo neželenih učinkov, njena varnost in učinkovitost pa se je dokazovala skozi stoletja uspešne uporabe.

V koncentraciji 5–10 % se uporablja za nego suhe, atopične kože, 20 % za povečanje prodiranja drugih učinkovin, 40 % in več pa kot keratolitik za raztapljanje nohtov (6).

Prodiranje sečnine v kožo je odvisno od izbire podlage. Iz emulzijskih sistemov olja v vodi (O/V) prodira počasi in enakomerno. Doseže globlje plasti. Tako se poveča sposobnost vezave vode in tudi zadrževanje vode dalj časa.

Iz emulzijskih sistemov O/V doseže hitro koncentracijo v zunanjih plasteh. Zato se hidrofilne kreme uporabljajo za hitro hidratacijo. Hitro prodrejo v kožo in nimajo okluzivnega učinka. Zato imajo v kozmetičnem pogledu hidrofilne kreme prednost.

Hidrofilna krema s sečnino je primerena za nego nog pri diabetikih. Prej so priporočali lipofilne kreme in mazila, ki pa zaradi okluzivnega delovanja motijo ali celo blokirajo znojenje (6).

V vodnih raztopinah zaradi hidrolize razpada v amonijev cianat in naprej v amonijak in ogljikov dioksid. Hitrost reakcije je odvisna od pH in temperature. Optimalen pH je 6,2. V nepufiranih pripravkih se pH hitro povečuje, kar še pospeši hidrolizo. Zato je treba pripravke s sečnino, v katerih je prisotna voda, zaščititi pred hidrolizo z laktatnim pufrom, pripravke pa polnimo v dobro zaprte vsebnike, da ne izgubljajo vode in ne pride do rekristalizacije (6).

Izdelava magistralnega mazila z metronidazolom v hidrofilni kremi

Terapevtska koncentracija metronidazola v dermatološki praksi je 1–3 % v hidrofilni kremi in 0,75–1 % v hidrofilnem gelu (6). Optimum terapevtskega delovanja je pri pH 4,6–5,4. Priporočene recepture so: metronidazol v hidrofilni kremi 1–3 %, metronidazol hidrogel 0,75 % in 1 %.

Nezdružljive kombinacije z metronidazolom v dermalnih pripravkih: eritromicin zaradi optimuma terapevtskega delovanja pri pH 8–8,5; cinkov oksid, ker v kombinaciji z magistralnim zdravilom poviša pH pripravka nad 8.

Izdelava magistralnega zdravila z eritromicinom

Terapevtska koncentracija eritromicina je 0,5–4 % v kremi, gelu ali alkoholni raztopini. V pH-območju okoli 7 je razgradnja hitra, in sicer približno 14 % v 24 h. Razgradnja pri pH manj kot 6 poteče v 1–3 h. Optimum terapevtskega delovanja je pri pH 8–8,5, kar dosežemo s korekcijo s citronsko kislino. Priporočena receptura: eritromicin krema 1 %, 2 % (6).

ZAKLJUČEK

Za pravilno načrtovanje magistralnega dermalnega zdravila je nujno sodelovanje zdravnika terapevta in farmacevta izdelovalca magistralnega zdravila. Zdravnik poda diagnozo, izbere aktivno učinkovino in do-

loči tip kože. Na podlagi teh podatkov farmacevt lahko izbere najprimernejši emulzijski sistem, ki bo ustrezal aktivni učinkovini in tipu kože. Le tako lahko zagotovimo izdelavo učinkovitega, kakovostnega in varnega dermalnega magistralnega zdravila.

LITERATURA

1. Štrukelj Lavrič I. Analiza izdanih magistralnih zdravil v lekarni Bolnišnice dr. Petra Držaja v letu 2019. Interni podatki. Ljubljana: neobjavljeno; 2020.
2. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). 2016. Uradni list RS, št. 85/16, 77/17 in 73/19.
3. Jermol A. Magistralni dermalni pripravki v zunanji lekarni. Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2013, p. 13–34.
4. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. 2018. Uradni list RS, št. 79/94, 73/95, 39/96, 70/96, 47/97, 3/98, 3/98, 51/98 – odl. US, 73/98 – odl. US, 90/98, 6/99 – popr., 109/99 – odl. US, 61/00, 64/00 – popr., 91/00 – popr., 59/02, 18/03, 30/03, 35/03 – popr., 78/03, 84/04, 44/05, 86/06, 90/06 – popr., 64/07, 33/08, 7/09, 88/09, 30/11, 49/12, 106/12, 99/13 – ZSVarPre-C, 25/14 – odl. US, 25/14, 85/14, 10/17 – ZČmIS in 64/18).
5. Obreza A, Gašperlin M. Kodeks galenskih izdelkov. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2009. p. 167.
6. Grm S. Kodeks magistralnih pripravkov. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2013. p. 2350–5613.
7. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, et al. Dermatol Online J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature [internet]. 2013 [citirano 2020 Feb 2]; 19 (11). Dosegljivo na: <https://escholarship.org/uc/item/11x463rp>.

Mojca Lunder¹

Noga, ki boli: makrovaskularni in mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni

The Painful Foot: Macrovascular and Microvascular Diabetes Complications

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diabetična noga, nevropatija, periferna arterijska bolezen, kronični zapleti sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen je stanje kronične hiperglikemije, ki povzroča nastanek kroničnih zapletov. Kronične zaplete sladkorne bolezni delimo na makrovaskularne in mikrovaskularne zaplete. Pri nastanku mikrovaskularnih okvar ima ključni pomen hiperglikemija, medtem ko je nastanek makrovaskularnih okvar kompleksnejši, saj so pri njihovem nastanku poleg hiperglikemije ključni tudi drugi dejavniki tveganja za bolezni srca in žilja. Bolniki s sladkorno boleznijo pogosto navajajo bolečine v stopalu, za katere so lahko vzrok makrovaskularni (periferna arterijska bolezen) ali mikrovaskularni (diabetična nevropatija) zapleti. S prepoznavanjem kroničnih zapletov na nogi in pravočasnim ukrepanjem lahko preprečimo nastanek poškodb, amputacij in drugih zapletov na nogi.

ABSTRACT

KEY WORDS: diabetic foot, neuropathy, peripheral arterial disease, chronic diabetic complications

Diabetes mellitus is a condition of chronic hyperglycaemia that causes chronic complications, which can be divided into macrovascular and microvascular complications. Hyperglycaemia is crucial for the occurrence of microvascular complications, whereas the formation of macrovascular complications is more complex – in addition to hyperglycemia, other risk factors for cardiovascular diseases are also important. Diabetes patients frequently report painful foot, which can be caused by macrovascular (peripheral arterial disease) or microvascular (diabetic neuropathy) complications. With early recognition of chronic complications of the foot and proper timing of actions, further injuries, amputations and other complications of the foot could be prevented.

¹ Asist. dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; mojca.lunder@kclj.si

UVOD

Sladkorna bolezen (SB) je stanje kronično povišanih vrednosti krvnega sladkorja (1). Njena pojavnost se postopoma povečuje, kar je pričakovati tudi v prihodnjih desetletjih. Poleg bremena same SB veliko zdravstveno težavo predstavljajo njeni kronični zapleti. Med slednje prištevamo mikrovaskularne in makrovaskularne zaplete (2–5). Zgodnje preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje je ključno pri preprečevanju napredovanja mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov.

MIKROVASKULARNI IN MAKROVASKULARNI ZAPLETI SLADKORNE BOLEZNI

Mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni

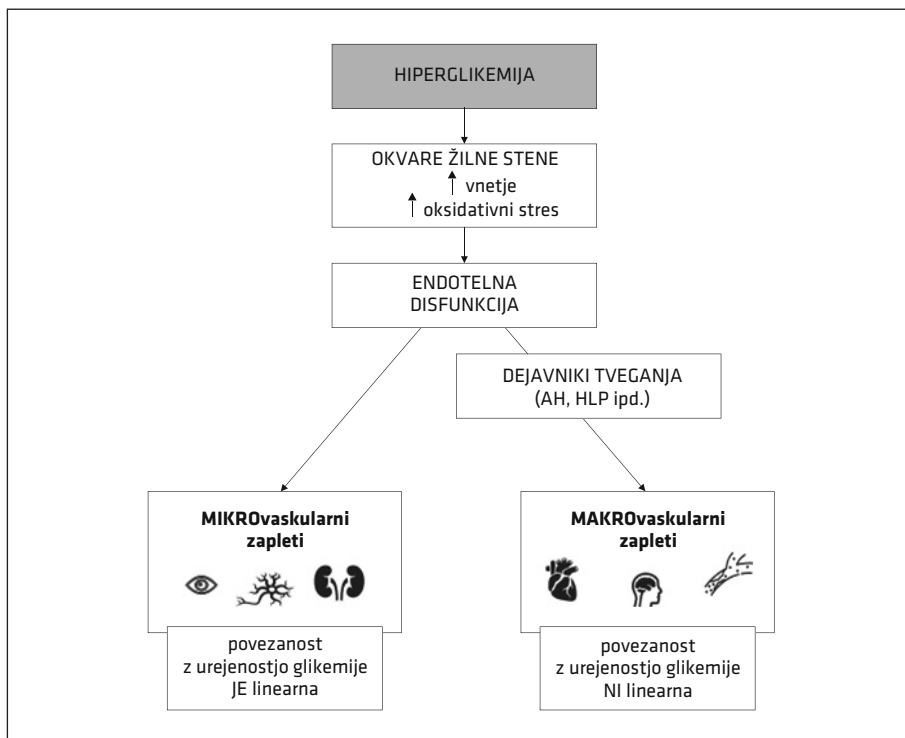
Med mikrovaskularne zaplete SB prištevamo diabetično retinopatijo, nevropatijo in diabetično ledvično bolezen. Mikrovaskularni zapleti prizadenejo predvsem manjše žile, ki omogočajo uravnavanje krvnega tlaka in dostopnost hranilnih snovi tkivom (2, 3). Okvare mikrocirkulacije nastanejo zaradi neposrednega vpliva povišanih vrednosti krvnega sladkorja na endotelijske celice v steni manjših žil. Okvaram endotelijskih celic sledi njihova hipertrofija in zadebelitev žilne stene, ki postopoma pripelje do razvoja mikrovaskularnih zapletov (6). Glede na mehanizem nastanka je jasno, da je pojavnost mikrovaskularnih zapletov povezana z urejenostjo SB – boljše kot je dolgoročno urejena, manjša je verjetnost nastanka in razvoja mikrovaskularnih zapletov. V raziskavah so pokazali, da je povezava med urejenostjo glikemije in pojavnostjo mikrovaskularnih zapletov linearna (slika 1) (7). Povišane vrednosti glikemije v mikrocirkulaciji sprožijo okvaro, ki je v začetnih fazah ob izboljšanju urejenosti glikemije še reverzibilna, v napredovalih fazah pa postane ireverzibilna (5).

Makrovaskularni zapleti sladkorne bolezni

Makrovaskularni zapleti SB prizadenejo predvsem velike arterije in potekajo v obliki ateroskleroze in njenih zapletov. Najpogosteje so prizadete arterije spodnjih udov (periferna arterijska bolezen (PAB)), koronarne arterije (ishemična bolezen srca) in možganske ter karotidne arterije (možgansko-žilne bolezni) (2, 8). Mehanizem nastanka makrovaskularnih okvar je v primerjavi z mikrovaskularnimi okvarami bolj kompleksen. Pri nastanku makrovaskularnih okvar je hiperglikemija tista, ki sproži prve okvare delovanja arterij, med katerimi najprej nastane ravno okrnjeno delovanje endotelijske celice, ki je pri bolnikih s SB izrazito nepovratna okvara. Začetna okvara arterij torej nastane zaradi vpliva hiperglikemije, s čimer se poveča možnost okvar žilne stene, ki nastanejo zaradi ostalih dejavnikov tveganja za aterosklerozo, kot so povišan krvni tlak, povišane vrednosti maščob v krvi ipd. Vpliv dejavnikov tveganja na žilno steno je aditiven, in sicer več dejavnikov tveganja, kot je prisotnih, obsežnejše okvare makrocirkulacije nastanejo. Prepletanje vseh dejavnikov tveganja vodi v nastanek aterosklerotičnih sprememb in posledično v razvoj makrovaskularnih sprememb. Pri preprečevanju okvar makrocirkulacije je urejenost glikemije pomembna le delno oz. le v fazi začetnih okvar arterijske stene. V kasnejših fazah je poleg dobro urejene glikemije pomemben tudi čim boljši nadzor nad drugimi dejavniki tveganja, ki so SB pridruženi, kot so arterijska hipertenzija, dislipidemija, kajenje ipd. (slika 1) (5).

KRONIČNI ZAPLETI SLADKORNE BOLEZNI NA SPODNJIH OKONČINAH

Z bolečinami v nogah so pri bolnikih s SB povezani različni vzroki, od makrovaskularnih zapletov je najpogosteje prisotna PAB, od mikrovaskularnih zapletov pa diabetična nevropatija; možni pa so tudi drugi vzroki.



Slika 1. Shematski prikaz nastanka mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni (5). AH – arterijska hipertenzija, HLP – hiperlipoproteinemija.

Periferna arterijska bolezen pri bolniku s sladkorno boleznijo

Pojavnost PAB je pri bolnikih s SB približno petkrat pogostejša kot v splošni populaciji, ocenjeno je, da je PAB prisotna pri 20–40 % bolnikov s SB (9–11). Bolniki s SB in PAB imajo od štiri do petkrat večje tveganje za nastanek kritične ishemije in amputacije spodnje okončine v primerjavi s splošno populacijo (9, 10). Najpogostejši dejavniki tveganja za razvoj in napredovanje PAB so nezdrav življenjski slog, arterijska hipertenzija, dislipidemija, SB, kronična ledvična bolezen, debelost, kajenje, starost in prisotnost bolezni srca in žilja (7).

Za PAB je značilno nastajanje aterosklerotičnih sprememb (plaki) v arterijah spodnjih okončin. V začetnem obdobju so zožitve še klinično nepomembne, zato je PAB večinoma asimptomatska. Ko zožitve napre-

dujejo in postanejo hemodinamsko pomembne, se pojavijo klinični simptomi in znaki, najpogosteje v obliki t. i. intermitentne klavdikacije. To je bolečina, ki se pojavi med hojo po določeni prehojeni razdalji (klavdikacijska razdalja) in po kratkem počitku mine. Ko zožitve dodatno napredujejo, se bolečina pojavi že v mirovanju, kar imenujemo pojav kritične ishemije, ki ud ogroža (12). Pri bolnikih s SB je prizadetost arterij v sklopu PAB običajno večsegmentna, napredovanje aterosklerotičnih sprememb je hitrejše, pogosteje je prisotna kronična kritična ishemija in razjede na spodnjih okončinah, povečana je možnost okužbe, amputacije so pogostejše, celjenje ran je slabše (11, 13). Mehanizem nastanka PAB pri bolnikih s SB je bolj zapleten v primerjavi s splošno populacijo, saj je izrazitejša aktivacija vnetnega odgovora in oksidativnega stresa (10).

Diagnostika periferne arterijske bolezni

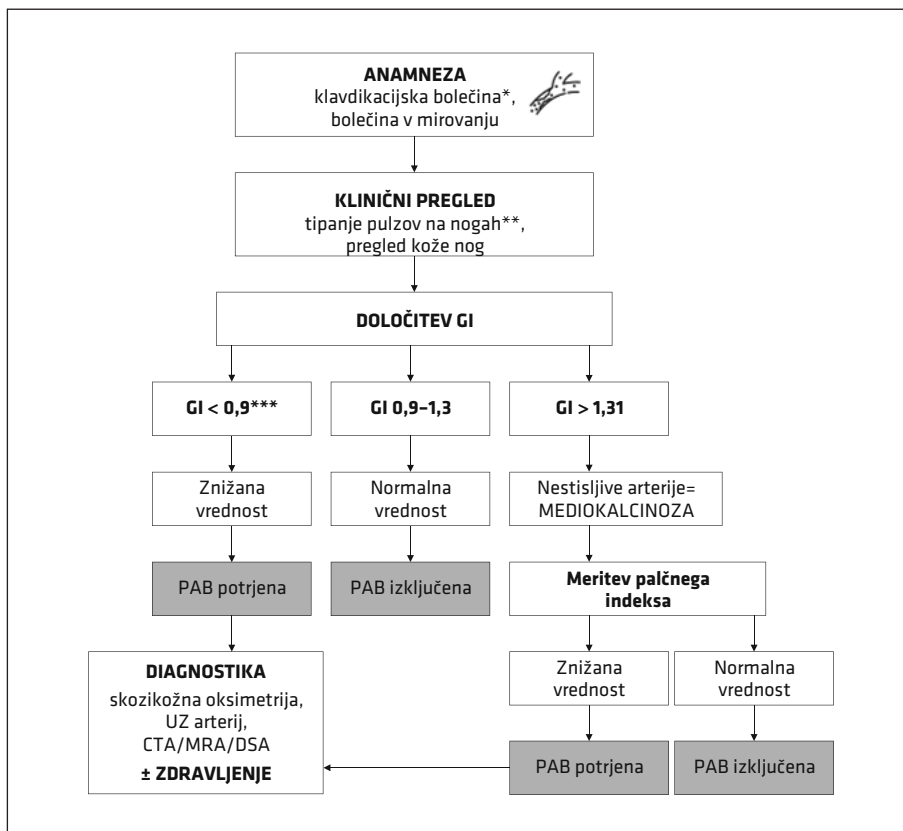
Pri anamnezi smo pozorni na pojav klavdikacijske bolečine; ob razvoju kritične ishemije se bolečina pojavlja v mirovanju. Pri kliničnem pregledu je ključno tipanje perifernih arterijskih pulzov (stegenskega, podkolenskega in stopalnih pulzov *a. dorsalis pedis* in *a. tibialis posterior*). Ob pregledu kože ugotavljamo prisotnost trofičnih sprememb, razjed ali celo gangrene. Pomembno je poudariti, da je klinična slika pri bolnikih s SB in že prisotno periferno nevropatijo težja, saj zaradi periferne nevropatije pogosto značilnih klavdikacijskih bolečin oz. bolečine v mirovanju ne občutijo (11, 12, 14). Zaradi mediokalcinoze (manj stisljive arterije) so periferni pulzi lahko zavajajoče tipni in na osnovi zgolj kliničnega pregleda lahko spregledamo PAB (15).

Osnovna diagnostična preiskava za odkrivanje PAB je meritev gleženjskega indeksa (GI), ki je razmerje med najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na gležnju in najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na nadlakti. Vrednost GI razvrsti bolnike s PAB na različne stopnje bolezni (slika 2). Dodatno lahko opravimo tudi meritev segmentnih perfuzijskih tlakov na spodnjih okončinah, pri kateri izmerimo tlake na več ravneh (14, 16). Pri bolnikih s SB, ki imajo mediokalcinozo, je vrednost GI nad 1,31 (3, 10). Pri teh bolnikih je v nadaljnji diagnostiki potrebna pletizmografska meritev tlaka palca na nogi. Mediokalcinoza namreč ne prizadene drobnih arterij prstov nog, zato so v tem predelu arterije stisljive in lahko izmerimo arterijski tlak. Tako lahko določimo t. i. palčni indeks, ki je razmerje med perfuzijskim tlakom palca in sistoličnim tlakom na nadlakti (slika 2) (11, 17). Poleg naštetih metod si pomagamo tudi s skozikožno oksimetrijo (angl. *transcutaneous oximetry*, TcPO₂), s pomočjo katere določimo nasičenost krvi s kisikom v kapilarah, ki ležijo 1–2 mm pod kožo (11, 18, 19). Najbolj natančno opredelitev razsežnosti PAB omogočajo slikovne metode, ki so podlaga

za odločanje o revaskularizacijskih posegih. Med slikovne metode uvrščamo UZ-dopplersko preiskavo arterij, računalniško tomografijo z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) ali magnetno-resonančno angiografijo (angl. *magnetic resonance angiography*, MRA). Digitalna subtrakcijska angiografija (angl. *digital subtraction angiography*, DSA) omogoča anatomske opredelitev sprememb in tudi istovčasni revaskularizacijski poseg (11, 14, 16). Poenostavljen diagnostični algoritem za odkrivanje PAB pri bolniku s SB je prikazan na sliki 2.

Zdravljenje periferne arterijske bolezni

Za preprečevanje napredovanja PAB je potreben čim boljši nadzor nad dejavniki tveganja, s čimer lahko upočasnimo napredovanje PAB, kar je še posebno pomembno pri bolnikih s SB (11, 20). Porast glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) za 1 % poveča pojavnost PAB za 28 %, poveča pa se tudi verjetnost amputacije spodnjih udov. Zato je pri bolnikih s SB ključnega pomena čim boljša ureditev glikemije, za večino bolnikov je cilj HbA_{1c} < 7,0 % (7). Nujen je tudi čim boljši nadzor nad ostalimi dejavniki tveganja in dobra sekundarna preventiva. Bolnike motiviramo za zdrav življenjski slog. Svetujemo opustitev kajenja. Potrebna je tudi dobra urejenost krvnega tlaka (zaželeno vrednost < 140/85 mmHg), kjer so pomembni zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Ključen je tudi čim boljši nadzor nad maščobami (ciljna vrednost lipoproteinov nizke gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) je < 1,8 mmol/l, glede na najnovejša mednarodna priporočila celo < 1,4 mmol/l), kjer so pomembni statini in druga antihiperlipemična zdravila. Priporočeno je tudi, da vsi bolniki s simptomatsko PAB in SB prejemaajo antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino v odmerku 75–150 mg/dan (v primeru njenega neprenašanja pa klopido- grel v odmerku 75 mg/dan) (11, 20–22). Glede na rezultate nedavnih raziskav so



Slika 2. Poenostavljen diagnostični algoritem za odkrivanje periferne arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Gleženjski indeks je razmerje med najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na gležnju in najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na nadlakti. * - ob prisotnosti diabetične nevropatije je lahko klavdikacijska bolečina odsotna, ** - pulzi na nogah so pri mediokalcinozi lahko lažno tipni, *** - vrednost gleženjskega indeksa $< 0,4$ pomeni kritično ishemijo. GI - gleženjski indeks, PAB - periferna arterijska bolezen, CTA - računalniška tomografija z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*), MRA - magnetnoresonančna angiografija (angl. *magnetic resonance angiography*), DSA - digitalna subtrakcijska angiografija (angl. *digital subtraction angiography*).

ugotovili, da je dodatek rivaroksabana v odmerku dvakrat po 2,5 mg dnevno k acetylsalicilni kislini 100 mg dnevno pri bolnikih s simptomatsko PAB statistično značilno zmanjšal tveganje za ishemične dogodke v spodnji okončini (akutna ishemija uda, kronična kritična ishemija, velika amputacija uda). Tveganje se je zmanjšalo za kar 46 %, zato se dodatek rivaroksabana v tej skupini bolnikov še posebej priporoča (v primeru, da bolnik nima kontraindikacij za uvedbo) (23).

Diabetična nevropatija

Diabetična nevropatija je okvara normalnega delovanja živčevja, prizadene lahko senzorično, motorično in avtonomno živčevje (24). Razširjenost diabetične nevropatije je ocenjena na 16–66 %. Verjetnost za njen nastanek se poveča s trajanjem SB in s slabim nadzorom glikemije (24, 25).

Najpogostejše prepoznana oblika nevropatije pri bolniku s SB je simetrična senzorično-motorična nevropatija, ki ima tudi ključno vlogo pri razvoju diabetične noge.

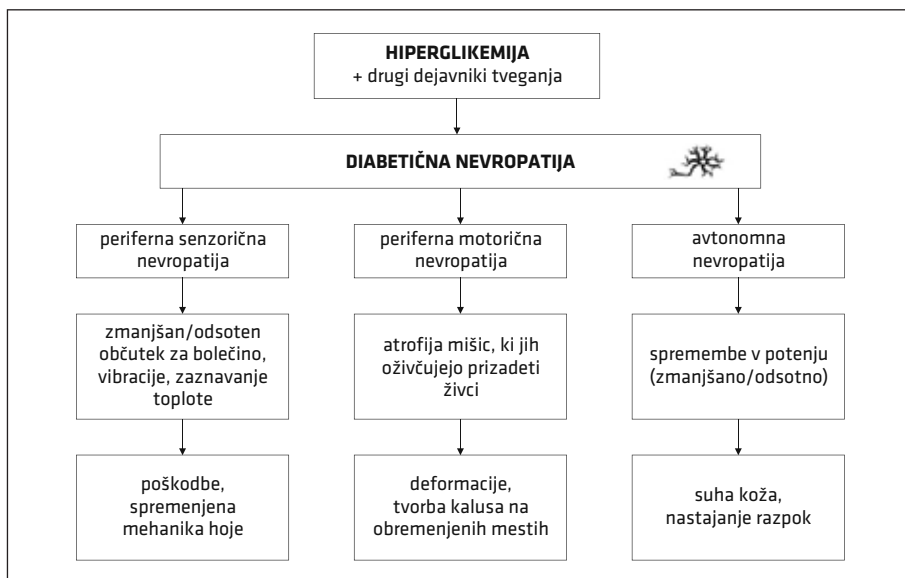
Zanjo je značilna prizadetost senzoričnih in motoričnih živcev, začne se v najbolj distalnih delih okončin (14). Senzorična nevropatija se kaže kot izgubljen oz. oslavljen občutek za dotik, bolečino, vibracijo ali temperaturo (25). Zaradi izgube zaščitne občutljivosti na stopalu so bolniki nagnjeni k poškodbam in nastanku nebolečih razjed ter zapletom, kot so okužbe in amputacije. Nekateri bolniki imajo obliko boleče senzorične nevropatije, pri kateri se pojavljajo spontane bolečine, ki jih bolniki lahko občutijo kot zbadanje, mravljinčenje, pekoče bolečine, nemirne noge, krče, ipd. Simptomi in znaki senzorične nevropatije se značilno poslabšajo ponoči in v mirovanju (24, 25). Okvara perifernega motoričnega živčevja vodi v atrofijo in izgubo moči distalnih mišic stopala in posledično v nastanek deformacij stopala. Značilna je fleksija interfalangealnih sklepov in hiperekstenzija metakarpofalangealnih sklepov, kar vodi v nastanek značilne deformacije stopala z razvojem kladivastih oz. krempljastih prstov, ki spremenijo mehaniko stopala, pritiski na stopalo postanejo nepravilno raz-

porejeni, stopalo je tako izpostavljeno poškodbam (14, 24, 25).

Avtonomna nevropatija vključuje prizadetost avtonomnih živcev po celotnem telesu. Na stopalu povzroča spremembo teksture in turgorja kože ter suhost in razpokanost kože (14). Koža postane bolj toga, nastajajo hiperkeratotične spremembe. Te je treba redno odstranjevati, saj ob napredovanju povzročajo čedalje večji pritisk na globoka tkiva in s tem povečujejo tveganje za nastanek razjede (24, 25). Nastanek in značilnosti diabetične nevropatije na nogi sta prikazana na sliki 3.

Diagnostika diabetične nevropatije

Prisotnost senzorične nevropatije ocenjujemo s preizkusom občutljivosti na dotik z desetgramskim Semmes-Weinsteinovim monofilamentom. Poleg tega ocenjujemo tudi občutek za vibracije s 128 Hz glasbenimi vilicami in občutek za toplotno zaznavanje. Lahko preizkušamo tudi občutek za bolečino. Bolečo nevropatijo vrednotimo s pomočjo standardiziranih vprašalnikov (14). Zgodnje odkrivanje diabetične neuro-



Slika 3. Shematski prikaz nastanka in značilnosti diabetične nevropatije na nogi (17, 26, 27).

patije je ključno pri preprečevanju nadaljnjih zapletov, ki poslabšajo kakovost življenja in povečajo umrljivost (14, 24, 25).

Zdravljenje diabetične nevropatije

Ob izgubi zaščitne občutljivosti so bolniki nagnjeni k pogostejšim poškodbam. Zato so ob potrditvi nevropatije ključni preventivni ukrepi in dobra podučenosn bolnika, saj s tem preprečujemo nastanek razjed (14). Za preprečevanje nastanka in napredovanja diabetične nevropatije je ključen čim boljši nadzor nad urejenostjo glikemije. Poleg tega se svetuje tudi čim boljši nadzor nad klasičnimi dejavniki tveganja za bolezn srca in žilja, bolnike spodbujamo k redni telesni aktivnosti (14, 24, 25).

Zdravljenje boleče diabetične nevropatije poteka stopenjsko. Od nefarmakoloških ukrepov je ključnega pomena zdrav življenjski slog. Od farmakološkega zdravljenja imamo na voljo zdravila različnih skupin. Kot zdravilo prvega izbora se priporočajo antiepileptiki (pregabalin in gabapentin) in antidepresivi (duloksetin in amitriptilin). Med zdravila drugega izbora sodijo zdravila z lokalnim delovanjem in tramadol, zdravila tretjega izbora so ostali opiodi. Če zdravilo prvega izbora nima zadostnega učinka, ga zamenjamo z drugim zdravilom ali drugo zdravilo dodamo prvemu. Številni bolniki za učinkovito obvladovanje bolečine potrebujejo več kot eno zdravilo (14, 24, 25).

Pred pričetkom zdravljenja diabetične nevropatije je treba izključiti druge vzroke senzorično-motoričnih nevropatij, kot so prehransko pomanjkanje (npr. pomanjkanje vitamina B₁₂), zloraba alkohola, uremija, hipotiroidizem, paraneoplastična nevropatija, nevropatija, povzročena z zdravili, vaskulitis ipd. (25).

Diabetična noga

Diabetična noga predstavlja skupino sindromov, pri katerih nevropatija, ishemija in

okužba povzročijo propad tkiva, kar vodi v povečanje obolenosti in lahko tudi v amputacijo (26). O nevropatskem stopalu govorimo, ko je prisotna samo nevropatija; o neuroishemičnem stopalu pa, če pa je pridružena še ishemija. Nevropatsko stopalo je običajno deformirano, rožnato, toplo, s primerno kapilarno polnitvijo, običajno je prisotna suha koža. Stopalni pulzi so tipni, odsotna pa je občutljivost na desetgramski monofilament; oslabljen je tudi občutek za bolečino in temperaturo. Razjede so praviloma neboleče, večinoma se nahajajo na podplatu – na mestih največje obremenitve. Neuroishemično stopalo je redko deformirano, pogosto je cianotično, hladno, z upočasnjeno kapilarno polnitvijo, z deformiranimi nohti in zmanjšano poraščenostjo; stopalni pulzi običajno niso tipni. Občutek za bolečino je običajno normalen, zato so rane boleče in se pojavljajo na robovih stopala, predvsem na konicah prstov (11, 26, 27).

ZAKLJUČEK

Kronični zapleti SB predstavljajo veliko zdravstveno težavo pri bolnikih s SB, saj povzročajo večjo invalidnost, slabšo kakovost življenja in zgodnejšo umrljivost. Nastanek mikrovaskularnih zapletov lahko zmanjšamo z izboljšanjem urejenosti glikemije. Nastanek makrovaskularnih zapletov je kompleksnejši, zato je ključna celostna obravnava bolnika s SB, ki vključuje čim boljši nadzor nad dejavniki tveganja. Pri obravnavi bolnikov s SB se pogosto srečujemo z bolečinami v nogah, za katere so od kroničnih zapletov SB lahko vzrok makrovaskularni (PAB) ali mikrovaskularni zapleti (diabetična nevropatija). S prepoznavanjem kroničnih zapletov na nogi in pravočasnim ukrepanjem lahko preprečimo nastanek poškodb, amputacij in drugih zapletov, nastanek diabetične noge ter bolniku tudi izboljšamo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, et al. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30 (3): 331–43.
2. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in *diabetes mellitus*: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20 (4): 546–51.
3. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 Suppl 5: S35–42.
4. Jakus V, Sandorova E, Kalninova J, et al. Monitoring of glycation, oxidative stress and inflammation in relation to the occurrence of vascular complications in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Physiol Res.* 2014; 63 (3): 297–309.
5. Lunder M, Janic M, Sabovic M. Prevention of vascular complications in *diabetes mellitus* patients: Focus on the arterial wall. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019; 17 (1): 6–15.
6. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, et al. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol.* 2017; 90: 1–7
7. Skrha J, Soupal J, Skrha J Jr., et al. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17 (1): 103–10.
8. King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. *Herz.* 2016; 41 (3): 184–92.
9. Naidoo P, Liu VJ, Mautone M, et al. Lower limb complications of *diabetes mellitus*: a comprehensive review with clinicopathological insights from a dedicated high-risk diabetic foot multidisciplinary team. *Br J Radiol.* 2015; 88 (1053): 20150135.
10. Yang SL, Zhu LY, Han R, et al. Pathophysiology of peripheral arterial disease in *diabetes mellitus*. *J Diabetes.* 2017; 9 (2): 133–40.
11. Janic M, Lunder M. Sodobna obravnava periferne arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. *Med Razgl.* 2018; 57 (4): 557–67.
12. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 158–74.
13. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015; 6 (7): 961–9.
14. Zaletel J, Ravnik Oblak M. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 3rd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika Ljubljana; 2016.
15. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (5): 921–9.
16. Foley TR, Armstrong EJ, Waldo SW. Contemporary evaluation and management of lower extremity peripheral artery disease. *Heart.* 2016; 102 (18): 1436–41.
17. Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease. *Semin Intervent Radiol.* 2014; 31 (4): 292–9.
18. Shishebor MH. Acute and critical limb ischemia: When time is limb. *Cleve Clin J Med.* 2014; 81 (4): 209–16.
19. Peter-Riesch B. The diabetic foot: The never-ending challenge. *Endocr Dev.* 2016; 31: 108–34.
20. 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.
21. European Stroke Organisation. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2851–906.
22. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373 (9678): 1849–60.
23. Kruger PC, Anand SS, de Vries TAC, et al. Patients with peripheral artery disease in the COMPASS trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 56 (6): 772–3.
24. Vinik AI. Clinical practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med.* 2016; 374 (15): 1455–64.

25. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–54.
26. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28 Suppl 1: 225–31.
27. Urbančič Rovan V. Diabetična noga. In: Vujičić S, Poljanec Bohnc M, Žargaj B, eds. *Sladkorna bolezen*. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2013. p. 331–48.

Igor Rigler¹

Klinične oporne točke pri obravnavi nevropatske bolečine

Key Clinical Points in the Evaluation of Neuropathic Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevropatska bolečina, zdravljenje, družinska medicina

Nevropatska bolečina je posledica okvare bolečinskih poti osrednjega ali perifernega živčevja, pri čemer je okvara perifernega živčnega sistema pogostejša. Bolniki z nevropatsko bolečino zaznavajo pekoče, elektrizirajoče ali mravljinčaste občutke v okvarjenem inervacijskem področju. S testiranjem zaznavanja temperature in zbodljaja lahko opredelimo okvaro tankih vlaken, z oceno refleksov mišičnega vretena, položaja sklepov in zaznave vibracij pa debelih vlaken perifernega živčevja. Pri pregledu moramo biti pozorni na alodinijo in hiperpatijo. Zdravljenje mora biti v prvi vrsti vzročno, ob neučinkovitosti pa pričnemo s simptomatskimi ukrepi. V ambulantah družinske medicine se največkrat uporablja monoterapija ali kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili: amitriptilin, duloksetin, pregabalin, gabapentin in karbamazepin.

ABSTRACT

KEY WORDS: neuropathic pain, treatment, family medicine

Neuropathic pain is a consequence of pain pathways dysfunction in either the peripheral or central nervous system, of which the latter is more common. Patients with neuropathic pain experience burning, electrifying or tingling sensations in the corresponding innervation territory. We evaluate the dysfunction of small fibres by testing sensation to temperature and pinprick. Large nerve fibres are assessed by testing for position of joints, vibrations and stretch reflexes. During examination we should pay special attention to allodynia and hyperpathia. Treatment should in first place be focused on eliminating the cause. In case of inefficiency, we should revert to symptomatic treatment. The most commonly used drugs in the practice of family medicine, either as monotherapy or combination therapy, are the following: amitriptyline, duloxetine, pregabalin, gabapentin and carbamazepine.

¹ Igor Rigler, dr. med., Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; igor.rigler@kcj.si

UVOD

Avtor tega besedila se zaveda ogromnega obsega medicinskega znanja, ki ga morajo imeti specialisti družinske medicine. To znanje zaobjema različna specialistična področja. Če morata specialist in subspecialist podrobno poznati posamično področje medicine, se za dobro izvajanje prakse družinskega zdravnika pričakuje, da ima pregled nad celotno medicino. V luči povedanega je moj prispevek kratek, klinično uporaben in pregleden napotek, kako obravnavati bolnika z nevropatsko bolečino v ambulanti družinske medicine.

KAKŠNE OBLIKE BOLEČINE POZNAMO?

Poznamo nevropatsko in nociceptivno bolečino. Prva je posledica okvare osrednjega ali perifernega živčevja, slednja pa bodisi mehanskega ali kemijskega draženja bolečinskih vlaken. Lahko bi rekli, da je nociceptivna bolečina fiziološki odziv na bolezensko dogajanje, nevropatska pa patološki odziv na bolezen živčevja. Osrednja nevropatska bolečina je posledica okvare možganov ali hrbtenjače in je v vsakdanji praksi mnogo redkejša od periferne. Običajno jo obravnavajo specialisti, zato je v prispevku ne bom več omenjal (1).

KDAJ PRI BOLNIKU POSUMITI NA NEVROPATSKO BOLEČINO?

Nociceptivno bolečino smo izkusili že vsi. Običajno je topa, stalna in se poslabša ob premikanju ali lokalnem pritisku na boleč predel.

Občutenje nevropatske bolečine je odvisno od vrste okvarjenih živčnih vlaken. Pri nevropatiji tankih vlaken, ki je najbolj značilna za polinevropatijo ob sladkorni bolezni, imajo bolniki občutek pekoče bolečine, ki jo lahko spremlja tudi mravljinčenje. Aktivacijo tankih vlaken povzročijo izvlečki čilija, tako da bi bolečino najbolj plastično opisali kot tisto, ki jo čutimo, ko pojemo čili.

Druga vrsta nevropatske bolečine je posledica okvare debelih živčnih vlaken. Ta povzroči elektrizirajočo in zbadajočo bolečino, ki nastane nenadno, traja nekaj sekund in spontano izzveni. Lahko se sproži z določenim gibom, hiperventilacijo ali dotikom obolelega področja. Zbodljaji in napadi elektrike se bodisi pojavljajo v skupkih ali pa so kaotično razporejeni preko dneva (1).

KAJ JE VZROK ZA PERIFERNO NEVROPATSKO BOLEČINO?

Vzrok za periferno nevropatsko bolečino so lahko okvara perifernega živca, korenine ali polinevropatija.

Mononevropatija je lahko utesnitvena (posledica zožitve živca ob prehodih skozi anatomske kanale) ali pa kompresijska (posledica kroničnega zunanega pritiska na anatomsko izpostavljen predel perifernega živca). Najpogostejše so utesnitvena nevropatija medianega živca v zapestju, kompresijska nevropatija ulnarnega živca v komolcu in peronealnega živca ob glavicu mečnice.

Radikulopatije so največkrat posledica izbočenja medvretenčne ploščice ali steno-zantne spondiloze in spondiloartroze ledvene ali vratne hrbtenice. Najpogostejše so radikulopatije odsekov L5, S1 in C7.

Polinevropatije so sistemske bolezni perifernih živcev zaradi redkih genetskih bolezni, avtoimunega procesa ali presnovnih motenj. Daleč najpogostejša je polinevropatija pri sladkornih bolnikih, pozorni pa moramo biti še na polinevropatijo zaradi pomanjkanja vitamina B12 in polinevropatijo ob krvnih diskrazijah (2).

KAJ RAZKRIJE NEVROLOŠKI PREGLED?

Nevrološki pregled pri bolnikih s sumom na periferno nevropatsko bolečino mora biti usmerjen. S trofiko mišic in testiranjem grobe mišične moči preverjamo morebitne znake okvare motoričnih aksonov. Refleksni mišičnega vretena odražajo delovanje sklopa med senzoričnimi proprioceptivnimi

vlakni ter motoričnim sistemom. So najbolj občutljiv znak za okvaro perifernega živčevja nasploh, saj hitro oslabijo ali ugasnejo že ob zmerno blagi okvari v refleksnem krogu.

Testiranje občutljivosti je pri ocenjevanju nevropatske bolečine najpomembnejše, saj bolečina nastane samo pri okvari senzoričnega nitja. Periferni senzorični sistem delimo na tanka in debela vlakna. Slednja testiramo s preverjanjem dotika, položaja sklepov, refleksi mišičnega vretena in zaznavanjem vibracij z glasbenimi vilicami. Tanka vlakna testiramo z zaznavo temperature in zbodljaja. Pozorni moramo biti na alodinjijo in hiperpatijo. Prva pomeni boleče zaznavanje dražljaja, ki bi moral biti neboleč, druga pa pretirano boleče zaznavanje malo bolečega dražljaja.

Pri okvari korenin in perifernih živcev so nevrološke motnje odsekovne, odvisne od inervacijskega področja, pri polinevropatiji pa so simptomi in znaki okvare največkrat v distalnih predelih udov, predvsem v podplatih, stopalih in golenih, ob napredovali polinevropatiji pa tudi v rokah in podlaktech (2).

KAKO ZDRAVIMO NEVROPATSKO BOLEČINO?

Nevropatsko bolečino vedno zdravimo najprej vzročno, nato pa še simptomatsko. Pri mononevropatijah in radikulopatijah je treba bodisi odstraniti vzrok ali pa počakati, da spontano izzvenijo. Slednje velja predvsem za radikulopatije, ki večinoma izzvenijo brez kirurškega zdravljenja. Polinevropatijo zaradi pomanjkanja vitamina B12 zdravimo z nadomeščanjem B12, polinevropatijo pri sladkornih bolnikih pa s strogim nadzorom krvnega sladkorja.

Šele ko je vzročno zdravljenje neučinkovito, se poslužimo simptomatskega zdravljenja. Obstaja mnogo različnih zdravil za lajšanje nevropatske bolečine, za prakso družinske medicine pa je več kot dovolj, če zdravnik dobro pozna pet najpogosteje uporabljanih zdravil in njihove odmerke (2):

- amitriptilin 25–100 mg zvečer,
- duloksetin 30–120 mg v enkratnem dnevnem odmerku, bodisi zjutraj ali zvečer,
- pregabalin v odmerku 50–300 mg dvakrat dnevno,
- gabapentin 300–1.200 mg trikrat dnevno in
- karbamazepin 100–800 mg dvakrat dnevno.

Navedena zdravila so pri posameznem bolniku lahko učinkovita v nizkih ali visokih odmerkih. Včasih jih je treba kombinirati med seboj. Amitriptilin, duloksetin in pregabalin najbolje delujejo na pekoče občutke, ki jih povzročata nevropatija tankih vlaken, gabapentin, karbamazepin in pregabalin pa na zbadajoče in elektrizirajoče simptome ob nevropatiji debelih vlaken.

Če zdravljenje s temi nevromodulatornimi zdravili ni učinkovito, se lahko poslužimo opiatov, protibolečinskih obližev in blokad živcev ali korenin. Slednje se običajno izvaja v različnih specialističnih in protibolečinskih ambulantah, zato jih v tem prispevku ne omenjam (2).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje nevropatske bolečine je v prvi vrsti vzročno. Če to ne deluje, je treba uvesti nevromodulatorna zdravila, bodisi kot monoterapijo ali kombinirano zdravljenje. Smiselno je ločiti med simptomi, ki jih povzročata okvara tankih ali debelih vlaken, saj tako lažje izberemo najučinkovitejše zdravilo.

LITERATURA

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17002.
2. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: From guidelines to clinical practice. *Pain Ther*. 2017; 6 (Suppl 1): 35-42.

Aleksander Stepanović¹

Vodenje bolnika s sladkorno boleznijo in optimizacija zdravljenja

Diabetic Patient Management and Therapy Optimization

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen, bolečina, zdravljenje

Sladkorna bolezen predstavlja velik javnozdravstveni problem in spada med najpogostejše razloge, zaradi katerih bolniki obišejo zdravnika družinske medicine. Velik del sladkorne bolezni tipa 2 bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja. Z zgodnjim prepoznavanjem bolezni in pravočasnim zdravljenjem pa lahko preprečimo zaplete sladkorne bolezni. Pri zdravljenju so pomembni nefarmakološki ukrepi, če ti niso učinkoviti, pa predpišemo zdravila, na primarni ravni najpogosteje metformin in sulfonilsečnine. Diabetična nevropatija je skupno poimenovanje za različne klinične oblike primarnih nevropatij. Najpogostejša je distalna simetrična senzorična in motorična polinevropatija. Dejavniki tveganja za pojav diabetične nevropatije so stopnja hiperglikemije in trajanje sladkorne bolezni, mikrovaskularne ishemične spremembe, glikolizirajoči končni presnovki, vnetna mikrovaskulopatija, pomanjkanje rastnih faktorjev, disfunkcija ionskih kanalčkov membran živčnih celic in motena presnova esencialnih aminokislin. Zdravila prve izbire za zdravljenje boleče diabetične nevropatije so triciklični antidepresivi, zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina in serotonina ter ligandi α -2- δ kalcijevih kanalčkov. V klinični praksi sta zaradi varnosti oziroma enostavnejšega odmerjanja najboljša izbira pregabalina in/ali duloksetin. Priporočen dnevni odmerek pregabalina je 300–600 mg, duloksetina pa 60–120 mg na dan. Če gre za lokalizirano bolečino, lahko predpišemo 5 % lidokainski obliž 12 ur dnevno. Učinkovit je tudi tramadol, vendar ima slabši varnostni profil in prenašanje v primerjavi z možnostmi prve izbire. Prav tako je učinkovit tapendadol, vendar se ga priporoča le, če so bolečine hude in za njih nimamo možnosti alternativnega zdravljenja. Močnih opioidov se, če je le možno, za zdravljenje boleče diabetične nevropatije izogibamo. Učinkovite so tudi vaje, akupunktura, magnetoterapija, masaža, laser za zmanjšanje oteklin, v nekaterih primerih tudi elektroterapija.

ABSTRACT

KEY WORDS: diabetes, pain, therapy

Diabetes is a major public health problem and is one of the most common reasons why patients visit a family doctor. Much of type 2 diabetes could be prevented through a healthy lifestyle. Early detection of diabetes and timely treatment can help prevent diabetes complications. Non-pharmacological measures are important for treatment, but

¹ Prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Škofja Loka, Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka; aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si

if not effective, medications are prescribed, at the primary level most commonly metformin and sulfonylureas. Diabetic neuropathy denotes various clinical forms of primary neuropathies. Distal symmetric sensory and motor polyneuropathy are the most common. Risk factors for diabetic neuropathy include hyperglycaemia and duration of diabetes, microvascular ischemic changes, glycolysis metabolites, inflammatory microvasculopathy, lack of growth factors, dysfunction of nerve membrane channels, and impaired metabolism of essential amino acids. First choice drugs for the treatment of painful diabetic neuropathy are tricyclic antidepressants, noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors, and α -2- δ calcium channel ligands. In clinical practice, pregabalin and/or duloxetine are the best choices because of safety or simpler dosing. The recommended daily dose is 300–600 mg of pregabalin and 60–120 mg of duloxetine daily. For localized pain, a 5% lidocaine patch can be prescribed for 12 hours a day. Tramadol is also effective, but has a poorer safety profile and tolerability compared to first-choice options. Tapentadol is effective, but is only recommended if the pain is severe and we do not have other adequate treatment options. Strong opioids are avoided whenever possible for the treatment of painful diabetic neuropathy. Exercises, acupuncture, magneto therapy, massage, laser to reduce swelling, and in some cases electrotherapy are also effective.

UVOD

Sladkorna bolezen zaradi svoje velike pogostosti ter zahtevne in kompleksne obravnave predstavlja velik javnozdravstveni problem. Sladkorna bolezen sama in njene posledice spadajo med najpogostejše razloge, zaradi katerih bolniki obiščejo zdravnika družinske medicine. Pričakovati je, da se bo zaradi staranja prebivalstva ta problem v prihodnje še povečeval. Velik del sladkorne bolezni tipa 2 bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja. Zato moramo vsakega posameznika ozavestiti in vzpodbujati, da izbere zdrav življenjski slog in prevzame odgovornost za svoje zdravje. Hkrati morajo biti zagotovljeni pogoji za zdrav življenjski slog v vseh okoljih in starostnih obdobjih, kar družba uresničuje z javnozdravstvenimi politikami in ukrepi ter zavzemanjem za zdravje v vseh politikah. Z zgodnjim prepoznavanjem bolezni in pravočasnim zdravljenjem pa lahko preprečimo zaplete sladkorne bolezni, ki predstavljajo veliko breme tako za posameznika kot za njegove bližnje, za zdravstveni sistem in za celotno družbo. Z vzpostavitvijo sistematičnega presejanja odkrivamo osebe z veli-

kim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2. Med njimi aktivno iščemo že obbolele, pri ostalih pa z dodatnimi ukrepi zmanjšujemo pojavnost bolezni. Med ogroženimi posebno pozornost namenjamo otrokom in mladostnikom ter nosečnicam (1).

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S SLADKORNO BOLEZNIJO

Nefarmakološko zdravljenje

Prehrana

Bolnikom omogočimo strukturirano izobraževanje o prehrani pri sladkorni bolezni. Prvi posvet opravimo ob ugotovitvi bolezni, nato pa zagotovimo stalno svetovanje.

Bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in prekomerno telesno maso oz. debelostjo, svetujemo zmanjšanje telesne mase za vsaj 5–10 % v šestih mesecih in nato vzdrževanje znižane telesne mase. Priporočimo življenjski slog, ki vključuje uživanje primerne prehrane in zadostno telesno dejavnost.

Telesna dejavnost

Za izboljšanje urejenosti glikemije, vzdrževanje primerne telesne mase in zmanjšanje tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni

svetujemo bolniku vsaj 150 minut aerobne telesne dejavnosti (50–70 % maksimalne srčne frekvence) na teden ali vsaj 90 minut anaerobne vadbe (70–85 % maksimalne srčne frekvence) na teden, ki naj bo enakomerno razporejena preko vsaj treh dni v tednu, med dvema vadbama pa naj ne mineta več kot dva dneva.

Pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo spodnjih okončin so oblike telesne dejavnosti z večjo obremenitvijo stopal (npr. daljša hoja, tek, igre z žogo) zaradi zvečanega tveganja za nastanek razjed lahko kontraindicirane. Pri bolnikih z razjedo na nogi so te oblike dejavnosti praviloma odsvetovane.

Pri bolnikih z diabetično retinopatijo so oblike telesne dejavnosti, ki zvišajo znotraj očesni krvni tlak ali krvni tlak (npr. borilne veščine, potapljanje) lahko kontraindicirane zaradi zvečanega tveganja za nastanek hematovitreusa in odstop mrežnice.

