

Splošna bolnišnica Maribor
Klinični oddelek za interno medicino Maribor
Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru
Zdravniško društvo Maribor
Združenje internistov SZD

17

■ Srečanje internistov in
zdravnikov splošne
medicine

"Iz prakse za prakso"

z mednarodno udeležbo

Zbornik predavanj in
praktikum



Maribor, 19. in 20. maj 2006

Kazinska dvorana, Slovensko narodno gledališče Maribor

ORGANIZACIJSKI ODBOR in UREDNIŠTVO ZBORNIKA

prof. dr. **Radovan Hojs**, dr. med., predsednik
prof. dr. **Ivan Krajnc**, dr. med., podpredsednik
prim. asist. mag. **Artur Pahor**, dr. med.
doc. dr. **Pavel Skok**, dr. med.
prim. doc. dr. **Marjan Skalicky**, dr. med.

STROKOVNI ODBOR

prof. dr. **Ivan Krajnc**, dr. med., predsednik
prof. dr. **Radovan Hojs**, dr. med.
prim. asist. mag. **Artur Pahor**, dr. med.
doc. dr. **Pavel Skok**, dr. med.
prim. doc. dr. **Marjan Skalicky**, dr. med.

ČASTNI ODBOR

prof. dr. **Pavel Poredoš**, dr. med., predstojnik Katedre za interno medicino MF Ljubljana
prof. dr. **Peter Černelč**, dr. med., predstojnik Interne klinike MF Ljubljana
prim. mag. **Primož Vidali**, dr. med., predsednik Združenja internistov SZD
prim. **Gregor Pivec**, dr. med., direktor SBM
doc. dr. **Anton Crnjac**, dr. med., strokovni direktor SBM
prim. spec. ak. st. **Rudi Turk**, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.1/.4(082)

SREČANJE internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo (17 ; 2006 ; Maribor)

Zbornik predavanj in praktikum / 17. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo, Maribor, 19. in 20. maja 2006 ; [organizatorji] Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Zdravniško društvo Maribor, Združenje internistov SZD ; [uredništvo zbornika Radovan Hojs, predsednik ... [et al.]. - Maribor : Splošna bolnišnica, 2006

ISBN 961-6575-12-0

1. Hojs, Radovan 2. Splošna bolnišnica. Klinični oddelek za interno medicino (Maribor)
3. Medicinska fakulteta (Maribor) 4. Zdravniško društvo. Združenje internistov (Maribor)

COBISS.SI-ID 56887553

Seznam udeležencev

Mag. **Tit Albreht**, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana, Slovenija

Peter Borin, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Mag. **Dejan Bratuš**, dr. med., Kirurška služba, Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prim. asist. **Miro Čokolič**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za endokrinologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Davorin Dajčman**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Natalija Edelbaher, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prim. asist. dr. **Marjana Glaser**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Martin Glogovšek**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nuklearno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Slovenija

Mag. **Tatjana Grmek Zemljič**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prof. dr. **Radovan Hojs**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Maja Jarc, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Borut Kamenik**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za interno intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Vojko Kanič**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prim. mag. **Nevenka Krčevski Škvarč**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno zdravljenje in zdravljenje bolečin, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Martin Marinšek**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za interno intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Viljemka Nedog**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Mojca Omerzu, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana, Slovenija

Asist. **Ilonka Osrajnik**, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Dr. **Zlatko Pehnec**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za interno intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Željko Perdiša**, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prim. **Ludvik Puklavec**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nuklearno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Jurij Regvat, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Zlatko Roškar, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Doc. dr. **Andreja Sinkovič**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Doc. dr. **Pavel Skok**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Alenka Strdin Košir, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za interno intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Franci Svenšek**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za interno intenzivno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Mitja Topalovič**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nuklearno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prof. dr. **Hermann Toplak**, dr. med., Department of Medicine Diabetes and Metabolism, Medical University Graz, Graz, Austria

Asist. **Ksenja Tušek Bunc**, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Maribor, Slovenija

Asist. **Dejan Urlep**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Tomaž Varga, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Dušanka Vidovič**, dr. med., Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Asist. **Matej Završnik**, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za endokrinologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Eva Zemljič, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za endokrinologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija

Prof. dr. **Aleš Žemva**, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, SPS interna klinika, Klinični center Ljubljana, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Ljubljana

KAZALO

Završnik M.	
Motnje presnove maščob - mehanizmi, definicija	9
Dajčman D.	
Bolnik z mešano hiperlipidemijo, periferno okluzivno arterijsko boleznijo in prsno bolečino - prikaz primera	23
Toplak H.	
Dyslipidemia and the metabolic syndrome	33
Kanič V., Nedog V.	
Motnje presnove maščob ter srce in ožilje	39
Urlep D.	
Motnje presnove maščob in trebušna slinavka	49
Skok P.	
Motnje presnove maščob in jetra	61
Hojs R.	
Motnje presnove maščob in ledvica	71
Zemljič E., Čokolič M.	
Motnje presnove maščob in sladkorna bolezen - prikaz primera	79
Vidovič D.	
Uvod v bolezni plevre	87
Perdija Ž., Regvat J.	
Diagnostični postopki pri boleznih plevre	95
Osrajnik I., Varga T.	
Zdravljenje bolezni plevre	105
Regvat J, Vidovič D.	
Hemotoraks - prikaz primera	113
Edelbaher N., Varga T.	
Mezoteliom - prikaz primera	119
Tušek Bunc K.	
Vodenje bolnika s kronično pljučno boleznijo - pogled izbranega zdravnika	125
Glaser M.	
Presnova železa pri človeku	145

Grmek-Zemljič T., Roškar Z.	
Indikacije za zdravljenje s pripravki železa	157
Jarc M., Borin P.	
Zdravljenje s pripravki železa - prikaz primera	169
Marinšek M. s sod.	
Zgodnje prepoznavanje sepse pri starostniku in kronično bolnem	179
Strdin-Košir A., Marinšek M., Pehnec Z.	
Septični šok - prikaz primera	189
Topalovič M., Puklavec L., Glogovšek M.	
Perfuzijska scintigrafija miokarda pri ishemični bolezni srca	195
Glogovšek M., Puklavec L., Topalovič M.	
Perfuzijska scintigrafija miokarda - prikaz primerov	207

Simpozij PFIZER

Albreht T	
Raziskva "Živeti z boleznijo" Odnos bolnikov do bolezni, zdravljenja in zdravja	215
Bratoš D.	
Urološke težave pri moških v zrelih letih	219
Krčevski Škvarč N.	
Nevropatska bolečina - novosti pri diagnostiki in zdravljenju	223
Žemva A.	
Caduet - kako najlažje zmanjšati srčnožilno tveganje	235

MOTNJE V PRESNOVI MAŠČOB DYSLIPIDEMIA

Matej Završnik

Izvleček

Povišane koncentracije maščob v plazmi so eden pomembnejših dejavnikov tveganja za pospešeno napredovanje ateroskleroze. Zaradi tega so bili usmerjeni napori v spoznanje metabolizma maščob in odkrivanje motenj, ki privedejo do hiperlipidemij. Maščobe so heterogena skupina, ki služijo kot energija organizmu in imajo še druge fiziološke funkcije. Ker so hidrofobne se v plazmi prenašajo v posebnih mešičkih, lipoproteinih, katerih plašč sestavljajo fosfolipidi in specialni proteini, apolipoproteini, ki imajo natančno določene naloge. V metabolizmu maščob sodelujejo še številni encimi, prenašalni proteini in cela vrsta različnih receptorjev. Po pregledu metabolizma maščob v prispevku navedemo najpomembnejše oblike primarnih in sekundarnih dislipidemij z opisom motnje ali dejavnikov, ki vodijo v njihov razvoj. Opisane so tudi osnovne klinične manifestacije navedenih dislipidemij.

Ključne besede: hiperlipidemija, dislipidemija, lipoprotein, apolipoprotein, metabolizem maščob

Abstract

Higher plasma lipid levels are among the more important risk factors for progressive development of atherosclerosis. Scientific efforts have been oriented toward acquiring knowledge of lipid metabolism and the defects responsible for hyperlipidemias. Lipids are a heterogenic group of substances with several biologic functions apart from serving as an energy source for the body. As lipids are hydrophobic, they are transported in plasma in special vesicles named lipoproteins. The outer layer or coat is composed of phospholipids and special proteins, apolipoproteins. Like many other enzymes, transport proteins and various special receptors, apolipoproteins have a special function in lipid metabolism. After reviewing the basics of lipid metabolism, the article states the most important primary and secondary dyslipidemias. The basic defects and factors as well as their clinical manifestations are also described.

Key words: Hyperlipidemia, dyslipidemia, lipoprotein, apolipoprotein, lipid metabolism

Uvod

Spoznanje, da povišane vrednosti serumskih maščob, še posebno holesterola, izrazito povečujejo tveganje za koronarno srčno bolezen, je usmerilo napore v spoznanje osnovnih principov metabolizma maščob. Motnje v omenjeni presnovi povzročijo povečanje serumskih maščob ob sočasnem prispevku dejavnikov okolja, kot so visoko kalorična in mastna hrana, debelost in fizična neaktivnost. Vse to vodi v epidemijo aterosklerotične bolezni, ki je glavni vzrok smrti populacije v razvitih deželah. Postopno smo spoznali, da je tudi nizka koncentracija lipoproteinov visoke gostote (high-density lipoprotein = HDL) in prisotnost malih gostih delcev lipoproteinov nizke gostote (low density lipoprotein = LDL) ob relativno normalni koncentraciji slednjih, klinično pomembna. Zaradi tega danes namesto hiperlipidemije, ki pomeni povišane vrednosti lipoproteinov v populaciji, raje uporabljamo izraz dislipidemije, ki pokriva tako povišane, znižane, kot tudi kvalitativne spremembe lipoproteinov.

Omenjen prispevek bo v okviru metabolizma maščob podal osnovne elemente prenosa maščob v telesu. To bo služilo kot podlaga za pregled pogostejših dislipidemij in motenj v metabolizmu, ki privedejo do njih.

Metabolizem lipoproteinov

Maščobe so heterogena skupina substanc, ki imajo več bioloških funkcij. Služijo kot gorivo in so glavna zaloga energije v telesu. Glavni izvor energije so trigliceridi, ki se porabijo predvsem v mišicah, in se kot zaloga kopičijo v celicah mastnega tkiva. Fosfolipidi in holesterol so pomembni elementi celičnih membran. Holesterol je prekursor steroidnih hormonov, vitamina D in iz njega nastanejo žolčne kisline. Nekatere proste maščobne kisline so izvor biološko aktivnih molekul, kot so prostaglandini in levkotrieni.

Proste maščobne kisline se vežejo na albumine med prenosom v plazmi. Ker je večina kompleksnejših maščob v vodi slabo topnih, se v plazmi prenašajo v hidrofilnih kompleksih, imenovanih lipoproteini. To so sferični kompleksi, sestavljeni iz makromolekul maščob in proteinov. Sredico sestavljajo hidrofobne maščobe, trigliceridi in estri holesterola. Obdaja jo plašč iz enega sloja molekul, ki so na zunanji strani polarne (hidrofilne), zato so lahko v kontaktu z molekulami vode. Te molekule so na drugi stani hidrofobne in mejijo na sredico iz maščob. Plašč sestavljajo fosfolipidi, neesterificiran holesterol in proteini, ki jih imenujemo apolipoproteini. Apolipoproteini vzdržujejo strukturo lipoproteinov in so ligandi za specifične receptorje ali aktivatorji določenih encimov.

Lipoproteine lahko razdelimo po fizikalnih lastnostih, glede na velikost in gibiljivost v električnem polju in po gostoti. Najlažje jih v praksi ločimo z ultracentrifugo zaradi različne gostote in plovnosti v mediju. Njihova gostota je v obratnem

sorazmerju z njihovo velikostjo, kar odraža razmerje med nizko gostoto maščob v sredici in visoko gostoto proteinov v plašču. Dve največji skupini lipoproteinov (hilomikroni in lipoproteini zelo nizke gostote (very low density lipoprotein = VLDL)) tako prenašata največ trigliceridov.