Pri bolnikih z avtonomno nevropatijo so lahko kontraindicirane tiste oblike telesne dejavnosti, pri katerih prihaja do hitrih sprememb položaja telesa ali srčne frekvence, pregrevanja telesa ali zvečanega tveganja za nemo ishemijske srčne mišice.

Razvade

Kadilcem svetujemo opustitev kajenja, pri tem jim omogočimo podporo. Bolnikom priporočimo manj tvegano uživanje alkoholnih pijač (dnevno do dve merici moškim in do eno merico ženskam).

Zdravljenje z zdravili

Zdravljenje s peroralnimi antihiperглиkemiki
Zdravljenje s peroralnimi antihiperглиkemiki začnemo takrat, ko nefarmakološko zdravljenje po največ treh mesecih ne zadošča za vzdrževanje ciljne ravni urejenosti glikemije. Pri uvajanju farmakološkega zdravljenja priporočamo diferenciran pristop glede na stopnjo glikemije, izraženo z glikiranim hemoglobinom (HbA1c), in prisotnost simptomov bolezni.

Metformin

Metformin ostaja temeljno zdravilo v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. V monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antidiabetiki je z vidika učinkovitosti in vpliva na telesno maso zelo ugoden, zato ga je smiselno uporabiti pri vseh sladkornih bolnikih tipa 2, če zanj ni kontraindikacij.

Sulfonilsečnine

Sulfonilsečnine lahko uporabimo kot prvo zdravilo pri bolnikih, ki niso debeli oz. nimajo čezmerne telesne mase, in pri tistih, ki ne morejo ali ne smejo prejemati metformina.

Zdravljenje začnemo z majhnimi odmerki in jih sčasoma, glede na glikemijo, postopno povečujemo, iz previdnosti pred morebitno hipoglikemijo.

Glinidi

Glinidi so skupina zdravil, ki učinkovito uravnava hiperglikemijo v obdobju po zaužitju hrane, saj vpliva na hitro izločanje inzulina ob obrokih. Glavni predstavnik je repaglinid. Ker ima zdravilo kratek čas delovanja, je nevarnost hipoglikemije v primerjavi z sulfonilsečninami manjša. Posebno primeren je za bolnike z razgibanim načinom življenja, pri katerih bi bila dolgotrajnost delovanja sulfonilsečnin lahko nezaželena. Dajemo ga pred glavnimi obroki hrane. Kadar bolnik izpusti obrok hrane, naj opusti tudi odmerek repaglinida.

Akarboza

Akarboza deluje lokalno v sluznici tankega črevesja in zavira encime α -glukozidaze, ki razgrajujejo ogljikove hidrate. Ni priporočljiva kot zdravilo prvega izbora, ker je manj učinkovita od drugih antihiperглиkemikov, največkrat jo predpisujemo v primerih, ko gre za izolirano postprandialno hiperglikemijo.

Zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2

Zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2*,

SGLT-2) delujejo tako, da zmanjšajo reabsorpcijo glukoze v ledvičnih tubulih in povečajo njeno izločanje z urinom. Učinek je odvisen od izhodiščne koncentracije glukoze: pri višjih koncentracijah je količina z urinom izločene glukoze večja. Ko se koncentracija glukoze v krvi približuje normalni, njihov učinek postopoma izzveneva, zato ne povečajo tveganja za hipoglikemijo. Izkazali so se kot učinkoviti pri zniževanju ravni krvnega sladkorja in telesne mase.

Zaviralci encima dipeptidil peptidaze 4
Zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) imajo nevtralen vpliv na telesno maso in se uporabljajo izključno v kombinacijskem zdravljenju z metforminom, sulfonilsečnino ali obema. Pri tej skupini zdravil ne poznamo pomembnih stranskih učinkov, razen opisanega večjega tveganja za okužbo sečil in vnetje nosnega dela žrela, vendar je odstotek pojavljanja teh zapletov redek.

Agonisti glukagonu podobnega peptida 1
Agonisti glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) so novost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 in niso niti peroralna zdravila niti ne sodijo med inzuline. Glavna predstavnika sta eksenatid in liraglutid. Zdravili se dajeta v obliki subkutanih injekcij enkrat ali dvakrat dnevno. Zdravili ugodno vplivata na znižanje telesne mase, ugoden učinek imata tudi na znižanje sistoličnega krvnega tlaka in na ostale označevalce srčno-žilnih obolenj. Najpogostejši stranski učinki so slabost, bruhanje in driska. Pri uporabi teh zdravil je bilo opisanih nekaj primerov vnetij trebušne slinavke, zato je pri bolniku potrebno ustrezno ukrepanje ob bolečini v trebuhu. Uporabljamo jih v kombinacijskem zdravljenju z metforminom, sulfonilsečnino ali obema.

Zdravljenje z insulinom

Zdravljenje z insulinom začnemo takrat, ko z nefarmakološkimi ukrepi in zdravljenjem z največjimi odmerki ter kombinacijami

drugih antihiperглиkemičnih zdravil ne uspemo vzdrževati glikemičnih parametrov pod individualno določenimi ciljnim vrednostmi oz. zaradi pridruženih bolezni zdravljenje z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili ni možno. V standardno zdravljenje z insulinom uvrščamo humane inzuline in njihove analoge. Za dolgoročno zdravljenje uporabljamo: kratkododelujoče inzuline in njihove analoge, srednjedolgododelujoče inzuline in njihove dolgododelujoče analoge ter dvofazne inzuline. Potrebno je strukturirano izobraževanje bolnika, ki ga izvajajo ustrezno izobraženi zdravstveni strokovnjaki skupaj z bolnikom in njegovimi bližnjimi (2).

DIABETIČNA NEVROPATIJA

Diabetična nevropatija je skupno poimenovanje za različne klinične oblike primarnih nevropatij, ki so povezane s sladkorno boleznijo in jim ni mogoče določiti drugega vzroka. Najpogostejša je distalna simetrična senzorična in motorična polinevropatija (približno 85 % vseh diabetičnih nevropatij) (3). Dejavnika tveganja za pojav diabetične nevropatije sta stopnja hiperglikemije in trajanje sladkorne bolezni. Znaki nevropatije, na primer podaljšanje prevodnih hitrosti, se pri laboratorijskih živalih pojavijo že v prvem mesecu hiperglikemije, začetek zdravljenja z insulinom ali hipoglikemičnimi zdravili pa lahko te znake ublaži in odloži (4). Pomembno vlogo pri nastanku diabetične nevropatije imajo tudi mikrovaskularne ishemične spremembe, glikozirajoči končni presnovki, vnetna mikrovaskulopatija, pomanjkanje rastnih faktorjev, disfunkcija ionskih kanalčkov membran živčnih celic in motena presnova esencialnih aminokislin (5). Dejstvo je, da zaradi različnih mehanizmov nastanka in večkrat slabo obvladane glikemije nastanka diabetične nevropatije ne moremo povsem preprečiti.

Optimizacija zdravljenja boleče diabetične nevropatije

Zdravila prve izbire

Vse smernice kot zdravila prve izbire priporočajo triciklične antidepresive (zlasti amitriptilin), zaviralce ponovnega prevzema noradrenalina in serotonina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) (npr. duloksetin) in ligande α -2- δ kalcijevih kanalčkov (gabapentin, pregabalin). Čeprav imata pregabalin in gabapentin enak mehanizem delovanja in so randomizirane kontrolne raziskave pokazale enako učinkovitost, ima pregabalin ugodnejši farmakokinetični profil od gabapentina in je zato v klinični praksi boljše izbira (6). Priporočen dnevni odmerek pregabalina je 300–600 mg (razdeljeno na dva dela).

Večina kliničnih preskušanj v skupini antidepresivov je pokazala, da je učinkovitost SNRI nižja kot pri tricikličnih antidepresivih. Povprečno število bolnikov, ki jih je treba zdraviti, da se prepreči en dodaten slab rezultat (angl. *number needed to treat*, NNT) je približno 6,4 za SNRI in 3,6 za triciklične antidepresive (7). Vendar pa triciklični antidepresivi pri starejših bolnikih pogosto povzročajo omotico, zaspanost, ortostatsko hipotenzijo, suha usta in zaprtje. Poleg tega so triciklični antidepresivi kontraindicirani pri bolnikih z glavkomom, hipertrofijo prostate in motnjami srčnega ritma. SNRI imajo veliko boljši varnostni profil in imajo zato pri starejših bolnikih prednost pred tricikličnimi antidepresivi (8). Priporočen dnevni odmerek amitriptilina je 25–150 mg na dan, duloksetina pa 60–120 mg na dan.

Zdravila druge izbire

Obliži s 5 % lidokainom in z 8 % kapsaicinom so primerni za zdravljenje lokalizirane nevropatske bolečine. Lidokain ima sicer manj dokazov za učinkovitost, vendar ima minimalno neželenih učinkov in je njegova uporaba varna. Ravno obratno velja za kapsaicin, ki lahko povzroči nelagodje in pe-

koč občutek. Priporočeni odmerki 8 % kapsaicina je en do štiri obliži za 30–60 min vsake tri mesece, priporočeni odmerki 5 % lidokaina pa je en do trije obliži enkrat na dan do 12 h (7).

Ostala zdravila

Tramadol, šibek opioidni agonist, ki deluje tudi kot SNRI, nekatera priporočila še vedno uvrščajo med zdravila druge izbire za zdravljenje nevropatske bolečine, kljub temu da za to nima specifične indikacije. Raziskave tramadola za zdravljenje nevropatske bolečine so večinoma dale pozitivne rezultate v smislu učinkovitosti, vendar ima slabši varnostni profil in prenašanje v primerjavi z možnostmi prve izbire.

Tapentadol s podaljšanim sproščanjem je podoben tramadolu, saj ima dvojni mehanizem delovanja za zagotavljanje analgetičnega učinka. Veže se na μ -opioidni receptor z večjo afiniteto kot tramadol in ima selektivno aktivnost ponovnega prevzema noradrenalina. Kot rezultat, tapentadol zagotavlja boljšo analgezijo kot tramadol, vendar z večjim tveganjem za respiratorno depresijo in možnost zasvojenosti, čeprav še vedno manj od tiste, povezane z močnimi opioidi. Zdi se, da je kronična bolečina zaradi diabetične nevropatije še posebej odzivna na tapentadol (9).

Močni opioidi, kot sta hidrokodon ali oksikodon, so bili v nekaterih priporočilih uvrščeni med zdravila druge izbire. V zadnjih letih pa so, tudi pod vplivom vse več podatkov o zlorabi (zlasti v ZDA), v večini smernic šele tretja izbira. Neželeni učinki pogosto vodijo do prekinitve uporabe opioidov in vključujejo slabost, zaprtje in bruhanje. Potrebna je skrbna titracija in izogibanje dolgotrajni uporabi.

Nefarmakološke metode

Večinoma se avtorji strinjajo, da so učinkovite vaje, tudi akupunktura (ni boljše od farmakoterapije, je pa varnejša oz. ima manj neželenih učinkov) in magnetoterapija, zlasti

visokofrekvenčna ponavljajoča se transkranijska magnetna stimulacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS), masaža, laser za zmanjšanje oteklina, v nekaterih primerih tudi elektroterapija (čeprav se je transkutana električna nevrostimulacija (TENS) večinoma izkazala za neučinkovito). Na tem področju je kakovostnih raziskav relativno malo.

ZAKLJUČEK

Diabetične nevropatije se ne da povsem preprečiti. Za njeno zdravljenje priporočila kot zdravila prve izbire priporočajo antidepresive (triciklični antidepresivi, SNRI) ali antikonvulzive (pregabalin ali gabapentin). V primeru neuspeha se lahko doda še eno zdravilo prvega izbora ali se dotedanje zdravljenje (če je bilo povsem neučinkovito) za-

menja za drugo zdravilo prvega izbora. Trenutne smernice opredeljujejo kot ustrezno preizkusno obdobje štiri tedne za duloksetin, štiri do šest tednov za venlafaksin, pet do deset tednov za gabapentin, štiri tedne za pregabalin in šest do osem tednov za triciklični antidepresiv (2, 3). Pomembno je upoštevati priporočila za odmerjanje za vsako zdravljenje, vključno s titracijo do najvišjega dovoljenega odmerka, če je to potrebno in bolnik take odmerke prenaša, saj lahko premajhno odmerjanje povzroči neustrezno lajšanje bolečin. Če zdravljenje prvega izbora ne uspe, po skrbnem titriranju in ustreznem preskušanju sledi dodajanje zdravil drugega ali tretjega izbora, v kombinaciji z nefarmakološkimi metodami ali napotitev v protibolečinsko ambulantno.

LITERATURA

1. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Nacionalni program za obvladovanje sladkorne bolezni. Strategija razvoja 2010–2020 [internet]. 2010 [citirano 2020 Jan 20]. Dosegljivo na: <https://diabetes-zveza.si/wp-content/uploads/files/Nacionalni%20program%20za%20diabetes%202010.pdf>
2. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Diabetološko združenje Slovenije, Združenje endokrinologov Slovenije, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika UKC Ljubljana. Ljubljana, 2016.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15 (7): 539–53.
4. Dyck PJB, Sinnreich M. Diabetic neuropathies. *Continuum.* 2003; 9: 19–34.
5. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *JAMA.* 2003; 290: 1371–6.
6. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6 (1): 108–13.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (2): 162–73.
8. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evidence-based findings from *post hoc* analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther.* 2007; 29: 2536–46.
9. Vadivelu N, Kai A, Maslin B et al. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 95–105.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (3): 53–514.

Bojana Beović¹

Novosti pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri ženskah

Novelties in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nezapletene okužbe sečil, betalaktamski antibiotiki, fluorokinoloni, trimetoprim/sulfametoksazol, fosfomicin, nitrofurantoin

Nezapletene okužbe sečil so zelo pogost vzrok za obisk pri zdravniku na primarni ravni. Najpogostejši povzročitelj je bakterija *Escherichia coli*, ki je v zadnjem času postala odporna proti številnim antibiotikom. Trimetoprim/sulfametoksazol je varno in učinkovito zdravilo, a je raven odpornosti v Sloveniji taka, da izkustveno zdravljenje pogosto ni več možno. Betalaktamski antibiotiki v peroralni obliki so primerni le za zdravljenje okužb spodnjih sečil, cefalosporini so še vedno dobro učinkoviti, so pa manj zaželeni zaradi vpliva na mikrobo odpornost. Uporaba fluorokinolonov je bila nedavno zaradi neželenih učinkov omejena na indikacije, pri katerih ni bilo drugih možnosti zdravljenja. Odpornost bakterije *E. coli* za fluorokinolone v Sloveniji omejuje njihovo izkustveno rabo, poleg tega pa fluorokinoloni zelo vplivajo na razvoj mikrobo odpornosti. V Sloveniji novi zdravili, nitrofurantoin in fosfomicin, ohranjata dobro mikrobo občutljivost in sta trenutno priporočeni za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil. Za peroralno zdravljenje okužb zgornjih sečil nimamo na razpolago nobenih res učinkovitih zdravil, poskusimo lahko s fluorokinoloni, sicer je potrebna napotitev v bolnišnico.

ABSTRACT

KEY WORDS: uncomplicated urinary tract infections, β -lactam antibiotics, fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole, fosfomycin, nitrofurantoin

Uncomplicated urinary tract infections are a common reason for visiting a general practitioner. The most common causative pathogen is *Escherichia coli*, which has recently become resistant to many commonly used antibiotics. Trimethoprim/sulfamethoxazole is a safe and effective drug but its empirical use is limited due to a high level of *E. coli* resistance in Slovenia. Oral beta-lactam antibiotics are only suitable for lower urinary tract infections. The *in vitro* susceptibility of *E. coli* to cephalosporins is still relatively high, but their widespread use is not desirable because of their resistance selection potential. The use of fluoroquinolones has been limited to indications with no other options due to various adverse effects. The susceptibility of *E. coli* to fluoroquinolones in Slovenia limits their use in empirical treatment. At the same time fluoroquinolones are associated

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

with an increase in antimicrobial resistance. Recently, nitrofurantoin and fosfomicin have become available on the Slovenian market and exhibit excellent antimicrobial activities. At the moment, nitrofurantoin and fosfomicin are recommended first line drugs for uncomplicated lower urinary tract infections. The choice of drugs for oral treatment of uncomplicated upper urinary tract infections is poor. Fluoroquinolones may be used in some cases; however, referral to a hospital and parenteral treatment is often warranted.

UVOD

Okužbe sečil so po pogostosti obiskov pri zdravniku na primarni ravni na drugem mestu, takoj za okužbami dihal (1). Med povzročitelji okužb sečil se v zadnjem času pojavljajo vedno bolj odporne bakterije, zaradi česar je zdravljenje vedno bolj zahtevno. Pri obravnavi bolnika je treba upoštevati ne le njegovo stanje, ampak tudi dejavnike tveganja za okužbo z odpornimi bakterijami. Obenem je pomembno, posebej ker gre za pogosto predpisane antibiotike, da z njihovo rabo ne pospešujemo razvoja protimikrobne odpornosti.

Pogostost akutnega cistitisa se je v desetih letih povečala za 10 %, pogostost akutnega pielonefritisa pa celo za 30 %. Povečanje so opazili tudi drugod po svetu in ga pripisujejo pogostim ponovitvam okužbe zaradi slabše občutljivosti povzročiteljev za antibiotike (1). Okužbe sečil so posebej pogoste pri ženskah, vsaj enkrat v življenju zbolijo polovica žensk, ena od treh pa zbolijo že pred 24. letom (2).

OPREDELITVE OKUŽBE SEČIL

Po opredelitvi Evropskega urološkega združenja o nezapletenih okužbah sečil govorimo, če gre za akutno sporadično ali ponavljajoče se vnetje spodnjih ali zgornjih sečil (cistitis ali pielonefritis) pri premenopavznih ženskah, ki niso noseče in nimajo anatomske ali funkcionalne bolezni sečil ali sočasne bolezni (2).

Nemške smernice med nezapletene okužbe sečil uvrščajo poleg okužb pri zdravih ženskah do menopavze še okužbe pri ženskah po menopavzi, ki nimajo pomemb-

nih drugih bolezni, nosečnice brez pomembnih drugih bolezni, okužbe sečil pri moških brez pomembnih drugih bolezni in sladkorne bolnike s stabilno sladkorno boleznijo in brez pomembnih drugih bolezni (3).

POVZROČITELJI OKUŽB SEČIL

Nezapletene okužbe spodnjih in zgornjih sečil povzročajo približno enak spekter povzročiteljev (2). V veliki mednarodni raziskavi so ugotovili, da nezapleteni cistitis pri ženskah povzročajo bakterije *Escherichia coli* (76 %), *Enterococcus faecalis* (4,08 %), *Staphylococcus saprophyticus* (3,58 %), *Klebsiella pneumoniae* (3,54 %) in *Proteus mirabilis* (3,45 %). Druge bakterije so precej redkejše (4). Zaradi velike pogostosti bakterije *E. coli* je za izkustveno zdravljenje okužb sečil pomembna njena občutljivost za antibiotike. V Sloveniji nimamo dobrih podatkov o občutljivosti povzročiteljev okužb sečil za antibiotike. Podatki se namreč zbirajo iz laboratorijev, ki opravljajo rutinsko diagnostiko. Gre za izolate iz različnih kužnin, skupaj so obravnavani tako bolnišnični kot zunajbolnišnični povzročitelji. Zato se moramo pri razlagi podatkov zavedati teh omejitev. Med peroralnimi antibiotiki, ki so primerni za ambulantno zdravljenje okužb sečil, je bila bakterija *E. coli* v letu 2017 občutljiva za amoksicilin v 50,9 %, za amoksicilin s klavulansko kislino v 79,9 % (pri okužbah zgornjih sečil) in v 89,4 % (pri okužbah spodnjih sečil), za cefuroksim v 89,8 %, za cefalosporine tretje generacije v 91 %, za trimetoprim s sulfametoksazolom (angl. *trimethoprim/sulfamethoxazole*, TMP/SMX) v 70,2 %, za ciprofloksacin v 78,1 % in za nitrofurantoin v 99 % (5).

ANTIBIOTIKI ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL

Trimetoprim s sulfametoksazolom

V zadnjem času so postali povzročitelji okužb sečil, vključno z *E. coli*, pogosto odporni proti TMP/SMX. Če je v populaciji odpornih več kot 20 % sevov *E. coli*, izkustvenega zdravljenja okužb sečil s tem zdravilom ne priporočajo (6). TMP/SMX je v glavnem varno zdravilo, povzroča pa lahko neželene učinke s strani prebavil, preobčutljivostne reakcije, hematološke motnje in ledvično popuščanje (7, 8).

Betalaktamski antibiotiki

Med penicilinskimi antibiotiki je amoksicilin že več desetletij slabše učinkovit proti *E. coli* in drugim enterobakterijam, ki izločajo betalaktamaze, zato ga za zdravljenje okužb sečil lahko uporabljamo v kombinaciji s klavulansko kislino, vendar se je v zadnjem času tudi občutljivost za kombinacijo poslabšala. Amoksicilin s klavulansko kislino doseže visoke koncentracije v seču, zato ga lahko v določenih primerih uporabljamo pri zdravljenju okužb sečil z bakterijami, ki bi bile na to kombinacijo odporne, če bi šlo za sistemsko okužbo (5). Zaradi vpliva na črevesno floro, ki poleg neželenih učinkov vpliva tudi na razvoj protimikrobne odpornosti, je amoksicilin s klavulansko kislino za zdravljenje nezapletenih okužb sečil primeren le izjemoma (7).

Ob upoštevanju mejnih vrednosti EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) za določanje občutljivosti bakterije *E. coli* za cefadroksil bi lahko za nezapletene okužbe spodnjih sečil uporabljali že prvo generacijo cefalosporinov. Prav tako je *E. coli* dobro občutljiva za cefalosporine druge in tretje generacije (9). Ob tem se moramo zavedati, da je s peroralnimi oblikami cefalosporinov zaradi nizke koncentracije, ki jo dosežajo v tkivih, možno zdraviti le okužbe spodnjih sečil (10). Cefalosporini so sorazmerno varna zdravila, lahko jih predpisujemo tudi noseč-

nicam. Zaradi selekcijskega pritiska na razvoj mikrobne odpornosti se cefalosporini, predvsem višjih generacij, za zdravljenje okužb sečil redko uporabljajo (7).

Fluorokinolonski antibiotiki

Med fluorokinolonskimi antibiotiki za zdravljenje okužb sečil lahko uporabljamo levofloksacin, ciprofloksacin in norfloksacin, slednjega samo za nezapletene okužbe spodnjih sečil. Dobro so učinkoviti proti aerobnim po Gramu negativnim bakterijam, predvsem enterobakterijam in *Pseudomonas aeruginosa*. Imajo dobro biološko uporabnost. Fluorokinoloni dobro prodirajo v tkivo prostate, zato so še posebej primerni za zdravljenje okužb sečil pri moških. V zadnjem času se je občutljivost povzročiteljev okužb sečil za fluorokinolone precej zmanjšala, pomemben je tudi močan selekcijski pritisk, ki ga imajo fluorokinolonski antibiotiki na razvoj protimikrobne odpornosti (7). Nekateri odsvetujejo izkustveno zdravljenje okužb sečil s fluorokinoloni, če odpornost v populaciji presega 10 % (6). Fluorokinoloni imajo tudi številne neželene učinke s strani živčevja, sistema gibal, žilja in nekatere druge, zaradi katerih je Evropska agencija za zdravila njihovo rabo omejila le na indikacije, pri katerih uporaba drugih zdravil ni možna (11).

Fosfomicin

Fosfomicin se za zdravljenje nezapletenih okužb sečil uporablja v obliki peroralne soli s trometaminom. Biološka uporabnost je zmerna, večina zdravila se izloči s sečem. Spekter delovanja je širok, deluje proti enterobakterijam, po Gramu pozitivnim kokom in celo proti *P. aeruginosa*, ne glede na občutljivost za druge antibiotike. Za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil se uporablja v enem odmerku, ki ima minimalen vpliv na črevesno floro. Odpornost proti fosfomicinu se v dolgih letih uporabe ni posebej povečala. Klinični učinek fosfomicina pri zdravljenju akutnega nezapletenega

cistitisa je bil sprva ocenjen kot slabši od primerjalnih zdravil, v kasnejši metaanalizi pa je bila učinkovitost primerljiva (12). Nedavno je bila objavljena randomizirana raziskava, ki je primerjala fosfomicin in nitrofurantoin pri zdravljenju nezapletenih okužb spodnjih sečil pri ženskah, ki je pokazala nekoliko slabšo klinično in bakteriološko učinkovitost fosfomicina (13). Neželeni učinki fosfomicina so redki, v dolgih letih uporabe po svetu se je izkazal za varno zdravilo (7, 14).

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin ima dobro biološko uporabnost, vendar ob tem ne dosega terapevtske koncentracije v krvi. Izločanje v seču je zmerno. Dobro je učinkovit proti *E. coli*, tudi če sev izloča betalaktamaze širokega spektra, medtem ko je učinkovitost proti drugim enterobakterijam slabša, proti *Proteus* spp. ni učinkovit. Prav tako ni učinkovit proti *P. aeruginosa*. Proti enterokokom deluje ne glede na njihovo občutljivost za druge antibiotike. Nitrofurantoin ima nekaj neželenih učinkov. Pogosti so neželeni učinki s strani prebavil, ki so blažji pri določenih oblikah zdravila (manj pri obliki s spremenjenim sproščanjem) (15). Pri dolgotrajni

uporabi se lahko pojavi pnevmonitis s posledično pljučno fibrozo, hepatitis, periferna nevropatija, vključno z optičnim nevritisom, anemijo, posebej pri ljudeh s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in pri otrocih, mlajših od treh mesecev. Zaradi slednjega nitrofurantoina med porodom in dojenjem ne uporabljamo, sicer je v nosečnosti varen (7).

KAKO ZDRAVITI NEZAPLETENE OKUŽBE SEČIL V SLOVENIJI

Pri izbiri antibiotika za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb sečil moramo upoštevati občutljivost povzročiteljev za antibiotike, pa tudi neželene učinke in ekološki vpliv na razvoj mikrobne odpornosti, saj gre za pogosto antibiotično zdravljenje. V tabeli 1 so predstavljene razlike med antibiotiki, primernimi za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil.

Glede na navedeno se za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil zaradi neželenih učinkov in slabe občutljivosti ne odločamo za fluorokinolone, prav tako zaradi razvoja odpornosti ni smiselna široka raba amoksicilina s klavulansko kislino ali cefalosporinov. TMP/SMX, proti kateremu je bakterija *E. coli* v Sloveniji precej odpor-

Tabela 1. Primerjava antibiotikov za zdravljenje cistitisa (16). TMP/SMX – trimetoprim s sulfametoksazolom, +++ – (> 90 % eradikacija povzročitelja in občutljivost bakterij, majhna kolateralna ekološka škoda, malo neželenih učinkov), ++ – (80–90 % eradikacija povzročitelja in občutljivost bakterij, srednje velika kolateralna ekološka škoda, možni so hudi neželeni učinki), + – (< 80 % eradikacija povzročitelja in občutljivost bakterij, velika kolateralna ekološka škoda, podatkov o neželenih učinkih ni).

Antibiotik	Eradikacija povzročitelja	Občutljivost bakterij	Kolateralna ekološka škoda	Neželeni učinki
Fosfomicin	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin	+++	+++	+++	++
TMP/SMX	+++	+	++	++
Ciprofloksacin	+++	++	+	++
Levofloksacin	+++	++	+	++
Norfloksacin	+++	++	+	++
Cefpodoksिम proksetil ^a	++	++	+	+++

^a podobno velja za druge betalaktamske antibiotike

na, je verjetno še učinkovit pri mladih, zdravih ženskah, pri katerih je možnost za odporne bakterije majhna, a podatkov o občutljivosti bakterije *E. coli* v tej populaciji nimamo (5). Zato za zdravljenje izbire nezapletenih okužb sečil v Sloveniji priporočamo bodisi fosfomicin bodisi nitrofurantoin. Nitrofurantoin ima nekoliko slabši varnostni profil, fosfomicin pa slabšo učinkovitost (7, 13). Zato je odločitev individualna in odvisna od ogroženosti bolnice in tveganja za neželene učinke. Posebej slaba je izbira antibiotikov za izkustveno zdravljenje nezapletenih okužb zgornjih sečil, ki bi jih želeli zdraviti s peroralnimi antibiotiki. Občutljivost za TMP/SMX, fluorokinolone in amoksicilin s klavulansko kislino je slaba, cefalosporinski antibiotiki v peroralni obliki pa za zdravljenje okužb zgornjih se-

čil niso primerni (5, 10). Glede na navedene podatke je zato še vedno najbolj primerne izkustvena izbira fluoroquinolonski antibiotik (ciprofloksacin, levofloksacin), ki ga po prejemu izvida urinokulture zamenjamo z varnejšim zdravilom. Zavedati se moramo, da zdravljenje lahko ne bo učinkovito.

ZAKLJUČEK

Izbira antibiotikov za zdravljenje nezapletenih okužb sečil se je v zadnjem času zaradi odpornosti povzročiteljev proti antibiotikom tudi v Sloveniji precej spremenila. Za zdravljenje okužb spodnjih sečil zato trenutno lahko priporočamo nitrofurantoin ali fosfomicin. Pri zdravljenju nezapletenih okužb zgornjih sečil so še vedno najprimernejši fluorokinoloni, čeprav je možno, da zdravljenje ne bo učinkovito.

LITERATURA

1. Sočan M. Epidemiologija pogostih okužb v Sloveniji. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, eds. Infektološki simpozij 2017. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje, Katedra za infekcijske bolezni in vročinska stanja Medicinske fakultete Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; 2017. p. 27–32.
2. EAU: Guidelines on urological infections [internet]. European Association of Urology; c2020 [citirano 2020 Jan 18]. Dosegljivo na: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>
3. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Epidemiologie, diagnostik, therapie prävention unkomplizierter erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Aktualisierung 2017. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114: 866–73.
4. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol. 2008; 54 (5): 1164–78.
5. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017 [internet]. 1st ed. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. [citirano 2020 Jan 18]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases. Clin Infect Dis. 2011; 52 (5): e103–20.
7. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38 Suppl 2: 3–10.
8. Turnridge J. Trimethoprim, co-trimoxazole (Co-T) and related agents. In: Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe E, et al, eds. Kucers' The Use of Antibiotics. London: Hodder Arnold; 2010. p. 1076–149.
9. Nadrah K, Štrumbelj I, Beović B. Ocena občutljivosti povzročiteljev nezapletenih okužb sečil za peroralne beta-laktamske antibiotike z matematičnim modelom. Zdrav Vestn. 2019; 88: 458–63.
10. EUCAST: AST of bacteria [internet]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; c2020 [citirano 2020 Jan 18]. Dosegljivo na: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/
11. EMA: Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics [internet]. European Medicines Agency; c1995–2020 [citirano 2020 Jan 18] Dosegljivo na: www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone
12. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010; 65 (9): 1862–77.
13. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319 (17): 1781–9.
14. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016; 29 (2): 321–47.
15. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. J Antimicrob Chemother. 1994; 33 Suppl A: 121–9.
16. Kranz J, Schmidt S, Lebert C. Uncomplicated bacterial community-acquired urinary tract infection in adults. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114 (50): 866–73.

Matej Rakuša¹

Nova možnost zdravljenja osteoporoze na primarni ravni

A New Possibility for Osteoporosis Treatment in Primary Care

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: osteoporoza, zdravljenje, zoledronska kislina

Osteoporoza je sistemska bolezen kosti, z znižano mineralno kostno gostoto in slabšo kakovostjo kosti, ki vodi v povečano lomljivost kosti. Osteoporozni zlomi povečajo obolevnost in umrljivost, so tudi veliko javnozdravstveno breme. Pred zdravljenjem moramo izključiti sekundarne vzroke. Med zdravljenjem je treba zagotoviti zadosten vnos beljakovin, kalcija in uvesti nadomeščanje vitamina D. Za zdravljenje osteoporoze uporabljamo zdravila iz skupine antiresorptivov in osteoanabolno zdravilo teriparatid. Učinkovitost je pogosto nižja zaradi slabe adherence. Zoledronska kislina je najmočnejši bisfosfonat, aplikacije so intravenozne, enkrat letno. Učinkovito zmanjša tveganje za zlom pri primarni in sekundarni osteoporozi. Dokazano tudi podaljša preživetje po zlomu kolka. Centri za parenteralno aplikacijo zdravil bodo omogočili zdravljenje z zoledronsko kislino tudi na primarni ravni.

ABSTRACT

KEY WORDS: osteoporosis, treatment, zoledronic acid

Osteoporosis is a systemic disease with decreased mineral density and lower bone quality, which leads to increased bone fragility. Osteoporotic fractures lead to increased morbidity and mortality, as well as pose an enormous burden for the public healthcare system. Prior to treatment, we have to exclude secondary osteoporosis. During treatment, we have to ensure adequate intake of protein, calcium and substitute vitamin D. We treat osteoporosis with antiresorptive medication and teriparatide, which is an osteoanabolic. Efficiency is reduced by low adherence to the medication regimen. Zoledronic acid is the most potent bisphosphonate; it is administered once yearly, intravenously. It effectively reduces risk for fracture in primary and secondary osteoporosis. It also prolongs life expectancy after hip fracture. Centres for parenteral drug application will also enable zoledronic acid treatment in primary care.

¹ Asist. Matej Rakuša, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; matej.rakusa@gmail.com

UVOD

Osteoporoza je sistemska bolezen kosti, ki se kaže v znižani mineralni kostni gostoti (MKG) in slabši kakovosti kosti. Značilna je povečana lomljivost kosti (1). Glede na definicijo Svetovne zdravstvene organizacije je opredeljena kot znižanje MKG za 2,5 standardne deviacije (SD) glede na največjo vrednost v mladosti, z upoštevanjem rase in spola (2). Merimo na dogovorjenih mestih ledvene hrbtenice, kolka in vrata stegenice, v določenih primerih tudi distalne tretjine koželjnice. Kakovost kosti ocenimo z vprašalnikom FRAX, ki je prosto dostopen na internetu. Podatki so bili pridobljeni v velikih epidemioloških raziskavah. Vprašalnik lahko uporabljamo neodvisno ali skupaj z meritvijo MKG (3). Osteoporozo delimo na primarno in sekundarno. Primarna je prisotna pri ženskah po menopavzi in pri moških v višji starosti. Sekundarna osteoporoza je posledica endokrinih obolenj (hiperkortizem, hipertiroza, hiperparatiroidizem itd.), drugih obolenj (revmatoidni artritis, primarna biliarna ciroza, kronična vnetna črevesna bolezen itd.) in zdravil (glukokortikoidi, zaviralci aromataze, analogi gonadoliberina (angl. *gonadotropins releasing hormone*, GNRH) itd.) (4). Najpogostejši osteoporozni zlomi so zlomi vretenc, kolka, proksimalne nadlahtnice in zapestja. Zlomi povečajo obolevnost in umrljivost, predstavljajo pa tudi veliko javnozdravstveno breme (2).

ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE

Za osteoporozo zdravimo bolnike z znižano MKG na dogovorjenih mestih. Poleg najnižje izmerjene T-vrednosti upoštevamo še starost in spol, ki neodvisno od MKG vplivata na tveganje za zlom. Tako zdravimo vse ženske, ki so stare vsaj 70 let, in moške, ki so stari vsaj 80 let in imajo T-vrednost $\leq -2,5$ SD. Če so mlajši, mora biti T-vrednost nižja, v starosti 50 let $\leq -4,0$ SD (5).

Za osteoporozo zdravimo vse bolnike z izračunanim visokim tveganjem za zlom

po FRAX. Po dogovoru je visoko tveganje vsaj 20 % za štiri vrste najpogostejših osteoporoznih zlomov in/ali vsaj 5 % tveganje za zlom kolka. Vrednosti so nižje pri bolnicah zdravljenih z zaviralci aromataze, ter pri antiandrogenem zdravljenju. FRAX ni možno uporabljati za predmenopavzalne ženske in moške mlajše od 50 let. Slabosti vprašalnika FRAX so, da ne upošteva vseh dejavnikov tveganja za zlom, padcev, odmerka ali trajanja zdravljenja s kortikosteroidi, števila in vrste zlomov (5).

Pred zdravljenjem osteoporoze moramo izključiti sekundarne vzroke in druge bolezni kosti. Treba je opraviti skrbno anamnezo in klinični pregled ter določiti hemogram, ravni kalcija, fosfata, kreatinina, alkalne fosfataze (AF), aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) in tirotropina (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH). Pri zlomih vretenca naredimo še proteinoogram za izključitev plazmocitoma. Pri moških s kliničnimi znaki hipogonadizma določimo celokupni testosteron (5).

Med zdravljenjem je treba zagotoviti zadosten vnos beljakovin (1 g/kg telesne teže dnevno) dovolj vitamina D in kalcija. V prvem mesecu svetujemo zapolnitev zaloga vitamina D, bolniki prejemajo holekalciferol 2.000 mednarodnih enot (angl. *international units*, IU) na dan. Vzdrževalni odmerek je 800–1.000 IU/dan. Ženskam nad 50 let in moškim nad 70 let starosti svetujemo 1.200 mg/dan kalcija, mlajšim pa 1.000 mg/dan. Za zdravljenje osteoporoze uporabljamo zdravila iz skupine antirosorptivov (bisfosfonati (BP), denosumab, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev), osteoanabolno zdravilo (teriparatid) in stroncijev ranelat, ki spodbuja izgradnjo in zavira razgradnjo kosti. Na primarni ravni se najbolj uporabljajo peroralni BP (alendronat, risedronat in ibandronat) in denosumab. Teriparatid se predpisuje po individualni obravnavi na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in boleznih presnove Univerzitetnega klinič-

nega centra Ljubljana in Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Dovoljen je za bolnice in bolnike, ki so utrpeli osteoporozni zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice po vsaj enem letu zdravljenja z antirosorptivi. Učinkovitost zdravil pri preprečevanju zlomov je prikazana v tabeli 1 (5).

Zoledronska kislina

Zoledronska kislina (ZK) je najmočnejši BP. Učinkovitost zdravila je bila dokazana na populaciji 7.765 pomenopavzalnih bolnic, ki so jih zdravili s 5 mg ZK enkrat letno za obdobje treh let. Prejemale so tudi 1.000–1.500 mg/dan kalcija in 400–1.200 IU/dan vitamina D. MKG je na ledveni hrbtenici porasla za 6,71 %, na kolku za 6,02 %, in na vratu stegenice za 5,06 %. Ugotovili so tudi znižanje tveganja za morfološki zlom vretenca za 70 %, zlom kolka za 41 %, nevretenčne zlome za 25 % in za vse klinične zlome za 33 % (6). Običajno zdravljenje z ZK je tri leta, nato običajno naredimo terapevtski premor. Glede na raziskavo, kjer so primerjali 616 bolnic, ki so jih zdravili z ZK še dodatna tri leta, s 617 bolnicami, ki so prejemale placebo, so ugotovili, da je

šestletno zdravljenje smiselno pri bolnicah, ki imajo po treh letih na kolku še vedno T-vrednost $\leq -2,5$ SD, ali pa so ob zdravljenju imele osteoporozni zlom vretenca. Podaljšano šestletno zdravljenje zmanjša tveganje za morfolometrične zlome vretenc (7). ZK je učinkovita tudi po zlomih kolka. Bolniki so bili v povprečju spremljani 19 mesecev. Dokazali so, da so bolniki, ki so prejeli ZK v 90 dneh po zlomu kolka, imeli za 30 % nižje tveganje za zlom drugega kolka, 46 % za klinični vretenčni zlom in 27 % za nevretenčni zlom. ZK je edino zdravilo za zdravljenje osteoporoze, ki dokazano zniža umrljivost; ta je za 28 % nižja glede na skupino, zdravljeno s placebom. Pred infuzijo ZK rutinsko niso merili ravni 25-hidroksi (25-OH) vitamina D, vsak bolnik pa je prejel 50.000–125.000 E vitamina D peroralno ali intramuskularno. Nato pa so prejeli 1.000–1.500 mg elementarnega kalcija in 800–1.200 IU vitamina D dnevno (8). ZK dokazano preprečuje osteoporozo povzročeno z glukokortikoidi (GK). Na populaciji 833 bolnic in bolnikov so primerjali ZK z risedronatom pri bolnikih, ki so prejeli ekvivalent prednizolona 7,5 mg/dan. V enem letu trajanja raziskave je MKG statistično pomembno bolj porasla pri bolnikih

Tabela 1. Protizlomna učinkovitost zdravil za zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze, če jih dajemo s kalcijem in vitaminom D, po podatkih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (5). + – dokazana učinkovitost, – – ni podatkov, HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje.

Učinkovina	Zlomi vretenc	Nevretenčni zlomi	Zlom kolka
alendronat	+	+	+
risedronat	+	+	+
ibandronat	+	+ ^a	–
zoledronska kislina	+	+	+
HNZ	+	+	+
raloksifen	+	–	–
denosumab	+	+	+
teriparatid	+	+	–
stroncijev ranelat	+	+	+ ^a

^a v podskupini bolnikov (naknadna analiza)

zdravljenih z ZK na ledveni hrbtenici; tako pri bolnikih, zdravljenih do tri mesece (2,6 % proti 0,46 %), kot pri bolnikih, zdravljenih več kot tri mesece (4,06 % proti 2,71 %). Razlike v pogostosti zlomov ni bilo (9).

Zdravilo se aplicira v obliki 15-minutne intravenske infuzije enkrat letno. Pred zdravljenjem z ZK svetujemo zapolnitev zaloga vitamina D, raven kalcija mora biti normalna. Ocenjujejo, da je pojavnost hipokalcemije ob upoštevanju navodil majhna (0,2 %), simptomatskih primerov hipokalcemije pa niso ugotavljali. Preveriti moramo tudi ledvično funkcijo, saj je zdravljenje kontraindicirano, če je ocena glomerulne filtracije (oGF) $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Stranski učinki ZK so večinoma nenevarni in prehodni. Med pogoste štejejo povišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, mrzlico, utrujenost, astenijo, bolečine po mišicah in kosteh, splošno slabo počutje in reakcijo na mestu injiciranja. Občasno se pojavijo periferni edemi, žeja, reakcija akutne faze vnetja in nekardiogena bolečina v prsnem košu. Zelo redko se pojavljata osteonekroza čeljusti in atipični zlom kolka (10).

RAZPRAVA

Z odpiranjem centrov za aplikacijo parenteralnih zdravil se odpira možnost zdravljenja z zoledronsko kislino tudi na primarni ravni. Za lažje zdravljenje je pripravljena trganka s splošnimi informacijami za zdravnika-predpisovalca, podatki za bolnika, kontrolnim listom in opomnikom za vodenje bolnika. Opomnik zajema podatke glede predhodne terapije, priprave bolnika, zdravil, ki jih moramo uvesti pred zdravljenjem z ZK, potrebnimi laboratorijskimi preiskavami za varno zdravljenje, navodili na dan aplikacije in nadaljnega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Osteoporoza je pogosta bolezen, posledica katere so lahko zlomi. Zlomi povečajo obolevnost in umrljivost ter predstavljajo veliko javnozdravstveno breme. Obstajajo učinkovita zdravila za zdravljenje osteoporoze, ki uspešno zmanjšajo tveganje za zlom. Zoledronska kislina je najmočnejši BP, ki se ga odmerja enkrat letno, potrebna je parenteralna aplikacija. Z odpiranjem centrov za aplikacijo parenteralnih zdravil se možnosti zdravljenja osteoporoze na primarni ravni lahko še izboljša.

LITERATURA

1. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: Burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011; 6: 59–155.
2. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1–129.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (10): 1395–408.
4. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: Pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173 (3): R131–51.
5. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn*. 2013; 82 (4): 207–17.
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356 (18): 1809–22.
7. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: When is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (12): 4546–54.
8. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357 (18): 1799–809.
9. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373 (9671): 1253–63.
10. EMA: Povzetek glavnih značilnosti zdravil [internet]. London: European Medicines Agency; c2005–2020 [citirano 2020 Jan 17] Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aclasta-epar-product-information_sl.pdf.

Nataša Tul Mandić¹

Utrujenost pri ženskah

Fatigue in Women

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: utrujenost, ženske, nosečnost, poporodno obdobje, sočutna utrujenost

Utrujenost je nespecifičen simptom, pogost vzrok za obisk zdravnika. Utrujenost je pomemben zdravstveni problem, ki po podatkih iz Avstralije lahko prizadene tudi do polovice žensk starosti 31–36 let, med katerimi jih 10 % poišče zdravniško pomoč. Dokazana je povezava med utrujenostjo in slabšo delovno uspešnostjo, večjim številom delovnih in prometnih nesreč ter slabšo kakovostjo življenja. Vzroki za utrujenost so številni, vendar sta objektivna ocena in iskanje vzrokov težavna. Glavna vzroka za utrujenost pri ženskah sta slabokrvnost in depresija. Utrujenost je pogostejša v nosečnosti in poporodnem obdobju, ko jo je težko ločiti od poporodne depresije. V zadnjih letih se je pojavil pojem sočutne utrujenosti, ki najbolj prizadene medicinske sestre na urgentnih oddelkih. Sočutna utrujenost je telesna, psihološka in čustvena izčrpanost ali izgorelost ljudi, ki skrbijo za druge ljudi. Najpomembnejši del pri raziskovanju utrujenosti je natančna anamneza, sledi klinični pregled. Vsak peti bolnik, ki obišče zdravnika zaradi utrujenosti, ima znake depresije, pri ženskah pa je ta delež lahko celo višji.

ABSTRACT

KEY WORDS: tiredness, women, pregnancy, postpartum period, compassion fatigue

Fatigue is a non-specific symptom and a common cause for visiting a doctor. According to data from Australia, fatigue is an important medical problem that affects up to half of the women between 31 and 36 years of age, 10% of whom seek medical help. The correlations between fatigue and lesser work productivity, higher number of work and car accidents, and quality of life have been proven. There are many causes of fatigue, objective assessment and diagnostics of which are complicated. The main causes of fatigue among women are anaemia and depression. Fatigue is more frequent during pregnancy and postnatal period and it is difficult to distinguish it from postpartum depression. The concept of compassion fatigue has appeared during the last years, to which the nurses in urgent departments are most exposed. Compassion fatigue is physical, psychological, and emotional exhaustion and burnout of people who take care of others. The most important part of researching fatigue is a thorough anamnesis, followed by a clinical examination. Every fifth patient that visits a doctor because of fatigue shows signs of depression and the percentage can be higher among women.

¹ Izr. prof. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo, Prečna ulica 4, 6230 Postojna; natasa.tul@guest.arnes.si

UVOD

Utrujenost je dobro poznan, a slabo opredeljen pojem, občutek utrujenosti pa je zelo subjektiven. Slovenski medicinski slovar opredeljuje utrujenost kot »zmanjšanje telesnih, duševnih sil, zmožnosti za opravljanje česa, zaradi dalj časa trajajočega, čezmerne napora, obremenitve ali zaradi bolezni (kaže se v zmanjšani učinkovitosti in nagnjenosti k nezgodam), sopomenka je »faticacija« (1). Nekateri k definiciji dodajajo še motnje spanja, občutek izčrpanosti, razdražljivost ter upad motivacije in ambicij, močno željo po počitku (2, 3). Utrujenost ima v Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10) kodo R53. Utrujenost (lat. *lassitudo*) je zelo nespecifičen simptom in pogost vzrok za obisk zdravnika, pa tudi za izostanek z dela, iz šole in opuščanje vsakodnevnih aktivnosti (3–5). Dokazane so povezave med utrujenostjo in slabšo delovno uspešnostjo, večjim številom delovnih in prometnih nesreč. Po podatkih iz literature je 1–7 % vseh obiskov osebnega zdravnika zaradi utrujenosti, pogosteje se nanj obračajo ženske, najpogosteje v starosti 34–39 let. Zanimivo je, da se bolniki pogosteje s težavami obrnejo na zdravnice kot na zdravnike (4). Do utrujenosti pride zaradi pretirane telesne ali duševne obremenitve oz. bolezni.

Kratkotrajna utrujenost je običajen pojav po telesnem ali umskem naporu in mine s počitkom ali s spremembo aktivnosti. Nima bolezenske podlage in ni zaskrbljujoča, pojavlja se pri vseh ljudeh. Poznamo tudi krajši čas trajajočo utrujenost ob akutnih boleznih, npr. virozah, pomanjkanju spanja ali težjih naporih, ki je pričakovana in mine, ko mine bolezen, napor ali se naspimo. Dolgotrajna ali kronična utrujenost traja šest mesecev ali dlje in ni normalen pojav, je razmeroma redka težava, a za posameznike izjemno pomembna. Kako je bilo v preteklosti, ne vemo, a splošno mnenje je, da je to problem sodobnega sveta.

Raziskovanje problema je težko zaradi različnega (subjektivnega) razumevanja utrujenosti, pomanjkanja natančnih opredelitev, diagnostičnih metod, težavnega in nepopolnega vključevanja v raziskovalne in kontrolne skupine, težko je tudi sledenje.

VZROKI ZA UTRUJENOST

Vzroki za utrujenost so številni, nekateri zelo pomembni. Velik izziv je objektivna ocena, iskanje vzrokov in odpravljanje oz. zdravljenje utrujenosti (4). V večini primerov je to samoomejujoče stanje.

Najpogostejši nesomatski vzroki so stres, anksioznost, depresija, somatski pa virusne okužbe in postvirotična stanja, kombinirani vzrok so npr. motnje spanja. Zelo pomembni vzroki, ki jih ne smemo spregledati, so maligna obolenja, kardiomiopatije in aritmije, slabokrvnost, bakterijske in nekatere virusne okužbe (npr. HIV, hepatitis C) ter hemokromatoza. Pogosto je utrujenost pridružena boleznim prebavil in sečil, endokrinim in presnovnim motnjam, nosečnosti, včasih se pojavi kot stranski učinek zdravljenja. Pri več kot polovici bolnikov se v enem letu ne postavi diagnoze in ostane »utrujenost« edina diagnoza. Podatki, kako pogosto se odkrije somatski vzrok za utrujenost, so različni, navajajo številko 8–50 %, velike razlike so verjetno posledica različnih definicij in zasnov raziskav (4). V metaanalizi so ugotovili, da je pri iskanju vzrokov za utrujenost najpogosteje ugotovljena depresija (v 18 %), resne somatske bolezni se odkrijejo v 3 %, med temi prevladujejo anemije in maligne bolezni (5). Sindrom kronične utrujenosti so potrdili v manj kot 2 %, v nekaterih raziskavah celo pod 0,2 %. Odgovori na vprašanja, ali je sindrom kronične utrujenosti sploh ločena klinična identiteta, kaj je etiologija in patofiziologija, še vedno niso jasni (5).

Pomembni opozorilni znaki, ki jih ne smemo zanemariti, so (4):

- nenaden pojav utrujenosti pri »zdravih« starejših osebah (vzrok: maligna bolezen,

- anemija, aritmija, sladkorna bolezen, odpoved ledvic),
- nenamerna izguba teže (maligna bolezen, HIV, sladkorna bolezen, hipertiroidizem),
 - nepravilne krvavitve (anemija, boleznih prebavil, rodil),
 - dispneja (anemija, odpoved srca, aritmija, boleznih pljuč),
 - otekle bezgavke (maligne boleznih, okužbe),
 - povišana telesna temperatura (okužbe),
 - nenaden začetek ali poslabšanje srčno-žilnih, prebavnih, nevroloških, revmatoloških težav.

Utrujenost pri ženskah

Pri ženskah na utrujenost vpliva zunanje (gospodinjstvo, skrb za otroke in starejše člane družine, služba, večizmensko delo, kariera) in notranje okolje (spremembe v hormonih, ki so mesečne in v različnih življenjskih obdobjih, nosečnost, dojenje, boleznih). Čeprav so zunanji vplivi podobni pri obeh spolih, so pri ženskah pogosto izrazitejši.

V veliki avstralski raziskavi, ki je zajela več kot 8.000 žensk starosti 31–36 let, so ugotovili, da je skoraj polovica vprašanih v zadnjem letu občutila hudo utrujenost, 10 % pa jih je poiskalo zdravniško pomoč. Poleg splošnih zdravnikov so obiskale tudi različne specialiste, bile celo sprejete v bolnišnično oskrbo, pogosteje so hodile k zdravilcem. Večina jih je k zdravilcem hodila sočasno z obiskovanjem uradne medicine. Težave so lajšale z jemanjem vitaminov in mineralov, rastlinskih pripravkov, z jogo in meditacijo. Poročale so, da je utrujenost pomembno poslabšala kakovost življenja. Zaradi pomembnega zdravstvenega in psihosocialnega pomena je huda utrujenost pri ženskah priznana kot pomemben zdravstveni problem v Avstraliji. Podatki iz ZDA govorijo, da hudo utrujenost ali pomanjkanje energije občuti 20 % žensk, starih 30–40 let, odstotek je enak kot pred 20 leti (3).

Slabokrvnost

Glavni somatski vzrok za utrujenost pri ženskah je slabokrvnost. Pojavlja se v vseh živ-

ljenjskih obdobjih, najpogosteje pri ženskah v rodni dobi, in je pomemben zdravstveni problem, ker lahko zelo poslabša kakovost življenja. Prevladuje anemija zaradi pomanjkanja železa (v 70–90 %). V fizioloških razmerah izgubimo z odluščenimi celicami prebavil, kože, s sečem in znojem dnevno 1 mg železa, ženske v rodni dobi pa z menstruacijo še dodatnih 15–20 mg železa na mesec. Z nosečnostjo, porodom in dojenjem ženska porabi 500–1.000 mg železa (6). Slabokrvnost je pri ženskah vsaj desetkrat pogostejša kot pri moških. V zahodnem svetu naj bi imelo več kot 80 % žensk v reproduktivnem obdobju občasno znižane rezerve železa v telesu. Pri okoli 40 % žensk v rodni dobi je serumski feritin $\leq 30 \mu\text{g/L}$, kar kaže na nizke zaloge železa v telesu.

Vzroki za slabokrvnost pri ženskah so prevelika izguba krvi oz. železa, premajhen ali neustrezen vnos, slabo vsrkanje železa v prebavilih, nekatere kronične boleznih, zlasti prebavil, in redki genetski oz. hematološki vzroki (neustrezna tvorba hemoglobina ali eritrocitov, prekomerna razgradnja). Večje tveganje za slabokrvnost je pri ženskah, ki imajo zelo močne ali dolgotrajne menstruacije, pri mnogorodnicah, v nosečnosti, po porodu in med dojenjem, ter pri ženskah, ki imajo neustrezno prehrano zaradi različnih diet (shujševalne, izločevalne diete, ortoreksija), revščine (tudi migracije) ali neznanja o pravilni prehrani. Večje tveganje je pri nekaterih kroničnih boleznih, zlasti boleznih prebavil (gastritis, razjede, hemoroidi) in ledvic.

Poleg utrujenosti se pri slabokrvnosti pojavijo še številni drugi nespecifični znaki – težave v srčno-žilnem sistemu (palpitacije, dispneja, stenokardija, ortopneja, nikturija, lahko celo klavdikacije zaradi kompenzatorno povišanega minutnega volumna srca ali ishemije miokarda), v delovanju osrednjega živčevja in mišičja (glavobol, vrtoглаvica, šumenje v ušesih, zaspanost, slaba koncentracija, hitra utrudljivost, splošna šibkost), s strani prebavil (slabost, razjede

v ustih ali v ustnih koticah, flatulenca, anoreksija, zaprtje, želja po uživanju neobičajnih stvari – ledu, gline, zemlje, zobne paste), reproduktivnih organov (motnje menstrualnega ciklusa, amenoreja, menoragija, izguba libida), kože (suha, bleda koža, modrice, izpadanje las, lomljivi lasje, krhki nohti) (6).

Nosečnost

Nosečnost je čas intenzivnih telesnih ter čustvenih sprememb in ni vedno »blaženo stanje«, tudi če poteka fiziološko. Nosečnice so hitreje utrujene kot nenoseče ženske, pri redkih pa se pojavi huda utrujenost. K utrujenosti največ prispevajo fiziološka anemija, nizek krvni tlak, slabosti in motnje spanja, ki so pri nosečnicah pogostejše. Prispevajo pa tudi psihološke spremembe, strahovi (pred izgubo službe ali dohodka, pred spremembami, ki jih čakajo), anksioznost in depresija. Utrujenost poslabša kakovost življenja in medosebne odnose, poveča tveganje težav pri porodu in zapletov v poporodnem obdobju, zato jo moramo jemati resno in nosečnici ponuditi psihološko pomoč ter zdraviti morebitno anemijo. Delodajalci so nosečnicam dolžni zagotoviti delovno mesto, ki je primerno za nosečnice, z možnostjo večkratnega počitka in brez dela v nočnih izmenah.

K utrujenosti prispevajo motnje spanja in dihanja v spanju, ki naj bi bile prisotne pri več kot 80 % nosečnic, tudi v zdravih nosečnostih. Nosečnice pogosto smrčijo, kar kaže na slabšo kakovost spanja. V nosečnosti prihaja tudi do intenzivnih imunoloških sprememb, ki dokazano vplivajo na kakovost spanja. Dokazali so povezavo med spremembami v vrednostih citokinov, motnjami spanja in utrujenostjo pri nosečnicah. Utrujenost lahko kaže na prozvetni odgovor, ki lahko poslabša izide nosečnosti (7).

Poporodno obdobje

Po porodu se pri ženski začnejo intenzivne telesne spremembe, dojenje, skrb za novorojenčka. K temu se dodajo še obveznosti do

ostalnih članov družine, skrb za gospodinjstvo in včasih se kmalu pojavijo tudi službene obveznosti, pri nekaterih že v času porodniškega dopusta (samozaposlene, kmetice, znanstvenice in druge), kar pogosto spregledamo ali ne upoštevamo. Pri večini mladih mater je moten nočni počitek, kar vpliva na sproščanje melatonina in rastnega hormona, ki sta odgovorna za regeneracijo. Zato ni presenetljivo, da je utrujenost v poporodnem obdobju zelo pogosta, po podatkih iz literature jo v prvih dveh letih materinstva občuti 40–60 % žensk. Pri 10–20 % žensk se razvije poporodna depresija. Utrujenost in depresija sta tesno povezani, utrujenost je eden od vodilnih znakov pri depresiji, in obratno, pojav depresije napoveduje tudi večje tveganje za utrujenost v kasnejših letih (8). Natančna ločitev teh dveh diagnoz je težka. Ženske s poporodno depresijo navajajo občutke praznine, krivde in pretirano zaskrbljenost za novorojenčka ali druge, česar pri »navadni« utrujenosti ni, se pa pri obeh entitetah pogosto pojavlja razdražljivost, občutek preobremenjenosti, telesna utrujenost in slabša kognitivna zmogljivost. K utrujenosti seveda prispeva vedenje novorojenčka. Približno četrtina zdravih novorojenčkov je »težavnih«, razdražljivih, pogosto jokajo, se zbujajo ponoči, imajo kratka časovna obdobja spanja, kar poveča utrujenost mater in tudi možnost za depresijo. Zaradi razdražljivosti mater so tudi novorojenčki še bolj razdražljivi, kar lahko vodi v začaran krog. Matere kot vzrok za utrujenost in tudi depresijo na splošno navajajo zlasti motnje spanja in počitka (8). Pri hujši utrujenosti se lahko napačno postavi diagnoza depresije. Razlikovanje je pomembno, saj je pomoč različna – pri poporodni depresiji je pogosto treba uvesti antidepresive (kar izboljša tudi utrujenost), v obeh primerih pa materi zagotoviti pomoč pri opravljenih in tudi psihološko podporo. Prognoza je pri poporodni depresiji slabša.

V poporodnem obdobju sta pogostejša slabokrvnost in težave s ščitnico, zato je smiselno pri vseh, ki navajajo utrujenost,

preveriti hemoglobin in tirotropin (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). Poporodno slabokrvnost preprečujemo z odkrivanjem in zdravljenjem slabokrvnosti v nosečnosti ter s preprečevanjem obporodnih krvavitev. Slabokrvnost preprečujemo tudi z dodajanjem vitaminov in železa v času dojenja, saj se železo aktivno izloča v mleko. Za preprečevanje pomanjkanja železa so koristni prehranski dodatki hemskega železa.

Hormonske spremembe pri ženskah

Ciklične spremembe hormonov lahko vplivajo na počutje in razpoloženje žensk, občasnno tudi na utrujenost. Največji problem so močne, pogoste ali dolgotrajne menstruacije, ki izzovejo anemijo. Utrujenost se pogosteje pojavi ob menopavzi. Če zelo otežuje življenje, se lahko uvede nadomestno hormonsko zdravljenje ali celo antidepressivi.

Sočutna utrujenost

Do poklicne utrujenosti prihaja zaradi preobremenjenosti na delovnem mestu in neustreznih urnikov, ki ne omogočajo ustreznega počitka. K utrujenosti pomembno prispeva nočno delo, ki moti spanje in fiziološki ritem. Seveda različni ljudje različno prenašajo preobremenitve in neustrezne urnike.

V zadnjih letih se je pojavil pojem sočutne utrujenosti (angl. *compassion fatigue*), tudi sočutne ali empatične izčrpanosti. Pojavi se pri ljudeh, ki delajo v poklicih, kjer je pri delu potrebna velika sočutnost (zdravstvo, sociala, izobraževanje). Občutek nudenja pomoči in sočutja daje ljudem v teh poklicih občutek koristnosti in zadovoljstva, da pomagajo. Lahko pa vodi tudi v stres in izčrpanost, pomembne duševne in telesne težave ter opuščenje poklica.

Sočutna utrujenost izhaja iz čustvene preobremenitve ljudi, ki skrbijo za travmatizirane posameznike in so nenehno priča travmi soljudi. Travma se iz posameznika lahko prenese na okolico, na družino in cele

zdravstvene time. Najprej so jo raziskovali pri medicinskih sestrah na urgentnih oddelkih. Sočutna utrujenost je telesna, psihološka in čustvena izčrpanost ali izgorelost ljudi, ki skrbijo za druge ljudi, pogosteje prizadene ženske. Pogosto je pozno prepoznana. Ljudje, ki jo doživljajo, so v službi manj učinkoviti, težje se ustrezno odzovejo na potrebe bolnikov, zato dobijo manj pozitivne spodbude, kar še poslabša utrujenost in izčrpanost. Če težave niso prepoznane, zapustijo delovno mesto, kar predstavlja veliko izgubo. Opozarjajo, da bodo v bodoče prizadeti celi zdravstveni sistemi, ne le posamezniki (9).

Sočutna utrujenost se kaže s spremembami v obnašanju in vedenju (oteženo vzpostavljanje empatije, pomanjkanje objektivnosti, zamujanje, pretirana zaskrbljenost, strah, težave v koncentraciji, zloraba nedovoljenih substanc, motnje hranjenja, pogoste bolniške odsotnosti), v čustvovanju (občutek praznine, nebogljenosti, nemoči, brezupa, otopelost, apatija, jeza, razdražljivost, obtoževanje, slaba samopodoba, neizpolnjenost, neobčutljivost za srečo ali veselje), pojavijo se telesni znaki (utrujenost, izčrpanost, glavoboli, prebavne težave, visok krvni tlak, bolečine v prsnem košu, tahikardija, motnje spanja, mišične bolečine in napetost, anksioznost) (9). Ljudje potrebujejo razbremenitev in psihološko podporo, izključiti je treba somatske vzroke.

POSTAVLJANJE DIAGNOZE IN PREISKAVE

Najpomembnejši del pri raziskovanju utrujenosti je natančna anamneza, ki ji sledi klinični pregled. Odločitev, katere preiskave bomo opravili, je težka in odvisna od številnih dejavnikov. Pomembni dejavniki so odvisni od zdravnika (njegovo znanje, izkušnje, osebnost, strah pred tožbami), od bolnika (zaupanje, anksioznost, osebnostne lastnosti, dosedanja anamneza) in od zdravstvenega sistema (stroški, dostopna tehnologija) (4).

Vsak peti pacient, ki obišče zdravnika zaradi utrujenosti, ima znake depresije, pri ženskah pa je ta delež lahko celo višji (5). Pomembno je iskanje psihosocialnih vzrokov in znakov za duševne bolezni. Preiskave občasno naredimo z namenom, da bi paciente pomirili, a žal ne dosežemo vedno želenega učinka pomiritve ali razbremenitve, saj so vzroki drugje. Preiskave brez racionalne osnove se pogosteje naročajo pri starejših bolnikih in so pri utrujenosti pogostejše kot pri ostalih diagnozah (4). V mednarodnih raziskavah poročajo, da se najpogosteje določajo hemogram, feritin, ščitnični, jetrni in ledvični testi, krvni sladkor in le v 15 % so rezultati patološki in v manj kot 10 % privedejo do klinično pomembne diagnoze. Določitev hemoglobina, sedimentacije, krvnega sladkorja in TSH je v prvi liniji skoraj enako učinkovita pri odkrivanju pomembne problematike kot razširjene preiskave. Pri ljudeh, kjer je na podlagi anamneze majhna verjetnost, da bomo s preiskavami ugotovili resne bolezni, se lahko ob prvem obisku opravijo osnovni ambulantni testi – urinski testni lističi, hemoglobin in krvni sladkor iz prsta, med pregledom seveda izmerimo krvni tlak in ocenimo indeks telesne mase ter pacienta natančno pregledamo, se pogovorimo in ga naročimo na pregled čez mesec dni. Če utrujenost ostaja, naročimo razširjen spekter preiskav (4).

Ker so objektivne ocene zelo težke, raziskovalci iščejo bioznačevalce za utruje-

nost. Raziskave kažejo, da so obetavni označevalci oksidativnega stresa in neravnovesja avtonomnega živčevja. Znižane serumске vrednosti biološkega antioksidativnega potenciala (angl. *biological antioxidant potential*, BAP) so opazili pri ljudeh s sindromom kronične utrujenosti, višje vrednosti BAP pa so znak prilagoditve na oksidativni stres. Ljudje, ki delajo veččzemensko delo, imajo motnje cirkadianega ritma in vrednosti melatonina. Vrednosti BAP so pri njih širše porazdeljene kot pri delavcih, ki delajo le podnevi. Pri nekaterih nočno delo izzove višje vrednosti BAP (10).

PREPREČEVANJE UTRUJENOSTI Z NAČINOM ŽIVLJENJA IN S PREHRANSKIMI DODATKI

Za preprečevanje utrujenosti se svetuje zdrav življenjski slog, upoštevanje načel o zdravi prehrani, gibanju (vsaj pol ure dnevno na svežem zraku), izogibanje razvadam (kajenje, alkohol, droge, preveč kave in pravega čaja) in počitek. Pomembni so primerna telesna teža, kultura spanja, sprostitvev ter stvarna pričakovanja do sebe in okolice. V številnih raziskavah so iskali prehranske dodatke, ki bi izboljšali težave pri utrujenosti, a v večini ugotovili, da pri zdravi prehrani dodatki niso potrebni (11). Svetujemo jih nosečnicam in doječim materam. Če obstaja večja verjetnost za pomanjkanje železa, svetujemo dodajanje hemskega železa.

LITERATURA

1. Kališnik M. Slovenski medicinski slovar. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2002. p. 939.
2. Stedman's Medical Dictionary. 28th ed., Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Sibbritt DW, Leach M, Chang S, et al. Health care utilization among young Australian women with severe tiredness: Results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH). *Health Care Women Int.* 2017; 38 (9): 983–995.
4. Wilson J, Morgan S, Magin PJ, et al. Fatigue—a rational approach to investigation. *Aust Fam Physician.* 2014; 43 (7): 457–61.
5. Stadje R, Dornieden K, Baum E, et al. The differential diagnosis of tiredness: A systematic review. *BMC Fam Pract.* 2016; 17 (1): 147.
6. Zver S. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Štajer D. *Interna medicina*; 5. izdaja, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča 2018; 1099–248.
7. Kaartinen M, Karlsson L, Paavonen EJ, et al. Maternal tiredness and cytokine concentrations in mid-pregnancy. *J Psychosom Res.* 2019; 127: 109843.
8. Wilson N, Wynter K, Fisher J, et al. Related but different: Distinguishing postpartum depression and fatigue among women seeking help for unsettled infant behaviour. *BMC Psychiatry.* 2018; 18 (1): 309.
9. Sorenson C, Bolick B, Wright K, et al. An evolutionary concept analysis of compassion fatigue. *J Nurs Scholarsh.* 2017; 49 (5): 557–563.
10. Ebata C, Tatsuta H, Tatemichi M. Potential objective biomarkers for fatigue among working women. *J Occup Health.* 2017; 59 (3): 286–291.
11. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-inflammatory diets and fatigue. *Nutrients.* 2019; 11 (10): 2315.

Rok Orel^{1*}, Anija Orel^{2*}

Znanstveno-strokovni pogled na probiotike: sedanost in bližnja prihodnost

A Scientific-Expert View on Probiotics: The Present and The Near Future

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrobiota, probiotiki, učinkovitost, varnost

Spremembe v sestavi črevesne mikrobiote, ki porušijo simbiotično razmerje med njo in gostiteljem ter jih s skupnim imenom imenujemo disbioza, predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za pojav številnih ne le črevesnih, ampak tudi sistemskih bolezni. Prispevek obravnava osnovne mehanizme delovanja probiotikov in področja njihove uporabe, predvsem pa metode, na katerih temelji izbor ustreznega probiotika za specifičen namen uporabe. Pri tem je osvetljen tako vidik učinkovitosti kot varnosti probiotikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: microbiota, probiotics, efficacy, safety

Changes in the composition of the gut microbiota, which disrupt the symbiotic relationship between it and the host, collectively referred to as dysbiosis, represent an important risk factor for many diseases, not only intestinal but also systemic. The paper deals with the probiotics' basic mechanisms of action, the scope of their application, and in particular the methods on which the selection of the appropriate specific probiotic for a specific purpose of use is based. Both the efficacy and safety aspects of probiotics are highlighted.

* Avtorja si delita prvo avtorstvo

¹ Prof. dr. Rok Orel, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; rok.orel@kclj.si

² Asist. dr. Anija Orel, mag. inž. preh., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

UVOD

V zadnjih dveh desetletjih so od gojenja mikrobioloških kultur neodvisne molekularnogenetske analitične metode omogočile dokaj natančen vpogled v sestavo mikrobnе združbe v človeških prebavilih. Rezultati velikih mednarodnih projektov, kot sta bila MetaHIT in projekt Človeški mikrobiom (angl. *Human microbiome project*), so pokazali, da v človeških prebavilih prebiva več kot 2.000 različnih vrst mikrobov, ki so jih razvrstili v 12 različnih debel (1, 2). Med njimi več kot 90 % bakterijskih vrst pripada štirim debloom: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* in *Bacteroidetes*. Poenostavljeno shemo glavnih debel in najbolj znanih skupin bakterij, ki jim pripadajo, prikazuje tabela 1 (3).

Sestava črevesne mikrobiote se med ljudmi zelo razlikuje. Čeprav je v obdobju od zaključka primarne kolonizacije, ki zajema prvih nekaj let življenja, do starostniškega obdobja, ko se spet začne pomembneje spreminjati, večinoma dokaj stabilna, lahko manjše in večje spremembe opazujemo tudi dnevno. Na sestavo in aktivnost črevesnih bakterij namreč vplivajo številni zunanji dejavniki, kot so vrsta prehrane, zdravstveno stanje posameznika, zdravila itd. Ravno zaradi velike raznolikosti še danes težko opredelimo, kakšna je normalna zdrava mikrobiota. Kljub temu je znano, da spremembe v sestavi, ki porušijo simbiotično razmerje med mikrobioto ter gostiteljem (s skupnim imenom jih imenujemo disbioza), predstavljajo pomemben dejavnik tve-

ganja za pojav številnih bolezni. Te niso le črevesne, ampak tudi systemske (npr. presnovni sindrom, ateroskleroza, rak, alergijske in avtoimune bolezni, nevrološke in duševne bolezni itd.) (4).

Da bi lahko vsaj na načelni ravni razumeli vplive črevesne mikrobiote na delovanje in zdravje človeškega organizma, moramo opisati njune medsebojne vplive. Črevesna mikrobiota s svojim naborom encimov predstavlja največji presnovni »organ« v človeškem telesu. Črevesni mikroorganizmi za svojo presnovo uporabljajo predvsem ostanke hrane, ki je človeški prebavni encimi ne morejo razgraditi do enostavnih molekul, ki bi se lahko absorbirale preko črevesne sluznice. Pri bakterijski presnovi nastajajo številni presnovki, ki jih človeški organizem lahko porablja kot vir energije, učinkujejo pa lahko tudi kot bioaktivne molekule, saj spodbujajo različne fiziološke reakcije. Poleg tega mikroorganizmi stopajo v neposredni stik z različnimi celicami organizma (npr. celicami črevesne povrhnjice in različnimi celicami imunskega in živčnega sistema). Pri tem igrajo ključno vlogo receptorji za prepoznavo molekularnih vzorcev (angl. *pattern recognition receptors*, PRR), ki se nahajajo na površinskih membranah in v citoplazmi večine človeških celic ter prepoznavajo različne molekule, ki sestavljajo mikroorganizme. V manjši meri so pomembni tudi specifični receptorji za epitope antigenov, ki se nahajajo le na celicah pridobljenega imunskega sistema (5, 6). Vezava mikrobov oz. njihovih

Tabela 1. Poenostavljena taksonomija črevesne mikrobiote (3).

Deblo	Razredi	Rodovi
<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i> , <i>Clostridia</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Gammaproteobacteria</i> , <i>Betaproteobacteria</i>	<i>Escherichia</i> , <i>Pseudomonas</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Nocardia</i>

delov na take receptorje sproži celične signalne poti, ki povzročijo prepisovanje specifičnih genov človeške celice in tvorbo različnih produktov (npr. citokinov), ki sprožijo kaskado fizioloških dogajanj v našem organizmu. Komunikacija (angl. *cross-talk*) med mikrobi in organizmom gostitelja je najbrž najpomembnejši mehanizem, s katerim lahko pojasnimo vpliv črevesnih mikroorganizmov na črevesno sluznico, telesno presnovo in na delovanje imunskega ter živčnega sistema (7).

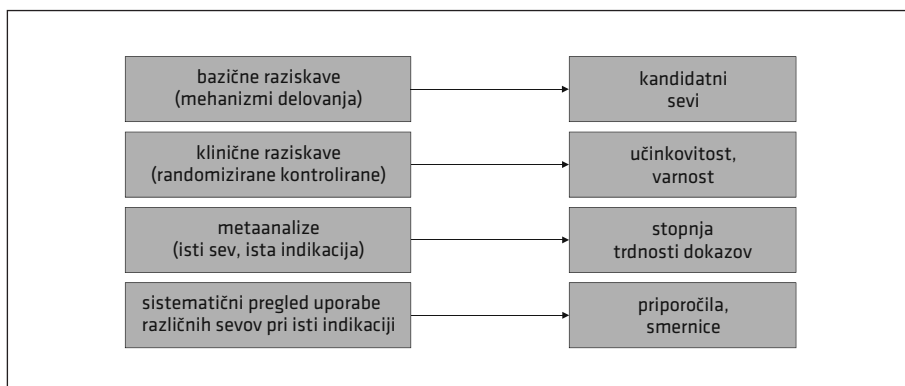
PROBIOTIKI

Začetki znanstvenih spoznanj o možnosti uporabe živih mikroorganizmov za krepitev zdravja sicer segajo že na prehod iz 19. v 20. stoletje z raziskavami nobelovca Elije Metchnikoffa in nekaterih drugih pionirjev mikrobiologije, a je po nekaj desetletjih navdušenja znanstveno zanimanje zanje vsaj v zahodnem svetu iz ne povsem jasnega razloga poniknilo (8). Ponovno se je pojavilo v 80. letih prejšnjega stoletja, še večji razmah (predvsem pa precej trdnejše dokaze o njihovi uporabnosti) pa sta prinesla razvoj boljših analitičnih tehnik in natančnejše uravnana metodologija.

Najbolj razširjena definicija probiotikov je, da so to živi specifični mikroorganizmi, ki imajo, če jih uporabimo v primernem od-

merku, koristne učinke za zdravje (9). Danes je znano, da so mehanizmi delovanja in zato tudi koristni učinki vezani na določene seve in da celo predstavniki drugih sevov iste vrste nimajo enakih oz. imajo lahko povsem drugačne učinke. Lep primer tega so različni sevi bakterije *Escherichia coli*, od katerih so nekateri klasični patogeni mikroorganizmi (npr. enterohemoragična *E. coli* O157:H7), drugi običajni komenzali v človeških prebavilih, sev *E. coli* Nissle 2017 pa je eden najdlje uporabljenih probiotikov z dokazano učinkovitostjo pri nekaterih specifičnih indikacijah (10). Zato nas pozitivni rezultati metaanaliz raziskav uporabe zelo različnih sevov pri isti indikaciji sicer lahko spodbudijo k nadaljnjim raziskavam na tem področju, z vsakdanjega vidika pa nimajo velike praktične uporabnosti.

Na sliki 1 je prikazano sosledje znanstvenih raziskav, ki vodi do jasnih podatkov, katere specifične probiotike (specifične seve in kombinacije specifičnih sevov) je smiselno uporabiti za določen namen. Raziskovanje primernosti seva se začne v laboratorijih, kjer znanstveniki z bazičnimi raziskavami presejajo številne mikroorganizme in iščejo take, ki bi na podlagi lastnosti in mehanizmov delovanja, odkritih na ravni celičnih kultur ali živalskih poskusov, lahko bili klinično učinkoviti in varni za



Slika 1. Sosledje raziskav, ki vodijo do oblikovanja smernic, ki narekujejo, kateri probiotiki so učinkoviti za določen namen.

preprečevanje ali zdravljenje določene bolezni pri človeku. Slednje nato preizkusijo z načeloma randomiziranimi in dvojno slepimi kontroliranimi kliničnimi raziskavami. Če se sev izkaže za klinično učinkovitega v več takih raziskavah pri isti indikaciji, lahko govorimo o probiotičnem sevu. Večino ma pri več znanih raziskavah z istim sevom pri isti indikaciji opravimo še metaanalizo. Za razliko od prej omenjenih metaanaliz z različnimi probiotiki pa imajo ti rezultati zelo veliko uporabnost, saj lahko na njihovi podlagi strokovnjaki jasno in z dovolj veliko verjetnostjo povedo, katere probiotike je smiselno uporabljati pri različnih indikacijah.

Poleg izbora pravega seva ali kombinacije je za učinkovitost pomembna tudi količina živih mikroorganizmov, ki jih zaužijemo, torej odmere probiotika. Veliko mehanizmov delovanja probiotičnih mikroorganizmov je namreč vezanih na njihovo vitalnost. Ker je zakonsko uravnavanje na področju hrane in prehranskih dopolnil precej ohlapno, na policah trgovin in lekarn velikokrat najdemo izdelke, ki so skoraj gotovo neučinkoviti, v redkih primerih pa celo nevarni. Izkazalo se je namreč, da številni izdelki ne vsebujejo specifičnih sevov, ki naj bi jih, vsebujejo pa druge, verjetno neučinkovite seve, v posameznih primerih pa celo pogosto težava je premajhna količina živih mikroorganizmov v dnevni odmerki oz. preslabo preživetje mikroorganizmov v izdelku. Zato je za ustrezen učinek probiotika poleg tega, da izberemo ustrezen sev/kombinacijo z dokazano učinkovitostjo pri določeni indikaciji, ključno tudi to, da izberemo kakovosten izdelek zanesljivega proizvajalca.

Uporaba probiotikov

Pri uporabi probiotikov smo vsak dan priča številnim zmotam. Med ljudmi, žal tudi med številnimi zdravstvenimi delavci, še vedno velja prepričanje, da se v zdravi do-

mači hrani (zlasti fermentirani, npr. kislem zelju, repi in jogurtu) nahajajo probiotiki in da za človeka, ki se prehranjuje zdravo, uporaba probiotičnih izdelkov ni smiselna. V omenjenih živilih je sicer res veliko mlečno-kislinskih bakterij, a velika večina nima dokazanih koristnih učinkov na zdravje. Prav tako ti učinki niso specifični, saj ne obstajajo dokazi, da zmanjšujejo pojavnost ali ublažijo potek kakšne znane bolezni ali motnje. Prav tako je razširjena zmotna miselnost o tem, da dober probiotik pokriva širok spekter uporabe (ali povedano drugače – »eden za vse«). Na podlagi poznavanja mehanizmov delovanja specifičnih sevov in rezultatov kliničnih raziskav vemo, da ni tako in da univerzalnega probiotika ni. Če se osredotočimo le na to, kakšen učinek na imunski sistem imajo različni sevi na različni ravni, lahko ugotovimo, da nekateri delujejo kot spodbujevalci imunskega sistema in da lahko pri njih učinek bolj verjetno pričakujemo kot izboljšanje odpornosti ali pa pri podpori zdravljenja okužb, drugi pa delujejo kot regulatorji imunskega sistema in zato lahko od njih pričakujemo ugodne učinke pri različnih boleznih s pretiranim in nenormalnim imunskim odzivom (12). Zato moramo za vsako indikacijo znati izbrati pravi probiotik.

To velikokrat ni preprosto, a je vseeno pri nekaterih stanjih, pri katerih so učinkovitost probiotikov že dolgo proučevali, večinoma na voljo dovolj raziskav, da lahko različne mednarodne skupine strokovnjakov v obliki smernic jasno svetujejo, katere probiotike je smiselno uporabiti. Dober primer predstavljajo smernice za uporabo probiotikov pri akutni infekcijski driski in smernice za preprečevanje driske ob zdravljenju z antibiotiki pri otrocih (13, 14). Zanimivo je, da pri odraslih z drisko nekatere smernice (še) ne svetujejo uporabe probiotikov, saj za njihovo učinkovitost pri tej populaciji ni zadosti dokazov (15). To bi si lahko razlagali, kot da probiotični sevi, ki so bili učinkoviti pri otrocih, pri odraslih niso učin-

koviti. Šele podrobnejši pregled pa pokaže, da so pri odraslih večino kliničnih raziskav, vsaj tistih, ki so jih zaradi ustrezne metodološke kakovosti vključili v pripravo smernic, naredili s popolnoma drugimi, očitno neučinkovitimi sevi. To pomeni, da bo verjetno treba narediti klinične raziskave tudi s sevi, ki so se izkazali pri otrocih, saj je zelo verjetno, da se bodo tudi pri odraslih izkazali za učinkovite.

Možnih področij uporabe probiotikov je veliko. Samo nekatere izmed teh so npr. izboljšanje imunskega odziva (odpornosti pred okužbami) in preprečevanje ter lajšanje atopijskih bolezni (predvsem atopijskega dermatitisa), funkcionalnih prebavnih motenj, kroničnih vnetnih črevesnih bolezni, jetrnih bolezni in mnogih drugih. Za nekatera od teh področij uporabe je učinkovitost posameznih sevov trdno dokazana, na marsikaterem področju pa je trdnost dokazov o učinkovitosti manjša (16). V zadnjih letih se intenzivno raziskuje tudi uporaba probiotikov za zdravljenje avtoimunskih bolezni, debelosti, presnovnega sindroma, psihiatričnih motenj in degenerativnih bolezni osrednjega živčevja (17–20).

VARNOST PROBIOTIKOV

Ko se odločamo, ali bi pri nekem bolniku uporabili probiotik ali ne, ni pomembna le pričakovana korist takega zdravljenja, ampak tudi, kakšnim možnim tveganjem ga izpostavljam. Izsledki številnih raziskav, ki so vključevale tudi beleženje neželenih dogodkov, raziskave na živalskih modelih, predvsem pa dolgoletna množična uporaba kažejo na zelo dober varnostni profil probiotikov (21). Kljub temu pa tako kot kate-

rikoli živ mikroorganizem, ki vstopi v telo ali se v njem nahaja, tudi probiotiki predstavljajo tveganje za pojav sistemske okužbe. Vrsta raziskav kaže, da je celo pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim odzivom, kot so onkološki bolniki na zdravljenju s kemoterapijo in radioterapijo, to tveganje majhno (22, 23). Pred kratkim je Evropska agencija za zdravila posebej opozorila na tveganje fungemije pri uporabi probiotične kvasovke *Saccharomyces boulardii* pri kritično bolnih in imunsko oslABLJENIH bolnikih. Raba tega probiotika, ki je za razliko od velike večine drugih gliva in ne bakterija, je zato pri teh skupinah bolnikov kontraindicirana (24). Drugo možno nevarnost predstavlja prenos genov za odpornost na antibiotike s probiotičnih mikroorganizmov na druge mikroorganizme, ki bivajo v črevesu. Tak prenos je možen preko konjugacije, vendar le, če se geni za odpornost nahajajo na plazmidni in ne na kromosomski DNK. Danes so vsi probiotični mikroorganizmi (vsaj tisti, ki jih v svoje izdelke vgrajujejo preverjeni proizvajalci) natančno genetsko proučeni in opredeljeni in tako ne smejo vsebovati plazmidne DNK z geni za odpornost na antibiotike. Ker probiotični mikroorganizmi lahko vplivajo na presnovo v črevesju in preko bioaktivnih snovi ter komunikacije s človeškimi celicami tudi pomembno usmerjajo delovanje imunskega sistema, teoretično seveda obstaja tudi tveganje za pojav neželenih presnovnih ali imunskih posledic (npr. ojačanja imunskega odziva pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi). Kljub natančnemu spremljanju morebitnih neželenih dogodkov zaenkrat takšnih učinkov še niso opazili.

LITERATURA

1. Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 1211–9.
2. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014; 32: 834–41.
3. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012; 129: 950–60.
4. Appanna VD, ed. *Human microbes - the power within*. Singapore: Springer; 2018. p. 81–122.
5. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474: 1823–36.
6. Zhang CX, Wang HY, Chen TX. Interactions between intestinal microflora/probiotics and the immune system. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 6764919.
7. Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the gastrointestinal tract. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6 (4). pii: E116.
8. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics history. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50: 116–9.
9. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506–14.
10. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 in ulcerative colitis treatment: Systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015; 24 (4): 499–505.
11. Kolacek S, Hojsak I, Berni Canani R, et al. Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65: 117–24.
12. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Bio Med Res Intern*. 2018; 2018: 8063647.
13. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 531–9.
14. Szajewska H, Berni Canani R, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62: 495–506.
15. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (5): 602–22.
16. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for probiotic use—2015 update. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49: S69–S73.
17. Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in autoimmune and inflammatory disorders. *Nutrients*. 2018; 10: 1537.
18. Wang ZB, Xin SS, Ding LN, et al. The potential role of probiotics in controlling overweight/obesity and associated metabolic parameters in adults: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019: 3862971.
19. Herman A. Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders – review of current research. *Psychiatr Pol*. 2019; 53: 459–73.
20. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal*. 2019; 27: 632–48.
21. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: S129–34.
22. Lu D, Yan J, Liu F, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019; 28: 701–10.
23. Devaraj NK, Suppiah S, Veettil SK, et al. The effects of probiotic supplementation on the incidence of diarrhea in cancer patients receiving radiation therapy: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2019; 11. pii: E2886.
24. Annex I: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s). European Medicines Agency [smernice na internetu]. 2017 [citirano 2020 Jan 20]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/saccharomyces-boulardii-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00009284/201702_en.pdf.

Milena Blaž Kovač¹, Nada Rotovnik Kozjek²

Klinična prehrana

Clinical Nutrition

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prehrana, klinična prehrana, proces prehranske obravnave

Prehrana posameznika ima neposreden vpliv na njegovo zdravje. Glede na zadnjo opredelitev Evropskega združenja za klinično prehrano je vsak na posameznika naravnani prehranski ukrep, namenjen tako preventivi kot tudi zdravljenju, ukrep klinične prehrane. Ključna strokovna vsebina področja klinične prehrane je obravnava in raziskovanje podhranjenosti in povezanih motenj prehranskega in presnovnega stanja posameznika. Strokovni postopki klinične prehrane se izvajajo preko procesa prehranske obravnave. Proces in ukrepi prehranske obravnave so neločljiv del medicinskega pregleda in zdravljenja. Neupoštevanje tega področja pripomore k podhranjenosti bolnikov, kar negativno vpliva na njihovo zdravje in manj učinkovito obvladovanje različnih bolezenskih stanj. Klinična prehrana tako predstavlja izhodišče preventivne medicine, je pomembno orodje v poteku zdravljenja in profesionalna odgovornost vsakega zdravnika in drugih zdravstvenih delavcev.

ABSTRACT

KEY WORDS: nutrition, clinical nutrition, nutritional care process

Food intake has a direct impact on an individual's health. Given the modern concepts of nutrition terminology, any nutritional measure, preventive or curative, that is individually tailored represents clinical nutrition. The key objectives of clinical nutrition are the treatment and research of malnutrition as well as any related disorders of an individual's nutritional and metabolic condition. Professional clinical nutrition procedures are carried out through the process of nutritional care. The process and measures of nutritional care are an integral part of medical examination and therapy, and the ignorance of this area contributes to the malnutrition of patients and less effective disease treatment. Therefore, clinical nutrition represents the cornerstone of preventive medicine, an effective tool of curative medicine, and is a professional responsibility of every physician.

¹ Asist. dr. Milena Blaž Kovač, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Zdravstveni dom Ljubljana-Šiška, Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana; milena.blaz-kovac@zd-lj.si

² Doc. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut, Zaloška ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Področje prehrane predstavlja široko področje z različnimi strokovnimi vsebinami. Na področje prehrane človeka uvrščamo področja prehrane v okviru javnega zdravja, spoznanja preventivne prehrane in klinično prehrano (1). Področje javnega zdravja vsebinsko zajema prehranske politike, ki omogočajo vzpostavitev oblik in načinov prehrane, ki imajo pozitiven vpliv na zdravje. Strokovna izhodišča za politike javnega zdravja na področju prehrane pa izhajajo iz uporabnih spoznanj epidemioloških raziskav in strokovno osnovanih strategij preventivne in klinične prehrane.

KLINIČNA PREHRANA

Klinična prehrana predstavlja medicinsko področje, ki obravnava medsebojni vpliv prehranskih vnosov energije in hranil posameznika ter njegovega presnovnega stanja (1). Strokovna izhodišča klinične prehrane temeljijo na ugotavljanju prehranskih potreb posameznika preko procesa prehranske obravnave in na uporabi strokovnih priporočil klinične prehrane. Na ta način opredelimo in spremljamo vpliv prehrane na posameznikovo zdravje. Po dogovorni opredelitvi klinične prehrane se ta ukvarja »s preventivo, diagnostiko in zdravljenjem prehranskih in presnovnih sprememb, motenj prehranjenosti pri akutnih in kroničnih boleznih ter stanjih, ki jih spremljajo pomanjkanje ali prebitek vnosa energije«. Strokovna izhodišča in znanstvena spoznanja področja klinične prehrane so del medicinskih znanosti in predstavljajo osnovo za prehransko obravnavo posameznikov, zdravih in bolnikov. Ker so prehranska in presnovna stanja bolnikov eden izmed ključnih dejavnikov zdravja ter poteka bolezenskih stanj, imajo procesi in ukrepi klinične prehrane izjemno vlogo na področju vseh ravni zdravstvene preventive in predstavljajo dodatno orodje za obvladovanje različnih bolezenskih stanj. Zato klinična pot obravnave prehranskih in presnovnih

stanj na primarni ravni uporablja ukrepe individualno prilagojene klinične prehrane in sledi poti prehranske obravnave bolnika skozi zdravstveni sistem (2).

MOTNJE PREHRANJENOSTI

Podhranjenost je motnja stanja prehranjenosti posameznika, ki se kaže z različnimi fenotipskimi oblikami. V preteklosti smo podhranjenost najpogosteje opisovali s fenotipskimi oblikami kot sta marasmus ali kvašiorkor.

Angleški podatki kažejo, da je delež podhranjenosti med splošno populacijo velik, 5–15 % populacije, 25–40 % bolnišnično zdravljenih bolnikov in tretjina oskrbovanih v negovalnih ustanovah (3). Starostniki so prehransko najbolj ogrožen del populacije. Prevalenca podhranjenosti starostnikov nad 65 let znaša 1,3 milijona v Angliji, večina (93 %) jih živi doma. Stroški zdravstvene oskrbe zaradi podhranjenosti v Evropi dosegajo vsaj 170 milijard evrov (4). Po podatkih slovenske raziskave je prisotna v 13 % med splošno populacijo, živečo na svojih domovih (5). V raziskavi, ki je bila pred dobrimi desetimi leti opravljena v treh slovenskih bolnišnicah, je bilo po vprašalniku NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002) prehransko ogroženih že 66,3 % bolnikov, mlajših od 65 let (6). Večina teh bolnikov se je po zdravljenju v tem stanju tudi vrnila domov. Angleška raziskava iz leta 2013 je pokazala, da vsak podhranjen bolnik v prvih šestih mesecih po odpustu pomeni za skoraj 1.000 funtov zdravstvenih stroškov več (7).

Danes vemo, da so patofiziološki vzroki podhranjenosti zelo različni in se zato lahko zelo razlikujejo tudi presnovne spremembe v ozadju diagnoze podhranjenosti. Samo iz videza posameznika, razen pri nizkem ekstremu indeksa telesne mase (ITM < 18,5), prehranskega stanja brez ustreznega diagnostičnega pregleda ne moremo oceniti. Izhodišče za prehransko oceno je presejanje na prehransko ogroženost z validiranim

orodjem (npr. MUST – Malnutrition Universal Tool, NRS 2003). Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi, nato diagnosticiramo podhranjenost po merilih GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) (8). Glede na ta merila določimo tudi stopnjo podhranjenosti. Uporaba diagnostičnega postopka je nujna, ker le na ta način lahko zaznamo podhranjenost tudi pri posameznikih, ki so sicer po merilih Svetovne zdravstvene organizacije debeli.

Za strokoven pristop k obravnavi podhranjenosti je torej nujno razumevanje prehranskih diagnoz in konceptov njihove obravnave in zdravljenja. V skladu s sodobno strokovno opredelitvijo ločimo motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezane presnovne motnje. Motnje prehranjenosti so: podhranjenost, prekomerna telesna masa, debelost, motnje mikrohranil (elektroliti, vitamini, elementi v sledovih) in sindrom vnovičnega hranjenja (angl. *refeeding syndrome*). S prehranjenostjo povezane motnje pa so: krhkost, sarkopenija in kaheksija (1).

Klinično najbolj pomembna motnja prehranjenosti je energijska ali/in hranilna podhranjenost ali nedohranjenost (9). Kadar se telesna masa ne glede na ITM zaradi nenamerne izgube telesne mase zniža za 10 % v pol leta, se poveča nevarnost okužb, upočasnijo se celjenje ran, poslabša se delovanje srčno-žilnega in dihalnega sistema, pojavi se mišična šibkost, ter depresivna simptomatika, kar posledično vodi v poslabšanje kakovosti življenja pri različnih bolezenskih stanjih ter pri starostnikih. S starostjo je z izgubo telesne mase povezana tudi izguba mišične mase (sarkopenija), s tem je dodatno ogrožena funkcionalna sposobnost posameznika. Ob sočasni podhranjenosti se s tem poveča tveganje za razvoj krhkosti in možnost padcev ter zmanjša kakovost življenja posameznika.

PROCES PREHRANSKE OBRAVNAVE

Klinična prehrana predstavlja medicinsko področje, ki obravnava medsebojni vpliv prehranskih vnosov energije in hranil posameznika ter njegovega presnovnega stanja. S prehransko obravnavo opredelimo prehransko in presnovno stanje posameznika in nato glede na diagnostični izid nastavimo ustrezni prehranski načrt za zdravljenje (1). Klinična prehrana se torej ukvarja z obravnavo motenj prehranjenosti, tako na področju preventive kot tudi z diagnostiko in personaliziranim zdravljenjem prehranskih stanj. Postopki klinične prehrane opredeljujejo:

- ugotavljanje prehranskega statusa, pri katerem so nujna poglobljena znanja ugotavljanja telesne sestave ter biokemije, fiziologije in patofiziologije presnove,
- poznavanje prehranskih navad bolnika, določanje prehranskih potreb in pripravo načrta prehranske obravnave, potrebne za vzdrževanje, okrevanje in izboljšanje zdravja (prehranska terapija in podpora),
- prehransko (dietno) svetovanje in vzgojo kot sestavna dela preventive in zdravljenja in
- spremljanje, preverjanje in morebitno spreminjanje prehranskih navodil oz. prilaganje prehranske strategije med zdravljenjem.

Prehranska obravnava je timsko delo, pri katerem sodelujejo zdravnik, klinični dietetik in medicinska sestra ter, če je potrebno, tudi kineziolog, psiholog, delovni terapevt ter drugi zdravstveni delavci in sodelavci. Klinični dietetik (prehranski svetovalec) je ključni strokovnjak, ki v sodelovanju z zdravnikom skrbi za izvajanje prehranskega načrta.

Cilj prehranske podpore je zagotoviti bolniku primeren energijski vnos, ustrezne hranilne snovi in potrebne mikroelemente. Na posameznika naravnana prehranska strategija pri kroničnih bolnikih preprečuje

razvoj podhranjenosti, ter tako predstavlja vzporedno zdravljenje, ki izboljšuje obvladovanje osnovne bolezni in izboljša kakovost bolnikovega življenja. Klinična prehrana ima prav zato posebno mesto in pomen pri obravnavi bolnikov na primarni ravni.

PRAKTIČNI ELEMENTI KLINIČNE OBRAVNAVE BOLNIKA NA PRIMARNI RAVNI

Model klinične obravnave na primarni ravni vsebuje ključne elemente prehranske obravnave in podpore posameznika, njene načine in ukrepe. Smiselno bi bilo, da se bolnike obravnava v procesu klinične poti prehranske obravnave (10). Vanjo vstopajo preko presejanja na prehransko ogroženost z validiranim vprašalnikom MUST (11). Na osnovi prehranskega pregleda, ki vključuje tudi meritev sestave telesa, se diagnosticira prehransko stanje in opredeli presnovne probleme, ki so lahko vzrok za posameznikove bolezenske simptome in znake.

Terapevtski pristop klinične prehrane je prehranski načrt osnovan za vsakega posameznika. Ta po potrebi vključuje tudi uporabo medicinske prehrane, kadar je pri bolniku prisotna delna ali popolna nezmožnost normalne prehrane, kot so na primer oralni prehranski dodatki (OPD) (1). OPD so živila za posebne zdravstvene namene, ki jih zdravnik lahko predpiše na recept v primeru, da na podlagi prehranskega pregleda postavimo ustrezno prehransko ali presnovno diagnozo, ki zahteva prilagojen (dodaten, spremenjen) vnos energije in/ali posameznih hranil. Zato je pred vsako uvedbo OPD smiselna osnovna prehranska obravnava, na podlagi katere lahko izberemo ustrezen OPD. Večino lahko zdravnik predpiše tudi na recept. Praktičen problem predstavlja sedanje omejeno predpisovanje po merilih specialistične obravnave namesto po merilih strokovne prehranske obravnave. V klinični praksi bi na primer lahko na ta način tudi družinski zdravnik predpisal OPD, ki vsebuje posebna hranila za zdravljenje po-

sameznih prehranskih stanj. Primer: sarkopenija je pogosto pridružena krhkosti in kaheksiji. V primeru diagnoze sarkopenije je danes posameznikom s tem stanjem smiselno predpisati OPD, ki vsebuje hidroksimetilbutirat (HMB) v odmerku za zdravljenje. HMB sam ali pa kot del specifične prehranske strategije vpliva na preprečevanje upada mišične mase in razvoja sarkopenije pri starostnikih (12). Zelo zanimivi so tudi podatki raziskave, ki je prikazala, da je HMB kot del dodajanja medicinske hrane, obogatene z beljakovinami, ki so jo podhranjeni bolniki prejeli 90 dni po odpustu iz bolnišnice, prispeval k 50% zmanjšani smrtnosti in izboljšanju njihovega prehranskega stanja (13). Pozitivne učinke uporabe ugotavljajo tudi pri bolnikih s kroničnimi ranami, po kirurških posegih zaradi zloma kolka (14, 15). Podobna je tudi uporaba drugih specifičnih oblik OPD kot del prehranske strategije pri kroničnih bolnikih, kot so bolniki z obstruktivno pljučno, srčno, ledvično boleznijo, vnetno boleznijo črevesja in rakastimi obolenji.

ZAKLJUČEK

Proces in ukrepi prehranske obravnave so sestavni del medicinskega pregleda in zdravljenja. Nepoznavanje ali nezavedanje tega področja pripomore k podhranjenosti bolnikov, kar ima zelo pomembne posledice za njihovo zdravljenje in kakovost življenja. Podhranjenost je najpogosteje posledica pomanjkljivega vnosa, izrabe ali vsrkanja energije in hranil zaradi posameznih ali sistemskih dejavnikov, ki povzročajo izgubo telesne mase in spremembo delovanja telesnih celic, tkiv in organov. Bolniki, ki so podhranjeni, imajo več zapletov zdravljenja, daljši čas bolnišničnega zdravljenja in večjo umrljivost. Klinična prehrana tako predstavlja osnove preventivne medicine, je pomembno orodje medicine za uspešno zdravljenje in odgovornost vsakega zdravnika, tudi na primarni ravni zdravstvenega varstva.