Hilomikroni so največji lipoproteini. Glavni strukturni protein je apolipoprotein B-48 (apo B-48), ki se nahaja samo v hilomikronih. Več kot 80 % sredice sestavljajo trigliceridi (molekulo sestavljajo tri maščobne kisline pripete na glicerol). Nastanejo in izločajo se v črevesju, zato prenašajo maščobne kisline, holesterol in maščobotopne vitamine, ki izvirajo iz hrane ("eksogena pot").

VLDL so podobni hilomikronom, le da nastanejo in se izločajo iz jeter ("endogena pot") in imajo večji glavni strukturni apolipoprotein B-100 (apo B-100). Sredico sestavljajo trigliceridi v 80 %. Iz njih se razvijejo lipoproteini srednje gostote (intermediate-density lipoprotein = IDL) in LDL.

IDL nastanejo po hidrolizi trigliceridov s pomočjo encima lipoproteinske lipaze v VLDL. Sredica ima okoli 50 % trigliceridov in 50 % estrov holesterola. Približno polovico IDL prevzamejo jetra, preostanek se preoblikuje v LDL. V praksi določanje LDL holesterola predstavlja holesterol iz LDL in IDL delcev.

LDL nastane iz ostankov VLDL po preoblikovanju v jetrih. Glavni in edini strukturni protein je apo B-100 in vsak lipoprotein ima samo enega. V sredici je esterificiran holesterol in predstavlja večino holesterola v plazmi. Zaradi tega ima pomembno vlogo v razvoju ateroskleroze.

HDL omogoča vračanje holesterola in lipoproteinov iz perifernih tkiv, kar poznamo kot povraten prenos holesterola. Nastane iz neesterificiranega holesterola in fosfolipidov iz celic perifernih tkiv in proteinov iz plašča lipoproteinov, ki so bogati s trigliceridi. Glavni strukturni protein je apolipoprotein A-I (apo A-I). Sredico sestavlja holesterol v obliki holesterolnih estrov. Sočasno s prenosom holesterola iz periferije nazaj v jetra, služi tudi kot prenosnik apolipoproteinov E in C-II med hilomikroni in VLDL.

Apolipoproteini in lipoproteinski receptorji

Poznamo več vrst apolipoproteinov. Manjši apolipoproteini A, C in E (apo A, C in E) so člani iste genetske družine. Značilna α -spiralna struktura jim daje lastnosti podobne detergentom. Podobno kot holesterol se z lahkoto izmenjujejo med lipoproteini in drugimi membranami. Apolipoprotein B je v dveh oblikah, večji apo B-100, ki se nahaja v glavnem v VLDL in LDL, ter krajša oblika apo B-48 (samo v hilomikronih). Kodira jih isti gen, vendar se v postranskripcijski obdelavi mRNA vgradi stop kodon in nastane krajši protein. Glede na tip apolipoproteina B lahko ugotovimo izvor lipoproteinov in opredelimo endogeno in eksogeno maščobno pot.

Lipoproteinski receptorji

Prevzem maščob iz lipoproteinov v celice različnih tkiv regulirajo specifični receptorji in encimi, ki se povežejo z apolipoproteini na površini lipoproteinov.

LDL receptor se nahaja na površini celic in se povezuje z apo B-100 in apo B-48. LDL receptor nastaja v endoplazmatskem retikulumu, se glikolizira v Golgijevem aparatu in potuje na površino celice. Nato so receptorji v neprestanem kroženju (ne glede na to ali se povežejo z lipoproteinom ali ne) iz celične membrane prehajajo z endocitozo v celico in se vračajo na površino. Del krožečih receptorjev se razgradi. Izplavljanje LDL receptorjev na celično površino regulira potreba po holesterolu. Večje je pomanjkanje holesterola, več receptorjev je v celični membrani.

Protein, podoben LDL receptorju, lahko veže poleg številnih drugih molekul tudi apo E in je pomemben za prevzem ostankov hilomikronov v jetra. **VLDL receptor** prav tako veže apo E, vendar se nahaja v srcu, skeletnih mišicah in mastnem tkivu. **Makrofagni "čistilni" receptor** omogoča odstranjevanje spremenjenih lipoproteinov (oksidativno spremenjenih LDL), ki so citotoksični za fibroblaste, gladkomišične in endotelne celice. Monociti in makrofagi sodelujejo v povratni poti holesterola in ne vsebujejo LDL receptorjev.

Encimi in transportni proteini

Lipoproteinska lipaza (LPL) nastaja v adipocitih in mišičnih celicah in je s proteoglikani pripeta na površino endotelijskih celic kapilar. Kot dimer, ki ga aktivira apo C-II hidrolizira trigliceride do prostih maščobnih kislin in glicerola, ki prehajajo v celice. Njeno aktivnost v mastnem tkivu povečuje insulin, ki se sprošča po obroku, medtem ko je aktivnost zavrta v času stradanja. Prav obratno regulacijo ima lipoproteinska lipaza, ki se nahaja v srcu in skeletnih mišicah. **Jetrna lipaza (HL)** ima podobno funkcijo, le da nastaja in je prisotna v jetrih. Njeno aktivnost povečujejo ščitnični hormoni, insulin in androgeni, medtem ko jo zavirajo estrogeni in glukokortikoidi.

Lecitin-holesterol acil transferaza (LCAT) se veže na površino HDL in omogoča spremembo in prehod prostega holesterola v plašču, v holesterolni ester, ki preide v sredico lipoproteina. Zaradi tega se povečuje HDL. Apo A-I in apo A-IV sta kofaktorja omenjenega encima.

Prenosni protein za holesterolni ester (holesterol ester transfer protein = CETP) omogoča prenos holesterolnih estrov iz HDL in LDL v VLDL in hilomikrone. Sočasno prenaša trigliceride v obratni smeri.

Prenosni protein za holesterolni ester (phospholipid transfer protein = PLTP) prenaša fosfolipide iz s trigliceridi bogatih lipoproteinov v nastajajoč HDL.

1. Pregled metabolizma lipoproteinov

Lipoproteini imajo stri glavne naloge:

1. Prenos prehranskih (eksogenih) maščob iz črevesja v periferna tkiva in jetra. To nalogo opravljajo hilomikroni in hilomikronski ostanki ("eksogena pot", apo B-48).
2. Prenos telesu lastnih (endogenih) maščob (trigliceridi in holesterol) iz jeter v periferna tkiva s pomočjo VLDL - IDL - LDL poti ("endogena pot", apo B-100).
3. Povratna pot holesterola iz perifernih tkiv nazaj v jetra, kjer imajo glavno vlogo HDL (apo A-I).

1.1 Prenos prehranskih maščob ("eksogena pot")

Trigliceridi iz hrane (ocenjeno na 100-150 g/dan v poprečni dieti) se kompletno absorbirajo v jejunumu, pri tem so pomembne žolčne kisline. Holesterol se absorbira le v 30 do 50 %, kar velja tako za holesterol, izločen z žolčem (600-800 mg/dan), kot holesterol iz hrane (okoli 300 do 400 mg/dan v poprečni dieti). Enterociti absorbirajo neestruificiran ali prosti holesterol in le minimalno rastlinskih sterolov. Intracelularni vezalni protein za proste maščobne kisline olajša njihov prehod in esterifikacijo v trigliceride. Encim acil koencim A - holesterol acil transferaza esterificira holesterol. Oba produkta, sestavini sredice, fosfolipidi in prosti holesterol ter apo B-48, apo A (I, II, IV) iz plašča skupaj tvorijo hilomikron na poti iz endoplazmatskega retikuluma v Golgijev aparat. Hilomikron se izloči v limfo in preko limfatičnega voda (ductus thoracicus) preide v cirkulacijo. Ob izmenjavi s HDL hilomikron pridobi apo C in apo E ter odda apo A, kar omogočata prenosna proteina CETP in PLTP. Hilomikroni se nekako prilepijo na kapilare s posredovanjem lipoproteinske lipaze in endoteljskih proteoglikanov in steče hidroliza trigliceridov. Ves proces lipolize je zelo učinkovit in traja le 10 do 15 minut. Presežek plašča po zmanjšanju hilomikronskega delca se prenese na HDL. Na plašču hilomikronskega ostanka najdemo le še apo B-48 in apo E, ki sta oba pomembna pri prav tako hitrem prevzemu teh ostankov v jetra preko LDL receptorjev, proteina podobnega LDL receptorju in površinskih proteoglikanov hepatocita.

1.2. Prenos telesu lastnih maščob ("endogena pot")

VLDL je podoben hilomikronu, po sestavi in načinu nastanka, le manjši in vsak vsebuje le en protein apo B-100. Iz hepatocita izločen VLDL vsebuje v plašču še apo A (I, II, IV) in različne apo C. Povečano izločanje trigliceridov iz jeter vodi normalno v povečanje VLDL in ne v povečanje števila delcev. Visoko kalorična dieta, estrogeni in rastni hormon pospešujejo sintezo trigliceridov. Obratno učinkuje insulin v jetrih.

V cirkulaciji pride po obroku do tekmovanja med VLDL in hilomikroni za LPL. Razpolovni čas VLDL je daljši in znaša 1 do 2 uri. Zmanjšan VLDL po predaji maščob je delec srednje gostote ali IDL, ki ima lahko različno usodo. Več kot polovica se jih razgradi v jetrih. Predvsem tistih, ki vsebujejo veliko apo E, ki omogoča vezavo na receptorje in endocitozo. Preostanek IDL doživi preobrazbo v jetrnih sinusoidih v LDL ob pomoči HL in prenosu maščob in apolipoproteinov na HDL. Domnevamo, da prisotnost apo C-III na teh IDL preprečuje vezavo na LDL receptor hepatocita. Vsak LDL vsebuje, podobno kot VLDL in IDL, le en apo B-100.

Razpolovni čas LDL je 2 do 3 dni. Teh delcev je v plazmi veliko več kot VLDL, do njihovega povečanja prihaja zaradi kopičenja trigliceridov v pogojih hipertrigliceridemije ter oksidativne spremembe. Spremenjeni delci imajo veliko vlogo v razvoju ateroskleroze.

Sorazmerno s koncentracijo v plazmi prihaja tudi do pasivnega prevzema nativnih LDL v vsa tkiva, čeprav je primarna pot endocitoze preko LDL receptorjev. Prav tako je prevzem holesterola iz LDL prednostna pot preskrbe s holesterolom v perifernih tkivih, čeprav ima vsaka celica lastne mehanizme za sintezo holesterola. Celica tudi sama regulira vsebnost holesterola glede na potrebe preko vezalnega proteina za sterol odzivnega elementa, katerega razgradni produkti aktivirajo regulatorne encime v sintetski poti holesterola. Količina holesterola v celici in njegova poraba tako regulirata njegov prevzem z izpostavitvijo LDL receptorjev na površini celice. Največje število receptorjev je na hepatocitih, zato se približno polovica LDL razgradi v jetrih.

1.3. Povratna pot holesterola iz perifernih tkiv nazaj v jetra

HDL so zelo heterogena, vendar metabolno aktivna maščobna frakcija. Predstavljajo nekakšno dinamično skladišče za nekatere encime in prenosne proteine v metabolizmu fosfolipidov. Tako lahko stimulirajo "endogen"o ali "eksogeno" maščobno pot.

Glavna apolipoproteina HDL sta apo A-I (nastane v črevesu in jetrih) in apo A-II (nastane samo v jetrih). Apo A-I, apo E in prosti holesterol se izloči skupaj s fosfolipidi kot diskoidni dvoslojni delček iz črevesja in jeter. HDL v nastajanju pobira presežek prostega holesterola in fosfolipidov v perifernih tkivih pri čemer je pomemben prenosni protein ABC1. Takšen HDL ob delovanju lecitin holesterol acil transferaze (LCAT), ki jo aktivira apo A-I, esterificira prost holesterol v plašču. Zaradi spremembe polarnosti se esterificiran holesterol pomakne v sredičo HDL. Na tak način postajajo delci HDL večji in zmanjšuje se jim gostota. Razvijejo se HDL3 delci in v nadaljnji rasti HDL2 delci. Na neki stopnji HDL delci prejmejo apo A-II, ki omogoča preko aktivacije CETP prenos holesterolnih estrov v jetra. Aktivnost HL hidrolizira fosfolipide in trigliceride in povzroči manjšanje HDL2 v

HDL3 in v še manjše delce. Recikliranje dela apo A-I omogoča ponovno tvorbo in rast HDL delcev, tako se proces ponavlja.