LITERATURA

1. Cederholm, T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64.
2. Kovač Blaž M. Clinical pathway in primary care healthcare. *Med Razgl.* 2017; 56 Suppl 1: 53–60.
3. Barazzoni R. The “hidden” epidemics in EUROPE. 2nd Congress of Clinical Nutrition and Metabolic Care, Portorož, Slovenia. 2013. [citirano 2020 Jan 20]. Dosegljivo na: http://kliniknaprehrana.si/wp-content/uploads/2014/02/Barazzoni_FAM.pdf
4. Freijer K. Nutrition Economics–Disease related malnutrition & the economic health care value of medical nutrition [doktorsko delo]. Maastricht: Maastricht University; 2014 [citirano 2020 Jan 20]. Dosegljivo na: <http://pub.maastrichtuniversity.nl/5a5c4ad5-9836-41b3-b86e-40067eb44e73>
5. Ketiš-Klemenc Z, Gorenjec Ružič N, Bleguš R, et al. Risk from malnutrition in family practice non-attenders living in the community; A cross-sectional study from Slovenia. *Nutrition.* 2020 [citirano 2020 Jan 20]. Dostopno na: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110657>
6. Koroušič Seljak B, Mlakar Mastnak D, Mrevlje Ž, et al. A multi-center survey on hospital malnutrition and cachexia in Slovenia. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 6: 1–8.
7. Guest JF, Panca M, Baeyens JP, et al. Health economic impact of managing patients following a community-based diagnosis of malnutrition in the UK. *Clin Nutr.* 2011; 30: 422e9.
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia MI, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition–A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019; 10 (1): 207–17.
9. Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, et al. Defining malnutrition: A plea to rethink. *Clin Nutr.* 2017; 36: 2017.
10. Kinsman L, Rotter T, James E, et al. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Med.* 2010; 8: 31.
11. Kovač Blaž M, Mlakar Mastnak D., Kogovšek K. The clinical pathway of patients nutritional support in the health-care system. In: Zbornik simpozija klinične prehrane. Ljubljana: 2019.
12. Cramer JT, Cruz-Jentoft AJ, Landi F, et al. Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: A multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17 (11): 1044–55.
13. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016; 35 (1): 18–26.
14. Ekinci O, Yanik S, Terzioglu Bebitoglu B, et al. Effect of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (CaHMB), vitamin D, and protein supplementation on postoperative immobilization in malnourished older adult patients with hip fracture: A randomized controlled study. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31 (6): 829–35.
15. Nishizaki K, Ikegami H, Tanaka Y, et al. Effects of supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methyl butyrate, L-arginine, and L-glutamine on postoperative recovery of quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24 (3): 412–20.

Antonela Sabati Rajič¹

Vitamin D

Vitamin D

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, hormon, osteoporoz

Vitamin D je v maščobi topen, lipofilni vitamin. Njegova posebnost je, da lahko ljudje vitamin D₃ sintetiziramo sami in zato nismo odvisni od vnosa s hrano. Glede na strukturo in na način delovanja v celicah ga uvrščamo med hormone. Vitamin D deluje kot hormon in je vpleten v številne procese v telesu. Nastaja v koži pod vplivom ultravijoličnih sončnih žarkov B. Učinke izvaja po vezavi na jedrni receptor, vitamin D-receptor. Preskrbo telesa z vitaminom D ocenjujemo preko ravni 25-hidroksi vitamina D v krvi. Nekatere raziskave nakazujejo, da ljudje z zadostnimi količinami vitamina D redkeje zbolevajo za sladkorno boleznijo, rakavimi, srčno-žilnimi in avtoimunskimi boleznimi. Dodatek vitamina D, po potrebi tudi kalcija, je obvezni del preprečevanja in zdravljenja osteoporoze. Pri tem vitamin D deluje na enterocite, tako da pospeši privzem kalcija, in na tubulne celice v ledvicah, tako da pospeši njegov ponovni privzem. Kostno tkivo zaradi tega ostane zaščiteno pred izplavljanjem kalcija iz kostnine. V številni literaturi je navedeno, da so dober vir vitamina D mastne morske ribe, jajčni rumenjaki, kravje mleko, jetra ali gobe. To, kar je nevarno, je vzbujanje občutka, da lahko z večjo količino omenjene hrane zadovoljimo potrebe po vitaminu D.

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin D, hormone, osteoporosis

Vitamin D is a fat-soluble, lipophilic vitamin. Vitamin D₃ can be synthesized in the body on its own, and therefore we do not depend on food intake, which is an uncommon occurrence. According to its structure and mode of action in cells, it is classified as a hormone. Vitamin D acts as a hormone and is involved in many processes in the body. It is produced in the skin under the influence of ultraviolet rays B. It exerts its effects after binding to the nuclear receptor, the vitamin D receptor. The body's supply of vitamin D is assessed by levels of 25-hydroxy vitamin D in the blood. Some studies suggest that people with sufficient amounts of vitamin D are less likely to contract diabetes, cancer, cardiovascular and autoimmune diseases. Vitamin D supplementation, including calcium if necessary, is a mandatory component of the prevention and treatment of osteoporosis. Vitamin D acts on the enterocytes by accelerating calcium absorption and tubular cells in the kidneys by accelerating its reabsorption. As a result, bone tissue remains protected from calcium leakage. Many literature reports indicate that good sources of vitamin D include oily fish, egg yolks, cow's milk, liver or mushrooms. The danger here is the belief, that we can satisfy our vitamin D needs by consuming larger amounts of these foods.

¹ Antonela Sabati Rajič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; antonela.rajic@kclj.si

UVOD

Po strogi definiciji so vitamini snovi, ki so nujni za življenje in jih telo samo ne tvori.

Vitamin D je v maščobi topen, lipofilni vitamin. Vodotopni vitamini se v telesu običajno ne shranjujejo, in če jih vnesemo v telo v presežku, se večinoma izločijo s sečem. Nasprotno pa se v maščobah topni vitamini v telesu shranjujejo, in če jih vnašamo v presežku, lahko pride do hipervitaminoze (predvsem vitamina A in D) (1).

ZGRADBA IN TVORBA VITAMINA D

Vitamin D je skupina dveh sekosteroidov in njunih presnovkov, ergokalciferola oz. vitamina D₂ in holekalciferola oz. vitamina D₃. Posebnost je, da vitamin D₃ lahko sintetiziramo sami in zato nismo odvisni od vnosa s hrano. Vitamin D₂ vnašamo z rastlinsko hrano, vendar se po načinu delovanja ne razlikuje od vitamina D₃, zato ju običajno imenujemo s skupnim imenom vitamin D. Glede na strukturo in na način delovanja v celicah ga uvrščamo med hormone.

Iz 7-dehidroholesterolu v nizu reakcij nastaja vitamin D. Ta je eden najpomembnejših esencialnih bioregulatorjev presnove kalcija in fosfata pri višje razvitih živalih. Skupaj s peptidnima hormonoma parathormonom (PTH) in kalcitoninom (angl. *calcitonin*, CT) vzdržuje homeostazo kalcija in fosfata ter ga zato uvrščamo med kalciotropne hormone. Vitamin D deluje kot hormon in je vpleten v številne procese v telesu.

Nastaja v koži pod vplivom ultravijoličnih (UV) sončnih žarkov B. Največ vitamina D nastane takrat, ko sončni žarki prodirajo skozi atmosfero čim bolj navpično. To je poleti okoli poldneva. Sončni žarki vsebujejo dovolj UV-žarkov, da spodbudijo nastanek vitamina D v koži, le od aprila do septembra v času med 10. in 16. uro. Ko je vitamin D aktiviran, v našem telesu deluje kot hormon, ki uravnava presnovo kalcija in fosfatov ter pomaga mineralizirati novonastalo kostnino (2).

MEHANIZEM DELOVANJA IN VIR VITAMINA D

Pri tem vitamin D deluje na enterocite, tako da pospeši privzem kalcija, in na tubulne celice v ledvicah, tako da pospeši njegov ponovni privzem. Kostno tkivo zaradi tega ostane zaščiteno pred izplavljanjem kalcija iz kostnine. Vse opisane učinke vitamin D izvaja po vezavi na jedrni receptor, vitamin D-receptor (VDR). Po vezavi z vitaminom D VDR na genetski ravni pospeši izražanje kalcij vežočih beljakovin. Dodatno vitamin D pospešuje mineralizacijo kostnine, tako da podobno uravnava gensko izražanje kalcij vežočih beljakovin v osteoblastih, in sicer osteokalcina, osteopontina in osteonektina (2).

V številni literaturi je navedeno, da so dober vir vitamina D mastne morske ribe, jajčni rumenjaki, kravje mleko, jetra ali gobe. Nevarno pa je vzbujanje občutka, da lahko z večjo količino omenjene hrane zadovoljimo potrebe po vitaminu D. Za zanimivost, morali bi zaužiti štiri porcije lososa (625 g) za 800 mednarodnih enot (angl. *international units*, IU) vitamina D. V novejšem času, posebej v zimskih mesecih od septembra do aprila, so prehranska dopolnila edini zanesljivi vir vitamina D za vse.

Preskrbo telesa z vitaminom D ocenjujemo preko ravni 25-hidroksi (25-OH) vitamina D v krvi z laboratorijskim postopkom imunoezaj. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije in Endokrinološkega združenja iz leta 2011 pomanjkanje vitamina D označuje izmerjena raven < 20 ng/ml (50 nmol/l), nezadostno raven 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l) in normalno raven > 30 ng/ml (75 nmol/l). Evropska agencija za varno hrano (angl. *European Food Safety Agency*, EFSA) priporoča vnos 15 µg/dan (600 IU) v celotni populaciji, starejši od enega leta (3).

UČINKI VITAMINA D

Zanimivo je, da EFSA ne priporoča povečanih vnosov niti pri nosečnicah, v času dojenja, niti pri starostnikih (npr. pomenopavznih ženskah), saj ni dokazov, da bi povečan

vnos vitamina D pri teh stanjih izboljšal preskrbo telesa (torej zvišal raven 25-OH vitamina D v krvi) in s tem prispeval k večji trdnosti kosti (4). Raziskave potrjujejo, da je treba preprečiti zgolj pomanjkanje vitamina D, ker to lahko oslabi kostno tkivo, povečani vnosi pa nimajo dodatnega pozitivnega učinka, čeprav se uživajo skupaj s kalcijem (5). Inštitut za varovanje zdravja v Sloveniji priporoča dnevno vnos 20 µg dnevno (800 IU) (6).

Glede na število raziskav se zanimanje za učinke vitamina D iz leta v leto povečuje. Pri otrocih pomanjkanje vitamina D povzroča rahitis z deformacijami kosti. Pri starejših povzroča osteomalacijo – mehkost kosti z bolečinami v kosteh in mišicah, kar je zaradi izgube mišične moči povezano tudi z zlomi. Posamezne raziskave so pokazale vpliv vitamina D na imunski sistem. Število okužb dihal je bilo značilno višje pri testiranih z nizko ravno vitamina D (7). Vitamin D ima vlogo v sintezi protimikrobnih peptidov s strani monocitov in makrofagov. Prevalenca koronarne bolezni, srčnega popuščanja in periferne arterijske okluzivne bolezni je višja pri osebah z nizko ravno vitamina D (8). V skladu z raziskavo NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) je nizka raven vitamina D v povezavi s povišanim krvnim tlakom, prekomerno telesno težo, inzulinsko rezistenčo in glukozno intoleranco (9).

Dodatek vitamina D, po potrebi tudi kalcija, je obvezni del preprečevanja in zdravljenja osteoporoze. Vitamin D ima ugodne učinke na skeletno-mišični sistem. Metaanalize kažejo, da dodatek vsaj 800 IU vitamina D dnevno uspešno zmanjša tveganje za padce in nevretenčne zlome, vključno

z zlomom kolka (10, 11). Pravilno je torej, da pri vseh z osteoporozo v prvem mesecu zdravljenja zapolnimo zalogo vitamina D s holekalciferolom (vitamin D3) 2.000 IU (50 µg) dnevno ali 14.000 IU tedensko (Plivit D3 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic enkrat tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1.000 IU dnevno ali 5.600–7.000 IU tedensko (12). Ti odmerki vitamina D so varni in v skladu s sedanjimi mednarodnimi priporočili (13). Po zadnjih smernicah naj bi imelo dnevno uživanje vitamina D boljši učinek kot občasno jemanje velikih odmerkov vitamina D (14). Dvakrat ali trikrat večje vzdrževalne dnevne odmerke vitamina D potrebujejo vsi z indeksom telesne mase (ITM) > 30 kg/m² in bolniki, ki jemljejo zdravila proti epilepsiji, glukokortikoide ali zdravila proti HIV (15).

Pri bolnikih s primarno osteoporozo jih je smiselno dodati le pri okrnjenem delovanju ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min), ko je pretvorba holekalciferola v aktivno obliko pomembno zmanjšana (16). Aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol, kalcitriol) po nekaterih podatkih zmanjšajo tveganje za zlome vretenc in imajo ugoden učinek na mišično moč ter na preprečevanje padcev (17). Aktivna oblika vitamina D se jemlje vsak dan, alfa-kalcidol enkrat dnevno, kalcitriol pa dvakrat dnevno, ker ima kratko razpolovno dobo. Ob zdravljenju z aktivnimi oblikami vitamina D je treba zaradi nevarnosti razvoja hiperkalcemije in hiperkalcemurije dva do štiri tedne po uvedbi, nato pa redno na tri do šest mesecev, določiti serumski kalcij in po možnosti tudi kalcij v seču. Če to ni mogoče, rabo aktivnih oblik vitamina D odsvetujemo (18).

LITERATURA

1. Osredkar J, Marc J. Vitamin D in presnovki: Fiziologija, patofiziologija in referenčne vrednosti. *Med Razgl.* 1996; 35 (4): 543–65.
2. Marc J. Receptor vitamina D: Zgradba, delovanje in genetika. *Farm Vest.* 1998; 49: 459–68.
3. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013; 29 (4): 305–13.
4. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for vitamin D [internet]. 2016 [citirano 10 Feb 2020]. Dosegljivo na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547>
5. Heneghan C, Mahtani KR. Vitamin D does not prevent fractures and falls. *BMJ Evid Based Med.* 2019; 24 (4): 147–8.
6. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Referenčne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov – tabelarična priporočila za otroke, mladostnike, odrasle in starejše [internet]. 2013 [citirano 10 Feb 2020]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/referencne_vrednosti_za_vnos.pdf
7. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Inter Med.* 2009; 169 (4): 384–90.
8. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008; 102 (11): 1540–4.
9. Yentley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 558S–64S.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009; 339: b3692.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293 (18): 2257–64.
12. Preželj J, Pfeifer M, Kocjan T, et al. Novosti o vitaminu D in kalciju v zdravljenju osteoporoze. *Isis.* 2008; 17: 74–5.
13. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (7): 1151–4.
14. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017; 12 (1): 43.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
16. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the US. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45 (6): 1026–33.
17. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (1): 23–57.
18. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn.* 2009; 82: 207–17.

Borut Štabuc¹

Obravnava bolnikov s patološkimi jetrnimi testi

Treatment of Patients with Pathological Liver Tests

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: funkcionalni jetrni testi, alkalna fosfataza, aminotransferazi, bilirubin

Diagnoza jetrnih bolezni je zapleten proces, saj obstaja le malo kliničnih znakov in laboratorijskih ter slikovnih preiskav, značilnih za njihove posamezne oblike. Smotno sestavljanje anamnestičnih podatkov, rezultatov laboratorijskih, slikovnih in histoloških preiskav pojasni vzrok nastanka bolezni, stopnjo jetrne okvare ter usmeri zdravljenje. Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične celovitosti. Glede na medsebojno razmerje biokemičnih testov, alkalne fosfataze, alaninske aminotransferaze in aspartatne aminotransferaze ločimo hepatocelični, holestatski in mešani tip jetrne okvare. Povišan konjugirani bilirubin pomeni hepatocelično okvaro ali holestazo. Ocena hepatocelične okvare vključuje testiranje na virusni hepatitis A, B in C, oceno za steatozo, alkoholno bolezen jeter, hemokromatozo, avtoimunski hepatitis, Wilsonovo bolezen in pomanjkanje α_1 -antitripsina. Poleg tega moramo vedno pomisliti na škodljiv vpliv zdravil in toksinov.

ABSTRACT

KEY WORDS: liver function tests, alkaline phosphatase, transaminases, bilirubin

The diagnosis of liver disease is a complex process due to the lack of specific clinical signs, laboratory tests and imaging findings. Only proper interpretation of clinical history, laboratory findings, imaging and histology can elucidate the cause of the disease, the degree of liver failure, and direct treatment. Biochemical liver tests are used to detect, evaluate and monitor abnormalities in liver function and its cellular integrity. Depending on the relationship between biochemical tests, we distinguish alkaline phosphatase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, hepatocellular, cholestatic and mixed types of hepatic impairment. Elevated conjugated bilirubin indicates hepatocellular impairment or cholestasis. The assessment of hepatocellular impairment includes testing for viral hepatitis A, B and C, assessment for steatosis, alcoholic liver disease, hemochromatosis, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, and α_1 -antitrypsin deficiency. In addition, the harmful effects of medicines and toxins must always be considered.

¹ Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; borut.stabuc@kclj.si

UVOD

Pri obravnavi bolnika z jetrno boleznijo moramo upoštevati družinsko anamnezo (družinska hemolitična anemija, družinska hiperbilirubinemija, hemokromatoza, Wilsonova bolezen), poizvedeti o pitju alkohola, uživanju različnih zdravil in prehranskih dopolnil ter izpostavljenosti različnim strupom in toksinom. Z natančno anamnezo lahko posumimo na okužbo s hepatotropnimi virusi (transfuzije, poklic, potovanja, tvegani spolni odnosi).

S kliničnim pregledom bolnika s kronično jetrno boleznijo ugotovimo značilne kožne znake, kot so pajkasti nevusi, teleangiektazije, palmarni eritem, zlatenica in ksantomi.

Med endokrinimi spremembami so pri moških najpogostejši zmanjšanje libida in potence ter ginekomastija. Pri ženskah se prsi običajno zmanjšajo, menstruacija je neredna, lahko nastopi amenoreja.

Med kliničnimi znaki so najpogostejši ascites, razširjene podkožne vene na lateralni strani trebuha, hepatosplenomegalija in psihiatrična ter nevrološka simptomatika (1).

Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične celovitosti (tabela 1). Razdelimo jih na tiste, s katerimi v prvi vrsti opredelimo celovitost hepatocitov oz. jetrno poškodbo – alaninska aminotransferaza (ALT), aspartatna aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (AF) in bilirubin – in tiste, s katerimi opredelimo sintetsko sposobnost jeter – protrombinski čas (PČ), albumini, bilirubin. γ -glutamil transferaza (γ -GT) je nespecifična. Povišana vrednost γ -GT ob sočasnem zvišanju AF potrjuje jetrni izvor AF (2).

S specifičnimi biokemičnimi, imunosekološkimi, genetskimi preiskavami in molekularno-biološkimi postopki – zlasti z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) – lahko neposredno diagnosticiramo virusne hepatitis in ne-

katere presnovne bolezni jeter, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen in pomanjkanje α_1 -antitripsina (3, 4).

Diagnoza alkoholne okvare jeter, nealkoholne zamaščenosti jeter (je najpogostejši vzrok patoloških jetrnih testov v razvitem svetu in je povezan s presnovnim sindromom), in z zdravili povzročene jetrne okvare temelji predvsem na natančni anamnezi in izključitvi drugih vzrokov jetrne okvare.

Vzroki za patološke jetrne teste so številni in vključujejo:

- okužbe: virusni hepatitis,
- presnovne: nealkoholna zamaščenost jeter, Wilsonova bolezen, hemokromatoza, pomanjkanje α_1 -antitripsina,
- imunološke: avtoimuni hepatitis (AIH), primarni sklerozirajoči holangitis (angl. *primary sclerosing cholangitis*, PSC), primarna biliarna ciroza (PBC),
- žilne,
- infiltrativne,
- rakave,
- toksične: alkoholna okvara jeter in
- z zdravili povzročene jetrne bolezni.

Pomislimo moramo tudi na nejetrne vzroke patoloških jetrnih testov, kot so zastojna bolezen jeter, šokovna jetra (zmanjšana prekrvavitev jeter), mišične bolezni, boleznii ščitnice, celiakija in popuščanje nadledvične žleze. V jetrnih celicah nastajajo številne beljakovine, med katerimi so najpomembnejši albumin, dejavniki strjevanja krvi (protrombin, fibrinogen, dejavniki V, VII, IX in X) in ceruloplazmin (4).

Normalne laboratorijske vrednosti so odvisne od spola, starosti, krvne skupine in postprandialnega stanja ter same po sebi ne izključujejo jetrne bolezni (npr. nihanje vrednosti pri okužbi z virusom hepatitisa C) (3).

Glede na medsebojno razmerje biokemičnih testov ločimo hepatocelični (razmerje ALT:AF \geq 5), holestatski (razmerje ALT:AF \leq 2), mešani tip jetrne okvare (ALT:AF 2–5) in samostojno hiperbilirubinemijo.

Tabela 1. Biokemični jetrni testi. ALT – alaninska aminotransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, γ -GT – γ -glutamil transferaza, $\uparrow\uparrow$ – zvišano, $\downarrow\downarrow$ – znižano.

	Normalna funkcija	Pomen patoloških vrednosti
ALT	Kataliza prenosa amino- skupine alanina. Nahaja se v citoplazmi jetrnih in ledvičnih celic.	$\uparrow\uparrow$: hepatocelična okvara
AST	Kataliza prenosa amino- skupine L-aspartata. Nahaja se v jetrih, srcu, skeletnih mišicah, ledvicah in možganih. Odraža predvsem mitohondrijsko okvaro hepatocitov.	$\uparrow\uparrow$: hepatocelična okvara, poškodba mišičnih celic (rabdmioliza), fizični napor, miokardni infarkt)
AF	Nahaja se v kosteh, tankem črevesu, placenti in kanalikularni membrani hepatocitov. Vloga ni znana.	$\uparrow\uparrow$: znotraj- in zunajjetrna holestatska okvara (zapora žolčnih poti in/ali poškodba, z zdravili povzročena jetrna okvara), infiltrativne bolezni jeter (sarkoidoza, amiloidoza), rakave bolezni jeter, zastojna bolezen jeter, boleznosti kosti, normalna rast kosti v obdobju otroštva in adolescence, nosečnost
γ -GT	V celični membrani različnih tkiv (jetra, ledvice, trebušna slinavka, vranica).	$\uparrow\uparrow$: holestatska okvara (sočasno povišanje γ -GT in AF potrjuje jetrni izvor AF)
Celokupni bilirubin	razgradni produkt hema	$\uparrow\uparrow$: zapora žolčnih poti, motnje presnove bilirubina, hepatitis, ciroza, akutna jetrna odpoved
Indirektni bilirubin	nekonjugirana oblika bilirubina	$\uparrow\uparrow$: hemoliza, nekatere dedne motnje presnove bilirubina (Gilbertov sindrom)
Direktni bilirubin	konjugirana oblika bilirubina	$\uparrow\uparrow$: zapora žolčnih poti, okvarjena funkcija hepatocitov (kronična bolezen jeter, ciroza, jetrna odpoved), nekateri genetski sindromi (Rotorjev sindrom, Dublin-Johnsonov sindrom)
Protrombinski čas	čas strjevanja krvi	$\uparrow\uparrow$: prizadeta funkcijska sposobnost jeter zaradi različnih vzrokov (ciroza, akutna jetrna odpoved)
Albumin	reaktant akutne faze, izgradnja v jetrih	$\downarrow\downarrow$ izgradnja pri prizadeti funkcijski sposobnosti jeter zaradi različnih vzrokov

ZVIŠANE VREDNOSTI AMINOTRANSFERAZ (ALANINSKA AMINOTRANSFERAZA, ASPARTATNA AMINOTRANSFERAZA)

Po podatkih NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) ima 7,9 % populacije zvišane vrednosti aminotransferaz. Dokazano je, da že blago ali mejno zvišane vrednosti aminotransferaz pomembno povečajo umrljivost pri ljudeh brez znane jetrne bolezni. Normalne vrednosti aminotransferaz tudi ne izključujejo

jetrne bolezni. Tako ima 9 % bolnikov, okuženih z virusom hepatitisa C, in 79 % bolnikov z nealkoholno zamaščenostjo jeter normalne vrednosti aminotransferaz (2). Najpogostejši vzroki za povišanje aminotransferaz so opisani v tabeli 2.

Diagnostična obravnava je odvisna od vrednosti aminotransferaz in klinične slike. Ločimo pet stopenj, ki so opisane v tabeli 3.

Najvišje vrednosti (več kot desetkratno povišanje nad zgornjo normalno vrednost) ugotavljamo pri akutnih virusnih hepatitisih (A, B, D, E), jetrni okvari, povzročeni z nekaterimi zdravili in toksini (zelena mušnica,

paracetamol, izdelki brez recepta), in šokovnih jetrih (zmanjšana prekrvavitev in posledična hepatocelična nekroza). Za šokovna jetra je značilna hitra vrnitev vrednosti aminotransferaz v normalno območje po ponovni vzpostavitvi prekrvavitve jeter. Akutna jetrna odpoved pomeni nenadno hudo okvaro sintetske funkcije, ki se kaže z zvečanem mednarodnim umerjenim razmerjem protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR), encefalopatijo, zlatenico in večorgansko odpovedjo pri bolniku brez očitne predhodne jetrne bolezni. Takega bolnika je treba takoj napotiti k specialistu gastroenterologu ne glede na vrednost aminotransferaz. Pri kroničnih jetrnih bo-

leznih, alkoholnem hepatitisu, holestazi in novotvorbah so vrednosti AST in ALT blago do zmerno povišane (manj kot desetkratno povišanje nad zgornjo normalno vrednost). Za alkoholni hepatitis je značilno povišanje AST in ALT v razmerju 2 : 1, povišane vrednosti γ -GT, levkocitoza, zlatenica in povišana telesna temperatura (1, 5).

Pri mejno in blago zvišanih vrednostih aminotransferaz običajno ponovimo laboratorijske preiskave po treh ali šestih mesecih. V primeru nadaljnega zvišanja vrednosti aminotransferaz bolnika napotimo k specialistu gastroenterologu. Pri zmernem povišanju vrednosti aminotransferaz napotimo bolnika k specialistu s stopnjo nujno-

Tabela 2. Vzroki zvišanja alaninske aminotransferaze in aspartatne aminotransferaze. ALT – alaninska aminotransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza, HELLP – hemoliza, povišani jetrni encimi in znižano število trombocitov (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*).

ALT > AST	AST > ALT
Jetrni vzroki	Jetrni vzroki
<ul style="list-style-type: none"> • nealkoholna zamaščenost jeter • virusni hepatitis • z zdravili/zeliščnimi pripravki/prehranskimi dopolnili povzročene jetrne bolezni • toksični hepatitis • avtoimunski hepatitis (1/6.000) • hemokromatoza (1/300) • Wilsonova bolezen (1/30.000) • pomanjkanje α_1-antitripsina (1/2.500) • nosečnost (HELLP-sindrom, akutna zamaščenost jeter med nosečnostjo) 	<ul style="list-style-type: none"> • alkoholna jetrna bolezen • ciroza (katere koli etiologije) • ishemični hepatitis • zastojna bolezen jeter • akutni Budd-Chiarijev sindrom • popolna parenteralna prehrana
	Nejetrni vzroki
	<ul style="list-style-type: none"> • skeletno-mišična poškodba/rabdomioliza • srčni infarkt • boleznj ščitnice • hudi fizični napori • vročinska kap • hemoliza • popuščanje nadledvične žleze

Tabela 3. Stopnje povišanja aminotransferaz. ALT – alaninska aminotransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza.

Povišanje ALT in AST nad normalno vrednost	Stopnja	Pomen
< dvakrat	1 – mejno	večinoma nenevarno
dva- do petkrat	2 – blago	kronične jetrne bolezni
> pet- do 15-krat	3 – zmerno	akutni hepatitis
> 15-krat	4 – veliko	mogoča akutna jetrna odpoved
> 100-krat	5 – zelo veliko	ishemična okvara jeter

sti hitro. Pri velikem zvišanju aminotransferaz napotimo bolnika k specialistu s stopnjo nujnosti zelo hitro, pri zelo velikem zvišanju pa takoj. Diagnostični postopek obravnave povišanih vrednosti aminotrans-

feraz prve in druge stopnje je prikazan v tabeli 4. Diagnostični postopek obravnave povišanih vrednosti aminotransferaz od tretje do pete stopnje je prikazan v tabeli 5.

Tabela 4. Diagnostični postopek obravnave zvišanih vrednosti aminotransferaz prve in druge stopnje. AST – aspartatna aminotransferaza, ALT – alaninska aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, PČ – protrombinski čas, INR – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*), ASMA – protigladkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*).

Zvišane vrednosti AST in/ali ALT (manj kot dvakrat ali dva- do petkrat nad zgornjo normalno vrednostjo)

- anamneza in klinični pregled
 - ukinitvev hepatotoksičnih zdravil
 - vzdržnost od alkoholnih pijač
 - ocena tveganja za zamaščenost jeter in okužbo z virusnimi hepatitisii
-
- laboratorijske preiskave: AST/ALT, AF, bilirubin, trombociti, albumini, PČ/INR
 - serološke preiskave na viruse hepatitisov B in C, vrednosti železa in njegovih zalog
 - UZ abdominalna
-
- V primeru negativnih izvidov ponovitev jetrnih testov čez tri do šest mesecev.
 - Če vrednosti AST in ALT ostajajo zvišane, opravimo dodatne laboratorijske preiskave: ANA, ASMA, gamaglobulini, ceruloplazmin, α_1 -antitripsin (+ fenotipizacija) in po presoji izključimo celiakijo, boreliozo, bolezen ščitnice, mišične bolezni.
 - V primeru negativnih izvidov je treba razmisliti o biopsiji jeter.
-

Tabela 5. Diagnostični postopek obravnave zvišanih vrednosti aminotransferaz tretje do pete stopnje. AST – aspartatna aminotransferaza, ALT – alaninska aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, PČ – protrombinski čas, INR – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*), HAV IgM – imunoglobulin M proti virusu hepatitis A, HAV IgG – imunoglobulin G proti virusu hepatitis A, HBsAg – površinski antigen virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B surface antigen*), HBcAb IgM – imunoglobulin M proti središčnemu antigenu virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B core antibody immunoglobulin M*), HBcAb IgG – imunoglobulin G proti središčnemu antigenu virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B core antibody immunoglobulin G*), HBsAb – protitelo za površinski antigen virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B surface antibody*), HCV Ab – protitelo za virus hepatitis C (angl. *hepatitis C virus antibody*), PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*), ASMA – protigladkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*).

Zmerno povišane vrednosti AST in/ali ALT (več kot petkrat nad zgornjo normalno vrednostjo)

- anamneza in klinični pregled
 - ukinitvev hepatotoksičnih zdravil in uživanja alkohola
 - ocena znakov akutne jetrne odpovedi
-
- laboratorijske preiskave: trombociti, AST/ALT, AF, bilirubin, albumini, PČ/INR
 - HAV IgM, HAV IgG, HBsAg, HBcAb IgM, HBcAb IgG, HBsAb, HCV Ab (potrditev s PCR, če je rezultat pozitiven)
 - vrednosti železa in njegovih zalog, ceruloplazmin, ANA, ASMA, gamaglobulini
 - toksikološke preiskave seruma in seča
 - UZ abdominalna, UZ doppler
-
- V primeru znakov akutne jetrne odpovedi – takojšnji posvet s specialistom hepatologom.
 - V primeru negativnih izvidov je treba razmisliti o biopsiji jeter, če je bolnik klinično stabilen.
-

ZVIŠANE VREDNOSTI ALKALNE FOSFATAZE IN BILIRUBINA

Zvišane vrednosti AF in bilirubina sta značilni za holestatski tip jetrne okvare. Zvišane vrednosti AF jetrnega izvora so znanilec tako znotraj- kot zunajjetrne holestaze, hepatocelične okvare in zapore žolčnih poti. Jetrni izvor AF potrdimo z izoencimi AF ali z γ -GT (6). Vzroki povišanja AF so opisani v tabeli 6 (3–5).

V primeru zvišanja AF brez sočasnega zvišanja aminotransferaz ali bilirubina moramo najprej izključiti zunajjetrne vzroke. V primeru, da je sočasno zvišana γ -GT, pomislimo na hepatotoksična zdravila in prehranska dopolnila. Če je AF zvišana manj kot dvakrat nad normalno vrednostjo, naredimo UZ in ponovimo laboratorijske preiskave čez tri do šest mesecev. V primeru ponovno zvišanih vrednosti AF odvzamemo kri za protimitohondrijska protitelesa (angl. *anti-mitochondrial antibody*, AMA), protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*, ANA) in protigladkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*,

ASMA) ter napotimo bolnika k specialistu za morebitno biopsijo jeter. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) ali magnetnoresonančna holangiopankreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) prideta v poštev le v primeru razširitve žolčnih poti. Diagnostični postopek zvišane AF ob hkratnem zvišanju aminotransferaz in/ali bilirubina je prikazan v tabeli 7.

Hiperbilirubinemija je lahko posledica povišanih vrednosti konjugiranega (direktnega) ali nekonjugiranega (indirektnega) bilirubina v krvi. Indirektna hiperbilirubinemija nastane zaradi čezmerne tvorbe bilirubina zaradi povečanega razpada eritrocitov, okvarjenega vstopa bilirubina v hepatocit iz krvi, sprememb v celici in znižane konjugacije ob prirojenem ali pridobljenem pomanjkanju oz. odsotnosti konjugacijskega encima. Direktna hiperbilirubinemija nastane zaradi okvarjenega izločanja bilirubina (znotraj- ali zunajjetrna holestaza).

Tabela 6. Vzroki zvišanja alkalne fosfataze. PBC – primarna biliarna ciroza, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis (angl. *primary sclerosing cholangitis*), TBC – tuberkuloza.

Hepatobiliarni vzroki	Drugi vzroki
zapora žolčevoda: žolčni kamni, rak, paraziti, zožitev	bolezni kosti: tumorji in zasevki, Pagetova bolezen, osteomalacija
duktopenija, holangiopatija pri aidsu	hipertiroidizem
holestatske jetrne bolezni (PBC, PSC, IgG4 holangiopatija)	hiperparatiroidizem
z zdravili povzročena jetrna okvara	tretje trimesečje nosečnosti, otroci
granulomske bolezni jeter: sarkoidoza, TBC, granulomatozni hepatitis	kronična ledvična odpoved
infiltracija jeter: amiloidoza, difuzna rakava bolezen, limfom jeter	okužbe, vnetne bolezni
ciroza, hepatocelični rak	limfom, zunajjetrne rakave bolezni
ishemična bolezen žolčnih vodov, sindrom izginjajočih žolčnih vodov, akutna zavrnitev presadka jeter	sladkorna bolezen
sepsa, absces	želodčna razjeda
zastojno srčno popuščanje	
popolna parenteralna prehrana	
znotrajjetrna holestaza v nosečnosti	

Če s slikovno diagnostiko izključimo zaporo žolčnih poti, moramo pomisliti na PSC in PBC. Med dedne vzroke konjugirane hiperbilirubinemije sodita Dublin-Johnsonov sindrom (mutacija v kanalikularnem prena-

šalcu za bilirubin) in Rotorjev sindrom, ki imata benignen potek in ju ločimo na podlagi histološkega izvida biopsije jeter (4). Vzroki zvišanih vrednosti bilirubina so prikazani v tabeli 8.

Tabela 7. Diagnostični postopek obravnave zvišane alkalne fosfataze ob sočasnem zvišanju aminotransferaz in/ali bilirubina. EUZ – endoskopski ultrazvok, ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), MRCP – magnetnoresonančna holangiopankreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*), AMA – protimitohondrijska protitelesa (angl. *anti-mitochondrial antibody*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*), ASMA – protigliadkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*), AF – alkalna fosfataza.

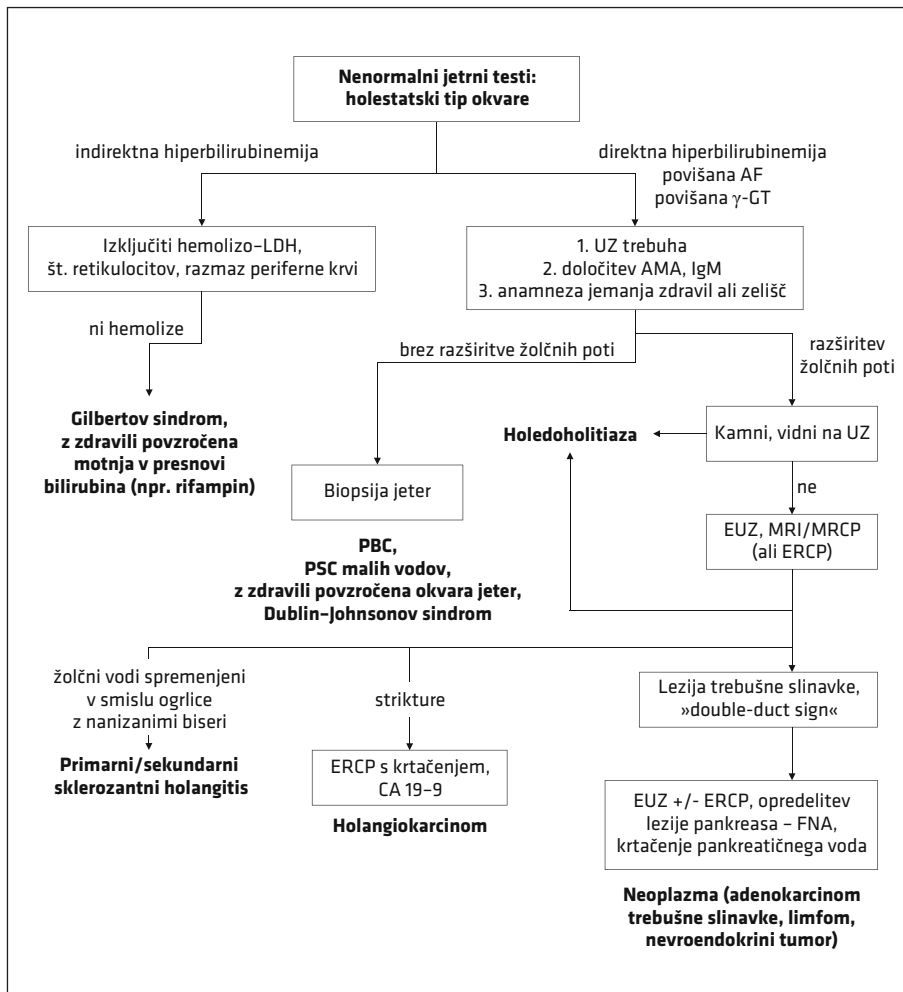
- anamneza in klinični pregled
- UZ abdominalna z natančnejšim pregledom desnega zgornjega kvadranta
- prisotna razširitev žolčnih poti – EUZ, ERCP, MRCP
- brez razširitve žolčnih poti – določitev AMA, ANA, ASMA
- pozitivna AMA – možnost primarne biliarne ciroze
- negativna AMA in AF > dvakrat nad zgornjo normalno vrednost – biopsija jeter ali MRCP
- negativna AMA in AF en- do dvakrat nad zgornjo normalno vrednost – spremljanje
- V primeru še vedno povišane vrednosti AF čez šest mesecev je treba razmisliti o biopsiji jeter ali MRCP.

Tabela 8. Vzroki zvišanja bilirubina. PBC – primarna biliarna ciroza, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis (angl. *primary sclerosing cholangitis*).

Povišan konjugiran bilirubin	Povišan nekonjugiran bilirubin
zapora žolčevoda: žolčni kamni, rak, paraziti	Gilbertov sindrom
virusni hepatitis	Crigler-Najjarov sindrom
toksični hepatitis	hemoliza (znotraj- in zunajžilna)
z zdravili povzročena jetrna okvara	neučinkovita eritropoeza
akutni alkoholni hepatitis	resorpcija velikih hematomov
ishemični hepatitis	poporodna zlatenica
ciroza	hipertiroidizem
holestatske jetrne bolezni: PBC, PSC	zdravila
infiltrativne jetrne bolezni: sarkoidoza, granulomatozni hepatitis, tuberkuloza, difuzna rakava bolezen, limfom jeter	stanje po transfuziji
hepatocelični karcinom	
Wilsonova bolezen	
avtoimunski hepatitis	
zastojna bolezen jeter	
sepsa	
popolna parenteralna prehrana	
znotrajjetrna holestaza v nosečnosti	
benigna pooperativna zlatenica	
sindrom izginjajočih žolčnih vodov, duktopenija	
Dublin-Johnsonov sindrom, Rotorjev sindrom	

V primeru, da pri zvišanju bilirubina prevladuje nekonjugiran (indirektni) bilirubin, najprej izključimo hemolizo – preverimo laktat dehidrogenazo (LDH), število retikulocitov, razmaz krvi – in Gilbertov sindrom (UDP-glukoroniltransferaza 1, polipeptid A1 (UGT1A1) genotip). Pomisliti moramo na možnost z zdravili povzročene

motnje v presnovi bilirubina. Izključimo druge, manj pogoste vzroke. V primeru vztrajno povišanih vrednosti bilirubina, simptomov in povišanih aminotransaminaz je treba razmisliti o biopsiji jeter. Postopek obravnave patoloških jetrnih testov, značilnih za holestatski tip okvare, je predstavljen na sliki 1.



Slika 1. Diagnostični postopek obravnave zvišane alkalne fosfataze in bilirubina. AF – alkalna fosfataza, γ -GT – γ -glutamil transferaza, LDH – laktat dehidrogenaza, AMA – protimitohondrijska protitelesa (angl. *anti-mitochondrial antibody*), EUZ – endoskopski ultrazvok, MRCP – magnetnoresonančna holangiopancreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*), ERCP – endoskopska retrogradna holangiopancreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), PBC – primarna biliarna ciroza, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis, CA19-9 – karbohidratni antigen 19-9, FNA – aspiracijska biopsija s tanko iglo (angl. *primary sclerosing cholangitis*).

ALBUMINI IN PROTROMBINSKI ČAS

Z določanjem vrednosti albuminov in PČ opredelimo sintetsko funkcijo jeter. V zdravem organizmu jetra običajno izgradijo 12 g albumina dnevno. Albumini zaradi dolge razpolovne dobe (17–20 dni) niso primerni za oceno akutne jetrne okvare. Nižje vrednost pri kronični jetrni bolezni pomenijo slab prognostični znak. Nižje vrednosti so lahko tudi posledica slabe prehranjenosti, sistemskih bolezni s povečanim katabolizmom beljakovin, bolezni ledvic, malabsorpcije ali bolezni črevesa.

PČ je podaljšan, kadar je znižan protrombin ali sočasno še fibrinogen in dejavniki

V, VII, X. Vrednosti PČ so lahko povsem normalne pri kompenzirani cirozi, dokler ne pride do pomembno zmanjšane sintetske sposobnosti jeter. PČ ni zanesljiv kazalec tveganja za krvavitev pri bolnikih z jetrno cirozo. PČ se lahko podaljša pri holestazi zaradi motenega privzema v maščobah topnega vitamina K, pri parenhimski jetrni okvari pa zaradi zmanjšane izgradnje koagulacijskih dejavnikov, ki sestavljajo protrombinski kompleks. Ločitev razkrije K-vitaminski test. Bolnikom vbrizgamo vitamin K. Pri holestazi z vitaminom K se protrombinski čas popravi na normalno vrednost, pri parenhimski jetrni okvari ostane nespremenjen.

LITERATURA

1. Štabuc B, Markovič S. Bolezni jeter. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča; 2018. p. 624–30.
2. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (1): 18–35.
3. Štabuc B, Turk Jerovšek M. Pristop k bolniku s patološkimi jetrnimi testi. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča; 2018. p. 631–4.
4. Altamirano J, Orman ES, Bataller R. Alcoholic liver disease. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al., eds. *Yamada's textbook of gastroenterology.* Chichester: Wiley-Blackwell; 2016. p. 879–905.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388–402.
6. Ahmad J, Friedman SL, Dancygier H, eds. *Mount Sinai expert guides: Hepatology.* Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2014.

Suzana Milanović Ravter¹

Optimalna obravnava bolnika s srčnim popuščanjem v ambulanti zdravnika družinske medicine

Optimal Treatment of Heart Failure Patients in Family Physician Practices

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno popuščanje, iztisni delež levega prekata, kompenzatorni mehanizmi, prekatni natriuretični peptid, temeljna zdravila, neprilizinski inhibitor, srčno resinhronizacijsko zdravljenje

Srčno popuščanje je klinični sindrom, katerega pogostost iz leta v leto narašča. Zaradi visoke umrljivosti in več potrebah po bolnišničnem zdravljenju, ki jih povzročajo hitrejša napredovanja bolezni, se znižuje kakovost življenja in povečujejo stroški zdravljenja. Pomembno je, da bolnike s srčnim popuščanjem pravočasno prepoznamo in jih ustrezno zdravimo, s čimer lahko bistveno vplivamo na kakovost življenja bolnikov in njihovo preživetje. Na razpolago imamo temeljna zdravila in simptomatska zdravila ter novejši neprilizinski zaviralec, ki se je izkazal za dobro prenosljivo in najučinkovitejše zdravljenje srčnega popuščanja z iztisnim deležem pod 40 % v ambulantnem zdravljenju. Za napredovale oblike srčnega popuščanja se poslužujemo invazivnih metod zdravljenja (srčno resinhronizacijsko zdravljenje, presaditev matičnih celic, mehanska podpora levega prekata in presaditev).

ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure, ejection fraction of left ventricle, compensatory mechanism, brain natriuretic peptide, fundamental medicines, neprylisin inhibitor, cardiac resynchronization therapy

Heart failure is a clinical syndrome and its frequency is increasing year by year. Due to high mortality rate and the increased need for hospitalizations that lead to faster disease progression, lower quality of life and increase the cost of treatment, it is important that patients with heart failure are identified and treated in a timely manner, which can significantly affect the patients' quality of life and survival. Fundamental and symptomatic medicines are available, as well as a newer neprylisin inhibitor, which has proven to be a well-tolerated and most effective therapy for heart failure with an ejection fraction of less than 40% in outpatient treatment. For advanced heart failure, invasive treatments are used (cardiac resynchronization therapy, stem cell transplantation, left ventricular mechanical support and transplantation).

¹ Suzana Milanović Ravter, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Ulica talcev 5, 2000 Maribor; suzana.milanovic-ravter@zd-mb.si

UVOD

Kronično srčno popuščanje je bolezensko stanje, pri katerem okvarjeno srce ob normalnih polnilnih tlakih ni zmožno črpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam organizma brez stalne aktivacije kompenzatornih mehanizmov (1). Gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih boleznih – najpogosteje nastane zaradi koronarne bolezni, arterijske hipertenzije ali bolezni srčnih zaklopk. Ostali razlogi, kot so nepravilnosti endokarda, perikarda, motenj srčnega ritma ali prevajanja, so redkejši (2).

Srčno popuščanje je prisotno pri 2–5 % splošne populacije, pri starejših od 65 let pa delež presega 10 %. Je edina bolezen srca in žilja, katere pogostost iz leta v leto narašča, saj se incidenca srčnega popuščanja vsako leto poveča za 2 %. Po nekaterih napovedih naj bi delež starostnikov s srčnim popuščanjem do leta 2040 presegel 20 % (3).

Delitev glede na iztisni delež levega prekata

Glede na vrednost iztisnega deleža (angl. *ejection fraction*, EF) levega prekata delimo srčno popuščanje na:

- srčno popuščanje z ohranjenim EF (> 50 %),
- srčno popuščanje z mejno zmanjšanim EF (40–49 %), in
- srčno popuščanje z zmanjšanim EF (< 40 %).

Patofiziološki mehanizem srčnega popuščanja

Patofiziološki mehanizem srčnega popuščanja temelji na okvari črpalne funkcije srca ali na okvari polnjenja srca v fazi diastole. Okvara črpalne funkcije vodi v aktivacijo kroničnih kompenzatornih mehanizmov, ki privedejo do hemodinamskih sprememb s povišanjem polnitvenih tlakov ter zaradi hipoperfuzije ledvic do nevrohormonske aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s povišanjem aldosterona in aktivacijo simpatičnega živčevja, kar kratkoročno zagotovi organizmu zadovoljivo

perfuzijo, dolgoročno pa povzroča preoblikovanje miokarda z razrastom vezivnega tkiva in razširitev prekata ter posledično poslabševanje srčnega popuščanja (4).

Simptomi in znaki srčnega popuščanja

Simptomi in znaki srčnega popuščanja so posledica zmanjšane minutnega srčnega iztisa in s tem zmanjšane perfuzije organov ter pljučne in/ali sistemske kongestije. Najpomembnejši simptomi so dispneja ob naporu, paroksizmalna nočna dispneja, ortopneja, utrujenost, zmanjšana telesna zmogljivost, otekanje in nikturija. Preden postane klinična slika jasna, imajo bolniki lahko že asimptomatske nepravilnosti srca (sistolčno ali diastolično disfunkcijo srca), ki so predhodnik srčnega popuščanja, zato je pomembno zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje (3).

Opredelitev simptomov

Opredelitev simptomov določamo po lestvici NYHA (New York Heart Association):

- NYHA I – brez simptomov in omejitve pri običajni telesni aktivnosti,
- NYHA II – blagi simptomi z blago dispnejo in utrujenostjo ter manjše omejitve pri običajnih telesnih aktivnostih, pri čemer v mirovanju ni težav,
- NYHA III – pomembna omejitev telesne zmogljivosti, že minimalni napori povzročajo hitro utrujenost in prekomerno zadihanost, brez simptomov so le v mirovanju, in
- NYHA IV – velike omejitve pri vsakdanjih aktivnostih, simptomatski so že v mirovanju in so praktično priklenjeni na posteljo.

Najpomembnejši znaki srčnega popuščanja so obojestranski bazalni poki nad pljuči, prekomerno polnjene vratne vene, tretji ton, tahikardija, vtisljivi edemi nog, hladne okončine s periferno cianozo, povečana jetra in ascites. Kazalci slabe perfuzije so še hipo-

tenzija ob zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin I-converting enzyme*, ACE), hiponatriemija ter poslabšanje ledvične funkcije s posledično hiperkaliemijo.

Dodatne preiskave poleg osnovne diagnostike

K osnovni diagnostiki srčnega popuščanja sodijo laboratorijske preiskave, EKG, RTG p/c in UZ srca kot temeljna preiskava.

Laboratorijske preiskave naj obsegajo hemogram, elektrolite, dušične retente, jetrne teste, teste koagulacije in po možnosti določitev natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP), ki se sprošča iz prekatov ob povečanju polnilnih tlakov in je njegova zvišana koncentracija visoko občutljiva za srčno popuščanje. Ima ravno nasproten učinek kot RAAS (3).

EKG nima specifičnih sprememb, značilnih za srčno popuščanje, pomaga pa pri opredelitvi etiologije in napovedi izida bolezn srčnega popuščanja, pri čemer je slabša napoved pri širšem QRS-kompleksu in podaljšanju dobe QTc (5).

RTG p/c lahko pri srčnem popuščanju pokaže prerazporeditev pretoka, poudarjen intersticij, edem, povečano srčno senco in plevralni izliv.

UZ srca je ključna preiskava za postavitev diagnoze, ustrezno zdravljenje in spremljanje uspeha zdravljenja (2, 3).

Med diferencialno diagnostiko moramo biti pozorni predvsem na bolezn pljuč, na kronično vensko popuščanje, limfedeme in neželene učinke zdravil.

Zdravljenje srčnega popuščanja

Načini zdravljenja so neposredno povezani s stopnjo bolezn. Pri blažji obliki zadoščajo nefarmakološki ukrepi (omejitev soli na 2–3 g dnevno, omejitev vnosa tekočine, znižanje telesne teže (TT) na indeks telesne mase (ITM) pod 30, prenehanje kajenja in uživanja alkohola, redno vsakodnevno tehtanje in ob porastu TT ustrezno ukrepanje)

in zdravljenje z zdravili (6, 7). Pri napredovalem srčnem popuščanju pa so potrebne invazivne metode zdravljenja (srčno resin-hronizacijsko zdravljenje, presaditev matičnih celic, mehanska podpora levega prekata ali presaditev srca).

Cilj zdravljenja srčnega popuščanja z znižanim EF levega prekata je zmanjšanje simptomov, izboljšanje splošne zmogljivosti in kakovosti življenja ter zmanjšanje števila sprejemov v bolnišnico in poslabšanj (3, 8).

Temelj zdravljenja predstavljajo nevrohormonalni antagonisti (zaviralci ACE, antagonisti aldosterona in zaviralci adrenergičnih receptorjev β). K temeljnemu zdravljenju se po potrebi dodajo diuretiki. Novejše zdravilo, ki združuje sartan (valsartan) in neprilizinski zaviralec (sakubitril), ki preprečuje razgradnjo BNP in s tem podaljša njegove ugodne učinke, se je v raziskavah pokazalo učinkovitejše od zaviralcev ACE glede na umrljivost in potrebe po sprejemu v bolnišnico. Kombinacija valsartan/sakubitril se priporoča za ambulantno zdravljenje bolnikov, ki so kljub optimalnemu zdravljenju s temeljnimi zdravili še simptomatski in ustrezajo merilom (8, 9).

Zaviralci angiotenzinske konvertaze

Zaviralci ACE so temeljno zdravilo za srčno popuščanje, ki delujejo vazodilatatorno in tako zmanjšujejo preobremenitev levega prekata. Treba jih je titrirati do najvišjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo, da se zagotovi zadostna zavora RAAS. Priporočljivi so tudi pri asimptomatskih bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata. Pomembnih kliničnih razlik med posameznimi zaviralci ACE ni. Absolutna kontraindikacija za zdravljenje je obojestranska stenoza renalnih arterij in angioedem. Relativne kontraindikacije so arterijska hipertenzija, ledvično popuščanje (kreatinin > 150 mmol/l), hiperkaliemija (K^+ > 5,4 mmol/l), mitralna in aortna stenoza ter hipertrofična kardiomiopatija z obstrukcijo v iztočnem

delu levega prekata. Stranski učinki so lahko hipotenzija, kašelj, hiperkaliemija in ledvično popuščanje, zato so potrebne redne kontrole elektrolitov in dušičnih retentov (2, 3). Ob neprenašanju zaviralcev ACE se jih zamenja s sartani, zlasti kandesartan in valsartan sta pokazala učinkovitost za zmanjšanje sprejemov v bolnišnico in podaljšanje življenja (3, 8).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev β

Zaviralci adrenergičnih receptorjev β se uporabljajo kot temeljno zdravilo pri stabilnih bolnikih s srčnim popuščanjem, delujejo antiaritmično in izboljšujejo krčljivost miokarda. Sprva uvedemo majhne odmerke, ki jih postopoma (več tednov ali več mesecev) zvišujemo do tarčnih odmerkov. Kontraindikacije so bronhialna astma, atrioventrikularni (AV) blok II. ali III. stopnje, bolezen sinusnega vozla in hipotenzija. Pri uvajanju in povečevanju odmerkov redko pride do hipotenzije, bradikardije, AV-blokov ali poslabšanja srčnega popuščanja, zaradi česar zdravljenje običajno prekinemo (3, 8).

Antagonisti aldosterona

Antagonista aldosterona (spironolakton in eplerenon) imata blažji diuretčni učinek in močan zaviralni učinek nevrohormonalnega sistema. Uporabljata se pri napredovalem srčnem popuščanju. Spironolakton je priporočljiv za simptomatske bolnike z EF $\leq 35\%$, eplerenon pa za bolnike s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu. Skupaj z zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, zato so potrebne redne kontrole serumskega kalija (10, 11).

Neprilizinski zaviralec angiotenzinskega receptorja

Neprilizinski zaviralec angiotenzinskega receptorja (angl. *angiotensin receptor neprylisin*

inhibitor, ARNI) je nova terapevtska skupina, ki deluje na RAAS in na endopeptidazni sistem. Prvo tovrstno zdravilo združuje valsartan in sakubitril in preprečuje razgradnjo natriuretičnih peptidov (ANP in BNP), s čimer se povečujejo njihovi fiziološki učinki (povečana diureza, natriureza in relaksacija miokarda). To zdravilo hkrati preprečuje preoblikovanje miokarda in deluje na simptome srčnega popuščanja. Raziskave so pokazale, da tako zmanjšuje število sprejema bolnikov v bolnišnice, nenadno srčno-žilno smrt za 20 % ter podaljša življenje za eno do dve leti. Učinkovitost zdravljenja lahko spremljamo z določitvijo koncentracije N-terminalnega prohormona možganskega natriuretskega peptida (NT-proBNP) v krvi. Ta je znižana, saj je delovanje BNP podaljšano. Zdravilo se je izkazalo za dobro prenosljivo (8, 9, 12, 13).

Namenjeno je bolnikom s srčnim popuščanjem z EF $< 40\%$ in sodijo v razred NYHA II–IV. Kontraindicirano je pri hiperkaliemiji, končni ledvični ali jetrni odpovedi ter znanem angioedemu po zaviralcu ACE ali sartanu. Pred uvedbo je treba za vsaj 36 ur prekiniti zaviralec ACE. Začnemo z najnižjim odmerkom in ga postopoma na 2–4 tedne titriramo do najvišjega še prenosljivega odmerka. Pri tem pazimo na simptomatsko hipotenzijo in raven serumskega kalija (9, 12).

Ivabradin

Ivabradin upočasni utrip in se uporablja kot alternativa ali nadgradnja zaviralcev adrenergičnih receptorjev β pri bolnikih z EF $\leq 35\%$ in frekvenco srca ≥ 70 na min. Še dodatno izboljšuje simptome in znake srčnega popuščanja ter zmanjšuje smrtnost (3).

Antagonisti kalcijevih kanalov

Za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem se ne priporoča uporaba antagonistov kalcijevih kanalov, saj so za njih potencialno nevarni. Varen je le amlodipin (3).

Invazivno zdravljenje

Srčno resinhronizacijsko zdravljenje (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) je indicirano pri bolnikih v razredih NYHA III ali IV, pri katerih se v šestih mesecih ne doseže želenega uspeha z optimalnim zdravljenjem z zdravili. Bolniki morajo biti v sinusnem ritmu z $EF \leq 35\%$ in $QRS \geq 150$ ms. Z vstavitvijo CRT in dvoprekatnim spodbujanjem se zmanjša nesinhronost krčenja levega prekata, ki nastane zaradi motene povezave med električno in mehansko aktivnostjo prekatov in se s tem izboljša črpalna funkcija srca (14).

ZAKLJUČEK

Preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem se je v zadnjih letih bistveno izboljšalo, vendar smrtnost še vedno ostaja zelo visoka: prvih pet let preživi manj kot polovica bolnikov. Umrljivost v razredu NYHA III je 15–20 % letno, v NYHA IV pa več kot 50 % letno (3). Zaradi slabe napovedi izida bolezni in rasti incidence za 2 % letno, je pomembno, da bolnike prepoznamo pravočasno in jih začnemo zdraviti še, ko so ali se zdijo asimptomatski in je sistolična disfunkcija vidna le na UZ srca. Lahko jih prepoz-

namo ob bežni kontroli v ambulanti družinskega zdravnika, čeprav sami ne navajajo nobenih težav, ker so se morebiti nanje že navadili. Pomembno je tudi, da jih zdravimo z vsemi razpoložljivimi zdravili s titracijo do najvišjih še prenosljivih odmerkov ter po potrebi še s CRT. Obravnava bolnika je sicer interdisciplinarna, vendar njegovo vodenje sodi v ambulanto družinskega zdravnika, ki lahko s sprotnimi kontrolami uravnava zdravljenje in prepreči akutna poslabšanja, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico, kajti to lahko namreč poslabša bolnikovo stanje in večja potrebo po ponovnem sprejemu ter za šestkrat poveča smrtnost bolnikov (9, 12). Ob vsaki kontroli je posebej pomembno opomniti bolnike na pomen nefarmakoloških ukrepov, rednega tehtanja in prilagoditve odmerka diuretika, pri čemer jim lahko za domov ponudimo dnevnik, v katere si bodo zapisovali domače meritve tlaka in telesne teže. Poslanstvo družinskega zdravnika je celostno vodenje bolnika, kamor sodi tudi psihološka podpora pogosto anksioznih in depresivnih bolnikov ob slabi kakovosti življenja in skrb za cepljenje proti gripi in pnevmokoku (15–18).

LITERATURA

1. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998; 135: S204–15.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (15): e1–90
3. Vrtovec B, Poglajen G. Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 302–15.
4. Mansur SJ, Hage FG, Oparil S. Have the renin-angiotensin-aldosterone system perturbations in cardiovascular disease been exhausted? *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12 (6): 450–63.
5. Monzo L, Schiariti M, Calvisi PF, et al. Association of patient-reported outcomes and heart rate trends in heart failure: A report from the Chiron project. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 576.
6. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: An observational study. *Lancet*. 2003; 361: 1077–83.
7. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 192–200.
8. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Innovations in pharmacological treatment of heart failure. *Vnitr Lek*. 2019; 65 (10): 611–9.
9. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016; 102: 1342–7.
10. 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: 1309–21.
11. Enzan N, Matsushima S, Ide T, et al. Spironolactone use is associated with improved outcomes in heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020.
12. Okumura N, Jhund PS, Gong J. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail*. 2016; 9 (9): e003212.
13. Nandal S, Chow CL, Hannah V. Tolerability and efficacy of sacubitril/valsartan in clinical practice. *Intern Med J*. 2020; 10.1111/imj.14749.
14. Rørth R, Dewan P, Kristensen SL. Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2020.
15. Scherer M, Himmel W, Stanske B, et al. Psychological distress in primary care patients with heart failure: A longitudinal study. *Br J Gen Pract*. 2007; 57 (543): 801–7.
16. Kadoglou NPE, Bracke F, Simmers T et al. Influenza infection and heart failure—vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev*. 2017; 22: 329–36.
17. Vardeny O, Claggett B, Udell JA. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016; 4 (2): 152–8.
18. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF. Can vaccinations improve heart failure outcomes? *JACC Heart Fail*. 2017; 5 (3): 194–203.

Irena Preložnik Zupan¹, Saša Anžej Doma², Karla Rener³

Nove oblike zdravljenja hemofilije

New Treatment Possibilities in Haemophilia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hemofilija, zdravljenje, faktorji strjevanja krvi, nove oblike zdravljenja

Hemofilija je redka bolezen s prevalenco okoli 100 primerov na milijon prebivalcev. Zdravljenje je bilo 50 let usmerjeno v nadomeščanje manjkajočega faktorja strjevanja krvi. V zadnjem desetletju pa je prišlo do eksplozije inovacij pri zdravljenju – nekatere so deloma še v razvoju, druge pa tudi že na trgu. Novi načini zdravljenja, zlasti genska terapija, je že dokazano učinkovita pri hemofiliji, vendar bi lahko imela tudi širšo uporabo. Napredek zdravljenja v povezavi z boljšo diagnostiko omogoča pomembno izboljšanje oskrbe hemofilikov. Različni mehanizmi delovanja in prilagajanja novih vrst zdravljenja vplivajo na varno in učinkovito uporabo, ta pa mora biti uravnotežena z njihovo terapevtsko uporabnostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: haemophilia, treatment, clotting factors, new treatment options

Haemophilia is a rare disease with a prevalence of around 100 patients per million people. For 50 years, treatment has been focused on replacing the missing blood clotting factor. However, in the past decade, there has been an explosion of innovation in the treatment options that are either in development or have been approved for haemophilia. Several of these new modalities, especially gene therapy, demonstrate proof of principle in haemophilia but could have broader applications. These advances, in combination with better diagnostics, are now enabling clinicians to improve the standard of care for people with haemophilia. The different mechanisms of action and modifications used in these therapies have implications for their safe and efficacious use, which must be balanced with their therapeutic utility.

¹ Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; irena.zupan@kclj.si

² Asist. dr. Saša Anžej Doma, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Karla Rener, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Hemofilija je dedna bolezen. Prenaša se vezano na spolni kromosom X. Zbolijo moški, ženske so prenašalke bolezni. V približno tretjini primerov se bolezen ne deduje, ampak na kromosomu X nastane nova mutacija. V redkih primerih imajo lahko teža-ve s krvavitvami tudi deklice (prenašalke hemofilije) – lahko imajo namreč zmanjšano aktivnost faktorja strjevanja krvi. Poznamo hemofilijo A, ko v krvi primanjkuje koagulacijskega faktorja VIII (FVIII), in hemofilijo B, ko primanjkuje faktorja IX (FIX). Ločimo tri stopnje bolezni: težko obliko (z aktivnostjo faktorja strjevanja krvi pod 1 %), srednje težko (aktivnost 1–5 %) in lahko obliko (z aktivnostjo nad 5 %) (1). Izraženo znakov čezmerne krvavitve je sorazmerna s stopnjo pomanjkanja faktorja. Tako lahko težko obliko hemofilije prepoznamo do približno prvega leta starosti, ko otrok shodi, srednjo obliko do 2–3 let starosti, lahko obliko hemofilije pa lahko opredelimo tudi šele v odrasli dobi, če oseba še ni utrpela pomembne poškodbe ali bila deležna operativnega posega. Za težko obliko hemofilije so značilne ponavljajoče krvavitve v velike sklepe in mišice, ki nastanejo že ob fizioloških obremenitvah (t. i. spontane krvavitve). Z rednim vbrizgavanjem manjkajočega FVIII/FIX v veno, običajno trikrat tedensko ali pa vsak drugi dan (t. i. preventivno zdravljenje), preprečujemo spontane krvavitve v sklepe in mišice ter drobne krvavitve, ki lahko vodijo v trajno okvaro sklepov in invalidnost. Ta je eden izmed najpomembnejših zapletov hemofilije (1).

ZDRAVLJENJE HEMOFILIJE

Optimalna oblika nadomestnega zdravljenja bolnikov s težko obliko hemofilije je dolgotrajna redna profilaksa od otroštva do pozne starosti. To prepreči pogoste spontane krvavitve (zlasti v sklepe) in zmanjšuje razvoj kronične bolezni sklepov. Redno iv. vnašanje manjkajočega faktorja strjevanja krvi 3–4/teden oz. vsaj 150–200/leto, ki

omogoča vzdrževanje aktivnosti faktorja nad 1 % in s tem prepreči spontane krvavitve, večkrat predstavlja izziv za bolnike in svojce. Mnogokrat je težko zagotoviti venski pristop in zbrati pogum ter voljo za reden vnos. Nekateri starejši bolniki s hudo hemofilično poliartropatijo si zaradi prizadetosti in kontraktur v kolcolih ne zmorejo več sami zdravila vnesti v žilo. Ob tem se pri okoli 20–30 % bolnikov s hemofilijo A v prvih 150 vnosih faktorja pojavijo tudi zaviralna aloprotitelesa, ki predstavljajo resen, za življenje nevaren zaplet. V takšnih primerih nadomeščanje faktorja strjevanja skoraj nima učinka. Potrebna so obvodna zdravila, kot so aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa ali aktivirani rekombinantni koagulacijski faktor FVII (rFVIIa). Pri približno 80 % bolnikov je zdravljenje z izzivanjem imunske tolerance, ki je sestavljeno iz rednih, pogostih odmerkov infuzije manjkajočega faktorja strjevanja preko daljšega obdobja, učinkovito (3). Gre za zelo naporno in drago zdravljenje. Na tveganje za razvoj zaviralnih protiteles vpliva več dejavnikov (2). Pomembno vlogo ima genetika, ali za namen imunske tolerance uporabiti plazemski ali rekombinantni koagulacijski faktor pa je še vedno predmet polemike (4, 5). Natančna slovenska priporočila obravnave hemofilikov so bila objavljena v Zdravniškem vestniku (6).

Tri starostne skupine bolnikov s hemofilijo po kronični prizadetosti zaradi bolezni

Bolnike s težko obliko hemofilije danes lahko razdelimo v tri starostne skupine, ki pomenijo hkrati tudi različno kronično prizadetost zaradi različnih (seveda vedno boljših) možnosti zdravljenja v zadnjih 50 letih. Bolniki, mlajši od 20 let, so deležni rednega preventivnega zdravljenja od zgodnjega otroštva in zato je pri njih kronična prizadetost velikih sklepov skoraj odsotna. Hodijo na redne obravnave k hematologu oz. pediateru hematookologu, kjer sproti re-

šujejo težave. Bolniki starosti 20–45 let v otroštvu niso imeli možnosti preventivnega zdravljenja in imajo zato delno hemofilično poliartropatijo. Potrebujejo redno ortopedsko obravnavo, podporo ustrezne fizioterapije, redno vodenje specialista infektologa (po potrebi stomatologa) in tudi spremljanje pojava sodobnih kroničnih bolezni. Bolniki, starejši od 45 let, imajo hudo hemofilično poliartropatijo, so invalidi in seveda potrebujejo še bolj intenzivno vodenje vseh bolezenskih težav, mnogo operativnih posegov, redno fizioterapijo in ostalo redno specialistično podporo. Proces vodi jo hematologi, ki lahko sodelujejo tudi na terenu, vse pomembnejše obravnave pa potekajo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana, saj se tam nahajajo ustrezni laboratoriji za 24-urno spremljanje aktivnosti manjkajočih faktorjev strjevanja krvi.

Življenjska doba hemofilikov s težko obliko bolezni

Uvedba preventivnega načina zdravljenja hemofilije z varnimi plazemskimi ali rekombinantnimi koagulacijskimi faktorji, uspešno zdravljenje okužb, kot sta okužbi z virusoma hepatitisa C ali HIV, ter boljša in celovita oskrba hemofilikov nasploh v centrih za hemofilijo (v Sloveniji je takšen Center za hemofilijo v UKC Ljubljana, ki je razdeljen na pediatrični in internistični del) je omogočila pomembno podaljšanje življenjske dobe, ki se je že skoraj približala povprečni doseženi starosti splošne populacije. Zaradi krajše življenjske dobe hemofiliki še pred nekaj leti niso imeli težav z boleznimi srca in žilja, rakavimi obolenji, sladkorno boleznijo, avtoimunskimi obolenji ipd. Pojav teh bolezni zahteva celovito obravnavo, zato hematologi vedno sodelujemo z drugimi specialisti, kadar hemofiliki potrebujejo zdravljenje katere od kroničnih ali akutnih obolenj ob hemofiliji. Še do nedavnega je bilo splošno sprejeto, da so bolniki s hemofilijo manj ogroženi za bolezni srca in žilja, ki so glavni vzrok smrti

v razvitem svetu. V zadnjem času pa so raziskave pokazale, da ateroskleroza hemofilike prizadene podobno pogosto kot nehemofilike, podobna je tudi prevalenca dejavnikov tveganja za ishemično bolezen srca pri obeh skupinah (7).

NOVE OBLIKE ZDRAVLJENJA HEMOFILIJ

Z novimi oblikami zdravljenja hemofilije si prizadevamo izboljšati trenutni standardni način zdravljenja, in sicer s podaljšanim razpolovnim časom delovanja rekombinantnih faktorjev, z genskim zdravljenjem hemofilije, ki še ni v splošni uporabi, in s povsem novimi oblikami zdravljenja, ki se poslužujejo novih pristopov v hemostazi (8–10).

Faktorji s podaljšanim razpolovnim časom

Razpolovni čas FVIII v plazmi je 10–12 ur, FIX pa 16–18 ur. Faktorji s podaljšanim razpolovnim časom lahko zmanjšajo pogostost vnosa in/ali povečajo najnižjo raven pred naslednjim iv. vnosom. Povečanje najnižje ravni aktivnosti manjkajočega faktorja strjevanja krvi je pomembno, da dosežemo čim manjše število spontanih krvavitev in preprečujemo mikrokrvavitve v sklepe, saj te ravno tako vodijo v bolezni sklepov. Uporabljajo se različne tehnike za upočasnitev razgradnje faktorja v plazmi. Take so npr. fuzijske tehnike ali pegilacija (kovalentno vezanje polietilen glikola na molekulo FVIII). Fuzija vključuje tudi druge rekombinantne beljakovine, kot je domena imunoglobulinov, ki lahko kristalizira (angl. *fragment crystallizable region*, Fc), ali albumine, ki imajo bistveno daljšo razpolovno dobo v krvi in ščitijo pred zgodnjo razgradnjo faktorja. Razpolovni čas FVIII je omejen z vezavo na von Willebrandov faktor (vWF), ki ima razpolovni čas okoli 18 ur. Da se zmanjša pogostost odmerjanja iz trikrat na dvakrat tedensko, pri čemer se ohrani raven faktorja strjevanja, mora biti razpolovni čas vsaj 1,3-krat večji od običajnega

FVIII (10). Podaljšana razpolovna doba FIX je 2,4- do 4,8-krat daljša od običajne, kar omogoča učinkovito preventivno zdravljenje z vnosom faktorja enkrat na 1–2 tedna. Varnostni profil teh zdravil je opisan kot primerljiv s standardnim zdravilom FIX (11). Pegilirana zdravila so dovoljena samo za bolnike, starejše od 12 let (12).

Gensko zdravljenje hemofilije

Hemofilija je zaradi svoje narave na nek način idealna bolezen za gensko zdravljenje. Običajno gre za mutacijo enega gena in že majhen porast aktivnosti manjkajočega koagulacijskega faktorja (npr. $\geq 5\%$) pomembno izboljša klinično sliko bolnika, pri čemer se iz težke oblike bolezni spremeni v lahko.

Za razliko od do zdaj opisanih možnosti zdravljenja genska terapija hemofilije ponuja dolgotrajnejše povečanje ravni faktorjev do normalne koncentracije. To bi dosegli že po enkratni infuziji rekombinantnega adenovirusnega vektorja, ki vsebuje gen za manjkajoči koagulacijski faktor. Infuzijo, ki traja približno 60 minut, lahko sedaj dajejo že ambulantno. Rekombinantni adenovirusni vektorji se trenutno uporabljajo kot virusni prenašalci pri *in vivo* genskem zdravljenju, ker niso povezani z boleznimi, kažejo močan jetrni tropizem, virusni genetski material pa se ne vključuje v genom gostiteljske celice (13, 14).

Druge nove oblike zdravljenja hemofilije

Novi pristopi k zdravljenju hemofilije ne uporabljajo več nadomeščanja manjkajočih koagulacijskih faktorjev, ampak se nova zdravila vključujejo v koagulacijsko kaskado na drugih mestih oz. preprečujejo delovanje naravnih zaviralcev koagulacijske kaskade (8, 9). Prvo takšno zdravilo, ki ga že imamo na slovenskem tržišču, je emicizumab. Gre za rekombinantno, humanizirano bispecifično monoklonsko protitelo, ki v poti strjevanja krvi poveže aktivirana

FIX in X ter tako nadomesti funkcijo manjkajočega aktiviranega FVIII, ki je nujno potreben za učinkovito hemostazo. Emicizumab nima strukturne sorodnosti s FVIII in tako nanj ne delujejo zaviralna protitelesa proti FVIII, prav tako tudi ne povzroči njihovega razvoja. Lahko se torej učinkovito daje hemofilikom z zaviralnimi protitelesi kot hemofilikom brez njih. Emicizumab je prvo zdravilo za hemofilijo A, ki ga ni treba dajati v obliki iv. infuzije, ampak se vneša v obliki podkožne injekcije. Zdravilo vnaša v vsakodnevno klinično prakso tudi pomembno novost zaradi vpliva na osnovne teste strjevanja krvi. Povzroči lažno skrajšanje aktiviranega parcialnega tromboloplastinskega časa (aPTČ).

Druga nova zdravila zavirajo zaviralce koagulacijske kaskade. Z zaviranjem negativnih regulatorjev koagulacije se poveča količina trombina in s tem zaustavi ali prepreči krvavitve. Ti pristopi vključujejo majhno interferenčno RNA (angl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA), ki pred translacijo razgradi informacijsko RNA (angl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA), ki kodira antitrombin III. Druga zdravila zavirajo poti tkivnega faktorja z nevtralizirajočimi protitelesi, nekatere usmerja aktivirana beljakovina C. Predklinični podatki kažejo, da bodo ti pristopi uporabni za zdravljenje bolnikov s hemofilijo A ali B (brez ali z zaviralci) in morda tudi bolnikov z drugimi redkimi motnjami krvavitve. Tudi ta zdravila se bodo dajala pod kožo v tedenskih intervalih ali morda celo redkeje.

ZAKLJUČEK

Standardno zdravljenje hemofilije v modernem času obsega profilaktično dajanje koncentrata manjkajočega faktorja strjevanja krvi. To je treba izvajati redno iv., in sicer večkrat tedensko. Koagulacijski faktorji strjevanja krvi s podaljšanim delovanjem lahko podaljšajo interval med posameznimi aplikacijami faktorja ali povečajo raven faktorja strjevanja pred naslednjo aplikacijo.

Nove možnosti zdravljenja temeljijo na novih mehanizmih delovanja in jih lahko dajemo podkožno. Emicizumab, ki je v Sloveniji že dovoljen za uporabo od avgusta 2019, je pri bolnikih s hemofilijo A znatno zmanjšal število krvavitev, ne glede na prisotnost zaviralnih protiteles. Dolgoročni podatki o varnosti zdravila in podatki o sočasni

uporabi koagulacijskih faktorjev ter obvodnih zdravil še vedno niso na voljo. Klinična preizkušanja genskega zdravljenja hemofilije so bila uspešna tako za hemofilijo A kot za hemofilijo B. V nekaterih primerih so bile dosežene normalne ravni faktorja strjevanja.

LITERATURA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19: e1–47.
2. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9: 418–35.
3. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years' ,bonn protocol'. *Vox Sang*. 1996; 70 (1): 30–5.
4. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2054–64.
5. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European haemophilia consortium (EHC) and the European association for haemophilia and allied disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13: 66.
6. Benedik Dolničar M, Faganel Kotnik B, Kitanovski L, et al. Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo. *Zdrav Vestn*. 2017; 86: 422–88.
7. Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Andoljšek D, et al. Staranje bolnikov s hudo obliko hemofilije: zapleti in pridružene bolezni. *Zdrav Vestn*. 2012; 81:153–60.
8. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment options in haemophilia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116: 791–8.
9. Rob Peters, Tim Harris. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev*. 2018; 17: 493–508.
10. Mahlangu J, Young G, Hermans C, et al. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018; 24: 348–58.
11. Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9: 335–46.
12. Mannucci PM. Benefits and limitations of extended plasma half-life factor VIII products in hemophilia A. *Expert Opin Investig Drugs*. V tisku 2020.
13. Flotte TR, Carter BJ. Adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Gene Ther*. 1995; 2: 357–62.
14. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019; 2019 (1): 1–8.



Zdravilo Hemlibra je indicirano za redno profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII) z inhibitorji faktorja VIII in hudo hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII, FVIII < 1 %) brez inhibitorjev faktorja VIII.¹



Zdravilo, ki je statistično značilno zmanjšalo število krvavitve, v primerjavi z zdravljenjem s pripravki FVIII ali obvodnimi zdravili¹⁻⁴



Zdravilo za profilaktično zdravljenje hemofilije A, ki se daje podkožno, odmerjanje pa je možno enkrat na teden, enkrat na 2 tedna ali enkrat na 4 tedne¹



Ugoden varnostni profil, zdravilo HEMLIBRA ne povzroča razvoja inhibitorjev FVIII^{1,5}

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Hemlibra. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311144017/ann_144017_s1.pdf, 2. Oldenburg J, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-818. 3. Mahalingu J, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-822. 4. Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. *ASH 2018:632* [Oral presentation]. 5. Shima M, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase I/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv*. 2017;1:1891-1899.

Skrupozna povzetek glavnih značilnosti zdravila Hemlibra

Ime zdravila: Hemlibra 30 mg/ml in 150 mg/ml raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Hemlibra 30 mg/ml: Ena 1-ml viala vsebuje 30 mg emicizumaba* v koncentraciji 30 mg/ml. Hemlibra 150 mg/ml: Ena 0,4-ml viala vsebuje 60 mg emicizumaba* v koncentraciji 150 mg/ml. Ena 0,7-ml viala vsebuje 105 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml. Ena 1-ml viala vsebuje 150 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.* Emicizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso - spremljenjem imunoglobulin G, pridobljen s uporabo tehnologije rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Hemlibra je indicirano za redno profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII) z inhibitorji faktorja VIII in hudo hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII, FVIII < 1 %) brez inhibitorjev faktorja VIII. Zdravilo Hemlibra se lahko uporablja v vseh starostnih skupinah. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije in/ali drugih motenj strjevanja krvi. **Odmerjanje:** Zdravljenje z obvodnimi zdravili, je treba prekiniti na dan pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Hemlibra. Profilaksa s faktorjem VIII se lahko nadaljuje še prvih 7 dni zdravljenja z zdravilom Hemlibra. Priporočeni odmerki zdravila Hemlibra je 3 mg/kg enkrat na teden prve 4 tedne in nato zdravljenca odmerki bodisi 1,5 mg/kg enkrat na teden, 3 mg/kg enkrat na dva tedna ali 6 mg/kg enkrat na štiri tedne; vsi odmerki se dajejo v obliki subkutane injekcije. **Trajanje zdravljenja:** Zdravilo Hemlibra je namenjeno za dolgotrajno profilaktično zdravljenje. **Prilagoditve odmerjanja med zdravljenjem:** Za odmerjanje zdravila Hemlibra in priporočenih prilagoditev. **Zapleti ali izpušeni odmerki:** Če bolnik izpusti načrtovano subkutano injekcijo zdravila Hemlibra, mu je treba naročiti, naj izpušeni odmerki uporabi čim prej, ne sicer do en dan pred predm. ko ima načrtovan naslednji odmek. **Pediatrični bolniki:** Za pediatrične bolnike in priporočenih prilagoditev odmerjanja. Za bolnike, mlajše od 1 leta, ni podatkov. **Starejši bolniki:** Za bolnike, stare > 65 let, ni priporočenih prilagoditev odmerjanja. Za bolnike, starejši od 77 let, ni podatkov. **Oviroza levic in jetar:** Za bolnike z blago ovirozo levic ali jetar ni priporočenih prilagoditev odmerjanja. **Vrednotenje in primerne operacije:** Varnosti in učinkovitosti emicizumaba niso formalno ocenili v okoljskih krvniških posegih. Bolniki so imeli v kliničnih preskušanjih operativne posege, ne da bi prekinili profilakso z emicizumabom. Če je v perioperativnem obdobju potrebna uporaba obvodnih zdravil, glejte smernice za uporabo obvodnih zdravil v oddelku Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). **Indukcija imunske tolerance:** Varnost in učinkovitost emicizumaba nista ugotovljeni pri bolnikih, pri katerih poteka indukcija imunske tolerance. **Podatkov ni na voljo.** **Način uporabe:** Zdravilo Hemlibra je namenjeno le za subkutano uporabo in ga je treba injicirati z upoštevanjem ustreznega aseptičnega postopka. Injiciranje mora biti omejeno na priporočena mesta za injiciranje: trebuh, zunanji del nadlakti in stegna. **Druga zdravila s strani bolnika in/ali skrbnika:** Zdravilo Hemlibra je namenjeno za uporabo pod nadzorom zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju za subkutano injiciranje se lahko zdravilo Hemlibra injicira bolnik sam ali mu ga injicira skrbnik. Če zdravnik presodi, da je to ustrežno. Zdravnik in skrbnik morata skupaj ugotoviti, ali je primerno, da si otrok sam injicira zdravilo Hemlibra. Samoinjiciranje zdravila ni priporočljivo pri otrocih do 7 leta starosti. **Kontraindikacije:** Preobutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sleditvi:** Za izboljšanje sleditvi bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila. **Imunološka mikroanoplasija, povezana z zdravilom Hemlibra in koncentratom aktiviranega protrombinskega kompleksa (aPCC):** Bolnike, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra, je treba v primeru uporabe aPCC nadzorovati glede tromboembolij. V primeru pojave kliničnih simptomov silikonskih preskov in/ali laboratorijskih izvidov, skladnih s koncentratom aktiviranega protrombinskega kompleksa. Bolnike, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra, je treba v primeru uporabe aPCC nadzorovati glede tromboembolij. V primeru pojave kliničnih simptomov silikonskih preskov in/ali laboratorijskih izvidov, skladnih s trombotičnimi dogodki, mora zdravnik nemudoma prenehati uporabljati aPCC, prekiniti zdravljenje z zdravilom Hemlibra in stanje obravnavati, kot je klinično ustrežno. Zdravniki in bolniki/skrbniki morajo za vsak primer posebej pretehtati koristi in tveganja nadaljnje profilakse z zdravilom Hemlibra po popolnem ogledu trombotičnega dogodka. Če je pri bolniku, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, indicirano obvodno zdravljenje, glejte smernice za uporabo obvodnih zdravil pri bolnikih, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra. **Vpliv emicizumaba na koagulacijske teste:** Emicizumab obnovi aktivnost tenaznega kofaktorja manjkačnega aktiviranega faktorja VIII (FVIIIa). Laboratorijski testi koagulacije, ki temeljijo na intrinzičnem času strjevanja, vključno z aktiviranim časom strjevanja krvi in aktiviranim parcialnim trombotičnim časom, merijo celotni čas strjevanja, vključno s časom, potrebnim za aktivacijo FVIII v FVIIIa s trombinom. Takšni testi, ki temeljijo na intrinzični poti, kažejo pretirano kaskado strjevanja med uporabo emicizumaba, če ni zahteva aktivacije s trombinom. Pretirano kratki časi intrinzičnega časa strjevanja niso zmožni vse teste posameznih faktorjev na podlagi aPCC, na primer enostopenjski test aktivnosti FVIII. Emicizumab pa ne vpliva na teste posameznih faktorjev, ki uporabljajo kromogeno ali imunske metode, in ti se lahko uporabljajo za nadzor koagulacijskih zdravil med zdravljenjem, s specifičnim upoštevanjem značilnosti kromogenih testov aktivnosti FVIII. Kromogeni testi aktivnosti faktorja VIII so lahko zabljeni s človeškimi ali govejimi koagulacijskimi beljakovinami. Testi s človeškimi koagulacijskimi faktorji so odzivni na emicizumab, a lahko presojajo njegov klinični hemostatski potencial. Nasprotno testi z govejimi koagulacijskimi faktorji niso občutljivi na emicizumab in jih je mogoče uporabljati za nadzor aktivnosti endogenega ali infundiranega faktorja VIII ali za merjenje inhibitorjev FVIII. Emicizumab ostane aktiven v prisotnosti inhibitorja faktorja VIII in tako povzroča lahko negativen rezultat v testih strjevanja na podlagi metode Bethesda za funkcionalno zavjeto FVIII. Namesto tega je mogoče uporabiti kromogeno metodo Bethesda z uporabo kromogenega testa faktorja VIII na podlagi goveje beljakovine, ki ni občutljiva za emicizumab. Zaradi dolgega razpolovnega časa lahko ti učinki na prethodno koagulacijo trajajo do 6 mesecev po zadnjem odmerku. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge ključne interakcije:** Z emicizumabom ni bilo izvedenih ustreznih ali dobro kontroliranih študij medsebojnega delovanja zdravil. Klinične izkušnje kažejo, da obstaja medsebojno delovanje med emicizumabom in aPCC. Na podlagi predkliničnih poskusov obstaja možnost hiperkoagulabilnosti z rVilII ali FVIII in emicizumabom. Emicizumab poveča koagulacijski potencial, zato so lahko odmerki rVilII ali FVIII, potrebni za doseganje hemostaze, manjši kot brez profilakse z zdravilom Hemlibra. V primeru trombotičnega zapleta mora zdravnik razmisлити o prenehanju uporabe rVilII ali FVIII in prekiniti profilakso z zdravilom Hemlibra, kot je klinično indicirano. Nadaljnje zdravljenje je treba prilagoditi kliničnemu poteku pri posameznem bolniku. Izkušnje s sočasno uporabo antitrombotičnikov z aPCC ali rVilII pri bolnikih, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra, je malo. Pri bolnikih, ki prejamejo emicizumab, je treba upoštevati možnost trombotičnih dogodkov, če se sistemski antitrombotičniki uporabljajo v kombinaciji z aPCC ali rVilII. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: glavobol, artralgijska in nekicija na mestu injiciranja. **Pogosti:** driska, migralja in zvišana telesna temperatura. **Pomembna o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Umožna namreč stalno spremljanje čezmerna med krstiti in tveganji. **Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:** Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenske ulice 22, SI-1000 Ljubljana, tel.: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@zjz.si, spletna stran: www.zjz.si. Za zagotavljanje sleditvi zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila.

Režim izdaje zdravila: H/Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 2.0/19. **Informacije pripravljena:** februar 2020. Samo za strokovno javnost

Dejan Bratuš¹

Nove smernice za zdravljenje bolnikov s simptomi spodnjih sečil

New Guidelines on Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: simptomi spodnjih sečil, diagnostika, zdravljenje

V Sloveniji imamo že vrsto let na voljo smernice za obravnavo moških s simptomi spodnjih sečil, ki jih urologi pripravljamo na podlagi evropskih smernic. V tem prispevku predstavljamo novosti v posodobljenih Smernicah za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil zaradi benigne prostatične obstrukcije, ki jih je izdalo Združenje urologov Slovenije v letu 2019, v primerjavi s smernicami iz leta 2014. Na kratko obravnavamo tudi poglavja o zdravljenju bolnikov s simptomi spodnjih sečil.

ABSTRACT

KEY WORDS: lower urinary tract symptoms, diagnostics, treatment

For many years, Slovenian urologists have been preparing guidelines for the management of men with lower urinary tract symptoms in accordance with European guidelines. The following article presents the novelties in the updated Guidelines for the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Obstruction issued by the Slovenian Urological Association in 2019, compared with the guidelines issued in 2014. The chapters on treatment of male patients with lower urinary tract symptoms are also briefly discussed.

¹ Prim. dr. Dejan Bratuš, dr. med., Otroška kirurgija, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; dejan.bratus@ukc-mb.si

UVOD

Simptomi spodnjih sečil so pogoste težave, zaradi katerih bolniki poiščejo pomoč pri zdravniku. Če smo pred leti pri moških te težave v glavnem povezovali s patologijo prostate, je danes povsem jasno, da so vzroki za simptome spodnjih sečil raznoliki, izražajo pa se s simptomi, povezanimi z uriniranjem. Zadnjih nekaj let te simptome delimo na tri skupine, in sicer na simptome motenega shranjevanja seča, simptome motenega odvajanja seča in na simptome po odvajanju seča (postmikcijski simptomi) (1). Izraženi simptomi spodnjih sečil so običajno za bolnika zelo nadležni in zmanjšujejo njegovo kakovost življenja (2). Za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje teh težav imamo v Sloveniji že vrsto let na voljo slovenske smernice, ki sledijo evropskim smernicam in jih pripravlja Združenje urologov Slovenije. Evropske smernice so se v zadnjih desetletjih v skladu z novimi spoznanji stalno spreminjale in tako so bile tudi slovenske smernice že nekajkrat posodobljene. Najnovejše smernice je Združenje urologov Slovenije izdalo konec leta 2019 in jih predstavljamo v tem prispevku, poleg tega pa na kratko prikazujemo tudi zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil.

NOVOSTI V SMERNICAH ZA OBRAVNAVO MOŠKIH S SIMPTOMI SPODNJIH SEČIL

Nov je že sam naslov smernic, ki je sedaj oblikovan tako, da obravnavamo moške, ki imajo simptome spodnjih sečil v povezavi z benigno prostatično obstrukcijo, medtem ko smo v prejšnjih smernicah omenjali benigno povečanje prostate. Nasploš so se izrazi v zvezi s težavami z uriniranjem v zadnjem desetletju korenito spremenili. Do leta 2011 smo govorili o benigni hiperplaziji prostate, od leta 2012 dalje pa govorimo o nenevrogenih simptomih spodnjih sečil pri moških, vključno z benigno prostatično obstrukcijo (3, 4). Do sedaj smo v slovenskih smernicah sicer navajali benigno

povečanje prostate, kar pa je bilo povezano z besedilom smernic, v katerih smo izmenično uporabljali izraza povečanje prostate in prostatična obstrukcija. Sedaj smo se odločili natančneje slediti evropskim smernicam in že v naslovu uporabili izraz benigna prostatična obstrukcija.

Da bi bile smernice čim bolj uporabne za širši krog zdravnikov, ki ob vsakdanjem delu nimajo veliko časa za prebiranje obširnih gradiv, smo nekatera poglavja, ki se nam niso zdela pomembna za obravnavo bolnikov, izpustili. Tako v novih smernicah ni več poglavja o anatomiji, fiziologiji in patofiziologiji prostate.

Ker so Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil izdelane predvsem za zdravnike na primarni ravni, smo sedaj dodali poglavje o spremljanju bolnikov, v različnih poglavjih pa tudi posebna opozorila, vključno z napotki, kdaj bolnika s simptomi spodnjih sečil napotiti k specialistu urologu.

Kar nekaj prostora smo tudi tokrat namenili določanju za prostato specifičnega antigena (angl. *prostate-specific antigen*, PSA), ki je še vedno nekoliko sporno. Določanje PSA je v evropskih smernicah obravnavano v dveh poglavjih. V poglavju o simptomih spodnjih sečil je navedeno, da lahko prva, izhodiščna vrednost PSA, pomaga pri odločitvi o zdravljenju, saj je povezana z velikostjo prostate in tveganjem za napredovanje bolezni. V poglavju o raku prostate pa naj bi določitev PSA ponudili zgolj moškim, ki imajo večje tveganje za razvoj raka prostate. V vsakem primeru je treba moške opozoriti o možnih nevarnih posledicah določanja PSA, vsekakor pa se rutinsko določanje PSA moškimi, pri katerih je pričakovana življenjska doba krajša od deset let, odsvetuje (5).

Posodobili smo tudi poglavje, ki naveda možna operativna zdravljenja, saj se je v zadnjih letih v svetu pojavilo nekaj novih, predvsem minimalno invazivnih operativnih metod, izmed katerih pri nas nekaterih še ne izvajamo, jih pa velja omeniti.

ZDRAVLJENJE

Farmakološko zdravljenje

Antagoniste adrenergičnih receptorjev α_1 najpogosteje uporabljamo za lajšanje težav s spodnjimi sečili in jih predpisujemo moškimi z zmernimi ali hudimi simptomi. Delujejo simptomatsko, na velikost prostate in njeno rast pa ne vplivajo. Najpogostejši neželeni učinki so hipotenzija, vrtočlavica in motnje ejakulacije (5, 6).

Inhibitorji 5α -reduktaze zavirajo rast prostate in jo tudi nekoliko zmanjšajo. Učinkovitejši so pri prostatah, večjih od 40 cm³, učinek pa je opazen šele po več mesecih. Dokazano zmanjšajo tveganje za zaporo odvajanja urina in potrebo po kirurškem zdravljenju. Neželeni učinki se večinoma izrazijo z motnjami spolne funkcije in vključujejo zmanjšan libido, erektilno disfunkcijo in motnje ejakulacije. Redkeje se pojavi povečanje prsi ali bolečnost prsnih bradavic (5, 6).

Antagonisti muskarinskih receptorjev se uporabljajo pri moških, pri katerih so bolj izraženi simptomi shranjevanja urina. Ta zdravila zmanjšajo število neinhibiranih kontrakcij mišice detruzorja (lat. *m. detrusor vesicae*). Njihovi neželeni učinki so večinoma suha usta in oči, zaprtje in možne težave z odvajanjem seča, predvsem zaradi slednjega jih previdneje predpisujemo pri moških, pri katerih so prisotne tudi motnje praznjenja sečnega mehurja (5, 6).

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_3 so indicirani v istih primerih kot antagonisti muskarinskih receptorjev, s tem da nimajo vpliva na kontrakcije detruzorja med samim uriniranjem, temveč povečujejo relaksacijo detruzorja v fazi polnjenja sečnega mehurja. Zaradi tega je manj neželenih učinkov v zvezi z odvajanjem seča, tudi drugih neželenih učinkov praktično ni ali pa so blagi in nemoteči (5, 6).

Inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5 so zdravila, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje težav z erekcijo, vendar pa ob rednem jemanju v dnevni dozi dokazano izboljšajo simptome spodnjih sečil zaradi benignega

povečanja prostate. Možni neželeni učinki so glavobol, zardevanje, bolečine v hrbtu, vrtočlavica, dispepsija, mišična oslabelost in hipotenzija. Ne smemo jih predpisovati bolnikom, ki jemljejo nitrate v kateri koli obliki, delujejo pa preko povečanja koncentracije cGMP in posledično zmanjšajo tonus gladkih mišic v detruzorju, prostati in sečnici (5, 6).

Kombinirano zdravljenje

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in inhibitor 5α -reduktaze sta indicirana za dolgotrajno zdravljenje bolnikov z večjim tveganjem za napredovanje bolezni, z zmernimi ali hudimi simptomi spodnjih sečil in prostato, ki meri več kot 40 cm³. Učinkovitost tega zdravljenja je boljša od katerekoli monoterapije, se pa zveča tudi možnost neželenih učinkov (5, 6).

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in antagonist muskarinskih receptorjev predpišemo bolnikom, pri katerih simptomi spodnjih sečil vztrajajo po monoterapiji z antagonistom adrenergičnih receptorjev α_1 in so prisotni predvsem še simptomi shranjevanja urina. Previdni moramo biti pri bolnikih, pri katerih je prisotna tudi benigna prostatična obstrukcija. Možno je uporabiti tudi kombinacijo antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 in agonista adrenergičnih receptorjev β_3 , a v literaturi še nimamo dovolj podatkov o tej kombinaciji, ki bi nas prepričali o njeni učinkovitosti in varnosti (5, 6).

Zeliščni pripravki

Na voljo so številni zeliščni pripravki za lajšanje simptomov spodnjih sečil, ki so najpogosteje narejeni iz izvlečkov bučnih semen, južnoafriške zvezdaste trave, lubja afriške slive, peloda rži, jagod ameriške pritlikave palme ali korenin velike koprive. Mehanizmi delovanja učinkovin teh izvlečkov so neraziskani, prav tako so podatki o učinkovitosti pomanjkljivi in raznoliki, zato v smernicah ne moremo podati posebnih priporočil za njihovo uporabo. Neželeni

učinki so blagi in redki in jih večina moških praktično nima (5, 6).

Analogi vazopresina – dezmozopresin

Če z opravljenimi preiskavami ugotovimo, da je vzrok za simptome spodnjih sečil, predvsem za nočno uriniranje, nočna poliurija, lahko predpišemo bolniku analoge vazopresina. Z uporabo se zmanjša izločanje urina iz ledvic v nočnem času in s tem potreba po uriniranju. Lahko se pojavijo neželeni učinki, kot so glavobol, slabost, driska, bolečina v trebuhu, omotičnost, suha usta in hiponatriemija (5, 6).

Operativno zdravljenje

Transuretralna prostatektomija (angl. *transurethral resection of the prostate*, TURP) je še vedno zlati standard operativnega zdravljenja simptomov spodnjih sečil, povezanih z benignim povečanjem prostate. Gre za endoskopski poseg, pri katerem s pomočjo visokofrekvenčnega električnega toka s kovinsko zanko resektoskopa skozi sečnico izrežemo osrednji del prostate, s pomočjo elektrokoagulacije pa zaustavimo morebitno krvavitev. Možna zapleta posega sta večja krvavitev in t. i. TUR-sindrom, ki se pojavi ob povečani resorpciji izpiralne tekočine v sistem srca in ožilja in pripelje do hipervolemije in hiponatriemije. Uspešnost tega posega je dobra, najpogostejši neželeni učinek je retrogradna ejakulacija, medtem ko je urinska inkontinenca redka. Možen je tudi nastanek težav z erekcijo, kar pa ni neposredno povezano s samim posegom. Izmed poznih zapletov je možna zožitev sečnice in brazgotinjenje na vratu sečnega mehurja. Obstaja manj obsežna različica tega posega, ki jo imenujemo transuretralna incizija prostate (TUIP) (5, 6).

Odprta prostatektomija se danes uporablja le še pri izrazito povečani prostati (> 80–100 cm³), če so prisotni večji kamni v sečnem mehurju in kadar je istočasno treba oskrbeti tudi divertikle sečnega mehur-

ja. Je najinvazivnejše operativno zdravljenje simptomov spodnjih sečil v povezavi s povečano prostato, posledično ima tudi največjo obolenost, dolgoročno pa daje najboljše rezultate (5, 6).

Laserska prostatektomija je možna v dveh oblikah, in sicer kot laserska enukleacija ali laserska evaporizacija prostate. Možna je uporaba različnih vrst laserjev. Prednost laserske enukleacije in evaporizacije je predvsem manjša možnost krvavitve, zato lahko tak poseg opravljamo tudi pri bolnikih na antikoagulantni terapiji ali pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete s področja srca in žilja, pomanjkljivost pa sta visoka cena in relativno zapleten potek operativnega posega, ki zahteva dolgotrajno učenje (5, 6).

Prostatične stente, ki so lahko stalni ali začasni, biostabilni ali biorazgradljivi, uporabljamo ob retenci urina kot alternativo trajni urinski kateterizaciji pri bolnikih, ki ne bi prenesli bolj invazivnih postopkov. Dolgoročna uspešnost prostatičnih stentov je nizka, visok je tudi delež zapletov, predvsem zaradi možnosti migracije (5, 6).

Prostatična sidra uporabimo za transuretralno fiksacijo stranskih lobusov prostate s posebnimi sidri (angl. *prostatic urethral lift*) (5, 6).