Glavna naloga HDL je odstranjevanje presežnega holesterola iz priferih tkiv s prenosom holesterola v jetra, ki so edini organ sposoben izločiti večje količine holesterola iz telesa. HDL lahko prenese holesterol direktno v jetrne celice preko povezave apo A-I z "čistilnim" B-I receptorjem (scavenger receptor B-I = SRB-I). Tak prenos omogoča tudi izmenjava trigliceridov za holesterolne estre med lipoproteini bogatimi s trigliceridi in HDL.

Motnje v presnovi maščob

Motnje v presnovi maščob delimo na primarne motnje, ki izvirajo iz genetske napake, in sekundarne - pridobljene motnje.

2. Primarne motnje metabolizma lipoproteinov

Genetske napake v presnovi lipoproteinov se pogosto pojavljajo kot družinske bolezni. Razdelimo jih na motnje, ki nastajajo zaradi prevelike tvorbe lipoproteinov v jetrih ali zaradi motene razgradnje lipoproteinov. Motnje v razgradnji LDL sta družinska hiperholesterolemija in družinsko okvarjen apo B-100. Motnjo v odstranjevanju lipoproteinskih ostankov imenujemo tip III hiperlipidemije ali disbetalipoproteinemija.

Motnje v nastajanju lipoproteinov so družinska kombinirana hiperlipidemija in družinska hipertrigliceridemija.

Klinično jih lahko delimo glede na kopičenje določenih oblike maščob v plazmi. Izolirano kopičenje LDL holesterola se pojavlja pri družinski hiperholesterolemiji in drugi bolezni "družinsko okvarjen apo B-100". Občasno je izolirana hiperholesterolemija prisotna tudi v družinski kombinirani hiperlipidemiji (DKH). Izolirano kopičenje trigliceridov se pojavlja v družinski hipertrigliceridemiji ali občasno v DKH. Kot pove ime, se kopičenje obeh oblik maščob pojavlja v slednji in disbetalipoproteinemiji.

2.1. Družinska hiperholesterolemija (DH)

Družinska hiperholesterolemija je posledica mutacije gena za LDL receptor in se deduje avtosomno dominantno. Poznamo več kot 700 vrst mutacij, ki okvarijo LDL receptor. Pri homozigotih gre za dva mutirana alela in praktično nezmožnost odstraniti LDL iz cirkulacije preko LDL receptorjev. Heterozigoti imajo en normalen alel in približno polovično delujoč LDL receptor. Ta receptor sodeluje tudi pri pre-

vzemu ostankov VLDL, zato se lahko kopičijo ostanki. Visoka plazemska koncentracija LDL vodi v nereceptorski prevzem v ekstracelularni matriks (v žilno steno), kar vodi do tvorbe ksantomov in pospešene ateroskleroze. Pogostnost heterozigotne oblike je 1 : 500, zaradi česar je ena najpogostejših genetskih bolezni.

Primarni klinični diagnostični kriteriji so povišan holesterol, prisotnost kitnih ksantomov ali sorodnik s to boleznijo v prvem kolenu in dominanten vzorec dedovanja prezgodnje koronarne bolezni ali povišanega holesterola. Danes velja tudi dokazana mutacija v LDL na lokusu DNA (Kriteriji po Simon Broome Register). Kitni ksantomi so visoko specifični znak te bolezni in se začno pojavljati okoli 20 leta in so prisotni pri 70 % starejših bolnikov. Ker so lahko slabo izraženi je potreben podroben pregled (če jih ni, izključujemo sekundarne vzroke, hipotiroidizem). Pogosto najdeno ksantelazme in roženični lok (arcus cornealis), ki nista tako specifična.

Pri homozigotni obliki, kjer so vrednosti celokupnega holesterola med 18,4 in 20,3 mmol/l, prizadetost aortnega bulbosa in aortne zaklopke z ateromi, povzroča sistolični šum in vodi v nenadno smrt zaradi srčnega infarkta pred 30. letom starosti brez ustrezne terapije.

Koronarna bolezen se pri heterozigotih izrazi 20 let prej kot v zdravi populaciji, okoli 40. do 50. leta pri moških. Med bolniki s prezgodnjim srčnim infarktom je okoli 5 % bolnikov z heterozigotno DH. Pred uporabo statinov je polovica moških s to boleznijo do 60 leta imela srčni infarkt, ženske zbolijo 10 let kasneje. Celokupni holesterol pri heterozigotih je v območju 9,0 do 10,8 (14,2) mmol/l, kar gre v glavnem na račun LDL holesterola. Trigliceridi so običajno normalni, lahko so rahlo povišani, medtem ko je HDL holesterol znižan za okoli 10 % pri heterozigotih.

2.2. Družinsko okvarjen apo B-100

Mutacija v apo B-100, zaradi zamenjave samo ene aminokisline, povzroči zelo slabo vezavo na LDL receptor, ki je normalen. Posledica je prav tako kopičenje LDL oziroma holesterola v plazmi, kar vodi v povsem enake klinične znake kot pri DH. Pogostnost ni znana, ocenjuje se, da ima 5 do 10 % bolnikov s klinično diagnozo DH dejansko družinsko okvarjen apo B-100.

2.3. Družinska hipertrigliceridemija (DHTG)

Družinska hipertrigliceridemija je pogosta dedna motnja, ki se prenaša avtosomno dominantno in prizadene okoli 1 % prebivalstva. Značilna je povečana sinteza trigliceridov v jetrih, ki se odraža z VLDL delci z več trigliceridi, medtem ko število izločenih VLDL ni povečano. Sočasno je znižano število LDL in HDL. DHTG ni

povezana s povečanim tveganjem prezgodnje koronarne bolezni in je običajno brez kliničnih simptomov. Slednji nastopijo le pri izraziti hipertrigliceridemiji v sklopu tako imenovanega "hilomikronemičnega sindroma". Zanj je značilna bolečina v trebuhu, eruptivni ksantomi in prehodna izguba spomina. Eruptivni ksantomi se najpogosteje pojavljajo na ritnicah in na ekstenzorni strani zgornjih udov. Redkeje se pojavi prehodna izguba spomina, predvsem za nedavne dogodke, in periferna nevropatija, ki nekoliko posnema karpalni sindrom. Ob fundoskopiji se vidi retinska lipemija. Omenjeno stanje visoke trigliceridemije pogosto vodi v vnetje trebušne slinavke in tveganje izrazito narašča nad 22 mmol/L.

Diagnozo DHTG postavimo s pomočjo družinske anamneze in lipidograma na tešče pri bolniku in svojih. Obolelih je približno polovica sorodnikov. Trigliceridi so v območju 2,8 do 11,3 mmol/l in LDL holesterol ni povišan. Družinska anamneza v pogledu prezgodnje koronarne bolezni je negativna.

2.4. Družinska kombinirana hiperlipidemija (DKH)

Primarna motnja DKH je povečano jetrno izločanje apo B, zaradi zmanjšane razgradnje apo B apolipoproteina, vendar to ni vezano na motnje apo B gena. Normalno se apo B ves čas tvori, vendar se neuporabljen oziroma "ne vklopljen" apo B sproti razgrajuje. Posledica te bolezni je neprestano povečan apo B, kar pomeni povečano število delcev z apo B (VLDL, IDL in LDL), ki so manjši (LDL mali in gosti). Natančna genetska motnja ni znana. Gre za heterogeno motnjo, kar potrjuje zmanjšana aktivnost LPL pri tretjini bolnikov. Visceralna debelost in insulinska rezistenca prispevata k hiperlipidemiji, vendar nista odgovorni za povečanje koncentracije apo B.

Pri posameznem bolniku se lahko spreminja lipidogram od tedna do tedna od izolirano visokih trigliceridov, preko povišanih trigliceridov in holesterola, do drugega konca spektra z izolirano povišanim holesterolom. Ocenjuje se, da je kar 20 % koronarne bolezni pri moških, mlajših od 60 let, zaradi DKH in enak delež pri 10 let starejših ženskah.

2.5. Disbetalipoproteinemija

Disbetalipoproteinemija imenovana tudi tip III hiperlipoproteinemije, "remnant removal disease" in bolezen "širok-beta" je definirana kot prisotnost VLDL, ki v elektroforezi potujejo v beta pozicijo (normalni VLDL potujejo v pre-beta pozicijo). Beta-VLDL so ostanki hilomikronov in VLDL. Obojni potrebujejo apo E, ki se prenese iz HDL, za razgradnjo in VLDL za nadaljnje preoblikovanje v LDL s pomočjo jetrnih receptorjev. Poznamo 3 alele za APOE gen. APOE2 ima najslabšo sposobnost vezanja. Pri homozigotih (E2/E2 genotip, 1% bele populacije) za ta alel pride do kopičenja ostankov in nizkih koncentracij ali odsotnosti LDL.

Celokupni holesterol je normalen ali nizek. Brez pridružene motnje (genetske, hormonske ali vpliva okolja) se ostanki ne kopičijo toliko, da povzročijo hiperlipidemijo, ker se delno odstranjujejo preko receptorjev za apo B-48 in apo B-100. Do hiperlipidemije v odrasli dobi, za katero je značilno povečanje tako trigliceridov (3,4 do 11,3 mmol/l) kot holesterola (7,7 do 25,8 mmol/l), prihaja pri prekomerni tvorbi VLDL (DKH) ali zmanjšani aktivnosti LDL receptorja (DH).

Razvije se prezgodnja koronarna bolezen in bolniki imajo izrazito povečano tveganje (neznan razlog) za periferno obliterativno aterosklerotično bolezen. Patognomonični so dlančni ksantomi (xantoma striata palmaris), ki se občasno pojavljajo kot rumenkaste trakaste lehe v dlančnih gubah. Najdemo tudi tuberoeruptivne ksantome na mestih pritiska kot so komolci, kolena in glutealno. Ker rutinsko elektroforeze ne uporabljamo, bolezen potrjujemo z ultracentrifugacijo, kje je razmerje med VLDL holesterolom in celokupnimi plazemskimi trigliceridi večje kot 0,3. Dokončna diagnoza je potrditev fenotipa E2/E2 z izoelektričnim fokusiranjem ali dokazom omenjenega genotipa z genetsko analizo.

2.6. Povišan nivo lipoproteina(a)

Lipoprotein(a) je poseben razred lipoproteinov, ki nastaja v jetrih in ima maščobno sestavo podobno kot LDL. Od njega se razlikuje po apolipoproteinu (a) (apo (a)), ki ima podobno strukturo kot plazminogen. Apo (a) je z disulfidnimi vezmi povezan na apo B-100. Vrednosti v plazmi so praktično povsem odvisne od genetske variante gena za lipoprotein (a) in v populaciji zelo nihajo od nedoločljivih vrednosti do 5,17 mmol/l.

Lipoprotein(a) je aterogen in pospešuje aterogenost ostalih dejavnikov tveganja. Podobno kot LDL se lahko oksidira, prevzemajo ga endotel in pospešuje tvorbo penastih celic. Ker ima veliko podobnost s plazminogenom, se morda vpleta v procese tromboze in moti vezavo plazminogena na fibrin.

2.7. Redke motnje v metabolizmu maščob

Izrazita hipertrigliceridemija v otroštvu, z vrednostmi od 11 do 22,5 mmol/l in nevarnostjo vnetja trebušne slinavke, lahko nastopi zaradi motnje LPL ali še redke napake apo C-II, ki aktivira LPL.

Pomanjkanje lipoproteinov, ki vsebujejo apo B, lahko nastane zaradi napake v tvorbi apo B (homozigotna hipobetalipoproteinemija) ali zaradi motnje v transportu apo B v endoplazmatski retikulum.