Intraprostatične injekcije so novejši poskus minimalno invazivnih operativnih postopkov za zdravljenje simptomov spodnjih sečil zaradi benignega povečanja prostate z intraprostatičnimi injekcijami raznih snovi, predvsem intraprostatične injekcije botulinusnega toksina (5, 6).

ZAKLJUČEK

Upam, da bodo najnovejše slovenske Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil zaradi benigne prostatične obstrukcije še naprej v pomoč pri vsakdanjem delu slovenskih zdravnikov in da bodo tudi slovenski bolniki, ki imajo težave, povezane z uriniranjem, še naprej obravnavani v skladu z najnovejšimi medicinskimi spoznanji.

LITERATURA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21 (2): 167–78.
2. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol.* 2014; 65 (6): 1211–7.
3. Oelke M, Alivizatos G, Emberton M, et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In: *EAU Guidelines. Proceedings of the 26th Annual EAU Annual Congress; 2011 Mar 18–22; Vienna, Austria.*
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guidelines on male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO). In: *EAU Guidelines. Proceedings of the 27th Annual EAU Congress; 2012 Feb 24–28; Paris, France.*
5. Gravas S, Cornum JN, Gacci M, et al. Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). In: *EAU Guidelines. Proceedings of the 34th Annual EAU Congress; 2019 Mar 15–19; Barcelona, Spain.*
6. Bratuš D, Hawlina S, Poteko S, et al. Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil (SSS) zaradi benigne prostatične obstrukcije (BPO). *Ljubljana: Združenje urologov Slovenije; 2019.*

Mojca Matičič¹

Eliminacija hepatitisa C: kje smo in kam gremo?

Elimination of Hepatitis C: Where Are We Standing and Where Are We Going?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hepatitis C, eliminacija, testiranje, zdravljenje, Svetovna zdravstvena organizacija

V svetu je 71 milijonov ljudi kronično okuženih z virusom hepatitisa C (HCV). Nova, na virus neposredno delujoča zdravila, učinkovita pri več kot 95 % zdravljenih, so povsem spremenila pogled na obvladovanje hepatitisa C. Leta 2016 je Svetovna zdravstvena organizacija sprejela prvo globalno strategijo obvladovanja virusnega hepatitisa s ciljem, da do leta 2030 eliminiira hepatitis C kot javnozdravstveni problem, s tem da zmanjša incidenco okužbe s HCV za 90 % in umrljivost za 65 %. Ker cepiva proti hepatitisu C ni na voljo, preventivno deluje univerzalna dostopnost do zdravljenja hepatitisa C, kar je velikega pomena predvsem pri preprečevanju okužbe s HCV v skupinah z velikim tveganjem za okužbo. Evropske države se približujejo eliminacijskemu letu 2030 z različno hitrostjo, saj se med seboj močno razlikujejo po ekonomski podpori, politični volji in spodbudi ter infrastrukturi za obvladovanje okužbe s HCV. V prispevku predstavljamo kritičen pregled dogajanja na poti k eliminaciji HCV v Evropi tako glede pomanjkanja ustreznih pristopov v nekaterih državah kot tudi učinkovitih pristopov v drugih državah, ki bi jih bilo primerno posnemati. Ob odsotnosti cepiva proti hepatitisu C je proces makroeliminacije težko izvedljiv, saj zahteva množično presejalno testiranje na okužbo s HCV. Veliko učinkovitejša in že dokazano uspešna je mikroeliminacija, ki se lahko izvaja v posameznih skupinah z večjim tveganjem za okužbo. Različni pokazatelji pa danes že kažejo, da je eliminacija hepatitisa C v svetu izvedljiva, vendar ne povsod do leta 2030. Slovenija je na dobri poti, da doseže eliminacijo HCV še pred letom 2030.

ABSTRACT

KEY WORDS: hepatitis C, elimination, testing, treatment, World Health Organization

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection affects 71 million people worldwide. The availability of highly effective treatment has revolutionized the treatment expectations with cure rates of over 95%. In 2016, the World Health Organization launched a global strategy to achieve HCV elimination as a public health threat by the year 2030 by decreasing HCV incidence by 90% and its mortality rate by 65%. In the absence of a vaccine against hepatitis C, universal access to HCV treatment has proved to serve as an option

¹ Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; prof.maticic@gmail.com

to reduce HCV transmission, especially in high-risk populations. In Europe, HCV elimination is proceeding at different speeds. While some countries are on target with the WHO's objectives, others lack economic support, political will and advocacy as well as sufficient infrastructures. This article aims to provide a critical overview of the current HCV elimination programs in Europe, highlighting the elements which should be implemented to achieve elimination and those which are already in place to be followed. With the lack of vaccine against hepatitis C, macro-elimination strategies based on mass screening are difficult to implement. Therefore, micro-elimination should be aimed for since it has already proved to be effective in key populations of some European countries. The elimination of hepatitis C worldwide appears plausible, but in several countries it will probably not be achieved within the timeframe suggested by the World Health Organization. Slovenia is on its way to achieve HCV elimination, possibly before the year 2030.

UVOD

Po zadnjih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je v svetu 71 milijonov ljudi, okuženih z virusom hepatitisa C (HCV), med njimi 2,3 milijona hkrati tudi s HIV (1). Vsako leto se v svetu s HCV na novo okuži 1,75 milijonov ljudi, 350.000 pa jih podleže posledicam te okužbe. Leta 2013 je število smrtnih primerov zaradi virusnih hepatitisov prvič preseгло število smrtnih primerov zaradi okužbe s HIV, malarije in tuberkuloze, in še vedno narašča (2). S takšno hitrostjo umrljivosti lahko do leta 2030 pričakujemo 20 milijonov novih smrti zaradi hepatitisa C. Podatki zadnjih let kažejo tudi, da število na novo okuženih vsako leto preseže skupno število umrlih zaradi hepatitisa C in tistih, ki so se uspešno pozdravili z zdravili, torej epidemija hepatitisa C v svetu narašča (3). Gonilna sila epidemije s HCV v Evropi so skupine z velikim tveganjem za okužbo, med katerimi prednjačijo iv. uporabniki drog (IUD), sledijo jim moški, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM), v primerjavi s splošno populacijo pa je prevalenca okužbe s HCV nesorazmerno visoka tudi med zaporniki in migranti. Kar 60 % vseh okuženih s HCV v preteklosti in 80 % okuženih v zadnjih letih nava-ja IUD kot možni način okužbe (4).

OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA C

Okužba s HCV v svetu povzroča 20 % primerov akutnega hepatitisa in 70 % primerov kroničnega hepatitisa ter je poleg virusa hepatitisa B (HBV) glavni vzrok za jetrno cirozo in raka na jetrih ter najpogostejši razlog za presaditev jeter odraslih (5). Kar 70–85 % okuženih ostane kronično okuženih, med njimi 75 % tistih, ki so se okužili brezsimptomno. Četrtnina do tretjina kronično okuženih nima nikoli izraženih simptomov in znakov kronične okužbe, pri ostalih pa se razvije kronični hepatitis različne nekroinflamatorne aktivnosti in stopnje fibroze, ki ga največkrat odkrijemo naključno (6). Od 100 kronično okuženih s HCV, ki niso zdravljeni, jih bo 20–40 let po okužbi pet zagotovo umrlo zaradi raka na jetrih ali ciroze z odpovedjo delovanja jeter, še enkrat več kot toliko pa jih bo umrlo zaradi zunajjetrnih manifestacij okužbe, ki so dokazano povezane s HCV in so pogojene bodisi imunopatogenetsko ali presnovno (6–8).

CEPIVO PROTI HEPATITISU C

Žal cepiva proti hepatitisu C ni na voljo, ker je virus izredno antigenesko spremenljiv zaradi precej labilne virusne polimeraze RNA, neprestana izpostavljenost visokemu bre-

menu virusnega antigena pa izčrpava T-celični imunski odziv, zato je razvoj cepiva v takem primeru izjemno zahteven. V preteklosti so že razvili številna cepiva proti hepatitisu C, vendar nobeno ni preseglo druge faze kliničnih preizkušanj. Eno zadnjih, AdCh3NSmut1/MVA-NSmut, ki je temeljilo na virusnem vektorju modificirane vakcine Ankara, so preizkušali v dvostopenjski, dvojno slepi, randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi v skupini IUD v ZDA (9). Cepivo je bilo varno in imunogeno, vendar pa so rezultati prinesli veliko razočaranje, saj se je kronični hepatitis pojavil v enakem deležu pri cepljeni in kontrolni skupini.

SODOBNO ZDRAVLJENJE HEPATITISA C

Z novimi možnostmi zdravljenja, ki so na voljo od leta 2014, je hepatitis C postal povsem ozdravljiva bolezen, saj imamo v vsej zgodovini medicine tokrat prvič možnost, da z uporabo na virus neposredno delujočih učinkovin povsem pozdravimo kronično virusno okužbo in virus dosmrtno odstranimo iz telesa. Sodobno zdravljenje z zaviralci virusnih encimov polimeraze, proteaze in NS5A, ki jih uporabljamo v različnih kombinacijah, je učinkovito v več kot 95 %, in to pri vseh bolnikih, tudi tistih s predhodno najtežje obvladljivo boleznijo oz. odpovedjo delovanja jeter, kot tudi pri tistih z zunajjetrnimi zapleti okužbe (10–15). Za zdaj so ta zdravila na voljo osebam, starejšim od 12 let, pričakujemo pa rezultate raziskav, ki bodo omogočili tudi zdravljenje otrok (5). Nova zdravila pa niso le izjemno učinkovita, temveč so tudi varna in bolniku prijazna, potencialni problem lahko predstavlja le neugodno součinkovanje s temeljnimi zdravili, ki pa je obvladljivo. Stanje je celo tako odlično, da je leta 2019 farmacevtska industrija prenehala z razvijanjem novih učinkovin proti hepatitisu C, saj ocenjuje, da je vrh razvoja tovrstnih zdravil osvojen.

ELIMINACIJA HEPATITISA C

Spodbujena s tako učinkovitim zdravljenjem in izjemno zaskrbljujočim epidemičnim stanjem okužbe s HCV v svetu je SZO leta 2016 sprejela prvo globalno strategijo obvladovanja virusnega hepatitisa s ciljem, da do leta 2030 eliminiira hepatitis C kot javnozdravstveni problem (3).

Vendar v zgodovini medicine poznamo le en sam primer eradikacije nalezljive bolezni – črne kože, saj so o zadnjem primeru te bolezni poročali leta 1977 iz Somalije (16). Ta nenadkriljiv fenomen je omogočila zelo široko zastavljena svetovna kampanja učinkovitega cepljenja proti črnim kozam. Cepivo, ki bi preprečilo prenos HCV in morebitno ponovno okužbo s HCV v skupinah z velikim tveganjem, žal ni na voljo. Kljub temu pa SZO ocenjuje, da bi zgolj z vrsto med seboj povezanih ukrepov, ki vključujejo okrepljene preventivne dejavnosti, množično testiranje na okužbo s HCV, takojšnje napotitev okuženih oseb v zdravniško obravnavo, takojšnje zdravljenje s sodobnimi zdravili in dosmrtni zdravniški nadzor v primeru napredovale bolezni, do leta 2030 v svetu uspeli zmanjšati incidenco okužbe s HCV za 90 % in umrljivost zaradi posledic okužbe s HCV za 65 % (1, 3). Strokovnjaki ocenjujejo, da je eliminacija hepatitisa C z današnjim znanjem in možnostmi uresničljiva, saj virus nima živalskega rezervoarja, se ne pomnožuje zunaj človeka, lahko ga je dokazati z enostavnimi in natančnimi diagnostičnimi metodami, na voljo pa imamo tudi vrsto intervencij za preprečevanje širjenja okužbe kot tudi učinkovita zdravila za dokončno ozdravitev akutne in kronične okužbe pri posamezniku, hkrati pa zdravljenje deluje tudi preventivno pri preprečevanju nadaljnega prenosa okužbe (17). V obsežnih raziskavah so podkrepili tudi značilno pozitiven učinek z zdravili dosežene eradikacije HCV pri posameznem bolniku na vsesplošno umrljivost in razvoj jetrnoceličnega karcinoma (18).

Zaenkrat smo od cilja SZO še precej oddaljeni. Problem predstavlja, da je med ocenjenimi 71 milijoni okuženih na svetu okužba odkrita le pri 20 %, le pičlih 9 % pa je do sedaj že bilo pozdravljenih (1). Najpomembnejši vzrok tako velikega deleža neodkritih in nezdravljenih je dolgotrajni potek okužbe, ki je desetletja običajno povsem brez bolezenskih simptomov in znakov ter se je okuženi sploh ne zaveda, zato nemalokrat zdravniško pomoč poišče šele tedaj, ko je bolezen že v zelo napredovali, morda celo življenje ogrožajoči obliki. Zgodnje odkrivanje okuženih s HCV in čimprejšnje zdravljenje, ki vodi do ozdravitve, sta ključ do uspešnega obvladovanja tovrstne okužbe. V praksi pa morajo biti vse te dejavnosti čim bolj enostavne, splošno razširjene in ljudem prijazne.

STRATEGIJE ZA DOSEGANJE ELIMINACIJE HEPATITISA C

Učinkovito in množično obveščanje in ozaveščanje o okužbi s HCV ter poenostavitev dostopa do njenega odkrivanja, diagnostike bolezni in zdravljenja so temelj za eliminacijo hepatitisa C, še posebej v državah z nizkim standardom in v občutljivih skupinah (3). Najnovejša dognanja medicine omogočajo uporabo hitrih in visoko občutljivih ter specifičnih presejalnih testov s t. i. refleksnim potrditvenim testom za dokaz prisotnosti HCV RNA, ki omogočajo dokaz okužbe z enim odvzemom krvi v manj kot eni uri (19). Biopsija jeter ni več potrebna, saj stanje jetrne fibroze pred zdravljenjem lahko ocenimo z neinvazivnimi testi, kot je prehodna elastografija, ali zgolj s takimi, ki stratificirajo bolezen na temelju koncentracije trombocitov. Z uporabo pangenotipskih zdravil genotipizacija HCV ni več potrebna, klinični nadzor med zdravljenjem lahko močno zmanjšamo, saj je zdravljenje varno in bolniku prijazno, problem lahko predstavlja le slaba predanost zdravljenju (adherenca) (5). Ker je zdravljenje izredno učinkovito, nekateri v izjemnih oko-

liščinah tudi opuščajo potrditveni test ozdravitve. Seveda pa vse te poenostavitve obravnave okuženih s HCV veljajo le za bolnike z nezapleteno obliko bolezni. Vsi tisti z napredovalo obliko ali zunajjetrnimi manifestacijami potrebujejo tudi po ozdravitvi reden zdravniški nadzor pri specialistu za virusni hepatitis (infektolog, hepatolog).

Ker je makroeliminacija HCV kratkoročno težko dosegljiv cilj, saj zahteva množično presejalno testiranje na HCV, veliko učinkovitejšo in hitreje izvedljivo strategijo predstavlja mikroeliminacija HCV (20). Ker v skupinah z večjim tveganjem za okužbo (IUD, MSM, zaporniki, hemofiliki, hemodializirani bolniki, osebe s presajenimi organi itd.) pričakujemo velik delež okuženih s HCV, čimprejšnje testiranje vseh oseb iz posamezne skupine in takojšnje zdravljenje okuženih omogoča najhitrejši pristop k popolni eliminaciji hepatitisa C v določeni skupini (21–23).

EVROPA NA POTI K ELIMINACIJI HEPATITISA C

Evropske države se približujejo eliminacijskemu letu 2030 z različno hitrostjo, saj se med seboj močno razlikujejo po ekonomski podpori, politični volji in spodbudi ter infrastrukturi za obvladovanje okužbe s HCV (24). Mnoge se srečujejo s številnimi preprekami, med njimi z nepoznavanjem epidemioloških razsežnosti okužbe s HCV v posameznih skupinah z velikim tveganjem za okužbo, omejeno dostopnostjo do novih zdravil zaradi še vedno visoke cene in omejujočih ukrepov, stigma in diskriminacijo občutljivih skupin okuženih, kot so IUD, MSM, zaporniki in migranti (25–27). Težave pa imajo tudi v samem zdravstvenem sistemu, ki mora zagotoviti celostno obravnavo, od možnosti testiranja na HCV in odkrivanja okuženega, njegove napotitve v obravnavo in zdravljenje, dosmrtnega zdravstvenega nadzora pozdravljenih z napredovalo jetrno boleznijo, do preventivnih ukrepov za preprečevanje nadaljnega šir-

jenja okužbe in zmanjševanja škode, kot so nadomestno zdravljenje odvisnosti, program menjave uporabljenih igel in »varne sobe« za vbrizgavanje nedovoljenih drog (28). Vsi navedeni ukrepi morajo biti vpeti in utemeljeni v nacionalni strategiji in akcijskem načrtu eliminacije hepatitisa C, ki pa ga mnogo evropskih držav še ni niti postavilo, v drugih pa še ni zaživel v resničnem življenju (29, 30).

Maloštevilne države se že približujejo končnemu cilju eliminacije hepatitisa C. Ena takih je Islandija, kjer je zgolj dve leti po uvedbi intenzivne kampanje ozaveščanja, vsesplošnega testiranja na HCV tako v splošni populaciji kot v skupinah IUD in zapornikov, v letih 2015–2017 prišlo do znižanja incidence okužbe s HCV za 55 % in znižanja njene prevalence med IUD za kar 73 % (31). Na žalost pa taki rezultati v državah z visoko prevalenco okužbe in odsotnostjo skupin z velikim tveganjem za okužbo niso tako enostavno dosegljivi. Izjema je Egipt z visoko prevalenco okužbe s HCV (36 %), kjer se je s pomočjo agresivne politike »aktivno testiranje in takojšnje zdravljenje hepatitisa C v vsako vas« že pozdravila polovica okuženih, to je kar pet milijonov ljudi (32).

SLOVENIJA NA POTI K ELIMINACIJI HEPATITISA C

V Sloveniji smo se obvladovanja in s tem tudi eliminacije hepatitisa C lotili izredno resno in organizirano. Najpomembnejša kakovost našega pristopa je, da je slovenska strategija za skoraj 20 let prehitela strategijo SZO, saj smo nacionalno strategijo in smernice obvladovanja hepatitisa C postavili že leta 1997 in jih umestili v rutinsko delovanje javnozdravstvenega sistema (33). Posebna interdisciplinarna skupina strokovnjakov je tedaj izdelala nacionalno strategijo nadzora, odkrivanja in zdravljenja hepatitisa C, že več kot 20 let pa neprestano bdi nad dejanskim stanjem, ga ocenjuje ter uvaja novosti. Uspehi takega pristopa so presegli vsa naša pričakovanja, krona pa

je bilo priznanje na evropski ravni, saj je ugledna evropska ocenjevalna organizacija Health Consumer Power House med vsemi evropskimi državami Slovenijo uvrstila na drugo mesto po obvladovanju virusnega hepatitisa (34).

Ocenjujemo, da je v Sloveniji pojavnost okužbe s HCV v splošni populaciji 0,2–0,3 %, vendar pa je precej večja pri osebah z zvečanim tveganjem za okužbo (35, 36). Največja je med IUD (21–30 %), kjer dosega celo 39 % med tistimi, ki niso vključeni v programe za odvisnike, narašča pa med MSM (37–39).

Bolnike s hepatitisom C večinoma obravnavajo specialisti infektologi v petih bolnišnicah (Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana in UKC Maribor ter Splošne bolnišnice Celje, Murska Sobota in Novo mesto), osrednja ustanova je Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. Gastroenterologi hepatologi obravnavajo predvsem bolnike z zelo napredovalo boleznijo in njenimi končnimi posledicami (odpoved delovanja jeter, primarni karcinom jeter). Od leta 1997 imamo vsehskozi na voljo trenutno priporočena zdravila, ki jih lahko predpisujejo le pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) posebej imenovani specialisti, ves ta čas pa tudi bdimo nad njihovo učinkovitostjo in varnostjo. Že predhodna kombinacija zdravil, pegiliran interferon α z ribavirinom, je bila uspešna pri 80 % zdravljenih (40). S prihodom novih, na virus neposredno delujočih zdravil pa smo v prvih treh letih zdravljenja, v letih 2015–2017, z njimi uspešno pozdravili kar 97 % vseh zdravljenih bolnikov (41).

Posebna pozornost je posvečena s HCV okuženim osebam, ki uporabljajo iv. droge. Obravnavamo jih interdisciplinarno. Leta 2008 je bila ustanovljena povezava med mrežo 18 centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog in specialisti infektologi za zdravljenje hepatitisa C v petih slovenskih bolnišnicah (42).

Preprečevanje, odkrivanje, motiviranje in zdravljenje okužbe s HCV v tej skupini z velikim tveganjem za okužbo je že doseglo dobre rezultate. Z raziskavo smo odkrili, da je učinkovitost zdravljenja hepatitisa C v tej skupini povsem primerljiva z učinkovitostjo pri drugih bolnikih, vendar pa je ozdravitev hepatitisa C pri IUD prinesla še dodaten učinek: značilno pomemben delež uporabnikov drog je po uspešnem zdravljenju hepatitisa C močno izboljšal svoje življenjske navade in življenjski slog, kar je bila prva tovrstna potrditev v svetu.

Odlične sadove je v Sloveniji obrodila strategija mikroeliminacije – aktivnega iskanja okuženih v določenih skupinah bolnikov, v katerih pogosteje pričakujemo okužbo. Tako smo aktivno poiskali okužene in okužbo s HCV povsem eliminirali med slovenskimi hemofiliki (43). S tem je Slovenija postala prva država v svetu, ki nima nobenega s HCV okuženega hemofilika. Enako smo HCV eliminirali v skupini bolnikov na hemodializi, bolnikov s presajenimi organi, bolnikov z odpovedjo delovanja jeter in tistih, ki so sookuženi s HIV.

Kje smo?

V Slovenji ocenjujemo, da imamo ob prevalenci 0,2–0,3 %, skupno 4.400–6.500 oseb, okuženih s HCV. Med njimi je bila do danes okužba odkrita že pri 3.600 okuženih (51–82 %), 1.000 manj jih je že bilo v specialistični obravnavi, 2.400 (30–51 %) pa jih je že uspešno pozdravljenih (neobjavljeni podatki), kar predstavlja bistveno boljše rezultate v primerjavi z globalnimi podatki. Vendar pa moramo v bodoče odkriti še precejšnje število okuženih, še več pa jih moramo čim prej pozdraviti. V nasprotnem primeru po predvidevanjih lahko v naslednjih letih pričakujemo pomembno število bolnikov z rakom na jetrih, odpovedjo delovanja jeter, raznimi zapleti na ledvicah, srcu, sklepih in mišičju ter drugih organskih sistemih, ki bi jih danes lahko s pravočasnim zdravljenjem preprečili.

Z možnostjo anonimnega brezplačnega testiranja na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana omogočamo vsem ljudem, ki menijo, da so bili v preteklosti izpostavljeni okužbi ali tveganju zanjo, da se testirajo na okužbo s HCV, brez napotnice in brez kartice zdravstvenega zavarovanja.

Nadaljnja strategija zdravstvenega sistema za obvladovanje hepatitisa C pa gre v smeri aktivnega odkrivanja okuženih in njihovega čimprejšnjega zdravljenja. Zato so naša prizadevanja usmerjena v več smeri. Izbrani osebni zdravniki testirajo na okužbo s HCV ne le glede na prisotne zdravstvene težave ali nenormalne laboratorijske izvide, temveč tudi glede na vprašalnik o dejavnih tveganja za okužbo s HCV. Specialisti določenih vej medicine so presejalno testiranje na HCV vključili v rutinski nabor temeljnih preiskav (nefrologi, revmatologi itd.). V mreži centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od drog se testiranje na HCV pri uporabnikih opravi vsakih 6–12 mesecev ali še pogosteje, ob pozitivnem izvidu pa sledi takojšnja napotitev k infektologu. Testiranje je možno tudi zunaj zdravstvenega sistema. V nevladni organizaciji MSM že ustaljeno poteka testiranje na HCV in v primeru pozitivnega rezultata ustrezna napotitev k infektologu. Prvič smo ponudili testiranje tudi najbolj ogroženi skupini aktivnih uporabnikov drog v programih menjave igel in v zavetiščih ter naleteli na dober odziv, še posebej, ko jim je bila na kraju testiranja ponujena tudi možnost ocene stanja jeter (39).

Kam gremo?

Slovenija je na dobri poti k eliminaciji hepatitisa C, velik delež je že opravila. Še nadalje bomo spodbujali vse zgoraj našete ukrepe. Še posebej se bomo v bodoče posvetili osebam na prestajanju zaporne kazni in tistim aktivnim uporabnikom drog, ki niso redno vključeni v noben javnozdravstveni program, namenjen odvisnikom. V bo-

doče jim bo na voljo mobilna enota, ki bo ponudila brezplačno in anonimno testiranje, kakor tudi preiskavo za oceno stopnje bolezni jeter in napotitev na zdravljenje. Temeljni pogoj za uresničitev eliminacije hepatitisa C pa je, da k potrebnim dejavnostim pristopimo prav vsi in vsak po svojih najboljših močeh prispeva k izkoreninjenju hepatitisa C v Sloveniji.

ZAKLJUČEK

Kljub odsotnosti cepiva proti hepatitisu C je SZO prepričana, da nam bo z uporabo dru-

gih preventivnih ukrepov, predvsem pa s pomočjo usmerjenega testiranja in učinkovitega zdravljenja hepatitisa C uspela eliminacija hepatitisa C kot javnozdravstvenega problema. Čeprav se to ne bo povsod zgodilo do leta 2030, je ob močni politični, ekonomski in infrastrukturni podpori cilj najverjetneje moč doseči prav v vsaki evropski državi. Slovenija je na tej poti že zelo daleč, cilj bo morda dosegla med prvimi, še pred letom 2030.

LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). Global hepatitis report, 2017 [internet]. 2017 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255017/1/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Global health estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. p. 5–7.
3. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [internet]. 2016. [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report. [internet]. 2019 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69: 461–511.
6. Younossi ZM. Hepatitis C infection: A systemic disease. *Clin Liver Dis.* 2017; 21: 449–53.
7. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48: 418–31.
8. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extra hepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016; 3: 3–14.
9. National Institute of Health (NIH). Staged phase I/II hepatitis C prophylactic vaccine NCT01436357. NIH US Natl Libr Med Clin [internet]. 2019 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436357>
10. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 685–97.
11. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017; 152: 142–56.
12. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective followup study. *Hepatology.* 2010; 51: 2069–76.

13. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol.* 2017; 67: 1168–76.
14. Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS.* 2018; 32: 2347–52.
15. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, et al. Evidence-based recommendations on the management of extra-hepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2017; 66: 1282–99.
16. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. Smallpox and its eradication. World Health Organization [internet]. 1988 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>
17. Edlin BR, Winkelstein ER. Can hepatitis C be eradicated in the United States? *Antiviral Res.* 2014; 11079–93.
18. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393: 1453–64.
19. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, et al. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc.* 2018; 21: e25058.
20. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The micro-elimination approach to eliminating hepatitis C: Strategic and operational considerations. *Semin Liver Dis.* 2018; 38: 181–92.
21. Iversen J, Dore GJ, Catlett B, et al. Association between rapid utilisation of direct hepatitis C antivirals and decline in the prevalence of viremia among people who inject drugs in Australia. *J Hepatol.* 2019; 70: 33–9.
22. Boerekamps A, den Berk G, Lauw F, et al. Substantial decline in acute HCV infections among Dutch HIV+ MSM after DAA roll out. World Conference CROI; 2017 February 13–16; Seattle (USA); 137LB.
23. Stöver H, Meroueh F, Marco A, et al. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: Key principles based on policy and practice assessment in Europe 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Public Health.* 2019; 19: 30.
24. Chen Q, Ayer T, Bethea E, et al. Changes in hepatitis C burden and treatment trends in Europe during the era of direct-acting antivirals: A modelling study. *BMJ Open.* 2019; 9: e026726.
25. Han R, Zhou J, François C, et al. Prevalence of hepatitis C infection among the general population and highrisk groups in the EU/EEA: A systematic review update. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 655.
26. Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S, et al. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 125–33.
27. Douglass CH, Pedrana A, Lazarus J V, et al. Pathways to ensure universal and affordable access to hepatitis C treatment. *BMC Med.* 2018; 16: 175.
28. Madden A, Hopwood M, Neale J, et al. Beyond interferon side effects: What residual barriers exist to DAA hepatitis C treatment for people who inject drugs? *PLoS One.* 2018; 13: 1–10.
29. Maticic M, Zorman JV, Gregoric S, et al. Changes to the national strategies, plans and guidelines for the treatment of hepatitis C in people who inject drugs between 2013 and 2016: a cross-sectional survey of 34 European countries. *Harm Reduct J.* 2019; 16: 32.
30. Lombardi A, Mondelli MU. Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int.* 2019; 39: 416–26.
31. Olafsson S, Tyrfingsson T, Runarsdottir V, et al. Treatment as prevention for hepatitis C (TraP Hep C) – A nationwide elimination programme in Iceland using direct-acting antiviral agents. *J Intern Med.* 2018; 283: 500–7.
32. Esmat G, El-Sayed MH, Hassany M, et al. One step closer to elimination of hepatitis C in Egypt. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 665.
33. Matičič M, Brinovec V, Lešničar G, et al. Hepatitis C v Sloveniji. *ISIS 1999;* 8: 49–51.
34. Healthconsumer Power House. Euro Health Consumer Index 2016 [internet]. 2016 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: https://healthpowerhouse.com/files/EHCI_2016/EHCI_2016_report.pdf
35. Alfaleh FZ, Nugrahini N, Maticic M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3. *J Viral Hepat.* 2015; 22 Suppl 4: 42–65.
36. Sočan M, Freljih T, Klavs I, et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezní v Sloveniji v letu 2018. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2019. p. 47–52.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji [internet]. 2018 [citirano 2020 Jan 7]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/npslo_koncna_2018.pdf.
38. Klešnik M, Kastelic A, Caran A, et al. Stage of liver fibrosis and linkage to care in HCV-infected people who inject drugs: Results from a national study in Slovenia. 6th World Conference INHSU; 2017 Sept 5–8; New York (USA); 125.

39. Maticic M, Cernosa J, Bajec B, et al. Prevalence and characteristics of HCV infection in people who inject drugs managed at low-threshold settings in Slovenia: Results of a national study. 8th World Conference INHSU; 2019 September 11–13; Montreal (Canada); 178.
40. Maticič M. A national multidisciplinary healthcare network for treatment of hepatitis C in people who inject drugs in Slovenia. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (6): S6.
41. Maticič M, Pirnat Z, Meglič Volkar J, et al. Outcomes of the national strategy on hepatitis C treatment with direct acting antivirals in a real-life setting: Results from a national survey in Slovenia. 49th World Conference ILC/EASL; 2019 April 11–14; Vienna (Austria); 1125.
42. Maticič M, Kastelic A. Nacionalne usmeritve obvladovanja okužbe z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 529–39.
43. Maticič M, Lekše A, Kozinc M, et al. Micro-elimination of hepatitis C among patients with congenital bleeding disorders in Slovenia. *J Hepatol.* 2018; 68: S193–4.

Tatjana Lejko Zupanc¹

Bruceloza

Brucellosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bruceloza, zoonoza, klinična slika, diagnoza, zdravljenje

Bruceloza je zoonoza, razširjena po vsem svetu. Gostitelji bakterije so številne živali – govedo, svinje, ovce, koze, psi, podgane. Kužna so tkiva, kri, seč, izločki spolovil, mrtvo-rojen plod, še posebno posteljica, in mleko živali. Okužbo pri človeku povzroči predvsem *Brucella melitensis*, patogene pa so še *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis* in *Brucella ovis*. V Sloveniji je okužba izjemno redka in je praviloma vnesena iz drugih držav. Bruceloza običajno poteka akutno ali subakutno z vročino, ki je lahko stalna, redno ponavljajoča se ali pa se pojavlja neredno. Ostali simptomi so obilno znojenje, utrujenost, izguba apetita, hujšanje, glavobol, bolečine v sklepih in mišicah. Pri zapleteni brucelozi so prizadeti osrednje živčevje, hrbtenica, srce in moda. Nevrobruceloza in endokarditis sta najpogostejša vzroka smrti zaradi okužbe z brucelo. Kronična bruceloza pogosto poteka z nespecifičnimi simptomi in znaki ter jo je težko prepoznati. Za diagnozo je zelo pomembna epidemiološka anamneza – bivanje v endemskih področjih, uživanje nepasteriziranega mleka in mlečnih izdelkov iz nepasteriziranega mleka ter tesen kontakt z okuženimi živalmi. Diagnozo postavimo z mikrobiološkim dokazom – s kulturo, serološko ali molekularno z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Nezapletene primere bruceloze zdravimo z doksiciklinom skupaj z enim od aminoglikozidov dva do tri tedne. Druga možnost zdravljenja je z rifampinom in doksiciklinom šest tednov. Za zdravljenje zapletene bruceloze običajno uporabljamo kombinacije treh antibiotikov: rifampicina, trimetoprima/sulfametoksazola in doksiciklina tri do šest mesecev.

ABSTRACT

KEY WORDS: brucellosis, zoonosis, clinical picture, diagnosis, therapy

Brucellosis is a zoonotic disease and is spread worldwide. The bacterium hosts are animals – cattle, pigs, sheep, goats, dogs, rats. Infection is carried through tissue, blood, urine, genital secretions, and products of stillbirth, especially the placenta and animal milk. Human infection is mainly caused by *Brucella melitensis*, but infections with *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, and *Brucella ovis* are also possible. In Slovenia, the infection is extremely rare and is generally introduced from other countries. Clinical course of brucellosis is usually acute or subacute with a fever, which may be continuous, intermittent, or irregular. Other symptoms include profuse sweating, fatigue, loss of appetite, weight loss, headache, joint and muscle pain. In complicated brucellosis, the central

¹ Doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

nervous system, spine, heart and testicles are affected. Neurobrucellosis and endocarditis are the most common causes of death from brucella infection. In chronic brucellosis the symptoms are nonspecific and the disease is often not recognized. Epidemiological history is the most important clue for diagnosis – staying in areas with brucellosis, consumption of unpasteurized milk and milk products and close contact with infected animals. Diagnosis is confirmed with a microbiological culture, serologically or with a polymerase chain reaction. Uncomplicated cases of brucellosis are treated with a two to three week course of doxycycline in combination with one of the aminoglycosides. Alternative treatment is six weeks of rifampin and doxycycline. For the treatment of complicated brucellosis, combinations of three antibiotics are commonly used: rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole and doxycycline for three to six months.

UVOD

Bruceloza je bolezen, s katero se v Sloveniji redko srečamo. Ker pa so področja, kjer je bruceloza še aktivna, blizu naših meja, moramo bolezen upoštevati pri diferencialni diagnostiki nekaterih drugih stanj pri ljudeh z možno epidemiološko povezavo.

BAKTERIJA

Bruceloza je zoonoza, razširjena po vsem svetu. Brucele so majhni aerobni po Gramu negativni kokobacili. Občutljive so na sončno svetlobo, ionizirajoče sevanje in toploto. Pri človeku lahko povzročijo bolezen štiri vrste brucel, od katerih je vsaka prilagojena na svojega osnovnega živalskega gostitelja. Večino okužb pri človeku povzroča *Brucella melitensis*, katere osnovni živalski gostitelji so drobnica (ovce in koze) ter kamele. Druge brucele so še *Brucella abortus* (govedo), *Brucella suis* (domači in divji prašiči) in *Brucella canis* (pes). Brucele pri svojih živalskih gostiteljih večinoma ne povzročajo bolezni. Okužene živali izločajo bacile v genitalnem izločku, mleku in seču. Kužna so tudi tkiva, kri, mrtvorojen plod, še posebej posteljica. Pri živalih je okužba kronična in traja vse življenje.

Človek se okuži:

- z uživanjem toplotno neobdelanega mleka ali mesa okužene živali, kar je najpogostejši način prenosa,

- skozi poškodovano kožo (npr. rano, vreznino),
- z vdihavanjem in
- prek očesne veznice.

Z neposrednim stikom z okuženo živaljo, njenimi izločki ali tkivi se okužijo predvsem mesarji, kmetje, veterinarji in lovci. Ker se brucele z lahkoto širijo po zraku, so možne okužbe laboratorijskih delavcev, in sicer predvsem preko dihal in očesne veznice. Redki načini prenosa so spolni prenos, prenos z okužene matere na otroka med porodom ali z materinim mlekom, s presaditvijo organov ali transfuzijo krvi (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Globalno breme bruceloze pri človeku ostaja ogromno. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da letno zbolijo vsaj pol milijona ljudi, dejanska incidenca pa naj bi bila še od 10- do 15-krat večja. V državah, kjer izvajajo cepljenje domačih živali in dosledno pasterizacijo mleka, se je letno število primerov izrazito zmanjšalo. V ZDA prijavijo le še do 100 primerov letno, od tega jih je 60 % prijavljenih v Kaliforniji in Teksasu ter so neposredna posledica uporabe uvoženih nepasteriziranih mlečnih izdelkov iz Mehike (2). Bolezen je endemična na področju Bližnjega vzhoda, Mediterana, Južne Azije in Južne Amerike. V Evropi je bilo

leta 2016 prijavljenih 534 potrjenih primerov bruceloze. Devet držav ni imelo primerov bruceloze, Italija in Grčija pa najvišje število (62 % vseh prijavljenih primerov). Slovenija je že vrsto let priznana kot država brez bruceloze. Primeri pri človeku so v Sloveniji zelo redki in so praviloma vsi uvoženi (3).

Poleg stika z živalmi in uživanja okuženih živalskih proizvodov je možen tudi laboratorijski prenos brucele. V leta 2013 objavljenem pregledu 28 poročil o laboratorijsko pridobljeni brucelozi so našli 167 potencialno izpostavljenih laboratorijskih delavcev, med katerimi je bilo 71 laboratorijsko pridobljenih bruceloz. Dodatno so identificirali še devet poročil s 186 primeri laboratorijske okužbe. Po analizi posameznih primerov so ugotovili, da je bila izpostavljenost bruceli le v 11 % posledica nesreče v laboratoriju, v 88 % primerov je bila izpostavljenost posledica aerosolizacije organizmov med rutinskimi identifikacijskimi postopki, le v 1 % okoliščine niso bile znane. Glavna povzročiteljica je bila *B. melitensis* v 80 % (135/167). Stopnjo tveganja so ocenili po priporočilih Centra za nadzor in preprečevanje bolezní (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) (4). Tveganje za pojav bruceloze je bilo desetkrat večje, če so bili delavci izpostavljeni velikemu tveganju, in značilno manjše, če so laboratorijski delavci dobili protimikrobno zaščito (5).

KLINIČNA SLIKA BRUCELOZE

Brucelozo nekateri imenujejo tudi veliki imitator, saj posnema številne klinične slike. Poglavitni znaki in simptomi so odvisni od prizadetosti posameznih organskih sistemov. Vročina, običajno z mrzlico, je najpogostejši simptom in znak bruceloze in se pojavlja v 80–100 % primerov. Vročina je lahko redno ponavljajoča se pri 60 % bolnikov z akutno in kronično brucelozo in nihajoča pri 60 % bolnikov s subakutno brucelozo. Ob vročini lahko ugotovimo relativno bradikardijo. Vročina neznanega izvora

(angl. *fever of unknown origin*, FUI) je pogosta začetna diagnoza pri bolnikih na območjih z nizko pojavnostjo bruceloze (6). Pogosti so sistemski simptomi, npr. anoreksija, astenija, utrujenost, šibkost in slabo počutje ter izguba teže. Prav tako so pogosti tudi simptomi s strani kostno-mišičnega sistema, in sicer bolečine v sklepih, spodnjem delu hrbta, hrbtenici ter otekanje sklepov. Ti simptomi prizadenejo kar 55–80 % bolnikov. Bolečine v sklepih so lahko generalizirane ali lokalizirane z nagnjenostjo za prizadetost sakro-iliakalnih sklepov. Akutno vnetje zgolj enega sklepa je redkejše. Nevropsihiatrični simptomi bruceloze so pogosti kljub redki neposredni prizadetosti osrednjega živčnega sistema. Bolniki tožijo za glavobolom, depresijo in utrujenostjo. Pogoste so prebavne težave in bolečine v trebuhu, zaprtje, driska in bruhanje. Poročali so tudi o genitourinarnih okužbah z brucelami: orhitis, okužbe sečil in glomerulonefritis. Redko pride do akutne ledvične odpovedi (1).

Pri zapleteni brucelozi so prizadeti osrednje živčevje, hrbtenica (spondilodiscitis), srce (endokarditis) in moda (orhitis). Nevrobrucelozna in endokarditis sta najpogostejša vzroka smrti zaradi okužbe z brucelo (7). Brucelozni endokarditis je zelo redek (2 %), vendar predstavlja 80 % smrti zaradi bruceloze. Klinična slika je zelo nespecifična in diagnozo pogosto zakasni. Bolezen se po klinični sliki ne razlikuje od endokarditisa, ki ga povzročajo drugi povzročitelji (pojav novega šuma, embolični dogodki, popuščanje zaklopk). Najpogosteje je prizadeta aortna zaklopka. Prizadetost osrednjega živčevja lahko poteka z različnimi kliničnimi slikami. Akutni meningoencefalitis (najpogostejša nevrološka manifestacija) se kaže z zoženo zavestjo, meningealnim draženjem, prizadetostjo možganskih živcev, komo, žariščnimi nevrološkimi izpadi in epileptičnimi napadi. Prizadeto je lahko tudi periferno živčevje v obliki periferne poliradikulonevropatije s paraparezo in izgubo občutkov.

Pri bolnikih z znaki sistemske zastrupitve in s povišanimi jetrnimi encimi je treba sumiti na absces jeter. Poročali so tudi o spontanem bakterijskem peritonitisu.

Pri kliničnem pregledu bolnika z brucelozo je med najpogostejšimi fizikalnimi ugotovitvami hepatosplenomegalija (lahko tudi samostojna hepatomegalija ali samostojna splenomegalija). Pogosta je tudi kostno-sklepna prizadetost. Žariščne okužbe kosti in sklepov se kažejo kot oteklina, občutljivost in omejena gibljivost. Sklepi so prizadeti v smislu vnetja z izlivom in lokalno občutljivostjo na pritisk. Brucelozni osteomielitis vretenc, golenice in zlasti kolena lahko poteka brez prisotnosti pomembnih sistemskih simptomov. Bolečina v desnem zgornjem kvadrantu in zlatenica lahko kaže na jetrni absces. Pri bolnikih s peritonitisom je mogoče pričakovati splošno občutljivost pri palpaciji trebuha in klinične znake ileusa (7).

KRONIČNA BRUCELOZA

O kronični ali subakutni brucelozi govorimo, kadar so simptomi prisotni več kot dva meseca. Klinično se kaže kot spondilitis in spondilodiscitis, sakroileitis, vnetje sklepov ali bolečina v velikih sklepih (kolk, koleno, gleženj) in je lahko podobna revmatoidnemu artritisu. Ostale lokalizirane okužbe so še epididimoorhitis, absces jeter in vranice. Simptomi, ki jih pripisujejo brucelozi, so še večžariščna motorična nevropatija (podobna multipli sklerozi), kronična utrujenost, depresija in anksioznost. Pri kronični obliki bruceloze, pri kateri bolezen traja dlje kot eno leto (nediagnosticirana in nezdravljena bruceloza), bolniki praviloma nimajo povišane telesne temperature, prevladujejo bolečine v mišicah, utrujenost, depresija in bolečine v sklepih. Diferencialno diagnostično je pri teh bolnikih najpomembnejši sindrom kronične utrujenosti. Kronično obliko povzroča predvsem *B. melitensis* in običajno prizadene odrasle, starejše od 30 let. Niso pa si vsi strokovnjaki edini, ali so res vse

te težave posledica bruceloze. Kronična oblika je redka pri otrocih (8, 9).

DIAGNOZA

Zelo pomembna je anamneza – bivanje v endemskih področjih z brucelozo, uživanje mleka in mlečnih izdelkov iz nepasteriziranega mleka (kozje, ovčje, redko tudi kravje) in tesen kontakt z okuženimi živalmi. Najbolj izpostavljena skupina pri nas so delavci, priseljenci iz držav bivše Jugoslavije in njihovi družinski člani, ki bivajo v endemskih področjih.

Mikrobiološko lahko brucelozo dokažemo s kulturo, z molekularnimi tehnikami, ki uporabljajo PCR in serološko. Titri, višji kot 1 : 160 ob ustrezni klinični sliki, so zelo sumljivi za okužbo, titri, višji kot 1 : 320, pa so še bolj specifični, še zlasti v endemičnih področjih. Diagnozo lahko potrdimo tudi s serokonverzijo ali porastom titrov. Pri akutni brucelozi so pozitivne hemokulture, PCR in serologija. Če pošiljamo biološki material na kulturo, moramo pri sumu na brucelozo o tem obvestiti laboratorij, saj so možne laboratorijske okužbe. Pri sumu na kronično brucelozo odvezamemo kri za serologijo in morebitno PCR, če imamo vzorce tkiva (10).

ZDRAVLJENJE

Nezapletene primere bruceloze zdravimo z doksiciklinom 100 mg dvakrat dnevno šest tednov skupaj z enim od aminoglikozidov (pri nas običajno gentamicin) dva do tri tedne. Druga možnost za zdravljenje je z rifampinom 600–900 mg in doksiciklinom šest tednov. Ostale terapevtske možnosti so še trimetoprim/sulfametoksazol (angl. *trimethoprim/sulfamethoxazole*, TMP/SMX) ali ciprofloksacin z doksiciklinom ali rifampinom (11). Za zdravljenje zapletene bruceloze se običajno uporabljajo kombinacije treh antibiotikov. Endokarditis zdravimo s kombinacijo kirurškega in antibiotičnega zdravljenja. Priporočeno antibiotično zdravljenje je kombinacija rifampicina 300–600 mg na dan, TMP/SMX 160/800 mg na 12 ur in dok-

siciklina 200 mg/24 ur peroralno tri do šest mesecev (12). Tudi ceftriakson ima aktivnost proti bruceli in se je v posameznih primerih izkazal kot primerno zdravilo za zdravljenje nevrobruceloze in endokarditisa skupaj z drugimi antibiotiki (npr. aminoglikozidom in rifampicinom), vendar podatki temeljijo le na posameznih kliničnih primerih (13).

PREPREČEVANJE BRUCELOZE

Najpomembnejši ukrepi so odkrivanje in odstranjevanje okuženih živali ter cepljenje zdravih domačih živali. Laboratoriji morajo upoštevati varnostne ukrepe, pri možni

izpostavljenosti aerosolu brucele v laboratoriju pa je priporočena zaščita z doksiciklinom in rifampinom ali s ciprofloksacinom (14).

ZAKLJUČEK

Bruceloza je zoonoza, ki še ni izgubila na pomenu. Zaradi pestre klinične slike je velikokrat možna v diferencialni diagnozi, vendar nanjo pogosto pozabimo, saj je v naših krajih redka. Zelo pomembni so epidemiološki podatki, ki pa jih moramo aktivno iskati. Na splošno je prognoza bruceloze dobra, zdravljenje pa je res dolgotrajno.

LITERATURA

1. Pikelj Pečnik A. Bruceloza (malteška mrzlica, Bangova bolezen). In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 514–5.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6 (2): 91–9.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Brucellosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016 [internet]. Stockholm: ECDC; 2018 [citirano 2020 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/brucellosis-annual-epidemiological-report-2016>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis—Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57 (2): 39–42.
5. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, et al. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Microbiol.* 2013; 51 (9): 3055–62.
6. Sharda DC, Lubani M. A study of brucellosis in childhood. *Clin Pediatr.* 1986; 25 (10): 492–5.
7. Corbel MJ, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & World Organisation for Animal Health. Brucellosis in humans and animals [internet]. World Health Organization; 2006 [citirano 2020 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43597>
8. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7 (12): 775–86.
9. al-Eissa YA, Kambal AM, al-Nasser MN, et al. Childhood brucellosis: A study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9 (2): 74–9.
10. Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD, Baeza G, et al. Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) assay with serum and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay with whole blood samples for the diagnosis of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40 (2): 260–4.
11. Tuon FF, Cerchiarri N, Equinel JC, et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50 (4): 458–64.
12. Kulkarni SK, Bhairappa S, Rangan K P B. A tale of four valves: Outcome of *Brucella* endocarditis: A case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2019; 3 (2): ytz035.
13. Fatani DF, Alsanooi WA, Badawi MA, et al. Ceftriaxone use in brucellosis: A case series. *IDCases.* 2019; 18: e00633.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brucellosis reference guide: Exposures, testing, and prevention [internet]. 2017 [citirano 2020 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosis-reference-guide.pdf>

Pomaga spreminjati pričakovanja o preživetju

- pri metastatskem NSCLC^{*,1,2}
- in napredovalem melanomu³

*NSCLC – non-small cell lung cancer

Reference: 1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.; for the KEYNOTE-189 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. 2. Keytruda EU SmPC. 3. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. 5-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 2019; 30: 582–588.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. **Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnočelničnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije; bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, urotelijskim rakom ali HNSCC: Pri bolnikih z NSCLC je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo. Bolnike s HNSCC ali predhodno nezdravljenim urotelijskim rakom je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzete glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdravit do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v naslednjih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Za primere, kjer je treba zdravljenje zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1 in kadar je treba zdravilo KEYTRUDA trajno ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzete posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugimi). Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Veči-

na imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinivitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavilo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželenne učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 5.884 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom ali HNSCC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 7,3 meseca (v razponu od 1 dneva do 31 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (20 %) in diareja (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35%), diareja (30 %), nevropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji s akitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg akitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodesezesteje (30 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s unitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je samo na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** 14. november 2019.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana
tel: +386 1 / 520 42 01, fax: +386 1 / 520 43 50

Vse pravice pridržane

Pripravljen v Sloveniji, februar 2020; SI-KEY-00082 EXP: 02/2022

Samo za strokovno javnost.