Pomanjkanje HDL nastopi pri homozigotih zaradi napake v transporterju ABCA-1. Omenjen transporter je potreben za prevzem prostega holesterola in fosfolipidov iz perifernih tkiv v fazi oblikovanja HDL delca. Zaradi tega HDL delcev prak-

tično ni in estri holesterola se kopičijo v številnih tkivih, kar poznamo kot Tangierjeva bolezen. Heterozigoti nimajo kliničnih manifestacij bolezni.

Pomanjkanje HDL nastopa še v družinski hipoalfalipoproteinemiji, motnji LCAT in mutaciji apo A-I, medtem ko do povečanja koncentracije prihaja ob mutaciji gena za CETP in pri motnji v delovanju HP.

2.8. Pogoste raznotere dislipidemije

Pogosto jih imenujemo tudi poligenske dislipidemije. Pri poligenski hiperholesterolemiji opredelimo povišane vrednosti LDL holesterola brez znakov družinske dislipidemije, in tudi brez sekundarnih vzrokov. Smatrajo, da so te oblike pogoste, vendar se danes z novimi spoznanji, kot lipoprotein(a), mali gosti LDL, njihov obseg krči.

3. Sekundarne motnje metabolizma lipoproteinov

Sekundarne dislipidemije nastanejo zaradi pridobljenega vzroka, ki vpliva na metabolizem lipoproteinov.

3.1. Endokrine motnje, ki povzročajo dislipidemijo

Neurejena sladkorna bolezen z večjo hiperglikemijo povzroči povečano tvorbo VLDL, zmanjšano razgradnjo VLDL s pridruženo zmanjšano aktivnostjo LPL. To vodi v hipertrigliceridemijo, znižanje HDL in normalne koncentracije LDL, ki pa so kvalitativno spremenjeni v male, goste LDL delce. Ob ureditvi glikemije naj bi se maščobe približale normalnim vrednostim. V kolikor se to ne zgodi, mislimo na dodatne dejavnike (primarne dislipidemije).

Pri hipotiroidizmu je zmanjšana aktivnost LDL receptorjev, zato se kopičijo LDL delci. Ob hiperholesterolemiji se lahko pojavlja tudi hipertrigliceridemija zaradi zmanjšane delovanje LPL.

Estrogen kaže tendenco dvigovanja koncentracije VLDL in HDL in nižanja LDL. Gestageni delujejo v obratni smeri in nižajo VLDL in HDL ter povišujejo LDL, vendar učinek obeh zelo niha. Tako imajo oralni kontraceptivi različni učinek na lipoproteine, kar zavisi od različnih kombinaciji estrogenov in gestagenov.

3.2. Ledvične motnje, ki povzročajo dislipidemijo

Pri nefrotskem sindromu prihaja zaradi izgube albuminov in drugih proteinov do povečane tvorbe lipoproteinov, ki vsebujejo apo B-100. Prav tako se poveča tvorba holesterola. Opažamo povečanje LDL, VLDL in zmanjšanje HDL.

Za kronično ledvično odpoved je značilna hipertrigliceridemija v območju med 1,7 do 8,5 mmol/l, zaradi zmanjšane aktivnosti LPL in HL. Posledično so znižani HDL.

3.3. Gastrointestinalne motnje, ki povzročajo dislipidemijo

Najpomembnejši vzrok izrazite dislipidemije je primarna biliarna ciroza. V začetni fazi bolezni se kopičijo ostanki lipoproteinov in HDL, pozneje v fazi ciroze nastopi težka hiperholesterolemija zaradi povečane tvorbe lipoproteina X. Gre za nenormalen lipoprotein, ki vsebuje albumine in druge sestavine plazme ter je bogat z holesterolom in fosfolipidi.

3.4. Drugi pogosti vzroki sekundarnih dislipidemij

Številna zdravila, ki jih pogosto uporabljamo lahko povzročajo dislipidemije, ki pa izvenijo po odstranitvi zdravila (Tabela 1). Številna imunosupresivna zdravila tekmujejo s statini (simvastatin, atorvastatin) za vezavo na citokrom P-450 3A4 sistem, kar vodi v povečanje koncentracije zdravil. Tudi antimikotiki se vpletajo v metabolizem statinov.

Tabela 1. * Zdravilo lahko povzroči hipertrigliceridemijo in "hilomikronemičen sindrom" pri bolnikih s družinsko hipertrigliceridemijo ali sladkorno boleznijo tip 2.

ZDRAVILO	VLDL	LDL	HDL
Alkohol*	+	0	+
Estrogeni, estradiol*	+	-	+
Androgeni, testosteron	+	+	-
Gestageni	-	+	-
Glukokortikoidi*	+	0	+
Ciklosporin	+	+	+
Takrolimus	+	+	+
Tiazidni diuretiki*	+	+	-
Beta blokatorji*	+	0	-
Blokatorji kalcijevih kanalov	0	0	0
Inhib. angiotenzin konvertaze	0	0	0
Sertraline*	možno +	+	0
Proteazni inhibitorji*	+	0	0
valproat	+	0	-
Isotretinoin*	+	0	-

Literatura

1. Bo A. Metabolic disorders. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. Ed. Wass JAH, Shalet SM. Oxford university press, Oxford 2002.
2. Mravlje F. Bolezni presnove. Interna medicina. Ed. Kociančič A, Mravlje F, Štajer D. Tretja izdaja, Ljubljana 2005.
3. Brunzell JD, Fain A. Diagnosis and treatment of dyslipidemia. ACP medicine, 2006.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003; 168. 1-14.
5. Lipids disorders. Endocrinology and metabolism clinics of north america 1998; 27 (No 3): 521-732.

**BOLNIK Z MEŠANO
HIPERLIPIDEMIJO, PERIFERNO
OKLUZIVNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO
IN PRSNO BOLEČINO
- PRIKAZ PRIMERA**

**PATIENT WITH MIXED
HYPERLIPIDEMIA, PERIPHERAL
OCCLUSIVE ARTERIAL DISEASE
AND CHEST PAIN
- CASE REPORT**

Davorin Dajčman

Izvleček

Hiperlipidemija pomeni zvečanje lipidov (maščob) v krvnem obtoku. Med krvne maščobe spadajo holesterol, holesterolski estri, fosfolipidi in trigliceridi. V krvnem obtoku se prenašajo v obliki večjih lipoproteinskih molekul. Različne klasifikacije hiperlipidemije zato uporabljajo pojem hiperlipoproteinemije glede na vrste lipoproteinov v krvi. Zvečanje holesterola v krvi imenujemo hiperholesterolemija, medtem ko o hipertrigliceridemiji govorimo ob zvečanju trigliceridov. V primeru zvečanja obeh govorimo o mešani hiperlipidemiji. Glavne posledice hiperlipidemije so ateroskleroza, vnetje trebušne slinavke in ksantomatoza. Najpomembnejše ishemične bolezni ožilja so koronarna bolezen, periferna okluzivna arterijska bolezen ožilja in cerebrovaskularna bolezen. Zdravljenje hiperlipidemije zahteva multidisciplinaren pristop, ki vključuje spremembo življenjskih navad in zdravljenje z zdravili. Največji izziv zdravnika pri zdravljenju hiperlipidemije je zgodnje odkrivanje bolnikov z zvečanim tveganjem za razvoj ishemičnih žilnih okvar in predpisovanje ustreznega zdravljenja. Namen prispevka je predstaviti pomen sledenja maščob v krvi pri bolniku z mešano obliko pridobljene hiperlipidemije zaradi zmanjšanja dejavnikov tveganja za razvoj ateroskleroze in posledičnih ishemičnih žilnih okvar.

Ključne besede: hiperlipidemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipoproteinemija, periferna okluzivna arterijska bolezen

Abstract

Hyperlipidemia is an elevation of lipids (fats) in the bloodstream. These lipids include cholesterol, cholesterol esters (compounds), phospholipids and triglycerides. They are transported in the blood as part of large molecules called lipoproteins. When hyperlipidemia is defined in terms of a class or classes of elevated lipoproteins in the blood, the term hyperlipoproteinemia is used. Hypercholesterolemia is the term for high cholesterol levels in the blood and a high level of triglycerides is called hypertriglyceridemia. If there is an elevation of both, we speak of mixed hyperlipidemia. The primary clinical manifestations of hyperlipidemia are atherosclerosis, ischemic cardiovascular disease, pancreatitis, and xanthomatosis. The major ischemic vascular diseases are coronary artery disease, peripheral vascular disease and cerebrovascular disease. Treatment of hyperlipidemia requires a multidisciplinary approach that includes lifestyle modification in addition to medical therapy. Our challenge as physicians is to identify patients who are at high risk of developing ischemic vascular disease and prescribe an appropriate treatment program. The aim of this article is to emphasize the importance of controlling hyperlipidemia in patients with acquired combined hyperlipoproteinemia to reduce atherosclerosis and the incidence of ischemic vascular disease.

Key words: *Hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipoproteinemia, peripheral occlusive arterial disease*

Uvod

Mešana hiperlipidemija je presnovna motnja, ki se kaže z zvečanjem serumske koncentracije holesterola in/ali trigliceridov. Pri ljudeh s takšno presnovno motnjo je bistveno zvečano tveganje za nastanek bolezni srca in ožilja zaradi pospešene ateroskleroze (1,2). Serumska koncentracija celokupnega holesterola in/ali trigliceridov se zveča v zgodnjem obdobju odraslosti, vrednosti pa se običajno ne zmanjšajo brez spremembe življenjskega sloga in primernega zdravljenja. V krvnem obtoku se holesterol in trigliceridi prenašajo v obliki večjih lipoproteinskih molekul, zato različne klasifikacije hiperlipidemij običajno upoštevajo vrsto lipoproteinov, katerih serumska koncentracija presega normalne vrednosti. Lipoproteine, ki po krvnem obtoku prenašajo holesterol, delimo glede na njihovo gostoto: lipoproteini visoke gostote (high density lipoproteins - HDL), lipoproteine nizke gostote (low density lipoproteins - LDL) in lipoproteine zelo nizke gostote (very low density lipoproteins - VLDL) (1-5). Takšno delitev lipoproteinov imenujemo lipoproteinski vzorec. Za mešno hiperlipidemijo je značilno zvečanje serumskih koncentracij trigliceridov ter celokupnega holesterola, predvsem na račun lipoproteinov VLDL in LDL, medtem ko je serumska koncentracija lipoproteinov HDL običajno znižana. Po starejši klasifikaciji sprejeti na podlagi elektroforeze lipoproteinov pri tej motnji presnove maščob govorimo hiperlipoproteinemiji tip IIb, kar pa se v zadnjem času opušča (2,4). Prekomerna sinteza prostih maščobnih kislin v različnih tkivih zveča sproščanje VLDL iz jeter in njihovo presnovo v LDL, zato sta običajno serumski koncentraciji obeh zvečani. Kožne spremembe zaradi odlaganja holesterola, imenovane ksantomatoza, se pri tej obliki hiperlipidemije pojavijo redkeje kot pri drugih oblikah hiperlipidemije. Na drugi strani, pa je tveganje za bolezni srca in ožilja močno povečano. Bolniki so pogosto predebeli, prisotna sta intoleranca za glukozo ali celo sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija. Obe dodatno pospešujeta proces ateroskleroze (7). Kombinacijo teh presnovnih motenj nekateri avtorji še danes imenujejo Sindrom X ali kar metabolični sindrom (5,7,8). Bolezen poslabšajo tudi prekomerno uživanje alkohola, zmanjšano delovanje ščitnice (hipotiroidizem) in kajenje. Glavna dejavnika tveganja sta družinska obremenjenost z zgodnjim nastankom ishemičnih okvar arterijskega ožilja in hipeholesterolemija. Pri tej obliki hiperlipidemije je zgodnji nastanek ishemične bolezni srca ali periferne arterijske okluzivne bolezni zelo pogost. Najpogostejši simptomi in znaki bolezni so debelost, ishemične bolečine v prsih (angina pectoris), ishemične bolečine v spodnjih okončinah (klavdikacije) in zgodnja družinska obremenjenost s hipeholesterolemijo ali ishemično boleznijo srca (1-3,7). Zdravljenje pridobljene mešane hiperlipidemije je multidisciplinarno in vključuje prilagoditev načina življenja in zdravljenje z zdravili. Največ obeta zgodnje odkrivanje bolnikov z zvečanim tveganjem za razvoj ishemičnih žilnih okvar in določanje ustreznega trenutka za pričetek ustreznega zdravljenja (5,8,9). Presejalna in sledilna testa urejenosti lipoproteinskega vzorca in s tem učinkovitosti zdravljenja sta serumska koncentracija holesterola in trigliceridov. Ključne spre-

membe življenjskih navad so zmanjšanje uživanja nasičenih maščobnih kislin ter alkohola, povečana telesna dejavnost, zmanjšanje telesne teže in opustitev morebitnega kajenja. Med zdravila za zdravljenje pridobljene mešane hiperlipidemije spadajo fibrati in statini. Fibrati se uporabljajo za zmanjšanje serumske koncentracije trigliceridov, medtem ko statini zmanjšujejo serumsko koncentracijo holesterola. Ker je zdravljenje mešane hiperlipidemije običajno rezistentno na monoterapijo s statini, priporočajo v zdravljenju uporabo kombinacije iz obeh skupin zdravil, vendar mora biti bolnik pod stalnim nadzorom zaradi zvečanega tveganja za nastanek rabdomiolize (5-9).