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

Katja Mohorčič¹

Epidemiologija in diagnostika pljučnega raka

Epidemiology and Diagnostics of Lung Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak pljuč, incidenca, umrljivost, dejavniki tveganja, presejanje, simptomi, diagnostični postopki

Rak pljuč med raki po svetu še vedno velja za vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti, saj letno zbolijo in umre skoraj dva milijona ljudi. Kajenje je vodilni dejavnik tveganja in je vzrok za 80–85 % vseh pljučnih rakov. Ostali dejavniki tveganja so okoljski dejavniki, škodljivosti na delovnem mestu, nekatere spremljajoče bolezni pljuč ter genetski dejavniki. Presejalni program za pljučnega raka v Sloveniji še ni na voljo. Bolnike s sumom na pljučnega raka je treba čim prej napotiti k pulmologu v usposobljen diagnostični center, ki izvaja tako slikovno kot tudi invazivno pljučno diagnostiko, da se izognemo nepotrebnemu in pogosto za bolnika škodljivemu ponavljanju preiskav. Najpogostejši simptomi raka pljuč so kašelj, hujšanje, težka sapa, bolečina v prsih ali ramenu, hemoptiza, bolečine v kosteh, betičasti prsti, vročina, utrujenost in so pogosto znak napredovale bolezni. Namen diagnostike je opredelitev obsega rakave bolezni, vrste bolezni in tudi sposobnosti bolnika za predvideno zdravljenje. Slikovna diagnostika obsega RTG pljuč, CT prsnega koša, trebuha in glave ter pozitronsko emisijsko tomografijo celega telesa z ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza v primeru potencialno ozdravljive bolezni. Z invazivnimi preiskavami želimo pridobiti dovolj tumorskega tkiva za natančno patološko opredelitev bolezni. Najpogostejše invazivne preiskave so bronhoskopija, perkutana punkcija tumorja pod kontrolo CT ali UZ in punkcija zasevkov. Obseg diagnostičnih postopkov in zdravljenja mora biti bolniku individualno prilagojen in v skladu z njegovim funkcionalnim stanjem zmogljivosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung cancer, incidence, mortality, risk factors, screening, symptoms, diagnostic procedures

Lung cancer is still the leading cause of cancer-related morbidity and mortality across the world with almost two million new cases and deaths every year. Smoking is the leading risk factor and causes around 80–85% of all lung cancers. Other risk factors are exposure to environmental and occupational factors, some underlying pulmonary diseases, and genetic factors. A screening program for lung cancer is not yet available in Slovenia. To avoid the repetition of investigations, patients with suspected lung cancer should be referred to a pulmonologist in a qualified diagnostic centre as soon as possible, where both imaging and invasive pulmonary diagnostic procedures are performed. The most common symptoms of lung cancer are cough, weight loss, shortness of breath, chest or

¹ Katja Mohorčič, dr. med., Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; katja.mohorcic@klinika-golnik.si

shoulder pain, hemoptysis, bone pain, nail clubbing, fever and fatigue, and are usually a sign of an advanced disease. The purpose of diagnostics is to identify the extent of the cancer disease, type of cancer and also the patient's ability for diagnostic procedures and treatment of lung cancer. Imaging diagnostic procedures include X-ray, computed tomography of the thorax, abdomen and brain, and whole body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in case of a potentially curable disease. With invasive diagnostic procedures enough tumour tissue should be obtained to set an accurate pathological diagnosis. The most common invasive procedures are bronchoscopy and transthoracic computer tomography or ultrasound guided needle biopsy of the tumour or metastatic sites. The extent of diagnostics and treatment should be individually adjusted and in accordance with the patient's functional capacity.

UVOD

Kljub hitremu napredku v diagnostiki in zdravljenju rak pljuč še vedno velja za vodilni vzrok obolenosti in umrljivosti zaradi raka po svetu. V prispevku bodo predstavljeni najnovejši epidemiološki podatki glede raka pljuč v svetu in v Sloveniji, dejavniki tveganja, simptomi in ustrezni diagnostični postopki te še vedno zelo zahrbtnne bolezni.

Epidemiologija raka pljuč

Na svetu za rakom pljuč letno zbolijo okrog 2,1 milijona ljudi in skoraj toliko jih zaradi te bolezni tudi umre (1,8 milijona) (1, 2). Slovenija se glede na incidenco in umrljivost uvršča v sredino evropske lestvice. Incidenca in umrljivost za rakom pljuč sta tesno povezani z vzorcem kajenja; več kot je kadilec, več je pljučnega raka. Incidenca raka se poviša z zamikom nekaj desetletij za pojavom škodljivega dejavnika. V razvitih državah je bila prevalenca kadilec najvišja v letih 1940–1950, vrh incidence raka pljuč pa se je pojavil po letu 1970. Delež kadilec se tipično najprej poviša pri moških in šele nato pri ženskah. S pojavom uspešnih protikadilskih programov v razvitih državah se incidenca in umrljivost že počasi zmanjšujeta (2).

Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije za leto 2016 je rak pljuč v Sloveniji na tretjem mestu po pogostosti in na prvem mestu po vzroku smrti zaradi raka.

V Sloveniji predstavlja 11,9 % vseh rakov pri moških in 8,6 % pri ženskah. Incidenca še vedno narašča predvsem na račun žensk (za približno 5 % letno), medtem ko se je pri moških od sredine 90. let prejšnjega stoletja ustalila (na približno 90 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev). V letu 2016 je zaradi raka pljuč zbolelo 1.517 bolnikov in umrlo skoraj enako število bolnikov (1.206), saj je še vedno pri približno polovici bolnikov bolezen odkrita v neozdravljivi fazi. Bolniki so ob diagnozi pogosto v preslabi koži za kakršnokoli onkološko zdravljenje. V letu 2016 tako skoraj 30 % novoodkritih bolnikov ni prejelo nobene od oblik onkološkega zdravljenja. Kirurško zdravljenje je prejelo približno 22 %, sistemsko zdravljenje 31 % in obsevanje 43 % bolnikov.

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Petletno preživetje bolnikov je najbolj odvisno od stadija bolezni ob diagnozi. Preživetje se z razvojem novih zdravil počasi, a vztrajno povečuje. Petletno preživetje vseh bolnikov, ki so v Sloveniji za rakom pljuč zboleli v obdobju 2012–2016, je bilo 15,4 %, bolnic pa 22 % (3). Edini klinični register bolnikov z rakom pljuč v Sloveniji deluje v okviru Bolnišnice Golnik že od leta 2010. Zbira podatke za bolnike, diagnosticirane in zdravljene v Bolnišnici Golnik, kar pa predstavlja kar približno polovico vseh slovenskih bolnikov z rakom pljuč (4, 5).

Dejavniki tveganja za razvoj raka pljuč

Najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj raka pljuč ostaja kajenje cigaret. V cigaretinem dimu so našli 55 potencialnih karcinogenih snovi. Kajenje je vzrok za 80–85 % vseh pljučnih rakov in kadilci imajo od 10- do 30-krat povečano tveganje za razvoj raka pljuč v primerjavi z nekadilci (odvisno od števila pokajenih cigaret, let kajenja, starosti ob pričetku kajenja). Bolj ogroženi za razvoj raka pljuč so tudi kadilci cigar in pasivni kadilci (2, 6). Elektronske cigarete (t. i. e-cigarete) so na trgu premalo časa, da bi bila lahko dokazana povezava z rakom pljuč. Vendar tudi elektronske cigarete vsebujejo fine oz. ultrafine delce, škodljive kovine, kancerogene snovi in citotoksine, ki lahko povzročajo oksidativni stres in vnetje na podoben način kot običajne cigarete (7).

Ostali dejavniki tveganja so povezani z bolnikovim bivalnim in delovnim okoljem. Pomembna sta izpostavljenost radonu ter onesnaženemu zraku zaradi kurjenja različnih goriv (2, 6). Danes se med zanesljivo rakotvorne za pljučnega raka uvršča 11 polklicev ali delovnih procesov in 18 na delovnih mestih prisotnih snovi – poleg že zgoraj navedenih med pomembnejše spadajo še: azbest, kremenčev prah, arzen in policiklični ogljikovodiki. Njihove učinke pomnoži sočasno kajenje (8). Bolj ogroženi za razvoj pljučnega raka so tudi bolniki z nekaterimi boleznimi pljuč, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in prebolela pljučna tuberkuloza (2, 6). K zbolevanju pomembno prispevajo tudi genetski dejavniki, saj imajo nekadilci, ki zbolijo za pljučnim rakom, tipično drugačen molekularni profil tumorjev (2, 6, 8).

Diagnostični postopki pri odkrivanju raka pljuč

Diagnostična obravnava bolnika s sumom na raka pljuč mora biti hitra, učinkovita in varna, z nagnjenjem k čim manjšemu številu invazivnih posegov. Zato je ob sumu

potrebna napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center, ki izvaja tako slikovno in invazivno pljučno diagnostiko. Z diagnostiko želimo čim prej opredeliti obseg rakave bolezni (zamejitev bolezni v področnih bezgavkah ali oddaljenih organih), vrsto bolezni (cito-/histološki tip raka) ter sposobnost bolnika za predvideno zdravljenje (8).

Presejanje raka pljuč

Za osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na epidemiološke podatke se po priporočilih nekaterih tujih združenj priporoča vključitev v programe presejanja, če so ti dostopni. Dve veliki raziskavi oz. presejalna programa raka pljuč (ameriška raziskava National Lung Screening Trial – NLST in nizozemsko-belgijski program NELSON) sta do sedaj že potrdili zmanjšanje umrljivosti zaradi raka pljuč pri bolnikih, vključenih v programe: ameriška raziskava za 20 %, program NELSON pa glede na preliminarne podatke za 26 % pri moških in kar za 39 % pri ženskah (9, 10). V Sloveniji presejanje raka pljuč za zdaj še ni na voljo.

Simptomi raka pljuč

Četrtnina bolnikov je asimptomatskih ob diagnozi, rak je najden naključno in običajno imajo ti bolniki nižji začetni stadij bolezni. Simptomi so po navadi znak že napredovale bolezni in so posledica lokalne rasti tumorja, vraščanja v sosednje strukture, oddaljenih metastaz ali paraneoplastičnih sindromov. Rak pljuč lahko metastazira v kateri koli organ, najpogostejša mesta zasevanja so pljuča, medpljučne bezgavke, jetra, kosti, možgani in nadledvični žlezi. Najpogostejši simptomi so: kašelj, hujšanje, težka sapa, bolečina v prsih ali ramenu, hemoptiza, bolečine v kosteh, betičasti prsti, vročina, utrujenost (11). Ostali značilni simptomi in znaki so še sindrom zgornje votle vene, povečane bezgavke, stridor, hripavost in disfagija (12).

Slikovne preiskave

Bolnike z zgoraj omenjenimi simptomi je treba v petih dneh napotiti na RTG pljuč v dveh projekcijah in v primeru patološkega izvida oz. če kljub normalnemu izvidu ostaja visok sum na raka pljuč, bolnika napotiti v ustrezen center na diagnostiko. Takoj pa napotimo bolnika s sindromom zgornje votle vene, z na novo nastalo hripavostjo ali s Hornerjevim sindromom. Od ostalih slikovnih preiskav pridejo v poštev CT prsnega koša nativno ali s kontrastom. V kolikor ta potrdi sumljive spremembe za pljučnega raka, z namenom zamejitve bolezni razširimo preiskavo še na CT trebuha in CT glave (ali včasih MRI možganov). Pozitronsko emisijsko tomografijo z ^{18}F -fluorodeoksiglukozo (^{18}F -FDG PET CT) celega telesa potrebujejo vsi bolniki, pri katerih je bolezen potencialno možno pozdraviti radikalno. S pomočjo teh zamejitvenih slikovnih preiskav določimo TNM-stadij bolezni (8, 13).

Invazivne preiskave

Cito- ali histološko potrditev in opredelitev tumorja opravimo z invazivnimi preiskavami. Najpogosteje uporabljamo bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom ali v primeru, da gre za bronhoskopu nedostopne lezije, perkutano punkcijo pod kontrolo CT ali UZ. Slikovne diagnostične preiskave za zamejitev raka v mediastinalnih bezgavkah niso dovolj zanesljive, zato pri operabilnem raku oz. lokoregionalno napredovalem raku napravimo sistematično vzorčenje mediastinalnih bezgavk s pomočjo endobronhialnega UZ (EBUZ). Pri razsejani bolezni punktiramo najlažje dostopno lezijo (npr. pleuralni izliv, podkožna metastaza, periferne bezgavke) (8, 13).

Patološka opredelitev

Ker sta način zdravljenja ter tudi preživetje bolnika, predvsem pri razsejani bolezni, najbolj odvisna od podtipa raka pljuč, se moramo zelo potruditi, da z invazivnimi prei-

skavami dobimo dovolj kakovostno tkivo za natančno analizo rakavih celic (8, 13). Rak pljuč v osnovi še vedno delimo na drobnocelični in nedrobnocelični rak, najpogostejša podtipa nedrobnoceličnega raka pljuč sta ploščatocelični karcinom in adenokarcinom. Delež ploščatoceličnih karcinomov se v zadnjih dvajsetih letih zmanjšuje na račun adenokarcinoma, ki je sedaj najpogostejša oblika pljučnega raka, medtem ko delež drobnoceličnega raka pljuč ostaja enak (15–20%). Vzrok za porast adenokarcinoma je lahko kajenje cigaret z boljšimi filtri in manjšo vsebnostjo katrana, zato karcinogeni prispejo do bolj perifernih delov pljuč (2). V zadnjem desetletju so bili pri nedrobnoceličnem raku pljuč odkriti številni molekularni označevalci – genetske spremembe na celicah, ki so napovedni biooznačevalci za zdravljenje razsejane bolezni z zelo učinkovitim in varnim tarčnim zdravljenjem z zaviralci tirozinskih kinaz. Molekularne označevalce EGFR, BRAF, ALK in ROS1 patolog testira refleksno ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomske komponente ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve. Ob diagnozi ploščatoceličnega in zgoraj navedenih karcinomov, ki so EGFR, BRAF, ALK in ROS1 negativni, izvedemo imunohistokemično določitev statusa PD-L1, ki je pomembna za odločitev glede zdravljenja z imunoterapijo (8, 13).

Ocena bolnikovega stanja zmogljivosti

Na bolnikovo zmogljivost tako diagnostike kot zdravljenja raka pljuč pomembno vpliva njegovo stanje zmogljivosti. Največji vpliv imajo bolnikove spremljajoče bolezni. Stanje zmogljivosti ocenimo s pomočjo osnovnih laboratorijskih preiskav, EKG, testov pljučne funkcije, ocene srčno-dihalne rezerve in z oceno delovanja srca. Obseg tako diagnostičnih postopkov kot tudi zdravljenja mora biti bolniku individualno prilagojen in v skladu z njegovim stanjem zmogljivosti. Neredko se zgodi, da so bolniki v prei-

slabem stanju za kakršnokoli diagnostiko ali onkološko zdravljenje (8, 13).

Predstavitve bolnika na multidisciplinarnem konziliju

Po prejemu vseh potrebnih izvidov diagnostičnih preiskav je treba dokumentacijo predstaviti multidisciplinarnemu konziliju, ki predlaga za bolnika najustreznejše prvo zdravljenje raka. Zdravljenje raka pljuč in tudi prognoza sta odvisni od začetnega stadija bolezni – zgodnejši kot je, boljša je prognoza. Možnosti zdravljenja obsegajo operacijo, obsevanje in sistemsko zdravljenje. Operacija je možna pri bolnikih z omejeno ali pri nekaterih z lokoregionalno razširjeno boleznijo. Namen obsevanja v zgodnejših fazah bolezni je ozdravitev ali dolgotrajna zazdravitev bolezni (radikalno obsevanje), pri razsejani obliki bolezni pa ga uporabljamo za blaženje simptomov (npr. obsevanje bolečih metastaz, simptomatskih zasevkov v centralnem živčnem sistemu). Sistemsko zdravljenje uporabljamo kot dopolnilno zdravljenje v zgodnjih stadijih bolezni, pri razsejani bolezni pa je to edino možno

zdravljenje z namenom podaljševanja bolnikovega življenja. Največkrat se te oblike zdravljenja med seboj prepletajo (8, 13).

ZAKLJUČEK

Kljub hitremu razvoju diagnostike in zdravljenja raka pljuč, še posebej razsejane oblike bolezni, ostaja prognoza te bolezni slaba. Če želimo zajeziti to bolezen, moramo v prihodnje našo energijo in finančna sredstva usmeriti v preventivo in izobraziti ljudi glede škodljivosti kajenja. Dokazano je, da so tudi presejalni programi za odkrivanje raka pljuč veliko uspešnejši, če vsebujejo programe za odvajanje od kajenja. Preventivne aktivnosti se bodo tudi v bodoče v večini izvajale na primarni ravni, kjer je vloga družinskega zdravnika najpomembnejša. Obenem pa bodo v ordinacije na primarni ravni še dolgo zahajali bolniki z že razvitimi tipičnimi in manj tipičnimi simptomi in znaki raka pljuč, kjer je vloga družinskega zdravnika zelo pomembna pri hitri razpoznavi in napotitvi v ustrezen diagnostični center.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
2. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health.* 2019; 85 (1): 8.
3. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
4. Čufer T, Košnik M. Klinični register bolnikov z rakom pljuč. *Onkologija.* 2013; 17 (1): 8–10.
5. Poročilo bolnišničnega registra tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010–2017 [internet]. Golnik: Klinika Golnik; 2018 [citirano 2020 Jan 9]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/dejavnost-klinike/onkoloska-dejavnost/klinicni-register-bolnikov-z-rakom-pljuc>
6. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016; 48 (3): 889–902.
7. Zidarn M. Elektronske cigarete. Zbornik sestanka. Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije, 2019. p. 25–9.
8. Boc N, Kern I, Rozman A, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Ljubljana: Onkološki inštitut, Slovensko zdravniško društvo; 2019.
9. National Lung Screening Trial Research team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395.
10. De Koning H, Van der Aaist C, Ten Haaf K, et al. PL02.05 Effects of volume CT lung cancer screening: Mortality results of the NELSON randomised controlled population based trial [abstract]. *J Thorac Oncol* 2018; 13: S185.
11. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5 Suppl): e1215–e1415.
12. Del Giudice ME, Young SM, Vella ET, et al. Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care. *Can Fam Physician.* 2014; 60 (8): e395–e404.
13. Mohorčič K. Slovenska strokovna priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Zbornik sestanka. Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije, 2019. p. 7–11.

Tanja Čufer¹

Novosti v sistemskeem zdravljenju raka pljuč s poudarkom na imunoterapiji

Advancements in Systemic Treatment of Lung Cancer with a Focus on Immunotherapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak pljuč, sistemske zdravljenje, nova zdravila, tarčna terapija, imunoterapija

Rak pljuč je eden najpogostejših rakov in vodilni vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji in po svetu. Desetletja opazovana slaba, okoli 10 % petletna preživetja so se začela v tem desetletju hitro izboljševati kot posledica uvedbe tarčnega zdravljenja. Danes dosegajo pri ženskah že okoli 22 %. Sistemske zdravljenje se vpleta v zdravljenje vseh stadijev tako nedrobnoceličnega kot drobnoceličnega raka pljuč. Do preloma stoletja smo imeli na voljo samo kemoterapijo, ki ima omejen domet pri raku pljuč. Z uvedbo tarčnega zdravljenja so se možnosti učinkovitega zdravljenja za četrtno bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč in prisotnimi tarčami bistveno izboljšale. Danes predstavlja določitev tarče v primarnem tumorju in tarčno zdravljenje s proti EGFR/ALK/ROS1/BRAF usmerjenimi zdravili standardno zdravljenje bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Tako zdravljeni bolniki imajo možnost večletne zazdravitve, s srednjimi celokupnimi preživetji do več kot 80 mesecev. Z uvedbo imunoterapije v zdravljenje najprej razsejanega, nato pa tudi lokalno napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč in razsejanega drobnoceličnega raka pljuč so se značilno izboljšale možnosti zazdravitve tudi pri bolnikih brez prisotnih molekularnih označevalcev. S samo imunoterapijo pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1 ali s kombinacijo kemoterapije in imunoterapije pri vseh ostalih je mogoče doseči okoli 70 % enoletnih in okoli 50 % dvoletnih preživetij pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč. To so preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč, ki jih do zdaj nismo beležili, in upati je, da je nekaj teh bolnikov celo ozdravljenih. Razvoj novih tarčnih zdravil in novih kombinacij z imunoterapijo ter njihova uvedba v zdravljenje tudi zgodnejših stadijev pa bo v prihodnosti še izboljšala preživetje in kakovost življenja bolnikov z rakom pljuč.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung cancer, systemic therapy, novel drugs, targeted therapy, immunotherapy

Lung cancer is one of the most common cancers and the most frequent cause of death due to cancer in Slovenia and worldwide. Poor 5-year survival rates of approximately 10% that were observed for many decades began to rise due to the introduction of targeted therapy into the treatment of advanced non-small cell lung cancer and have already reached

¹ Prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Katedra za onkologijo in radioterapijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; mailto:tanja.cufer@klinika-golnik.si

22% in women in Slovenia. Systemic treatment with chemotherapy has been incorporated into the treatment of all stages of both non-squamous-cell lung cancer and small-cell lung cancer since the nineties. Due to limited efficacy of chemotherapy, the introduction of targeted therapies and immunotherapy revolutionised treatment possibilities for lung cancer patients. Nowadays, reflex testing for EGFR/ALK/ROS1/BRAF molecular alterations, followed by targeted therapy is recommended for all patients with advanced non-squamous-cell lung cancer. Incredibly high median survival rates of up to 80 months could be achieved by subsequent use of targeted therapies in those patients. With the introduction of immunotherapy in the treatment of advanced non-squamous-cell lung cancer and squamous-cell lung cancer, the treatment possibilities for patients without molecular drivers improved sustainably as well. Treatment with immunotherapy alone in patients with high PD-L1 or with a combination of chemotherapy and immunotherapy in all other patients leads to unprecedentedly high 1-year and 2-year survival rates of approx. 70% and 50% in advanced non-squamous-cell lung cancer. Whether some of these patients will even be cured is to be seen in the future. The introduction of novel targeted therapy and immunotherapy combinations into even earlier stages of disease will further improve long-term survival rates and the quality of life of lung cancer patients in the near future.

UVOD

Sistemske zdravljenje (SZ) se vklaplja v zdravljenje vseh stadijev raka pljuč (RP). Uporablja se kot dopolnilno, adjuvantno zdravljenje, po radikalnem kirurškem zdravljenju operabilnega RP. Skupaj z obsevanjem se SZ uporablja za radikalno zdravljenje lokalno napredovalega RP, predstavlja pa tudi temeljno zdravljenje razsejanega RP.

Do začetka tega stoletja je bila kemoterapija (KT) edino sistemske zdravljenje raka (1, 2). Kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje ponovitve bolezni in smrti pri operabilnem RP in se priporoča v dopolnilnem zdravljenju vseh bolnikov s prizadetimi regionalnimi bezgavkami in/ali večjimi tumorji, pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP) in pri vseh, sicer zelo redkih bolnikih z operabilnim drobnoceličnim rakom pljuč (DRP). Dodatek KT k obsevanju zviša verjetnost petletnega preživetja bolnikov z lokalno napredovalim NDRP oz. DRP na okoli 40 oz. 20 %. Pri razsejani bolezni pa je s KT na osnovi platine mogoče doseči remisijo bolezni pri okoli 30 % bolnikov z NDRP in pri okoli 80 % bolnikov z DPR. Vendar pa so srednja trajanja remi-

sije in zazdravitev pri razsejanem RP kratka, pri obeh rakah trajajo le nekaj mesecev. Posledično so srednja preživetja bolnikov, zdravljenih samo s KT, slaba in znašajo pri razsejanem NDRP okoli 12 mesecev, pri razsejanem DPR pa okoli devet mesecev (2).

Pomemben napredek v zdravljenju RP je bil narejen na začetku tega stoletja z razpoznavo molekularnih označevalcev in uvedbo tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti tem molekularnim označevalcem v zdravljenje razsejanega NDRP. Pregovorno slaba petletna preživetja bolnikov z RP, ki so se dolga desetletja tako v svetu kot pri nas gibala okoli 10 %, so se po letu 2010 pričela na račun uvedbe tarčnega zdravljenja razsejane bolezni hitro izboljševati. Tako so se petletna preživetja bolnikov z RP z okoli 10 % v obdobju 2007–2011 v Sloveniji pri moških dvignila na 15 %, pri ženskah pa na 22 % (2).

Molekularne tarče, za katere so na voljo tarčna zdravila, so prisotne le pri okoli četrtini bolnikov z NDRP. Zato sta bila za obvladovanje RP še toliko večjega pomena razvoj in uvedba imunoterapije (IT) z zaviralci kontrolnih točk (angl. *checkpoint inhi-*

bitors, CPI) v zdravljenje najprej razsejane- ga NDRP, nedavno pa tudi DRP. Glede na obetavne izsledke kliničnih raziskav, v katerih je bilo opazovano izredno visoko, okoli 20 % petletno preživetje bolnikov z razsejano boleznijo, bo IT gotovo še dodatno izboljšala preživetje in kakovost življenja bolnikov z razsejanim RP (3).

TARČNO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ

Novo metodologije molekularne biologije, kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, multiplo genotipiziranje, sekvenciranje nove

generacije (angl. *next-generation sequencing*, NGS), so omogočile boljšo razpoznavo biologije in molekularne genetike RP ter razvoj tarčnih zdravil. Danes poznamo že skoraj deset molekularnih tarč RP, za katere so na tržišču ali pa v zadnjih fazah razvoja tarčna zdravila, t. i. zaviralci tirozin kinaze (angl. *tyrosin kinase inhibitors*, TKI), ki so predstavljeni v tabeli 1.

Molekularne tarče, za katere imamo na voljo tarčna zdravila, so v veliki večini prisotne le pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP. Molekularni označevalci so bili

Tabela 1. Molekularni označevalci nedrobnoceličnega raka pljuč in tarčno zdravljenje. NDRP – nedrobnocelični rak pljuč, DRP – drobnocelični rak pljuč, EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor*), ALK – kinaza anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*).

Genska sprememba	Neploščatocelični NDRP	Ploščatocelični DRP	Standardna tarčna zdravila	Zdravila v razvoju
Obvezno testiranje pri neploščatoceličnem NDRP				
Mutacije <i>EGFR</i>	10–20 %	< 1 %	gefitinib erlotinib afatinib osimertinib dakomitinib	
Prerazporeditve <i>ALK</i>	5 %	< 1 %	krizotinib ceritinib afatinib brigatinib lorlatinib	
Prerazporeditve <i>ROS1</i>	1–2 %	0 %	krizotinib	ceritinib lorlatinib
Mutacije <i>BRAF</i>	< 5 %	0 %	dabrafenib + trametinib	vemurafenib
Testiranje za zdaj ni obvezno				
prerazporeditve <i>RET</i>	1–2 %	0 %		pralsetinib selperkatinib
fuzije <i>NTRK</i>	< 1 %	0 %	larotrektinib	entrektinib
mutacije <i>MET</i>	< 5 %	< 5 %		krizotinib kapmatinib kabozantinib
mutacije <i>HER2</i>	< 5 %	0 %		TDM1 afatinib poziotinib DS-8201a
mutacije <i>KRAS</i>	15–35 %	< 5 %		AMG 510

ugotovljeni pri ploščatoceličnem NDRP in pri DRP, vendar zanje za zdaj nimamo učinkovitih zdravil. V vsakodnevni praksi se trenutno priporoča rutinsko testiranje na mutacije gena za receptor za epitelijski rastni dejavnik (angl. *epithelial growth factor receptor*, EGFR), prerazporeditve gena za kinazo anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK), prerazporeditve *ROS1* in mutacije *BRAF* pri razsejanem neploščatoceličnem NDRP (4). Za te tarče so namreč danes na voljo in v rutinski uporabi tarčna zdravila. Med zdravljenjem se molekularne tarče lahko spreminjajo, zato se priporoča ponovno določanje tarč, ki omogočajo t. i. personalizirano zdravljenje vsakega posameznega bolnika. Ker je dostop do tumorskega tkiva pri bolnikih z RP pogosto težak, je pomemben podatek, da je mogoče večino molekularnih označevalcev določiti tudi v tumorski DNA, krožeči v krvi, za pridobitev katere je potreben samo preprost odvzem krvi iz periferne vene.

Metode določanja posameznih molekularnih označevalcev so različne, od metode verižne reakcije s polimerazo, do imunohistokemijskih metod ali *in situ* hibridizacije. V primeru določanja več molekularnih označevalcev je najustreznejša in tudi cenovno ugodna metoda določanja NGS. Po-

membno pa je vedeti, da je etično sprejemljivo in smiselno določanje samo tistih molekularnih označevalcev, za katere lahko individualnemu bolniku v primeru pozitivnega rezultata tudi ponudimo tarčno zdravilo. Prav tako je pomembno, da se določanje lahko izvaja samo v izurjenem in akreditiranem laboratoriju, ki je vključen v medlaboratorijski nadzor kakovosti dela. Tarčno zdravljenje brez dobro in zanesljivo določene tarče je zadetek v prazno.

Tarčno zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč

Prvi mejnik v razvoju tarčnega zdravljenja RP je bilo odkritje aktivirajočih mutacij *EGFR*, ki so v naši populaciji prisotne pri okoli 10–15 % bolnikov z NDRP. Pogostejše so pri žlezem raku, nekadilcih in ženskah. Njihovemu odkritju je leta 2004 hitro sledila potrditev njihove nesporne napovedne vrednosti za odgovor na proti *EGFR* usmerjena tarčna zdravila (*EGFR* TKI). Prva velika prospektivna klinična raziskava učinkovitosti *EGFR* TKI gefitiniba proti KT je pokazala značilno boljši odgovor (71 % proti 47 %) ter značilno daljši srednji čas do napredovanja bolezni v prid gefitiniba (9,5 mesecev proti 6,3 mesecev) in do takrat še nikoli opažena, neverjetno dolga srednja ce-

Tabela 2. Odgovor na zdravljenje, srednji čas do napredovanja bolezni in srednje celokupno preživetje bolnikov z *EGFR*-mutiranim nedrobnoceličnim rakom pljuč v prospektivnih kliničnih raziskavah. ČNB – srednji čas do napredovanja bolezni, CP – celokupno preživetje.

Raziskava	Tarčno zdravilo	Odgovor (%)	ČNB	CP
IPASS	gefitinib	71	9,5	21,6
NEJ002	gefitinib	74	10,8	27,7
WJOTG	gefitinib	62	9,2	35,5
EURTAC	erlotinib	58	9,7	19,3
OPTIMAL	erlotinib	83	13,1	22,7
LUX-Lung 6	afatinib	67	11,0	22,1
LUX-Lung 7	afatinib	75	11,0	27,9
ARCHER-1050	dakomitinib	75	14,7	27,9
FLAURA	osimertinib	80	18,9	38,6

lokupna preživetja bolnikov z razsejanim NDRP (21,6 mesecev proti 21,9 mesecev) (5).

V tej raziskavi je bilo jasno potrjeno, da bolniki z EGFR-negativnim NDRP nimajo dobrobiti od EGFR TKI, ampak celo škodo, in da pri bolnikih brez prisotne molekularne tarče tarčno zdravljenje nima mesta. Tako je bil postavljen standard določanja molekularnih označevalcev in tarčnega zdravljenja. Kasneje je še šest podobnih raziskav enoznačno potrdilo značilno dobrobit EGFR TKI, gefitiniba, erlotiniba in afatiniba proti kemoterapiji v prvi liniji zdravljenja EGFR-pozitivnega NDRP (6). Zdravljenje z EGFR TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib) vodi v remisijo pri kar okoli 80 % teh bolnikov, srednji čas do napredovanja bolezni znaša 9–13 mesecev, srednja preživetja pa okoli 30 mesecev, kot je predstavljeno tudi v tabeli 2. To so preživetja, ki jih pred dobo tarčnega zdravljenja pri razsejanem RP nikoli nismo mogli doseči. Posamezni bolniki so v remisiji tudi po več let.

Kljub izredni učinkovitosti EGFR TKI pa se tako kot pri zdravljenju katerega koli razsejanega raka s tarčnimi zdravili tudi na EGFR TKI vedno po določenem času pojavi rezistenca na zdravilo. Pri polovici bolnikov gre za razvoj določene rezistenčne mutacije *EGFR*, imenovane T790M. Na to mutacijo je že razvito proti EGFR usmerjeno tarčno zdravilo nove generacije, osimertinib, na katero ponovno odgovori okoli 70 % bolnikov v trajanju remisije okoli 10 mesecev in bolnikom ponovno podaljša življenje (6). Opazovalne raziskave vsakodnevne prakse kažejo na več kot 3,5-letno srednje preživetje EGFR-mutiranih bolnikov z razsejanim NDRP, zdravljenih najprej z afatinibom in nato osimertinibom (7). Druge možnosti, ki jih imamo danes na voljo za še učinkovitejše zdravljenje bolnikov z EGFR-pozitivnim NDRP, so kombinacije EGFR TKI s KT ali antiangiogenimi zdravili, ki pa so bolj toksične od samo EGFR TKI, vodijo v še daljše remisije. Druga obetavna možnost je uporaba zdravila nove generacije osimer-

tiniba takoj v prvem zdravljenju. Osimertinib se je v raziskavi FLAURA izkazal za učinkovitejšega od zdravil prve generacije (gefitinib ali erlotinib) v prvi liniji zdravljenja, vodil je v značilno daljše srednje celokupno preživetje, ki je znašalo kar 38,6 mesecev. Dodatna prednost EGFR TKI nove generacije je boljši prehod preko krvno-možganske pregrade in njihov boljši učinek na zasevke v osrednjem živčnem sistemu (OŽS). Ti so pri EGFR-pozitivnem NDRP pogosti in se med boleznijo razvijajo pri okoli polovici bolnikov (8).

Drugi mejnik v tarčnem zdravljenju NDRP predstavljajo prerazporeditve *ALK*, ki so bile odkrite leta 2007 in so se kmalu izkazale kot dobra tarča za proti *ALK* usmerjenim TKI. Prerazporeditve *ALK* so prisotne pri okoli 5 % bolnikov z NDRP, ponovno najpogosteje pri bolnikih z žleznim rakom, nekadilcih ter pri mlajših bolnikih. Potek bolezni je navadno zelo hiter. Pogosta je prizadetost plevre in perikarda z izlivi ter zasevki v OŽS. V letih so bila razvita številna, proti *ALK* usmerjena zdravila, kot so krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib in lorlatinib. Z *ALK* TKI je mogoče doseči remisijo pri okoli 70–90 % bolnikov z razsejanim *ALK*-pozitivnim NDRP v trajanju do 34 mesecev (6, 8).

Proti *ALK* usmerjena zdravila novejših generacij, kot sta alektinib in brigatinib, se ponovno kažejo za učinkovitejša od zdravil prve generacije in je njuna uporaba smotrna že v prvem redu zdravljenja (8). Predvsem so zdravila nove generacije učinkovitejša pri zasevkih v OŽS, ki so pri *ALK*-pozitivnem raku še pogostejši kot pri EGFR-pozitivnem. Kot na vsako tarčno zdravljenje se tudi na *ALK* TKI sčasoma razvije odpornost. Ker je pri več kot polovici bolnikov ta odpornost še vedno vezana na spremembo *ALK*, tokrat mutacije *ALK*, je pomembno, da imamo na voljo več proti *ALK* usmerjenih zdravil, ki jih uporabimo v zaporedju. Nekatera opažanja kažejo na to, da so določena proti *ALK* usmerjena zdravila učinkovitejša

pri razvoju določenih mutacij *ALK*. Vendar pa podatki niso enoznačni in rutinsko določanje teh mutacij za izbor zaporednega zdravljenja za zdaj ni priporočeno. Izsledki opazovalnih raziskav kažejo, da je proti *ALK* usmerjeno zdravljenje razsejanega NDRP eno najučinkovitejših tarčnih zdravljenj raka danes, kar je predstavljeno v tabeli 3. Z zaporednim zdravljenjem z več *ALK* TKI je mogoče doseči neverjetno dolga srednja preživetja bolnikov, zdravljenih v vsakodnevni praksi, tudi do sedem let (10). Bolniki z *ALK*-pozitivnim NDRP lahko kljub razsejani bolezni kakovostno živijo tudi deset ali več let, samo če imajo dostop do več linij zdravljenja z *ALK* TKI.

Poleg mutacij *EGFR* in prerazporeditev *ALK* imamo danes še dva molekularna označevalca, ki sta vodilna onkogeni NDRP. Tudi proti njima imamo že razvita tarčna zdravila. To so prerazporeditve *ROS1* in mutacije *BRAF* (4, 8). Prerazporeditve *ROS1* so prisotne pri dobrem odstotku bolnikov z neploščatoceličnim NDRP, ki zelo dobro odgovorijo na zdravljenje (80% delež odgovorov) s tarčnim zdravilom krizotinibom, ki poleg *ALK* inhibirajo tudi *ROS1*. Prihajajo pa še nova proti *ROS1* usmerjena zdravila, kot so ceritinib, lorlatinib in entrectinib. Mutacije *BRAF* so prisotne pri okoli 3% bolnikov NDRP in tarčno zdravljenje s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba, na katero odgo-

vori okoli 70% bolnikov v trajanju okoli deset mesecev (8).

Zdravljenje s proti *EGFR*, *ALK*, *ROS1* in *BRAF* usmerjenimi tarčnimi zdravili predstavlja danes standardno zdravljenje prvega reda pri vseh bolnikih z razsejanim NDRP s prisotno tarčo (4). Proučujejo pa se številni drugi vodilni onkogeni NDRP in proti njim usmerjena tarčna zdravila, kot so *RET*, *NTRK*, *MET*, *HER2* in *PIK3CA*. Nekatera proti *NTRK* in *RET* prerazporeditvam usmerjena zdravila so praktično tik pred rutinsko uporabo pri razsejanem RP (8).

Tarčno zdravljenje omejenega nedrobnoceličnega raka pljuč

Kljub izredno hitri uvedbi proti *EGFR/ALK/ROS1/BRAF* usmerjenih tarčnih zdravil v zdravljenje razsejanega NDRP pa za zdaj še nimamo podatkov o učinkovitosti in varnosti tarčnih zdravil pri operabilnem ali lokalno napredovalem NDRP. Eden od razlogov je v tem, da raziskave dopolnilnega zdravljenja raka zahtevajo dolgotrajna opazovanja. Žal pa je razlog tudi neustrezno načrtovanje raziskav dopolnilnega tarčnega zdravljenja NDRP. Kar nekaj raziskav je bilo narejenih na slabo opredeljeni populaciji bolnikov tako glede mutacij *EGFR* kot tudi stadija bolezni. Poleg tega ni bila vedno vključena dopolnilna KT, ki je dokazano učinkovita pri operabilnem NDRP. Bolje na-

Tabela 3. Zaporedno zdravljenje z več redi inhibitorjev tirozin kinaze proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik ali kinazi anaplastičnega limfoma. Podatki iz vsakodnevne prakse. *EGFR* - receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*), *ALK* - kinaza anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*).

Raziskava	Tarča	Zaporedje tarčnih zdravil	Srednje celokupno preživetje (mesece)
GioTag	<i>EGFR</i>	afatinib → osimertinib (T790M+ bolniki)	41,3
Duruisseaux M, et al. Oncoltarget 2017.	<i>ALK</i>	drizotinib → drugi <i>ALK</i> TKI	89,6
Watanabe, et al. Clin Lung Cancer 2016.	<i>ALK</i>	krizotinib → alektinib → drugi <i>ALK</i> TKI	51,1
Gainor, et al. Clin Cancer Res 2015.	<i>ALK</i>	krizotinib → ceritinib	49,4

črtovane raziskave potekajo, vendar pa bomo morali na izsledke dopolnilnega tarčnega zdravljenja RP in njegovo morebitno uvedbo v vsakodnevno prakso še počakati.

Neželeni učinki tarčnega zdravljenja

Čeprav smo v začetku menili, da bodo neželeni učinki tarčnega zdravljenja zaradi selektivnega delovanja teh zdravil na tarče v rakavem tkivu zelo redki, se je izkazalo, da je tarčno zdravljenje raka pogosto povezano z neželenimi učinki. Pri večini bolnikov pride do kožnih sprememb, pogoste so tudi driske in spremembe nohtov. Včasih so te spremembe tako hude, da je treba zdravljenje za nekaj dni prekiniti in nato nadaljevati v znižanem odmerku (2). Za ustrezno obvladovanje neželenih učinkov je pomembno dobro poznavanje in izvajanje ukrepov za njihovo preprečevanje in učinkovito podporno zdravljenje, izvedeno s strani celotnega multiprofesionalnega tima, ki bolnika oskrbuje.

IMUNOTERAPIJA RAKA PLJUČ

Po kar nekaj razočaranjih na področju IT raka so raziskovalci v tem desetletju končno odkrili učinkovita in varna zdravila za

raka, zaviralce kontrolnih točk, za kar so prejeli leta 2018 tudi Nobelovo nagrado. Zaviralci kontrolnih točk so protitelesa, ki ciljano zasedejo zaviralne kontrolne točke na limfocitih T ali pa njihove ligande na tumorskih celicah in tako odstranijo zavoro za delovanje limfocitov T proti rakavim celicam. Danes se v zdravljenju raka uporabljajo številni zaviralci kontrolnih točk. Pri RP so se do sedaj izkazali za učinkovite predvsem zaviralci PD-1 nivolumab in pembrolizumab ter zaviralci PD-L1 atezolizumab in durvalumab. Določeno stopnjo učinkovitosti sta v kombinaciji z zaviralci PD-1 ali PD-L1 pokazala tudi zaviralca CTLA-4, ipilimumab in tremelimumab (2, 8).

Za razliko od tarčnega zdravljenja, kjer lahko z določitvijo tarče zelo dobro izberemo bolnike, ki bodo odgovorili na zdravljenje pri IT, za zdaj ni napovednega dejavnika odgovora na IT. Na IT s CPI odgovori okoli 30 % bolnikov z razsejanim RP. Čeprav delež remisij ni bistveno večji kot pri zdravljenju s KT, pa so remisije dolgotrajne, tudi večletne. Posledično opažanja kažejo na ohrabrujoča petletna preživetja bolnikov, zdravljenih s CPI, ki znašajo okoli 20 % (3, 8, 11). Ta delež je za RP izjemno visok in upamo, da je kar nekaj bolnikov z IT celo

Tabela 4. Prvi red zdravljenja razsejanega raka pljuč z imunoterapijo in preživetje bolnikov, vključenih v del raziskave z imunoterapijo. RP – rak pljuč, IT – imunoterapija, KT – kemoterapija, NP – ni podatka.

Raziskava	Podtip RP	Zdravljenje z IT	Srednje preživetje (mes)	Enoletno preživetje (%)	Dvoletno preživetje (%)
Nedrobnocelični RP					
KN-024	vsi, PD-L1 \geq 50	pembrolizumab	30,0	70,3	51,5
KN-189	neploščatocelični	pembrolizumab + KT	22,0	70,0	45,5
KN-407	ploščatocelični	pembrolizumab + KT	15,9	65,2	NP
IMpower130	neploščatocelični	atezolizumab + KT	18,6	63,1	39,6
IMpower150	neploščatocelični	atezolizumab + KT + bevacizumab	19,2	67,3	43,4
Drobnocelični RP					
IMpower133	vsi	atezolizumab + KT	12,3	51,7	NP
CASPIAN	vsi	durvalumab + KT	13,0	53,7	NP

ozdravljenih. Učinkovitost IT, za razliko od učinkovitosti ostalih ST, tako merimo s stopnjo preživelih po dveh, treh ali celo petih letih od začetka zdravljenja. V tabeli 4 so predstavljene stopnje preživetij, ki jih lahko še povečamo s sočasno uporabo IT s KT ali obsevanjem.

Izraženost PD-L1 v tkivu tumorja ni napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s CPI, je pa dejavnik, ki v primeru pozitivnosti poveča možnost odgovora na zdravljenje, predvsem pa nam pri NDRP danes pove, kateri bolniki potrebujejo zdravljenje s kombinacijo CPI in KT, katerim pa zadošča manj toksično zdravljenje s samo CPI (11, 12).

Imunoterapija razsejanega raka pljuč

IT s CPI je najprej pokazala svojo učinkovitost v drugem redu zdravljenja razsejanega NDRP. Štiri velike prospektivne klinične raziskave (CheckMate 017, CheckMate 057, KEYNOTE-010 in OAK) so enoznačno pokazale značilno boljša srednja preživetja bolnikov, zdravljenih z nivolumabom, pembrolizumabom ali atezolizumabom, v primerjavi s KT drugega reda z docetakselom pri bolnikih, predhodno že zdravljenih s KT na osnovi platine. Pri teh predhodno že zdravljenih bolnikih so bila opazovana dvoletna preživetja v primeru zdravljenja z IT 20–30 % (6). Na podlagi teh ohrabrujočih izsledkov se je zdravljenje z IT zelo hitro uvedlo v standardno zdravljenje drugega reda pri bolnikih z razsejanim NDRP (13). Iz teh in še nekaterih drugih individualnih raziskav smo se tudi naučili, da IT ni učinkovita pri bolnikih s prisotnimi tarčami, vsaj ne pri bolnikih z EGFR in ALK spremembami v primarnem tumorju.

Uspehu IT v drugem redu zdravljenja NDRP so v zadnjih letih sledile objave še bolj obetavnih izsledkov zdravljenja s CPI v prvi liniji, kar je predstavljeno v tabeli 4. V pomembni raziskavi KN-024, ki je primerjala učinkovitost pembrolizumaba proti standardni KT na osnovi platine v prvem

redu zdravljenja razsejanega NDRP pri bolnikih z visoko ≥ 50 % izraženostjo PD-L1, je na zdravljenje s pembrolizumabom odgovorilo kar 44,8 % bolnikov. Tveganje smrti se je ob pembrolizumabu znižalo za 37 % (razmerje ogroženosti (angl. *hazard ratio*, HR) 0,63; 95% interval zaupanja (IZ) 0,47–0,86), srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom, je bilo značilno boljše v primerjavi s tistimi, ki so prejeli KT (30,0 mesecev proti 14,2 meseca) (14). In kar je najbolj obetavno, dolgotrajno opazovanje bolnikov je pokazalo izredno visoka dvoletna srednja preživetja bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom. Po dveh letih opazovanja je bilo še živih kar 51 % bolnikov (15). Na podlagi teh izsledkov je danes monoterapija s pembrolizumabom zdravljenje prvega izbora za bolnike z razsejanim NDRP, katerih tumorji imajo ≥ 50 % izraženost PD-L1 (4). Izsledki zdravljenja z drugim CPI, nivolumabom v monoterapiji, so bili pri razsejanem NDRP negativni. Nivolumab se ni izkazal za učinkovitejšega od standardne KT, res pa je bila ta raziskava narajena na populaciji bolnikov, ki ni bila izbrana glede na izraženost PD-L1.

Pri neizbrani populaciji bolnikov glede na PD-L1 pa se je kombinacija CPI in KT izkazala za učinkovitejšo od zgolj KT. Kombinacija pembrolizumaba in KT na osnovi platine se je izkazala za značilno učinkovitejšo od samo KT tako pri neploščatoceličnem (raziskava KN-189) kot tudi ploščatoceličnem (raziskava KN-407) NDRP (8, 11). V obeh raziskavah je zdravljenje s kombinacijo vodilo v značilno daljše remisije in daljše srednje preživetje bolnikov. Pomembno je poudariti, da so bila opazovana enoletna in dvoletna preživetja bolnikov, zdravljenih s kombinacijo okoli 70 % in 50 % in da je bila dobrobit kombinacije prisotna v obeh raziskavah tudi pri bolnikih z negativnim PD-L1. Neposredna primerjava teh dveh raziskav z raziskavo KN-024 nakazuje, da je manj toksično zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji primerljivo

učinkovito kot kombinacija pembrolizumaba in KT pri bolnikih PD-L1 \geq 50 %. Zato se danes v vsakodnevni klinični praksi priporoča za bolnike s PD-L1 \geq 50 % monoterapija s pembrolizumabom, pri ostalih bolnikih pa kombinacija CPI in KT (4).

V kombinaciji s KT na osnovi platine se je pri zdravljenju neploščatoceličnega NDRP za značilno učinkovitejšo od samo KT izkazala tudi kombinacija KT z drugim CPI, atezolizumabom (8, 11). V raziskavi IMpower130 je kombinacija atezolizumab in KT vodila v značilno daljše remisije in celokupno preživetje v primerjavi s samo KT, v raziskavi IMpower150 pa se je kombinacija atezolizumaba s KT in antiangiogenim zdravilom bevacizumabom izkazala za učinkovitejšo od KT in bevacizumaba. To je edina raziskava v prvi liniji zdravljenja z IT, v katero so bili vključeni tudi bolniki s prisotnimi molekularnimi označevalci, in sicer EGFR- in ALK-pozitivni bolniki. Kombinacija atezolizumaba s KT in bevacizumabom je bila v tej raziskavi učinkovitejša od samo KT in bevacizumaba, tudi pri EGFR- in ALK-pozitivnih bolnikih. Zato se navkljub dilemam o smiselnosti in učinkovitosti IT pri bolnikih s prisotnimi molekularnimi tarčami o zdravljenju s to kombinacijo lahko razmisli pri bolnikih po progresu na tarčno terapijo.

Po dolgih desetletjih brez napredka in KT kot edine sistemske terapije smo bili v zadnjem letu priča objavi dveh raziskav, ki sta potrdili značilno dobrobit dodatka IT s CPI h KT na osnovi platine v prvem redu zdravljenja razsejanega DRP. Tako dodatek atezolizumaba h KT v raziskavi IMpower133 kot durvalumaba v raziskavi CASPIAN sta vodila v boljše celokupno preživetje bolnikov v primerjavi s samo KT (16, 17). Srednje preživetje se je ob dodatku CPI v obeh raziskavah podaljšalo za okoli tri mesece. Najpomembnejša pa so do sedaj nikoli opažena, relativno visoka enoletna preživetja bolnikov, ki so prejeli ob KT tudi CPI. Ta so znašala okoli 50 %. Zanimivo je, da uč-

nek IT pri DRP ni odvisen od izraženosti PD-L1. Kombinacija IT in KT se sedaj uvaža v standardno zdravljenje tudi pri bolnikih z razsejanim DRP.

Imunoterapija omejenega raka pljuč

IT se je dokaj hitro pričela raziskovati tudi v zgodnejših stadijih RP. Potekajo številne raziskave dopolnilnega zdravljenja s CPI po radikalnem kirurškem zdravljenju in dopolnilni KT. Izsledke pričakujemo čez nekaj let. Prvi izsledki kažejo na visoko učinkovitost zdravljenja s CPI in še bolj s kombinacijo CPI in KT tudi v neoadjuvantnem zdravljenju NDRP (18). Potekajo tudi velike prospektivne klinične raziskave, ki bodo dale odgovor glede učinkovitosti in klinične uporabnosti neoadjuvantne IT v kombinaciji s KT pri omejenem NDRP.

Imamo pa že podatke o tem, da dodatno zdravljenje z IT izboljša preživetja bolnikov z lokalno napredovalim NDRP v primeru, da ti bolniki po zaključenem sočasnem standardnem zdravljenju s KT in obsevanjem prejmejo še IT. V veliki prospektivni raziskavi PACIFIC je bilo ugotovljeno, da zaporedno enoletno zdravljenje z durvalumabom pri bolnikih, katerih bolezen ob sočasni KT in RT ni napredovala, značilno izboljša čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje bolnikov. Tveganje ponovitve bolezni in smrti se je zmanjšalo za polovico oz. tretjino, dveletno preživetje bolnikov, zdravljenih tudi z durvalumabom, pa je znašalo kar 66,3 %. Zaradi omejene učinkovitosti durvalumaba pri skupini bolnikov brez izraženosti PD-L1, se za zdaj to zdravljenje priporoča samo pri bolnikih, katerih tumorji imajo PD-L1 \geq 1 % (19).