Prikaz primera

53-letni bolnik je bil julija 2001 sprejet v bolnišnico zaradi pol leta trajajočih bolečin v spodnjih ekstremitetah - klavdikacij, ki se pojavijo že ob najmanjšem naporu. Že od leta 1981 ima ugotovljeno mešano hiperlipidemijo, zaradi katere je bil prvič bolnišnično zdravljen leta 1989. Vrednost serumske koncentracije trigliceridov je bila 10,1 mmol/l, holesterola pa 10,24 mmol/l medtem ko sta bila krvni sladkor in arterijski tlak v mejah normale. Takrat mu je bila prvič predpisana stroga hipolipemična dieta in zdravljenje s fibrati. V obdobju od odpusta iz bolnišnice in ponovnega sprejema leta 2001 se diete ni držal, zdravila pa je jemal le občasno. Ob sprejemu je bolnik navajal hitro utrujenost, predvsem pa bolečine v obeh mečih po nekaj metrih hoje po ravnem terenu, bolečine v prsih pa ni navajal. Je redni kadilec (do 30 cigaret/d), medtem ko alkoholne pijače uživa občasno. Po izobrazbi je novinar in je zaposlen kot stalni dopisnik časopisne hiše. S športom ali rekreacijo se ne ukvarja. Med kliničnim pregledom smo ugotovili prekomerno prehranjenost, saj je pri telesni višini 171 cm bolnik tehtal 97 kg. Prisotna je bila arterijska hipertenzija 145/100, krvni sladkor je bil normalen. Obojestransko so bili slabše tipni podkolenski in stopalni pulzi, koža pa je bila normalna. V laboratorijskih preiskavah je izstopala mešana hiperlipidemija: serumska koncentracija trigliceridov 23,6 mmol/l, serumska koncentracija celokupnega holesterola 11,11 mmol/l, serumska koncentracija HDL 0,62 mmol/l, medtem ko serumska koncentracija LDL zaradi visokih vrednosti trigliceridov ni bila določljiva. Vrednost krvnega sladkorja je bila normalna. S kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami smo potrdili kar sedem dejavnikov tveganja za nastanek srčno žilnih bolezni: mešano hiperlipidemijo, arterijsko hipertenzijo, prekomerno prehranjenost (debelost), kajenje, stresno poklicno življenje in pomanjkljivo telesno dejavnost z neustrezno prehrano. Opravljena je bila angiografija spodnjih ekstremitet, ki je pokazala vretenasto razširitev trebušne aorte do 35 mm. Aterosklerotične spremembe so se širile v levo in desno črevnično arterijo (aa. iliacae) in dalje v obe skupni stegenski arterije (aa. femorales communes). Globoke stegenske arterije (aa. femorales profundae) so bile neprizadete, vendar je bila močno prizadeta desna arterija kolenske kotanje

(a. poplitea). Kot nadaljevanje diagnostike žilnih sprememb je bolnik opravil tudi računalniško tomografijo s kontrastom (angio CT), ki je potrdila anevrizmatsko spremembo trebušne aorte distalno od izstopišča obeh ledvičnih arterij z maksimalnim premerom 40 mm, kar smo opazili tudi med ultrazvočno preiskavo trebuha. Zaradi težav z omotico smo opravili tudi ultrazvočno preiskavo vratnih arterij, ki je odkrila zadebelitev intime obeh skupnih vratnih arterij (aa. corotis comunes). Sprememb v elektrokardiogramu in ultrazvočni preiskavi srca nismo odkrili. O načrtu zdravljenja pri bolniku je odločal konzilij v sestavi internista z izkušnjami o presnovnih motnjah, angiologa in žilnega kirurga, ki so se odločili za konzervativno zdravljenje z dieto, spremembo načina življenja in kombinacijo zdravil za zniževanje krvnih maščob in preprečitev zlepljanja krvnih ploščic. Bolniku smo ob odpustu predpisali gemfibrozil 1800 mg (razdeljen v tri odmerke), simvastatin 80 mg/d (razdeljen v dva odmerka), acetilsalicilno kislino 100 mg/d, tiklopidin 250 mg/d in zaviralec angiotenzinske konvertaze enalapril 20 mg (razdeljen v dva odmerka) zaradi povišanega krvnega tlaka.

Zaradi hudih klavdikacij v desni spodnji ekstremiti že v mirovanju je bil bolnik čez leto dni, junija 2002, ponovno sprejet v bolnišnico. Bolnik pove, da se ni držal naših navodil in ni redno jemal zdravil. Med kliničnim pregledom smo tokrat, poleg slabo tipnih podkolenskih in stopalnih pulzov, nad desno stegensko arterijo slišali blag šum. Koža desne goleni je bila slabše poraščena, prosojna in nekoliko bleščeča. Tokratna serumska koncentracija trigliceridov je bila 27,7 mmol/l, serumska koncentracija holesterola pa 10,86 mmol/l. Bolnik ni opustil kajenja, povečal telesne vadbe ali shujšal, arterijski pritisk pa se je zvečal na 165/105. Ponovili smo angiografijo arterij spodnjih ekstremitet in potrdili napredovanje aterosklerotičnih sprememb aorte, skoraj popolno zožitev desne črevnične arterije v dolžini 6 cm, številne zožitve desne skupne stegenske arterije, 10 cm dolgo zožitev desne povrhnje stegenske arterije, številne zožitve leve povrhnje stegenske arterije in številne skoraj popolne zožitve glavnih arterij desne goleni. Zaradi hudega napredovanja ateroskleroze in težke klinične slike smo se tokrat odločili za operativno zdravljenje. Žilni kirurg je bolniku na desni spodnji ekstremiteti napravil obvod med črevnično arterijo in globokimi arterijami stegna (iliako-fundalni by-pass) z 8 mm protezo iz dacrona in velurja. Tudi tokrat so bile preiskave krvnega sladkorja in srca normalne. Po tem posegu se je prekrvitev desne noge bistveno izboljšala, bolnika pa smo ob nadaljevanju uporabe predpisanih ukrepov in zdravil (povečali smo le odmerke enalapрила na 40 mg/d razdeljenih na dva odmerka) napotili še na zdraviliško rehabilitacijo. Bolnik se je po vrnitvi iz zdravilišča dobro počutil, nekoliko spremenil življenjski slog, vendar kajenja ni opustil, zmanjšanje telesne teže pa je bilo le prehodno.

V naslednjih dveh letih smo ga vodili v ambulantah za bolezni ožilja in presnovne motnje. Tako krvne maščobe kakor hipertenzija so bili zadovoljivo urejeni, vendar so se že spomladi leta 2005 pojavile nove težave, zaradi katerih je bil ponovno sprejet v bolnišnico. Bolnik je povedal, da se mu v zadnjem času ob naporu ali stresu v

službi pojavljajo stiskajoče bolečine po spodnji strani leve roke in levi strani prsne-
ga koša, včasih pa še v zgornjem delu trebuha in hrbta. Ob tem se prekomerno
spoti in ima občutek, da mu zmanjkuje zraka. V elektrokardiogramu ni bilo spre-
memb, normalna je bila tudi ponovna ultrazvočna preiskava srca. Obremenitvenega
testiranja zaradi hude periferne okluzivne arterijske bolezni ni bilo mogoče izvesti,
za koronarografijo pa se nismo odločili, ker pri bolniku ni bilo sprememb v elek-
trokardiogramu in povečane serumske koncentracije troponina. Arterijski tlak je bil
140/95, vrednosti serumskih koncentracij maščob pa ponovno hudo povišane:
trigliceridi 48,6 mmol/l, holesterol 13,4. Ker so klinične težave med bolnišničnim
zdravljenjem izzvenele, vrednosti krvnih maščob pa se hitro izboljševale, je bil bol-
nik ponovno odpuščen, vendar tokrat z nekoliko spremenjenimi zdravili. Odmerek
gemfibrozila smo zmanjšali na 1200 mg/d, simvastatin zamenjali z atorvastatinom
40 mg/d (razdeljen v dva odmerka), v zdravljenju hipertenzije pa uvedli antagonist
angiotenzina II losartan 100 mg/d (razdeljen v dva odmerka), in zaviralec adren-
ergičnih receptorjev beta bisoprolol 2,5 mg/d, nadaljevali s acetilsalicilno kislino 100
mg/d, ki smo ji dodali še klopidoogrel 75 mg/d. Ob ponovni prsni bolečini smo bol-
niku svetovali dva vpiha nitroglicerinskega pršila.

Ker bolnik ni redno jemal zdravil, predvsem pa ni spremenil življenjskih navad, se
je že po osmih mesecih ponovno vrnil v bolnišnico zaradi hude hiperlipidemije.
Bolnikova klavdikacijska razdalja pred tokratnim sprejemom je bila 5-10 metrov,
občasno je imel bolečine v prsih, še naprej hudo kadil, ponovno pa se je močno
zredil, saj je telesna teža znašala 111 kg. Vrednosti maščob v serumu so bile kljub
bolnikovem navajanju o rednem jemanju zdravil ekstremno visoke. Po nekaj min-
utah se je v epreuветi z odvzeto bolnikovo krvjo na površini ustvaril 9 mm debel
sloj maščobe, vrednost trigliceridov je bila 97 mmol/l, holesterola pa 22,9
mmol/l. Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo tokrat odkrili znake zamaščenosti
jeter, vendar brez sprememb v laboratorijskih vrednostih jetrnih testov. Bolnik je
ves čas zdravljenja kombinacijo fibrata in statina dobro prenašal, rabdomiolize ali
bolečine v mišicah (miopatije) nismo zaznali, prav tako so bili normalni jetrni testi.
Ob strogem nadzoru prehranjevanja, rednega jemanja zdravil in preprečitve raz-
vad med bolnišničnim zdravljenjem je pri bolniku ponovno prišlo do upadanja
krvnih maščob, zato smo ga ponovno odpustili. Poleg vseh njemu že znanih pri-
poročil smo ga opozorili na možnost pojava bolečin v mišicah zaradi zdravljenja
s statini in fibrati, njegovemu osebnemu zdravniku pa svetovali redne laboratori-
jske kontrole krvnih maščob, jetrnih testov in kreatin kinaze zaradi spremljanja
stranskih učinkov zdravljenja.