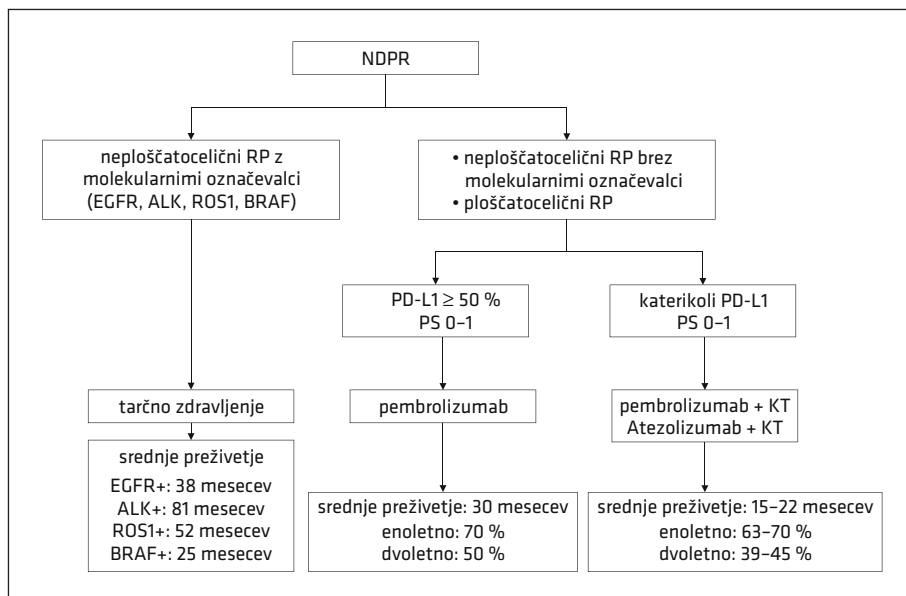
Sinergističen učinek IT in radioterapije je pričakovan zaradi t. i. abskopalnega učinka obsevanja na neobsevane tumorske celice. Znano je, da obsevanje spodbudi imunski odgovor na antigene rakavih celic in tako lahko vodi v uničenje tudi neobsevanih rakavih celic. Z dodatkom IT je pričakovati,

da bo ta učinek še večji. Trenutno potekajo številne raziskave, ne le zaporedne, ampak tudi sočasne uporabe IT in obsevanja, zlasti pri lokalno omejenem RP. Prvi izsledki so obetavni, tudi toksičnost kombinacije IT in radioterapije, za katero smo se bali, da bo velika, je, kot kažejo podatki, dobro obvladljiva.

Neželeni učinki imunoterapije

Neželeni učinki IT so drugačni od neželenih učinkov KT ali tarčne terapije, saj so avtoimune narave in lahko prizadenejo kateri koli organ. Najpogostejši so hipotiroizidem, utrujenost, spremembe kože, artralgijske, pnevmonitis in driska (20). V primeru monoterapije s CPI je verjetnost neželenega učinka katere koli stopnje okoli 40–60%, verjetnost hudih neželenih učinkov pa okoli 10% (21). Med hudimi neželenimi učinki, ki pri okoli 1% bolnikov vodijo v smrt, so zlasti miokarditis, hipofizitis in kolitis. Delež neželenih učinkov se v primeru kombiniranega zdravljenja z zaviralci CTLA-4 poveča. Presenetljivo pa

se delež tako vseh kot hudih neželenih učinkov bistveno ne poveča ob sočasnem zdravljenju s CPI in KT ali RT. Treba pa je vedeti, da je bil tak delež neželenih učinkov opazovan v okviru kliničnih raziskav, v katere so bili vključeni samo bolniki brez težjih spremljajočih bolezni in v dobrem stanju splošne zmogljivosti (angl. *performance status*, PS) 0–1. Bistveno je, da neželene učinke IT hitro razpoznamo in ustrezno reagiramo. Pri neželenih učinkih stopnje več kot 1 je potrebna takojšnja prekinitve IT in zdravljenje z glukokortikoidi v visokih odmerkih. Za ustrezno obvladovanje neželenih učinkov IT je še veliko bolj kot za obvladovanje neželenih učinkov KT ali tarčnega zdravljenja potrebno zelo tesno sodelovanje onkologa, družinskega zdravnika in številnih drugih specialistov od endokrinologa, gastroenterologa, dermatologa do pulmologa in še drugih. Pomembno je znanje zdravnikov različnih specialnosti pa tudi medicinskih sester o neželenih učinkih IT ter ozaveščen bolnik in svojci.



Slika 1. Algoritem zdravljenja razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč s srednjimi preživetji. NDPR – nedrobnocelični rak pljuč, RP – rak pljuč, KT – kemoterapija, EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*), ALK – kinaza anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*).

ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju je bil narejen ogromen napredek na področju sistemskega zdravljenja RP, zlasti pri razsejani bolezni. Algoritem zdravljenja razsejanega NDRP se je povsem spremenil in samo KT je ostala zdravljenje izbora le za bolnike v slabem PS, kot je razvidno s slike 1. Že samo z uvedbo tarčnega zdravljenja v zdravljenje okoli četrte bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih sta prisotni molekularni tarči EGFR ali ALK, so se dolga leta opazovana slaba preživetja bolnikov z RP pričela hitro izboljševati. Uvedba dodatnih tarčnih terapij, predvsem pa uvedba IT v standardni algo-

ritem prvega zdravljenja vseh bolnikov z razsejanim NDRP brez molekularnih tarč, ki smo jim priča danes, pa bo zagotovo vodila v še boljše preživetje danes obolelih in zdravljenih bolnikov z RP. V fazi raziskav so vedno nova tarčna zdravljenja kot tudi nove vrste in kombinacije imunoterapevtikov, ki veliko obetajo prav na področju RP. Glede na število kadilcev po svetu in pri nas bo RP ostal velik javnozdravstveni problem še nekaj naslednjih desetletij. In ob vseh novih možnostih zdravljenja bo prav RP tisti, ki bo v prihajajočem desetletju zrcalil raven in ustreznost oskrbe raka v določenem okolju.

LITERATURA

1. Čufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Exper Rev Anticancer Ther.* 2014; 14 (10): 1189–203.
2. Črnjac A, Čufer T, Stanič K. Raki torakalnih organov. V: Strojani P, Hočevnar M, ur. *Onkologija: Učbenik za študente medicine.* Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. 368–402.
3. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients anced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (28): 2518–27.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 (Suppl 4): 192–237.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; e861 (10): 947–57.
6. Ferrara R, Mezquita L, Besse B. Progress in the management of advanced thoracic malignancies in 2017. *J Thorac Oncol.* 2018; 13 (3): 301–22.
7. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: Updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol.* 2019; 15 (25): 2905–14.
8. Remon J, Ahn MJ, Girard N, et al. Advanced-stage non-small cell lung cancer: Advances in thoracic oncology 2018. *J Thorac Oncol.* 2019; 14 (7): 1134–55.
9. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 382 (1): 41–50.
10. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017; 8 (13): 21903–17.
11. Peters S, Reck M, Smit EF, et al. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30 (6): 884–96.

12. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, et al. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019; 134: 127–40.
13. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27 Suppl 5: 1–27.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–33.
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (7): 537–46.
16. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage smallcell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379 (23): 2220–9.
17. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in firstline treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1929–39.
18. Sa H, Song P, Ma K, et al. Perioperative targeted therapy or immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 8151–9.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379 (24): 2342–50.
20. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016; 27 (4): 559–74.
21. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (12): 1721–8.

¹Nataša Kos

Klinični dokazi o uporabi zdravila z eteričnim oljem rožmarina za lajšanje mišične bolečine

Clinical Evidence Regarding the Use of Rosemary Essential Oil-Based Medicine to Ease Muscular Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eterično olje rožmarina, topikalno zdravilo, bolečina v mišicah, klinično preskušanje

IZHODIŠČA. Vzroki za pojav mišične bolečine so lahko poškodbe, težje fizično delo, delo v prisilnih položajih ali vsakodnevne aktivnosti. Namen multicentrične, randomizirane, dvojno-slepe, s placebom kontrolirane klinične raziskave je bil dokazati učinkovitost in varnost zdravila z 10 % eteričnega olja rožmarina. **METODE.** V raziskavo smo vključili 148 bolnikov z akutno mišično bolečino, ki so en teden uporabljali zdravilo z 10 % eteričnim oljem rožmarina v testni skupini ali placebo v kontrolni skupini. **REZULTATI.** O hitrosti nastopa učinka zmanjšanja bolečine v roku 15 min po nanosu je poročalo 54 % preizkušancev v testni skupini, v roku 30 min pa 63 %. Pri preizkušancih, starih 40 let ali več in z bolečino, ki je ob vključitvi trajala sedem dni ali več, smo pokazali statistično značilno razliko v zmanjšanju bolečine med testno in kontrolno skupino. Pri tistih preizkušancih v testni skupini, ki se jim je bolečina po sedmih dneh klinično pomembno znižala, se je bolečina iz začetne povprečne 5,7 točke ob vključitvi po štirih dneh znižala za 2,7 točke, po sedmih dneh pa za 3,5 točke ($p < 0,001$). **ZAKLJUČKI.** Zdravilo z 10 % eteričnega olja rožmarina v obliki kreme se je pokazalo kot učinkovito, s hitrim nastopom delovanja in varno. Zmanjšanje bolečine v mišicah je bilo statistično in klinično značilno, poleg tega pa so preizkušanci poročali tudi o drugih ugodnih učinkih. Preizkušanci so bili z zdravilom tudi zelo zadovoljni.

ABSTRACT

KEY WORDS: rosemary oil, topical medicinal product, muscle pain, clinical trial

BACKGROUNDS. Muscle pain is caused by injuries, hard physical labour, forced posture or everyday activities. The aim of our multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was to prove the efficacy and safety of a medicinal product with 10% rosemary essential oil. **METHODS.** We included 148 patients with acute muscle pain, who were treated with a medicinal product containing 10% rosemary essential oil in the test group, and placebo in the control group. **RESULTS.** 54% and 63% of patients reported the onset of action of pain reduction after 15 min and 30 min, respectively. Subjects aged 40 years or older, who had a pain lasting for 7 days or more at the time of inclusion, had statistically significant pain reduction compared to the control group. Subjects

¹ Doc. dr. Nataša Kos, dr. med., Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Katedra za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana; natasa.kos@kclj.si

in the test group with a pain score of 5.7 at inclusion had a clinically significant reduction in pain – 2.7 and 3.5 points after 4 and 7 days, respectively ($p < 0.001$). CONCLUSION. A medicinal product with 10% rosemary essential oil in a cream formulation is effective, has a fast onset of action, and is safe. Muscle pain reduction was statistically and clinically significant. Subjects also reported other beneficial effects and high satisfaction.

IZHODIŠČA

Vzroki za pojav mišične bolečine so poleg poškodb pogosto tudi opravljanje vsakodnevnih aktivnosti, težjega fizičnega dela ali dela v prisilnih položajih ter preobremenitev kot posledica pretirane delavne ali športne dejavnosti. Bolečina pomembno vpliva na kakovost življenja, če je ne zdravimo, pa preide v kronično obliko (1, 2). Uporaba zdravil rastlinskega izvora za lajšanje bolečin je v porastu (3). Eterično olje navadnega rožmarina se je tradicionalno uporabljalo za zdravljenje mišične in sklepne bolečine ter motenj periferne prekrvavitve, kar potrjuje tudi poročilo Evropske agencije za zdravila (angl. *European Medicines Agency, EMA*) iz 2010 (4).

Učinkovitost eteričnega olja rožmarina za lajšanje bolečine je bila potrjena v različnih poskusnih modelih *in vivo* (5–7). Komponente eteričnega olja rožmarina (predvsem glavne sestavine 1,8-cineol, α -pinen in kafra) delujejo ne samo na inhibicijo encima ciklooksigenaza-2 (COX-2), ampak tudi na nociceptorje (angl. *transient receptor potential channels, TRP*) (7–14).

Namen multicentrične, randomizirane, dvojno-slepe, s placebom kontrolirane klinične raziskave je bil dokazati učinkovitost in varnost zdravila brez recepta z 10 % eteričnega olja rožmarina v obliki kreme pri lajšanju bolečine v mišicah. Raziskavo sta odobrili Komisija RS za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

METODE

V raziskavo smo v ambulantah zdravnikov družinske medicine vključili 148 bolnikov

z akutno mišično bolečino, ki so en teden uporabljali zdravilo z 10% eteričnim oljem rožmarina v testni skupini ali placebo v kontrolni skupini. Spremljali smo spremembo v jakosti bolečine z numerično lestvico (angl. *numeric rating scale, NRS*), in sicer ob vključitvi, četrty in sedmi dan. Klinično pomembno zmanjšanje bolečine smo opredelili kot zmanjšanje bolečine za vsaj 2 NRS točki. Prav tako smo spremljali oceno preizkušancev o tem, koliko časa po nanosu je bolečina popustila, po koliko dneh uporabe je bolečina popustila, zadovoljstvo z zdravilom in varnost zdravila. V analizo podatkov smo vključili vse vključene preizkušance.

REZULTATI

O hitrosti nastopa učinka zmanjšanja bolečine v roku 15 min po nanosu je poročalo 54 % preizkušancev v testni skupini, v roku 30 min pa 63 %.

Pri preizkušanih, starih 40 let ali več in z bolečino, ki je ob vključitvi trajala teden dni ali več, smo pokazali statistično značilno razliko v zmanjšanju bolečine med testno in kontrolno skupino. V tabeli 1 so prikazani deleži preizkušancev, ki so poročali, kateri dan uporabe je bolečina popustila.

Pri preizkušanih, ki jih je bolečina ovirala pri dnevnih in športnih aktivnostih ter so bili stari 40 let ali več, smo po sedmih dneh izmerili zmanjšanje bolečine za 3,5 točke v testni in za 2,3 točke v numerični lestvici NRS v kontrolni skupini, pri čemer je bila razlika statistično značilna ($p = 0,048$).

V testni skupini se je mišična bolečina klinično pomembno zmanjšala pri 70 % preizkušanih po štirih dneh in pri 76 % po

Tabela 1. Deleži preizkušancev, ki so se opredelili, da jim je bolečina popustila po opredeljenih dneh uporabe.

Trajanje uporabe zdravila do učinka [dnevi]	Preizkušanci, stari ≥ 40 let, z bolečino ob vključitvi vsaj sedem dni		
	testna skupina	kontrolna skupina	p
2	14 %	14 %	1,000
3	52 %	14 %	0,034
4	62 %	21 %	0,036
≥ 5	76 %	43 %	0,075

sedmih dneh. Pri tem se je povprečna bolečina statistično značilno zmanjšala za 2 točki po štirih dneh in za 2,8 točk po sedmih dneh ($p < 0,001$). Pri tistih preizkušancih v testni skupini, ki se jim je bolečina po sedmih dneh klinično pomembno znižala, se je bolečina iz začetne povprečne 5,7 točke ob vključitvi po štirih dneh znižala za 2,7 točke, po sedmih dneh pa za 3,5 točke ($p < 0,001$). Opazili smo, da je bila učinkovitost večja pri preizkušancih, pri katerih je bolečina ob vključitvi trajala manj kot sedem dni.

O izboljšani gibljivosti, zmanjšani oteklini ali izboljšanjem perifernem krvnem obtoku je poročalo 58 % preizkušancev v testni skupini. 89 % preizkušancev je poročalo, da se zdravilo v obliki kreme dobro nanaša, hitro vpije ali ne pušča oljnih madežev na koži. Vonj zdravilne učinkovine rožmarinovega olja v zdravilu je bil prijeten 70 % preizkušancev.

Med pojavnostjo tako posameznih kot tudi skupnih neželenih dogodkov v testni in kontrolni skupini ni bilo statistično značilnih razlik.

RAZPRAVA

Mišična bolečina pomembno vpliva na kakovost življenja, zato je treba bolečino prepoznati in zdraviti. Pri zdravljenju bolniki pogosto posegajo po naravnih zdravilih, ki jih dojemajo kot neškodljiva. V tradicionalni medicini se je rožmarinovo eterično olje uporabljalo kot blag analgetik za lajšanje bolečine, dobrih primerljivih raziskav, ki bi dokazale njegovo učinkovitost, pa nismo zasledili (2).

Nastop učinka v testni skupini je hiter, saj je več kot polovica preizkušancev občutila olajšanje bolečine že 15 min po uporabi, skoraj dve tretjini pa po 30 min.

Pri preizkušancih, starih 40 let ali več, pri katerih je bolečina pred vključitvijo trajala vsaj sedem dni, je pri statistično značilnem deležu preizkušancev bolečina po treh dneh popustila pri 3,7-krat več preizkušancih v testni kot v kontrolni skupini. Dokazali smo tudi, da se je bolečina pri skupini preizkušancev v testni skupini, starih 40 let ali več, ki jih je bolečina ovirala pri dnevnih in športnih aktivnostih, statistično značilno znižala za 53 % več kot v kontrolni skupini. Rezultati kažejo zelo dobro učinkovitost zdravila z 10 % eteričnim oljem rožmarina. Pri pregledu literature podobnih raziskav nismo našli. Naša raziskava je tako prva tovrstna, ki ugotavlja pozitivne učinke pri tej starostni skupini.

V naši raziskavi se je v testni skupini začetna mišična bolečina 5,7 točke po sedmih dneh statistično značilno znižala za 2,8 točke ($p < 0,001$). Klinično pomembno znižanje smo izmerili pri kar treh od štirih preizkušancev, pri katerih se je bolečina znižala celo za 3,5 točke. Večjo učinkovitost pri preizkušancih, pri katerih je bolečina trajala manj kot sedem dni pripisujemo večji možnosti spontane ozdravitve.

Učinkovito lajšanje mišične bolečine dopolnjujejo tudi drugi opisani učinki preizkušancev, med njimi izboljšanje gibljivosti, zmanjšanje otekline in izboljšanje periferni krvni obtok. Preizkušanci so tudi komentirali,

da se zdravilo v obliki kreme dobro vpije in ne masti ter ima prijeten vonj, ki dodatno pomirja, kar je pri lajšanju bolečine pomembno (15).

ZAKLJUČKI

Zdravilo z 10 % eteričnega olja rožmarina v obliki kreme se je pokazalo kot učinko-

vito, s hitrim nastopom delovanja in varno. Zmanjšanje bolečine v mišicah je bilo statistično in klinično značilno, poleg tega pa so preizkušanci poročali tudi o drugih ugodnih učinkih. Preizkušanci so bili z zdravilom tudi zelo zadovoljni.

LITERATURA

1. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016; 9: 457–67.
2. Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C, Graven-Nielsen T. Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. *J Man Manip Ther.* 2011; 19 (4):186–93.
3. Wirth JH, Hudgins JC, Paice JA. Use of herbal therapies to relieve pain: A review of efficacy and adverse effects. *Pain Manag Nurs.* 2005; 6: 145–167.
4. EMA: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Rosmarinus officinalis L., aetheroleum* and *Rosmarinus officinalis L., folium* [internet]. 2010 [citirano 2020 Feb 2]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf
5. Raskovic A, Milanovic I, Pavlovic N, et al. Analgesic effects of rosemary essential oil and its interactions with codeine and paracetamol in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (1): 165–72.
6. Takaki I, Bersani-Amado LE, Vendruscolo A, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis L.* essential oil in experimental animal models. *J Med Food.* 2008; 11 (4): 741–6.
7. Martínez AL, González-Trujano ME, Pellicer F, et al. Antinociceptive effect and GC/MS analysis of *Rosmarinus officinalis L.* essential oil from its aerial parts. *Planta Medica.* 2009; 75 (5): 508–11.
8. Takaishi M, Fujita F, Uchida K, et al. 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. *Mol Pain.* 2012; 8: 86.
9. Tóth BI, Oláh A, Szöllösi AG, et al. TRP channels in the skin. *Br J Pharmacol.* 2014; 171 (10): 2568–81.
10. Premkumar LS. Transient receptor potential channels as targets for phytochemicals. *ACS Chem. Neurosci.* 2014, 5, 1117–30.
11. Kim DS, Lee HJ, Jeon YD, et al. α -pinene exhibits anti-inflammatory activity through the suppression of MAPKs and the NF- κ B pathway in mouse peritoneal macrophages. *Am J Chin Med.* 2015; 43(4): 731–42.
12. Li XJ, Yang Y, Li YS, et al. α -Pinene, linalool, and 1-octanol contribute to the topical anti-inflammatory and analgesic activities of frankincense by inhibiting COX-2. *J Ethnopharmacol.* 2016; 179: 22–6.
13. Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci.* 2005; 25 (39): 8924–37.
14. Chen W, Vermaak I, Viljoen A. Camphor—a fumigant during the Black Death and a coveted fragrant wood in ancient Egypt and Babylon—a review. *Molecules.* 2013; 18 (5): 5434–54.
15. Ahmad AH, Zakaria R. Pain in times of stress. *Malays J Med Sci.* 2015; 22: 52–61.

Jure Gubanc¹

Kako je videti rehabilitacija hrbtenice po metodi dr. McGilla?

Dr. McGill's Lower Back Rehabilitation Protocol

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: McGill, ledvena hrbtenica, nespecifične bolečine, mehanski vzrok, hernija, laboratorij

V prispevku predstavljamo osnove pristopa k reševanju bolečin v hrbtenici. Sledili bomo odkritjem priznanega strokovnjaka na področju razumevanja bolečin in rehabilitacije ledvene hrbtenice, dr. Stuarta McGilla. Dr. McGill je kanadski biomehanik, ki je naredil največ raziskav in poskusov, s katerimi nam je omogočeno razumevanje poškodb in bolečin v ledveni hrbtenici. Zaradi svojih znanstvenih ugotovitev je bil sprva večkrat povabljen kot medicinski svetovalec ali kot sodni izvedenec k različnim zapletenim primerom. Svoje ugotovitve iz laboratorija je prenesel v praktično delo z bolniki in danes k njemu prihajajo ljudje z vsega sveta, od najrazličnejših športnikov do vsakdanjih ljudi. Bistvo njegovega prispevka je opozarjanje, da imajo tudi poškodbe in bolečine v ledveni hrbtenici, tako kot vsaka bolečina ali poškodba v telesu, svoj vzrok. Nespecifične bolečine torej ne obstajajo in je do bolnika neodgovorno, če uporabljamo takšno terminologijo. Njegova metoda nam pomaga reševati težave, ki niso urgentno operativnega značaja (hude poškodbe, nesreče in zlomi hrbtenice), v to kategorijo spada velika večina današnjih bolečin in poškodb, povezanih z ledveno hrbtenico, npr. hude bolečine pri išiasu ali herniaciji, stenoze itd. Vse te diagnoze in stanja se pojavijo zaradi določenega mehanskega vzroka. Razumeti moramo torej, da hernija ni vzrok za bolečine, in ugotoviti, kaj je hernijo sploh povzročilo. Ko razumemo, kateri tip drže in obremenitve povzroči bolečino pri našem bolniku, potem lahko tudi najdemo alternativne gibalne vzorce, prijeme in vaje, da odpravimo pojavljanje bolečine. Klinika dr. McGilla spremlja rezultate svojih bolnikov še več 10 let po svetovanju in obravnavi in dosega več kot 95 % uspešnost.

ABSTRACT

KEY WORDS: biomechanics, nonspecific back pain, mechanical cause, trigger, movement patterns, tissue tolerance, tissue adaptation process

Dr. Stuart McGill is the world's foremost authority on lower back rehabilitation protocols and treatments. His research and scientific findings helped us understand the mechanisms of many most common lower back disorders and injuries. His research findings quickly got the medical community's attention and he started to lecture and give advice on various most difficult patient cases. He transferred those scientific findings into the sphere of practice when he started to use this knowledge to diagnose and give advice

¹ Jure Gubanc, KinVital kineziološki center, Ulica Antona Skoka 2, 1230 Domžale; jure.gubanc@kinvital.si

to various athletes and patients with back issues. In this essay, you will get a glimpse into the basic ideas behind his very successful approach. One of his most important lessons is that there is no such thing as nonspecific back pain. There always is a cause, we just need to be competent enough to find it. And the first path to competency is to understand the mechanical cause and how various forces and loads affect our spine and surpass the tissues' tolerance point. When we find the nature and mechanism that causes the increase in pain, we can remove this posture or load and respect our bodies' pain threshold and tissue adaptation process. Once we successfully remove the trigger the body can finally heal on its own. For example, we need to not only understand the herniation, but how this herniation occurred and what loads make it worse. So we do not heal the herniation directly, we remove the faulty movement patterns and then the herniation desensitizes by itself.

UVOD

V članku bom na kratko predstavil delo in ugotovitve dr. McGilla pri odpravi bolečin v hrbtu. Razumevanje vplivov gibanja na poškodbe odločilno pripomore pri odpravi težave s hrbtenico. Dosedanji načini zdravljenja namreč kažejo vedno slabše dolgoročne rezultate, zato je čas za premislek o tem, kako naprej.

Predstavil vam bom predvsem metodo dr. McGilla, svetovno verjetno najbolj cenjenega strokovnjaka in biomehanika za ledveno hrbtenico. Ker z njim sodelujem osebno (prevedel sem tudi njegovo knjigo Postani sam svoj mehanik hrbta), dobro poznam njegove znanstvene izsledke in tudi praktično delo. V tem članku povzemam njegovo prevedeno delo.

Cilj pričujočega članka je razumevanje najpogostejših poškodb in bolečine v hrbtenici ter potek rehabilitacije teh poškodb. Predvsem se moramo vprašati, kako lahko pospešimo procese rehabilitacije v kratkem času, ki ga imamo na voljo pri delu z bolniki.

OPIS MCGILLOVE METODE Kaj se je zgodilo pred herniacijo, poškodbo fasetnih sklepov in bolečino?

Prvo vprašanje, ki si ga moramo zastaviti, je, kako je sploh do bolečin ali poškodbe (če

smo jo že diagnosticirali) sploh prišlo. Večina težav v hrbtenici ima namreč mehanski vzrok. To pomeni, da težave, ki jih bolnik ima, niso nastale, ker bi ta človek imel smolo, ampak, ker je oseba preseгла raven adaptacije tkiv v hrbtenici na vsakodnevne obremenitve. Na kratko, obnavljanje tkiv ni več moglo dohajati vsakodnevnih obremenitev.

Pomembno je vedeti, da večina današnjih težav s hrbtenico nima vzroka v enem akutnem in visokotraumatičnem dogodku. Bolečino sicer lahko označimo kot akutno, vendar pa vzrok zanjo večinoma ni en napačen gib, pač pa tisoče obremenitev skozi leta, ki so se počasi nabirale in poškodovale tkivo. Redkejši so primeri, kjer bi bila tkiva popolnoma zdrava in bi poškodbo povzročil travmatski dogodek, kot je prometna nesreča ali skok s padalom. Zato bom v tem članku namenil več besed predvsem odpravi najpogostejših težav, saj je takšnih bolnikov seveda največ.

Prikazani bodo pogoji, pod katerimi se lahko hrbtenica prilagodi na višjo raven sposobnosti prenašanja obremenitev oz. se poškoduje.

McGill je ugotovil, da poškodbe diskov ali vretenc nastanejo na dva načina: dolgotrajno ponavljajoč se gibalni vzorec pod nizkim bremenom (npr. upogib v hrbtenici ob dvigovanju bremen) ali pa pod visoko obremenitvijo, kjer poškodba nastane v trenutku.

Gibalni mehanizmi, ki povzročajo poškodbe hrbtenice, so: upogibi, iztegi, upogib/izteg z rotacijo in kompresija.

Pri vseh obremenitvah hrbtenica deluje ne kot ustvarjalec gibanja, pač pa kot prenosnik sile med spodnjimi in zgornjimi okončinami. Zato je anatomsko in mehansko gledano za hrbtenico varnejše okolje tisto, ki jo stabilizira, še posebej pod obremenitvami, četudi nizkimi. Ker poteka vse najpomembnejše živčevje prav preko hrbtenice, moramo zares dobro preveriti, kje pri bolniku prihaja do t. i. neoptimalnih obremenitev oziroma uhajanja sile. Zgradba hrbtenice nam pokaže, da ne gre za kroglični sklep, kot sta kolk ali rama, ki sta oba odlično zgrajena za gibanje, temveč bolj za palico, podobno radijskemu stolpu ali kovinski palici oz. vzmeti. Hrbtenica tolerira določeno mero upogibov, vendar je za to manj primerna kot kroglični sklepi. Že sama anatomska zgradba nam to jasno sporoča.

Prav uhajanja sil pri gibanju povzročajo, da se sile namesto na aktivne stabilizatorje, tj. mišični sistem, prenesejo na pasivne strukture hrbtenice. Poznavanje različnih mehanizmov gibanja in obremenitev nam pomaga razumeti, kako je bolnik pridobil svoj tip poškodbe.

Primeri poškodb

Centralna herniacija L5-S1. Dominanten gibalni vzorec je upogib hrbtenice. Ker so sile navorov v tem segmentu največje, so tudi poškodbe tega dela najpogostejše. Raven sklepa nam pove, kateri del hrbtenice je bil najbolj gibljiv in je tako prevzel največ obremenitev. Seveda se takšnih tipov poškodb ne odpravlja z vajami, ki bolnika še bolj silijo v upogibe.

Levo- ali desnostranska herniacija. Če je poškodba diska na levi strani, je dominanten gibalni vzorec pri tej osebi diametralno nasproten mestu poškodbe. Upogib hrbtenice v desno torej povzroča herniacijo levostransko zadaj, in obratno za upogib v levo. Oba tipa herniacije sta slabša pred-

vsem zaradi t. i. strižnih sil, o katerih bomo govorili pozneje.

Bolečine ali poškodbe fasetnih sklepov, spondilolisteze, stenoze in artrične spremembe. Tukaj je vrsta poškodbe zelo odvisna od generacije in starosti bolnika ter tega, kaj je počel, da si je to poškodbo pridobil. Pri mlajših bodo pogostejše spondilolisteze, še posebej pri ljudeh z zelo ekstenzijsko držo ali ekstenzijskim športom (ples, gimnastika). Stenoze bodo pogostejše pri starejših in so večinoma posledica neprimerno zdravljenih herniacij desetletja nazaj. Skupna vsem tem oblikam je netoleranca do ekstenzije hrbtenice, saj ravno pri ekstenziji fasetni sklepi sprejmejo največ obremenitev.

Bolečine zaradi kompresije ali Schmorlove hernije. Schmorlove hernije nastanejo kot posledica preslabe prilagoditve rastihih (terminalnih) plošč na kompresijo. Pri kompresijskih silah se namreč bolj kot diski upognejo (deformirajo) hrustančne terminalne plošče, ki so na spodnjem in zgornjem koncu vretenec. Če hrustančne snovi niso dovolj dobro prilagojene na silo kompresije, nastane v njih razpoka, po kateri vsebina diska prodre v vretenasto telo. Ta tip poškodbe lahko nastane pri slabo treniranih posameznikih, ki se enkrat letno odločijo za šport z visokimi obremenitvami (smučanje, skok s padalom, košarka) in predhodno postopoma ne prilagajajo vretenaste ga telesa.

Gibanje nas lahko poškoduje in obvaruje

Pogosto se pri zdravljenju bolečin v hrbtenici podajajo zelo splošni nasveti brez predhodnega razumevanja, kaj natančno se dogaja z bolnikom. Cilj tega članka je ugotovitev, da lahko bolnike razdelimo glede na različne tipe gibalnih vzorcev, ki jim povzročajo poškodbe in težave. Tako lahko sestavimo program nasvetov, ki bo upošteval te njihove posebnosti. Kot smo spoznali do zdaj, ima vsak tip poškodbe svoj gibalni

vzorec oz. gibalni vzrok. Torej so gibanje in obremenitve tiste, ki so težave povzročile. Moramo pa tudi razumeti, kako lahko gibanje in obremenitve izzovejo pozitivne spremembe telesa, ne le negativnih (poškodbe).

Davisov in Wolffov zakon veljata tudi pri hrbtenici

Davisov zakon pravi, da se tkivo, predvsem mišično, remodelira glede na obremenitve. To pomeni, da bo tkivo hrbtenice (ligamenti, diski), ki ga bomo neprestano raztegovali, prilagojeno tako, da bo zelo laksno oziroma mehko. S tem bo stabilnost manjša, podobno kot je mehka leskova šiba manj stabilna od debelejšega hrasta. Če upoštevamo fiziološke sposobnosti tkiv in psihološke sposobnosti posameznika (to zahteva izkušnje), vemo, da lahko tkivo s pravilno količino obremenitev in stresa prilagodimo na višjo raven tolerance. To je bistvo rehabilitacije. Tkivo izgubi svoje naravne lastnosti elastičnosti in prožnosti, če presežemo te obremenitve, in tako se prilagodi na nižjo, namesto na višjo raven. Lep primer tega je ne le adaptacija mišic, pač pa tudi adaptacija diska. Pri pravilni stabilizaciji ima disk vlogo absorpcije šoka, npr. pri dvigovanju bremen.

Primer predstavlja L5-S1. Rehabilitacija diska poteka tako, da najprej razumemo, kateri gibi herniacijo in bolečine še povečajo in kateri zmanjšajo. Če smo ugotovili, da je herniacija večja pri upogibih, potem bo remodelacija diska potekala tako, da ga bomo zaprli in obremenjevali s cikli kompresije in dekompresije. Izogibali se bomo upogibom, ker gre za odpiranje rane.

Najhitreje se celijo mišice, nato sledijo ligamenti in diski in na koncu kostne strukture. Diski se lahko zacelijo prej kot v enem letu, tudi za kosti je potrebno približno toliko, najdlje pa traja celjenje hrustančnih struktur, kot je terminalna plošča.

Primer: poškodba kosti, vretenastega telesa ali fasetnih sklepov (Schmorlova hernija, spondilolisteze itd.).

Kostne strukture v hrbtenici so gobaste-ga tipa in se celijo počasneje kot druge vrste kosti (recimo roka). Treba je vedeti, da z vsako pravilno in primerno izbrano obremenitvijo izzovemo učinek pravilne prilagoditve in oblikovanja novih gobastih povezav v kosteh hrbtenice. Razlika med poškodbo in treningom je v tem, da se med treningom kostne formacije gostijo in mineralizirajo enakomerno, medtem ko pri poškodbah kosti ali tudi diskov rehabilitacija ustvari neenakomerno gostejšo strukturo na mestu rane. Seveda je to ob poškodbi neizogibno.

Mišične kontrakcije so predvsem tiste, ki prilagajajo vretenca na višjo raven tolerance. Prvi način, kako pride do tega, je z nateznimi silami pripenjališč in t. i. kokontrakcije, ki omogoča stabilnost, saj se sile mišic okoli hrbtenice izničijo in tako fiksiramo sklepe. Tukaj se lahko začne oblikovanje novih mineralnih snovi, ki »zacementirajo« kosti oziroma razpoke bodisi v terminalnih ploščah ali v fasetnih sklepih in vretenastih telesih.

Gre za t. i. piezoelektrične impulze, ki spremenijo električni naboj kosti. Kost po zlomu ali poškodbi namreč izgubi pozitivni električni impulz in s tem sposobnost privlačnosti pozitivno nabitih ionov, ki nase vlečejo mineralne snovi in beljakovinske molekule. Če znamo razbrati, kateri gibalni vzorci in obremenitve našemu bolniku povzročajo težave, lahko telesu damo čas, da se kost remodelira. Hkrati pridobimo dragocen čas tudi za bolnika, da s pravilno obliko in količino vaj ter obremenitev zopet izzovemo pozitivne spremembe v kosteh.

Ko poznamo različne tipe poškodb in vemo, kateri gibalni vzorci jih povzročajo ter kako je videti pravilna prilagoditev tkiv na pravilno odmerjene obremenitve, lahko začnemo s praktičnim postopkom.

Prvi korak pri obravnavi: pogovor in branje znakov iz odgovorov

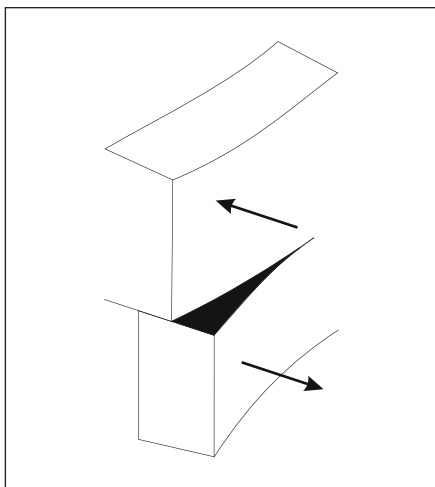
Bolnik vse, kar je bilo opisano zgoraj, pogosto razkrije, če ga le dobro izprašamo o različnih gibalnih vzrokih za njegove težave.

Vprašamo ga npr.: Ali se vam težave pojavljajo zjutraj pri umivanju zob, oblačenju, sklanjanju? Če je odgovor pritrdilen, sprašujemo naprej, da pridemo do natančnega vzorca. Vprašamo ga: Kdaj točno se vam pri umivanju zob pojavijo težave? Ko se želite ponovno dvigniti?

Ti odgovori nam že dajo namig za naše nasvete tej osebi. Očitno gre za osebo, ki ima težave z upogibi oziroma natančneje s strižnimi silami.

Strižne sile nastanejo pri upogibih trupa, točno pri takšnih opravilih, kot je umivanje zob (slika 1). Če sile prevzame hrbtenica in ne stabilizacijske strukture okoli nje, potem bo en sklep »drsel« oziroma se lomil preko drugega in tako povzročal neenakomerne obremenitve na diske in ligamente. Takšen tip bolečine je znak, da ima oseba lahko poškodbo diska, ligamenta ali pa gre tudi za bolj nedolžen občutek bolečin hrbtnih mišic, večinoma erektorjev.

Drugo vprašanje, na katero pogosto dobimo pritrdilen odgovor, a ga moramo zastaviti, je: Ali se bolečine povečajo med sedenjem ali takrat, ko spremenite položaj, kadar se, denimo, usedete v avto ali ob nenadnem sunku?



Slika 1. Prikaz delovanja strižnih sil. Drsenje enega dela nad drugim.

Bolečine pri statičnih položajih so pogosto lahko povezane s poškodbami terminalnih plošč, saj dolgotrajna, četudi nizka kompresija, močno deformira hrustanec in splošči diske ter jih naredi »žejne«. Medtem so bolečine pri premikih pogosto znak nestabilnosti hrbtenice.

Če oseba na vprašanje glede bolečin med dolgotrajnim sedenjem odgovori pritrdilno, so lahko vzroki zelo preprosti. Zopet moramo problem opredeliti natančneje. Bolečine med sedenjem imajo namreč večinoma dva pogosta vzroka: obrnjeno medenico nazaj oziroma kifotično ledveno krivino – ali pa ravno nasprotno – pretirano zategnjeno in vzravnano držo, kjer ledveni erektorji izvajajo kompresijo na fasetne sklepe in pretirano lordotično ledveno krivino.

Bolečine, ki so točkovne in jih lahko palpiramo prav na fasetnih sklepih, so večinoma rezultat ekstenzijske drže. Vse to hitro razpoznamo že iz pogovora, če osebo dobro izprašamo, ker nam gibalni testi lahko vzamejo preveč časa in se bolečine pogosto ne pojavijo takoj.

Prav tako je treba biti pazljiv z ekstenzijskimi vajami, t. i. McKenziejevimi vajami, pri ljudeh, ki imajo herniacije in težave z upogibi. Pri njih ne smemo pretiravati z ekstenzijami, saj ista oseba lahko v presenetljivo kratkem času razvije netoleranco do ekstenzij in ima hude težave s fasetnimi sklepi.

Zato priporočamo učenje t. i. koncepta nevtralne hrbtenice. Gre za koncept, kjer skušamo pri posamezniku poiskati nevtralne krivine hrbtenice in ga naučiti, kako čim manj po nepotrebnem obremenjevati hrbtenico.

Rehabilitacija hrbtenice ima namreč veliko prednost in posebnost pred rehabilitacijo drugih sklepov: Ni je treba neprestano upogibati, da ohranimo funkcionalnost. Pri poškodovanem ramenskem sklepu težko rečemo bolniku, naj roke ne premika ves mesec, saj bo tako delovno popolnoma

neopravilen. Glede na to, da je hrbtenica povezava med spodnjimi in zgornjimi okončinami, to dejstvo pomeni, da lahko mobilnost in gibanje večinoma dobimo iz ramenskega, kolčnega in prsnega sistema sklepov, medtem ko lahko ledveno hrbtenico stabiliziramo in ji tako pustimo čas rehabilitacije.

Stabilnost

Stabilnost je stanje hrbtenice, kjer so izničene vse strižne sile lomljenja. Treba je vedeti, da stabilnosti ne dosežemo s kontrakcijo abdominalnih ali hrbtnih mišic, ampak ravno nasprotno: kontrakcija abdominalnih mišic poveča sile upogiba in strižne sile na ledveni del ter s tem sile v diskih, ki so tako neenakomerno razporejene. Prav tako kontrakcija hrbtnih mišic, predvsem erektojev, zgolj poveča kompresije na fasetne sklepe in prav tako vodi v nestabilno hrbtenico.

Pri dvigovanju bremen se zato ne moremo osredotočiti samo na stiskanje trebušnih mišic, saj te še dodatno pomagajo gravitacijskim silam, da še bolj lomijo našo hrbtenico. Zato nasvet bolnikom »stiskaj trebušne mišice« ni najboljši.

Stabilnost nam namreč omogoča skupaj vseh mišic, ki obdajajo hrbtenico. Tako mišice delujejo podobno kot žice, ki so napeljene okoli jambora ali radijskega stolpa. Če ena žica vleče preveč v svojo smer, se jambor lahko poruši. Stabilnost torej ni delo ene, pač pa vseh mišic, ki delujejo usklajeno in tako zavarujejo hrbtenico (slika 2).

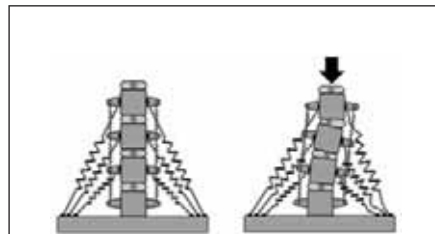
Upogibi in iztegi ne prihajajo iz sklepov hrbtenice, pač pa iz kolčnega sklepa. Stres na hrbtenico je tako zmanjšan, saj smo gibanje prenesli na mobilnejše sklepe, kot je kolk.

Lep primer, kako bolnika praktično naučiti uporabe stabilnosti, je t. i. manever superčvrstosti. Gre za učenje aktivacije vseh mišic okoli hrbtenice z namenom doseči stabilnost. Stabilnost tako dosežemo, če sežemo z rokami in prsti v trebušni del in okoli trebuha (potipamo mišice obliquus),

pritisnemo prste v trebušni del, nato pa jih z učvrstitvijo mišic potisnemo stran. Tako bolnike naučimo enakomerne uporabe stabilnosti.

Kako je torej videti McGillova metoda na kratko oziroma kako odpravimo bolečine v hrbtu?

Najprej poiščemo mehanski vzrok v gibalnih vzorcih. Mehanski vzrok ne pomeni, da iščemo vzrok v herniaciji, temveč da pogledamo še en korak nazaj: kaj je to poškodbo povzročilo, oz. še bolj konkretno, kaj natančno povzroča našemu bolniku težave trenutno. Če beremo samo izvide, lahko napačno sklepamo, da ima bolnik težave z upogibi (herniacija centralno), vendar je v tem času zaradi kinesiofobije (strahu pred upogibi in gibanjem) razvil zelo močan ekstenzijsko netoleranten kompleks in ima morda trenutno večje težave s fasetnimi sklepi. Zato je vedno najpomembnejše to, kar nam bolnik dejansko pove o svoji bolečini. Hkrati pa je pomembno, da znamo to povezati z njegovimi gibalnimi navadami. Tako pridemo do druge točke.



Več na: www.mehanikahrbta.si

Zaradi nezadostne čvrstosti lahko hrbtenica izgubi optimalno nevtralno obliko in ji tako strižne ter kompresijske sile spremenijo nevtralni položaj. Pretirana čvrstost ali celo nesorazmerna čvrstost prav tako škoduje hrbtenici, saj potiska vretenca skupaj ali pa jih vleče neenakomerno. Čvrstost delovanja mišic mora biti zato »uglašena«. Pri primerni aktivaciji mišic, ki zagotavljajo stabilno hrbtenico, torej ne gre za način delovanja »vklopi in izklopi«, pač pa gre za različne jakosti vklopa.

Slika 2. Prikaz delovanja mišic v ravnovesju (levo) in v neravnovesju sil (desno).

Vedno opravimo hiter in temeljit pogovor, ki nam razkrije težave bolnika. Če ugotovimo, da ima težave, ko se mora dvigniti iz upognjenih položajev, ga moramo naučiti, kako te opraviti brez bolečin in uporabljati opore na roke. Če ugotovimo, da ima težave pri premikih in obračanju hrbtenice, ga moramo naučiti, kako stabilizirati in tako zaščititi hrbtenico v takšnih trenutkih. Nekaj najpogostejših znakov za različne tipe bolečin v hrbtu razberemo iz odgovorov bolnika: bolečine pri jutranjem umivanju zob ali pa vstajanju iz postelje, bolečine pri premikanju v postelji, bolečine pri vožnji po neravnem cestišču, bolečine pri nenadnih sunkih, topa bolečina pri vzravnanju hoji ali pri sedenju itd. Naš cilj je, da s pogovorom prepoznamo vzorec in ga potem tudi odpravimo.

Če torej ugotovimo, da našega bolnika najbolj motijo premiki hrbtenice (nestabilnost pri obračanju v postelji ali sedanju v avtomobil in vstajanju iz njega), lahko prepoznamo tip poškodbe in gibalni vzorec, ki povzroča bolečine – rotacija ali pa mikro-premiki zaradi šibke stabilnosti. Če ugotovimo, katera dnevna opravila bolniku povzročajo težave, ga lahko tudi takoj začnemo učiti, kako se lotiti teh nalog brez bolečin.

Tako lahko že takoj v praksi pogledamo, kako bo opravil naloge sedanja na stol ali obračanja itd. brez bolečin v hrbtu. Te naloge mu lahko damo že takoj – sploh če s pogovorom najdemo specifične aktivnosti, ki povzročajo težave.

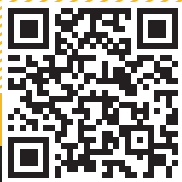
Zelo znana misel dr. McGilla je: »Vsaka bolečina v hrbtu ima svoj vzrok in nobena bolečina ni nespecifična. Ko poiščemo vzrok in ga odstranimo, postane bolečina popolnoma specifična (1).«

Bolniku moramo dati vedeti, da so njegove težave zelo verjetno rešljive in imajo vzrok ter rešitve. Večina težav v hrbtenici ima namreč svoje vzroke v ponavljajočih se bremenih s specifičnimi mehanskimi povzročevalci oziroma gibalnimi vzorci. Negativno strašenje in tudi preveč nespametno spodbujanje je nepotrebno. Bolnika moramo soočiti z realnostjo in mu tudi razložiti, da lahko skupaj z našo pomočjo poišče in odpravi svoje bolečine.

Bolniku ne dajemo splošnih navodil (plavanje, kolesarjenje, hoja ipd.), dokler s pogovorom ne ugotovimo bolj specifične narave njegovih težav. Na te specifične težave lahko tudi potem podamo bolj specifične odgovore in rešitve, s katerimi si lahko pomaga sam.

LITERATURA

1. McGill S. Postani sam svoj mehanik hrbta. Skrivnosti zdrave hrbtenice, ki vam jih zdravnik ni povedal. McGillova metoda ozdravitve bolečin v hrbtu - korak za korakom. Ljubljana: KinVital kineziološki center; 2018



23. SCHROTTTOVI DNEVI

- 3** Precision Medicine – *Igor Švab, Mateja Kokalj Kokot*
- 9** Quaternary Prevention – *Mateja Bulc*
- 15** Genetic Risk – A New Tool of Primary Prevention – *Janez Rifel*
- 19** Telemedicine in Family Medicine – *Mihela Krepek, Marija Petek - Šter*
- 25** How to Advise on Allergy Self-medication at the Pharmacy? – *Nataša Pišek*
- 33** Which Medicines Are Not Recommended in Concomitant Therapy in Glaucoma Patients? – *Svetlana Vujović*
- 53** Antioxidants – What Really Works and What Is Reasonable to Recommend? – *Ana Skerlovnik*
- 59** Dermal Magistral Preparation – How to Choose the Appropriate Excipient – *Simona Mitrovič, Irena Lavrič Štrukelj, Andreja Čufar*
- 65** The Painful Foot: Macrovascular and Microvascular Diabetes Complications – *Mojca Lunder*
- 75** Key Clinical Points in the Evaluation of Neuropathic Pain – *Igor Rigler*
- 79** Diabetic Patient Management and Therapy Optimization – *Aleksander Stepanović*
- 85** Novelty in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women – *Bojana Beović*
- 91** A New Possibility for Osteoporosis Treatment in Primary Care – *Matej Rakuša*
- 97** Fatigue in Women – *Nataša Tul Mandič*
- 105** A Scientific-Expert View on Probiotics: The Present and The Near Future – *Rok Orel, Anija Orel*
- 111** Clinical Nutrition – *Milena Blaž Kovač, Nada Rotovnik Kozjek*
- 117** Vitamin D – *Antonela Sabati Rajič*
- 121** Treatment of Patients with Pathological Liver Tests – *Borut Štabuc*
- 131** Optimal Treatment of Heart Failure Patients in Family Physician Practices – *Suzana Milanović Ravter*
- 137** New Treatment Possibilities in Haemophilia – *Irena Preložnik Zupan, Saša Anžej Doma, Karla Rener*
- 143** New Guidelines on Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms – *Dejan Bratuš*
- 149** Elimination of Hepatitis C: Where Are We Standing and Where Are We Going? – *Mojca Matičič*
- 159** Brucellosis – *Tatjana Lejko Zupanc*
- 165** Epidemiology and Diagnostics of Lung Cancer – *Katja Mohorčič*
- 171** Advancements in Systemic Treatment of Lung Cancer with a Focus on Immunotherapy – *Tanja Čufer*
- 183** Clinical Evidence Regarding the Use of Rosemary Essential Oil-Based Medicine to Ease Muscular Pain – *Nataša Kos*
- 187** Dr. McGill's Lower Back Rehabilitation Protocol – *Jure Gubanc*