Razprava

Hiperlipidemija sodi med glavne dejavnike tveganja za aterosklerozo. Periferna
arterijska okluzivna bolezen je pogosta pojavna oblika aterosklerotične bolezni.
Bolezen se razvija počasi, dolgo je asimptomatska, v napredovalih fazah pa

povzroča čedalje hujšo ishemijo uda. Pri pregledu arterijske prekrvitve spodnjih udov je najpomembnejše tipanje pulzov na spodnjih okončinah, ugotavljanje trofičnih sprememb kože in adneksov ter morebitnih razjed ali gangrene. Klinično je treba pregledati tudi celoten cirkulacijski sistem: oceniti pulzacije vratnih arterij, arterijah na obeh rokah in morebitne pulzacije trebušne aorte, avskultirati morebitne arterijske šume ter opraviti fizikalni pregled srca (1,2). Glede na to, da je ateroskleroza sistemska bolezen, so bolniki s periferno arterijsko boleznijo močno ogroženi tudi s koronarno srčno boleznijo in aterosklerozo možganskih arterij. Zato prisotnost periferne okluzivne arterijske bolezni kaže, da gre za zelo ogroženo osebo in so potrebni učinkoviti preventivni ukrepi, da zmanjšamo možnost usodnih srčno-žilnih zapletov (3). Holesterol je poleg kajenja in sladkorne bolezni glavni dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje ateroskleroze. Pri našem bolniku sta bila dva glavna dejavnika tveganja prisotna več kot 20 let, popolnega metabolnega sindroma pa nismo nikoli dokazali. Zniževanje krvnih maščob, še posebej holesterola (najpomembnejši LDL), je eden od ključnih preventivnih ukrepov pri preprečevanju aterosklerotičnih srčno-žilnih bolezni. Ciljne vrednosti, ki jih želimo doseči z zdravljenjem, so za celokupni holesterol manj kot 5 mmol/l in holesterol LDL manj kot 3 mmol/l. Zdravljenje začnemo z nefarmakološkimi ukrepi (prehrana, redna telesna dejavnost) in nadaljujemo s hipolipemiki, če ne dosežemo želenega uspeha. V obravnavi zvečanih krvnih maščob v primarni preventivi pri zdravih osebah moramo oceniti tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja, tako da upoštevamo prisotnost in razvitost vseh dejavnikov tveganja. Pri malo ogroženih je glavni ukrep zdravljenja zdrav način življenja, kadar pa je tveganje večje, dodamo ob neuspešnosti nefarmakoloških ukrepov še hipolipemična zdravila (4,6,8). Učinkovitost zdravljenja hiperlipidemij pri osebah s periferno okluzivno arterijsko boleznijo doslej še ni bila proučena v pomembni klinični raziskavi, več manjših raziskav pa je pokazalo, da z zmanjševanjem holesterola pri teh bolnikih lahko zavremo napredovanje asimptomatskih aterosklerotičnih leh v perifernih arterijah (1,3-5). V sekundarni preventivi pri bolnikih s koronarno ali drugo arterijsko boleznijo moramo nujno doseči ciljne vrednosti, in je zato pri večini bolnikov potrebno sočasno nefarmakološko in farmakološko zdravljenje. Pri perifernih žilnih bolnikih gre za zelo ogrožene osebe, zato so ciljne vrednosti krvnih maščob enake kot pri koronarnih srčnih bolnikih. Sekundarna preventiva ateroskleroze pri žilnih bolnikih se ne razlikuje od tiste pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (8-11).

Med hipolipemiki največ uporabljamo statine, ki najbolj znižajo krvni holesterol in tudi zmanjšajo koronarno obolevnost in umrljivost ter pojav ishemične možganske kapi. Da je motnja v presnovi krvnih maščob vse bolj pereč problem, dokazuje tudi dejstvo, da so statini med najpogostejše ambulantno predpisanimi zdravili. Celotna vrednost na slovenskem predpisanih v letu 2002 je bila 6,3 milijarde SIT. V letu 2001 je prejelo vsaj en omot statina 162.301 oseb. Najpogostejše so predpisani v starostni skupini 60-69 let (9,12,13).

Nesorazmerje med zahtevnimi cilji zdravljenja in zmožnostjo doslednosti pri bolnikih v vsakdanji praksi zahteva kakovostno strokovno delo v večjem obsegu, tesnejše sodelovanje internistov, angiologov, žilnih kirurgov in družinskih zdravnikov. Največji problem predstavljajo prav bolniki s slabo dovzetnostjo na priporočila o nujnosti sprememb v življenjskih navadah in dolgotrajnem rednem zdravljenju z zdravili. Brez dobrega sporazuma o ukrepih zdravljenja med zdravnikom in bolnikom, kljub modernim oblikam zdravljenja zapletov, dolgoročno težko preprečimo nastanek zapletov ateroskleroze, ki ob slabo zdravljenji hiperlipidemiji hitro napreduje.

Literatura

1. Bulc M, Maučec Zakotnik J. Hiperlipidemije. V Družinska medicina. Združenje zdravnikov družinske medicine. Ljubljana 2002; 373-9.
2. Fras Z. Motnje v presnovi maščob. V Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Littera picta. Ljubljana 2005; 736-62.
3. Poredoš P. Periferna arterijska bolezen in hiperlipidemija. Medicinski razgledi 2004; 43 (Suppl 1): 123-6.
4. Keber I. Smernice za zdravljenje dislipidemij. Farmacevtski vestnik 2003; 54: 119-22.
5. Fras Z. Obravnava dislipidemije pri metaboličnem sindromu. Zbornik. 47. Tavčarjevi dnevi. Medicinska fakulteta Ljubljana 2005; 59-70.
6. Cevc M. Novosti v zdravljenju dislipidemije pri bolnikih z metaboličnim sindromom. Zbornik. 23. Radenski dnevi. Združenje kardiologov Slovenije, Slovenska hiša srca. Ljubljana 2005; 61-2.
7. Kanič V. Metabolični sindrom. Medicinski razgledi 2003; 42 (Suppl 2): 23-8.
8. Bombek M. Hiperlipidemija - še neobvladan dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni. V Čokolič M, ured. Izzivi novih diagnostičnih in terapevtskih možnosti. Splošna bolnišnica Maribor 2002: 21-6.
9. Blinc A. Zdravljenje hiperlipidemije pri zelo ogroženih bolnikih. Zbornik. VII. Fajdigovi dnevi. Združenje zdravnikov družinske medicine. Ljubljana 2005; 29-32.
10. Blinc A, Šurlan M, Ključevšek T, Klokočovnik T, Kanič V, Lobnik A et al. Smernice za odkrivanje periferne arterijske bolezni. Zdrav Vest 2004; 73: 673-80.
11. Keber I. Kardiovaskularna ogroženost in debelost. Zbornik. 2. slovenski endokrinološki dnevi. Združenje endokrinologov Slovenije. Ljubljana 2002; 65-7.
12. Reiner Ž, Tedeschi Reiner E. Vloga statinov v preprečevanju srčno-žilnih bolezni. Krka v medicini in farmaciji 2002; 23: 29-32.
13. F.rst J, Peklar J. Farmakoepidemiološki vidik zdravljenja hiperlipidemij. Farmacevtski vestnik 2003; 54: 145-50.

DYSLIPIDEMIA AND THE METABOLIC SYNDROME

Hermann Toplak

Background

Our understanding of the pathophysiology of atherosclerosis and the estimating of cardiovascular risk has considerably changed and improved in the past two decades. Hyper- and dyslipidemias (disturbances of lipoprotein composition) have been added to the much longer known risk factors hypertension and diabetes. We understand now that especially the android form of obesity and thus visceral fat are central in triggering the other risk factors of the "Metabolic Syndrome". Additionally, a group of other abnormalities like acute phase proteins, inflammation markers and procoagulatory activity are clearly linked to BMI and such visceral fat. Altogether they cause atherothrombotic processes and therefore clinically relevant macrovascular disease (cardio-, cerebrovascular and peripheral artery disease) whereas hyperglycemia mainly serves as the major risk factor for microvascular disease.

The last years brought us a rapid change in classification guidelines of the "Metabolic Syndrome".

Definitions of the "Metabolic Syndrome"

The two major classifications used now try to include weight and visceral fat accumulation at different levels (NCEP ATP III 2001 und IDF 2005). Both aim in regarding visceral fat and weight as a pathophysiologically important variable with the consecutive therapeutic implication of lifestyle modification (including weight loss therapy and exercise) as main treatment target. Any therapy should be at least weight neutral (which is for example not the case with many anti-diabetic therapies).

Table 1: Definition of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III 2001 (1) and IDF 2005 (2).

Risk factor	NCEP ATP III 2001 *	IDF 2005 **
Abdominal fat distribution	Men > 102 cm Women > 88 cm	Men > 94 cm Women > 80 cm (Europe)
Serum triglycerides	> 150 mg/ dl	> 150 mg/ dl or treatment
HDL-C	Men < 40 mg/ dl Women < 50 mg/ dl	Men < 40 mg/ dl or treatment Women < 50 mg/ dl or treatment
Blood pressure	≥ 135/≥ 85	≥ 130/≥ 85 or treatment
Fasting blood glucose	> 110 mg/ dl (>100 mg/ dl used now)	≥ 100 mg/ dl or treatment of type II diabetes

*: Metabolic Syndrome with ≥ 3 factors positive

**.: This guideline is under discussion, but simple and easy to handle (only similar to NCEP ATP III but not equal in describing patients at risk). Metabolic Syndrome = abdominal fat distribution + 2 others

Associated metabolic and blood pressure consequences of visceral fat accumulation

The accumulation of visceral fat leads to profound changes in metabolic factors and blood pressure regulation. In both sex the percent probability of hypertension is doubled between BMI 25 und 30 (Table 2).

Table 2: Effects of (visceral) fat accumulation

1. Effects on lipid metabolism with Hyper-/ Dyslipidaemia (small dense LDL, HDL-C lowering, elevated non HDL-C)
2. Effects on insulin resistance, glucose intolerance and diabetes
3. Effects on hypertension
 - a. Sodium retention/ volume expansion
 - b. Increase in Renin-Angiotensin-Aldosterone
 - c. Increase in Sympathetic nerve activity
 - d. Leptin resistance/ insulin resistance
4. Fatty liver disease (NASH)
5. Hyperuricaemia
6. Increase in acute phase proteins
7. Hypercoagulability and disturbed endothelial function

It should be mentioned that proper treatment of the Metabolic Syndrome requires the recognition of all risk factors in a single patient. Only multifactorial treatments including all factors present seem to be worthwhile. Such concept has been confirmed in the Steno-2 study with microalbuminuric type 2 diabetic patients in which all classical risk factors were treated to new targets (3).

"Body fatness - Overweight - Obesity" ("Fat storage disease")

More than 11% of the Austrian population in 2000 was obese (25% above normal, "Body mass index" $> 30 \text{ kg/m}^2$), about 30 % are overweight (4), with the numbers still raising, especially in children and adolescents. Fat and prominently visceral fat stores were important for survival in the past, as periods of hunger were frequent. In the fasting state fatty acids are mobilised and serve as source for lipoprotein production and as energy source of the body. Moderate food intake and regular exercise help to avoid further fat storage and obesity development (5,6). The genetic basis is grounded in energy metabolism (7) and other candidate genes (8,9), where there are new upcoming central targets, e.g. the MC4R (Melanocortin 4 receptor) gene (10). Unfortunately at present investigation of genes does not help to improve the practical treatment of the individual patient.

Lipid disturbances in the Metabolic syndrome

Fat storage and mobilisation is important for many consecutive metabolic processes. Increased fat storage leads to increased fat in the circulation (free fatty acids) and increased lipoprotein production. Unfortunately the overweight and obese patient does not increase exercise to be able to burn all this fat but even decreases exercise thus deteriorating the vicious cycle towards further increase in body fatness. Genetic basis and environment may vary in their importance when patients are compared (11). Whenever the degradation of triglyceride rich lipoproteins (VLDL) via lipoprotein lipases (LPL) or the degradation of LDL-particles is limited, a hyperlipidaemia oder dyslipidaemia will develop (12), which can be better seen in the postprandial state (13). The association of visceral fat and mortality (predominantly from cardiovascular origin) is therefore not surprising (14). Free fatty acids and triglycerides (especially in remnant particles) link lipids to diabetes by increasing fat oxidation and lowering glucose consumption (15) and lowering muscle glucose uptake by increasing muscle insulin resistance (16) which gradually leads to glucose intolerance and diabetes (17). Increased exchange of cholesterol-esters from HDL to triglyceride rich particles (thus making them more atherogenic) with the help of CETP seems to be a con-

sequence of increased "fat flux" and leads to the lowering of HDL-C which is together with elevated triglycerides regarded the emerging lipid risk factor of the metabolic syndrome.

BMI, waist and Cardiovascular risk

The Kuopio-study showed, that the risk increase starts at a BMI of 25 kg/ m² and even earlier whenever visceral fat accumulation is present below (18). That supports the concept behind actual IDF guidelines.

Conclusions

All studies of the last years support the concept of the metabolic syndrome as the new basis of understanding cardiovascular risk pathophysiology and have influenced our view of the necessary treatment. Weighing patients and measuring waist are emerging in estimating risk not only in the population, individually careful determination of lipids and treatment of the low HDL/high triglyceride component are as important as statin treatment in hypercholesterolemia.

References

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-97.
2. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (publiziert 14. April 2005, http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf)
3. cde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. P. NEJM 2003;348:383-93.
4. Deskriptive Epidemiologie des K^rpergewichtes in Osterreich. In: Toplak H (Ed): Praxishandbuch Adipositas. Springer 2002; 18-21.
5. Toplak H. Fette in der Di^oot von hochgradig ^obergewichtigen. J Ern^ooehrungsmed 1,12-16, 1999.
6. Toplak H. ftiologie und Pathogenese der viszeralen Adipositas. J Ern^ooehrungsmedizin 4, 7-10, 2001.
7. Magnati G, Cas AD. Energy homeostasis and body weight in obesity: new physiopathological and therapeutic considerations. Eat Weight Disord 2000; 5: 124-31.
8. Froguel P. Genomic approach to obesity: understanding a complex syndrome. Ann Endocrinol (Paris) 2000; 61 (Suppl 1): 50-5.
9. Arner P. Hunting for human obesity gens? Look in the adipose tissue! Int J Obes Rel Metab Disord 2000; 24 (Suppl 4): S57-62.
10. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. N Engl J Med 2003; 348:1096-1103.
11. Lechleitner M, Hoppichler F. Bewertung von Genetik und Umwelt f^uer die Entstehung von ^obergewicht. Acta Med Austriaca 1998; 25:129-30.
12. Toplak H., Renner W., deCampo A. BMI and lipid lowering - is there a relation? J Clinical and Basic Cardiology 3: 1-3, 2000
13. Patsch JR, Miesenb^ock G, Hopferwieser T, M,hlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb 1992; 12: 1336-45.
14. Larsson B, Svardsudd K, Welin L; Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288(6428):1401-4.
15. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose-fatty acid cycle. It's role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; I: 785-9.
16. Jacob S, Machann J, Rett K, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects. Diabetes 1999;48:113-9.
17. Bj^orntop P. Fatty acids, hyperinsulinemia and insulin resistance: which comes first? Curr Opin Lipidol 1994; 5: 166-74.
18. Lakka et al. Eur Heart J 23(9): 706-713, 2002

MOTNJE PRESNOVE MAŠČOB TER SRCE IN OŽILJE

DYSLIPIDEMIA AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Vojko Kanič, Viljemka Nedog

Izvleček

V modernem življenju vse bolj nagibamo k debelosti, sladkorni bolezni, zvišanemu krvnemu pritisku in manjšemu gibanju, kar zvišuje pojavnost srčno-žilnih bolezni (SŽB). Zvišan LDL holesterol, celokupni holesterol in zvišani trigliceridi ter znižane vrednosti HDL holesterola pospešujejo aterosklerotično dogajanje in vplivajo na hitrejši pojav SŽB. Z zdravili zdravimo bolne (z že razvitimi SŽB), sladkorne bolnike in izrazito ogrožene ljudi. Zdravljenje pričnemo s statini. Poseben problem so sladkorni bolniki in bolniki z metaboličnim sindromom, kjer je umestna kombinacija s fibrati. Poskušamo zdraviti ustrezno, da dosežemo ciljne vrednosti iz smernic. Ni jasnih dokazov, da bi bilo izrazito agresivno zdravljenje boljše.

Ključne besede: *motnje presnove maščob, srčno-žilne bolezni, zdravljenje*

Abstract

More and more people are prone to overweight, diabetes and high blood pressure, and have a sedentary lifestyle. All that increases the probability of cardiovascular diseases (CVD). High plasma LDL cholesterol, total cholesterol and triglycerides together with low plasma HDL cholesterol promote the atherosclerotic process and CVD. Patients with manifest CVD or diabetes and high-risk asymptomatic people should receive medicamentous treatment. Statins should be the first choice. Statin-fibrate combinations are the treatment of choice for diabetic patients and those with metabolic syndrome. Target guidelines goals should be followed. There is no evidence to support extra aggressive treatment of normal patients with CVD.

Key words: *Dyslipidemia, cardiovascular diseases, treatment*

Uvod

Ljudje srednjih in zrelih let v večini evropski držav umirajo zaradi srčno-žilnih bolezni (SŽB) (1). Eden od osmih moških in ena od 17 žensk v Evropi pred 65 letom umre zaradi teh bolezni oziroma 49 % vseh smrti v Evropi je pogojeno z njimi (2). S staranjem prebivalstva bo ta smrtnost še višja (2). Vzrok za SŽB je praviloma kombinacija več dejavnikov (1). Dejavniki tveganja za srčni infarkt, možansko kap in periferno žilno obolenje (kar tvori SŽB) so zelo podobni (1). Znan je vpliv zvišanih krvnih maščob na razvoj teh bolezni. Nivo krvnih maščob v krvi v moderni družbi narašča (3). Dandanes je mnogo ljudi predebelih (4), v stresu, se premalo gibljejo, kadijo in nagibajo k sladkorni bolezni (1). Vse to pogojuje razvoj dejavnikov tveganja za SŽB. Namen članka je prikazati vpliv motenj presnove maščob na SŽB, dobrobit in načine farmakološkega zdravljenja ter dileme ob tem. Za vse ljudi, ki so ogroženi s SŽB, namreč v osnovi velja, da morajo uveljaviti **zdrav življenjski slog** (zdrava prehrana, gibanje, prenehanje kajenja, ureditev krvnega tlaka) (1).

Etiopatogeneza vpliva krvnih maščob na SŽB

SŽB so pogojene z napredovanjem ateroskleroze (AT) na arterijah. Poglavitno vlogo pri tem ima LDL holesterol (LDL). Ko LDL preide v intimo arterijske stene, se oksidira in sproži verižno reakcijo preko adhezijskih molekul, hemokinov, vnetnih citokinov in drugih mediatorjev vnetja v makrofagih in celicah žilne stene. Pride do vnetnega odgovora, pa tudi aktivacije T-limfocitov, razmnoževanja makrofagov in kopičenja LDL v njih. Kopičijo se gladko mišične celice v intimalni plasti žilne stene - vse to pogojuje nastanek arterijske lehe. Vnetni mediatorji zavirajo nastajanje kolagena in sočasno stimulirajo kolagenaze v kapi lehe. To privede do tanjšanje kape lehe in navsezadnje do razpoka lehe, posledično aktivacijo trombocitov in koagulacije in do srčno-žilnih (SŽ) dogodkov (5).

Pomen posamičnih krvnih maščob na SŽB

LDL in celokupni holesterol

Najpomembnejši v procesu ateroskleroze (AT) (in nastajanja SŽB) je **LDL** (1). Je dovolj majhen, da lahko prestopi v žilno steno, ob oksidaciji pa iz nje ne more več. LDL ima najbolj uničujoč vpliv na SŽB od vseh krvnih maščob (1), posebej še njegova podvrsta "majhni gosti LDL holesterol" (1). Obstoja pozitivna zveza med nivojem LDL in nivojem **celokupnega holesterola** ter med pojavnostjo SŽB (6). **Višji je njun nivo v krvi, višja je tudi pojavnost SŽB in smrtnost** (7). To velja za ogrožene (a še zdrave) in za že bolne ne glede na starost in spol

(1). Njun pomen se z drugimi dejavniki tveganja (sladkorna bolezen, kajenje, visoki pritisk, starost, spol, nizek HDL holesterol (HDL) in zvišani trigliceridi (TG)) še močno poveča (8). **Nižanje LDL je najpomembnejše** tako za primarno, kot sekundarno preventivo (1). Trenutno prevladuje mnenje, da je potrebno LDL čimbolj znižati. Dokazujejo, da tveganje za SŽB premosorazmerno pada z nivojem LDL (9).

Trigliceridi

Vpliv trigliceridov (TG) na SŽB je manjši, kot vpliv LDL in celokupnega holesterola (1). **Zvišani TG** so pomembni predvsem v kombinaciji z **znižanim nivojem HDL** in t. i. **majhnim gostim LDL holesterolom** (ta nastaja praviloma zgolj pri zvišanih TG - rutinsko ga ne določamo) (1). Ta trojica ($>TG$, $<HDL$, majhni gosti LDL holesterol) je enakovredna aterogenemu potencialu LDL - govorimo o aterogeni triadi (10). Takšna kombinacija se pojavlja posebej pri sladkorni bolezni tipa 2, metaboličnem sindromu in pri neaktivnih ljudeh. Predstavljena bo v prispevku o metaboličnem sindromu.

Sedaj je znano, da so povišani TG (nad 2,3 mmol/L) tudi sami jasno in neodvisno povezani z višjim tveganjem za SŽB ne glede na ostale dejavnike tveganja (11). Smernic glede tega še ni.

HDL holesterol

Imenujmo ga tudi "dobri" holesterol. Poenostavljeno je njegova vloga v telesu, da iz celic žilne stene "vrača" holesterol v jetra, zavira vnetje, preprečuje oksidacijo LDL (1,10). Lahko bi rekli, da je neposredno **antiatergen**. Na znižan nivo HDL v telesu vpliva predvsem moderno življenje-neaktivnost, debelost, kajenje. Znižan HDL ni dejavnik tveganja za SŽB, pač pa označevalec tveganja zanje (1).

Lipoprotein a - Lp(a)

Vemo, da označuje zvišano tveganje za SŽB, vendar zaenkrat nanj ne moremo vplivati (1).

Zdravljenje motenj presnove maščob in SŽB

Pomen zdravljenja

Opazovalne raziskave na več kot milijon ljudi so pokazale, kar so kliniki že dolgo napovedovali in opazali - **da zvišane krvne maščobe zvišujejo nevarnost za SŽB**. 10 % višji holesterol povzroči 27 % večjo verjetnosti za SŽB (12). Dokler se niso pojavili statini, ni bilo pravih dokazov, da zniževanje zvišanih krvnih maščob učinkovito preprečuje nastanek SŽB. Rezultati iz vrste raziskav so ta predvidevanja potrdila - 10 % znižanje holesterola za 25 % zmanjša nevarnost nastanka SŽB v 5 letih, kar je skoraj enako prej omenjenemu pričakovanju iz opazovalnih raziskav (12). Kasnejše raziskave so enako dokazale tudi za LDL (13-15). Zmanjšanje nevarnosti za SŽB se odraža v manjšem številu SŽ dogodkov in manjši SŽ in celokupni smrtnosti (12). Enako so dokazali tudi za pojavnost možganskih kapi, ob tem pa ni bilo več možganskih krvavitev. Celokupno zmanjšanje SŽB ob znižanju nivoja krvnih maščob velja tudi za ženske in starejše (13). Statini zmanjšajo relativno tveganje približno enako pri vseh ljudeh, zato največ pridobijo prav najbolj ogroženi - z najbolj iztirjenimi vrednostmi krvnih maščob (16,17). Človek s 40 % ogroženostjo pri 10 % zmanjšanju tveganja pridobi absolutno 4%, človek z 10 % tveganjem pa z 10% zmanjšanjem tveganja pridobi zgolj 1%. Jasno je torej, da je najbolj učinkovito prav zdravljenje zelo ogroženih ljudi.

Obstajala je bojazen, da bi "preveliko" znižanje holesterola lahko povzročilo večjo ne srčno-žilno smrtnost (porast raka in depresij). Dokazano je, da rakaste bolezni v osnovi zmanjšujejo nivo krvnih maščob v krvi in ne obratno (18). Prav tako je sedaj jasno, da so posamična zdravila (klofibrat) vzrok za depresivne reakcije in ne zniževanje maščob samo po sebi (1).

Koga zdraviti

Na prvem mestu zdravljenja pri vseh ogroženih ljudeh in bolnikih je upoštevanje **zdravega življenjskega sloga**. V vsakdanji klinični praksi moramo po priporočilih Evropske kardiološke zveze zdraviti **bolne in ljudi z visoko ogroženostjo** za SŽB (Tabela 1) (1). Ogroženost pogledamo v tablicah SCORE (1), ki so prirejene za različne države glede na epidemiološko izračunano ogroženost prebivalstva v njej. Tablice upoštevajo starost, spol, krvni tlak in nivo holesterola.

Tabela 1 - Koga zdravimo

- **Bolnike s SŽB** (dokazana koronarna bolezen, periferna žilna bolezen možgansko-žilna AT bolezen).
- Asimptomatske, zelo ogrožene ljudi;
 1. bolnike s **sladkorno boleznijo tipa 2 + mikroalbuminurijo**
 2. bolnike, ki bodo s **5 %** verjetnostjo v 10 letih utrpeli **SMRTNONOSNI SŽ** dogodek zaradi več dejavnikov tveganja
 3. ljudi z zelo visokim posamičnim dejavnikom tveganja (**celokupni holesterol > 8 mmol/L, LDL > 6mmol/L, RR > 180/ 110 mmHg**).
- Ožje sorodnike bolnikov, ki so zelo mladi oboleli s SŽB.
- Asimptomatske ljudi z visokim tveganjem.

Zavedajmo se, da ne obravnavamo več nevarnosti, da bo kdo DOBIL SŽB, pač pa obravnavamo nevarnost, da ima kdo 5% verjetnost, da bo v 10 letih UMRL. Tudi bolnike je s tem podatkom lažje prepričati, da bodo sodelovali pri zdravljenju.

Ciljne vrednosti

- **Prvi** cilj zdravljenja je znižati LDL in celokupni holesterol. Holesterol naj bi bil na splošno pri **asimptomatskih** ogroženih ljudeh bil **pod 5mmol/L**, LDL pa **pod 3 mmol/L** (1,19).
- Pri **bolnih (s SŽB) in sladkornih bolnikih** naj bi bil celokupni holesterol **pod 4,5 mmol/L** in LDL **pod 2,5 mmol/L** (1,19). Tudi pri bolnikih z zelo velikim tveganjem želimo doseči te vrednosti.
- HDL pod **1 mmol/L** (ženske pod 1,2 mmol/L) in TG nad **1,7 mmol/L** povečujeta nevarnost za SŽB, vendar pa zaenkrat še nimata določene ciljne vrednosti, saj z raziskavami še ni jasnih opredelitev, katere vrednosti HDL in TG so najboljše (1) za preprečevanje SŽB. To bodo izsledki novih študij verjetno spremenili (11). Vsekakor so ljudje z nizkim HDL in visokimi TG bolj ogroženi in jih moramo obravnavati resneje (agresivneje).

Kako zdraviti

Ob jasnih navodilih zdravega življenjskega sloga so v večini evropskih držav potrebna tudi zdravila. **Prvi cilj zdravljenja je znižati LDL.** To najlažje in najučinkoviteje dosežemo s **statini**. Za vse statine na tržišču je dokazano, da učinkovito in varno znižujejo nevarnost za SŽB (1). V povprečju v raziskavah s statini (kjer so bolniki zelo skrbno vodeni), dosežemo znižanje LDL za 1 mmol/l, kar ima za posledico znižanje nevarnosti za SŽ dogodka za 21% v letu dni in celokupno smrtnost za 12 % (20). Zdravljenje s statini ne poveča ne-SŽ smrtnosti in rakastih

obolenj (20). Želimo doseči **ciljne vrednosti** in hkrati **dobro dolgoročno** sodelovanje bolnikov.

Pri bolnikih z zvišanimi TG lahko kombiniramo statine s **fibrati**, ki so se pri TG izkazali za učinkovite (21). Sladkorni bolniki in bolniki z metaboličnim sindromom so poseben problem, ker imajo pravzaprav vedno kombinacijo zvišanih TG, nižjega HDL (in le nekoliko dvignjen LDL), ob tem pa prisotne male goste delce LDL - aterogena trojica. Zaenkrat jih prav tako pričnemo zdraviti s statini, kombiniramo s fibrati, pa tudi raziskave s kombinacijami statin - niacin (nikotinamid) so pokazale izjemno učinkovitost (22), vendar smernice zaenkrat pri teh bolnikih še vedno najprej predvidevajo statine (1).

Če pri višanju odmerka statina pride do stranskih učinkov, se zdi smiselna kombinacija nizkega odmerka statina in ezetimiba (zaviralec absorpcije holesterola iz črevesa), ki močno poveča učinkovitost statinov, ne povečajo pa se stranski učinki. Raziskav glede preživetja in pojavnosti SŽB z uporabo te kombinacije zdravil ni, tako da pri nedoseganju ciljnih vrednosti še vedno povišujemo statin in ne dodajamo ezetimiba (razen pri stranskih učinkih) (1).

Dileme zdravljenja

Vse bolj nas farmacevtska industrija potiska v smeri miselnosti čim nižje z LDL in holesterolom - tem bolje za bolnike in SŽB. Priporočajo nam maksimalne odmerke zelo učinkovitih statinov. Ob tem so v določenih raziskavah dokazani izredni rezultati - visoki odmerek zelo učinkovitega statina je že v nekaj mesecih bistveno boljši od nižjega odmerka manj učinkovitega statina (23), oziroma je visoki odmerek nekega statina bistveno boljši od standardnega odmerka (24).

Istočasno so se pojavile tudi raziskave z drugimi statini, ki so ovrgle takšne rezultate (25).

Razlike so tolmačili predvsem z različnimi pleiotropičnimi učinki statinov (vplivi statina na reološke lastnosti, vnetje, trombotske sposobnosti in drugo - neodvisno od nižanja LDL) (25). Tudi raziskave, ki so primerjale bolnike iz "dejanskega življenja" niso pokazale razlike v preživetju med zelo visokimi odmerki zelo učinkovitih statinov in "normalnimi, v življenju praviloma uporabljanimi odmerki" drugih statinov (26).

Imamo tudi večletne rezultate iz zdravstvenih registrov, ki prav tako niso zaznali pomembnih razlik med statini in njihovimi odmerki (27). Seveda je treba poudariti, da gre tu za podatke iz resničnega življenja z vsemi slabostmi in ne za naključne, dvojno slepe raziskave.

Dilema zelo, zelo agresivnega nižanja LDL - nižje od smernic ($LDL < 1,8$ mmol/L) in celokupnega holesterola ostaja vsaj za sedaj nedokončno odgovorjena.

Menimo, da je naša najvažnejša naloga trajno zdraviti bolnika, predvsem pa, **ne izgubiti ga** zaradi prenapetega pristopa. **Zdravila namreč ne delujejo, če jih bolniki ne jemljejo.**

Zato bomo k bolj ogroženemu pristopili bolj zavzeto in bolj agresivno, pri manj ogroženem bolniku pa ustrezno modro, seveda v luči predpisanih smernic. Teze čim nižje-tem bolje zaenkrat ni nujno preizkušati na bolnikih za vsako ceno.

Meta analiza umrljivosti ob zdravljenju z različnimi zdravili je pokazala zelo preseñetljive rezultate. Ugotovljeno je, imajo bolniki s SŽB, ki uživajo polinenasičene maščobne kisline (n-3 fatty acids), celo manjšo umrljivost, kot tisti, ki so zdravljeni s statini (28). Seveda priporočil na to temo še ni.

Zaključek

Ljudje v moderni družbi nagibamo k zvišanemu nivoju maščob v krvi, kar zvišuje nevarnost za SŽB. Najpomembnejša dejavnika tveganja sta LDL in celokupni holesterol. Primarno zdravimo s statini. Nizek HDL in visoki TG dodatno zvišujejo ogroženost. Te ljudi je treba zdraviti bolj zavzeto. Posebej ogroženi so že bolni (že prisotna SŽB) in sladkorni bolniki. Te zdravimo izrazito agresivno. Bolne, sladkorne bolnike in zelo ogrožene bomo pričeli zdraviti s statini in jim v procesu zdravljenja prilagodili odmerek in morebitno kombinacijo zdravil, tako da bomo čim bolj dosegali ciljne vrednosti krvnih maščob. Bolniki z metaboličnim sindromom so poseben problem. Zdravimo skladno s smernicami, ni pa še jasnih dokazov, da izjemno agresivno zdravljenje (agresivneje od smernic) da vedno tudi bistveno boljše rezultate.

Literatura

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal* 2003; 24: 1601-10.
2. British Heart Foundation. *European Cardiovascular Disease Statistics*. London: British heart Foundation; 2000.
3. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, et al. Trends in Serum Lipids and Lipoproteins of Adults, 1960-2002. *JAMA* 2005; 294: 1773-81.
4. World Health Organisation. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Tehnical Report.m Series 894*. Geneva, WHO 2000.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-4.
7. Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276-82.
8. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences from 316099 white men. Multiple Risk Factor Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56 - 64.
9. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
10. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
11. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1003-12.
12. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction of serum cholesterol concentration reduce risk of ischaemic heart disease. *BMJ* 1994; 308: 367-72.
13. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
14. Sever PS, Dahlov B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobe SM et al. Pravastatin in elderly at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*

2002; 360: 1629-30.

16. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society for Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-61.
17. Lewis SM, Moye LA, Sacks FM, Johnstone GE, et al. Effects of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in average range Results of Cholesterol and Recurrence Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129:681-9.
18. Jacobs D, Blackburn G, Higgins M, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-60.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, Brewer HB, Clark LT, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
20. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
21. Bloomfield H, Rubins SJ, Collins D, et al, for The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
22. Brown BG, Zhao X-O, Chait A, et al. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *PROVE-IT. N Engl J Med* 2004; 350: 1495-04.
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
25. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, for the A to Z Investigators. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
26. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
27. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ* 2005; 172: 1187-94.
28. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 725-30.

MOTNJE PRESNOVE MAŠČOB IN TREBUŠNA SLINAVKA

PANCREAS AND DISORDERS OF LIPID METABOLISM

Dejan Urlep

Izvleček

Hipertrigliceridemija je redek, a dobro poznan vzrok za vnetje trebušne slinavke. Hipertrigliceridemija lahko nastane zaradi hude genetske okvare v lipolizi, bolj pogosto pa nastane zaradi zmerne primarne hipertrigliceridemije, ki jo poslabša sekundarni vzrok (npr. slabo vodena sladkorna bolezen, uživanje alkohola ali zdravila). Klinični potek hiperlipidemičnega pankreatitisa se ne razlikuje od vnetij trebušne slinavke, ki so nastala zaradi drugih vzrokov. Znižanje koncentracije trigliceridov izrazito pod 11,3 mmol/l preprečuje ponovna vnetja trebušne slinavke. Temelj zdravljenja je dieta z omejitvijo maščob in zdravila, ki znižujejo lipide v krvi.

Ključne besede: hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, pankreatitis

Abstract

Hypertriglyceridemia is a rare but well-known cause of pancreatitis. It may arise as a result of severe genetic defects in lipolysis or, more commonly, from moderate primary hypertriglyceridemia that is exacerbated by a secondary cause (e.g. poorly controlled diabetes, alcohol use or medication). The clinical course in hyperlipidemic pancreatitis is not different from that of pancreatitis due to other causes. Reduction of triglyceride levels to well below 11.3 mmol/l prevents further episodes of pancreatitis. The mainstay of treatment includes dietary restriction of fat and lipid-lowering medication.

Key words: Hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, pancreatitis

Uvod

Motnje v presnovi maščob lahko povzročijo vnetje trebušne slinavke (TS). Vnetje TS lahko povzročijo povišani trigliceridi (TG) v serumu, ne pa povišan holesterol. Hipertrigliceridemija (HTG) je redek, a jasen vzrok za vnetje TS. Spremljanje bolnikov z družinsko HTG (za njih so značilna ponavljajoča se vnetja TS) je pokazalo izrazit dvig trigliceridov med akutnim vnetjem TS, v odsotnosti drugih vzrokov za vnetje.

Vnetje TS, ki je posledica HTG, se klinično kaže kot akutno vnetje TS ali kot ponavljajoče se vnetje TS in le redko kot kronično vnetje. Vnetje TS, ki je posledica HTG imenujemo **hiperlipidemični pankreatitis (HLP)**.

Dejavnik tveganja za razvoj HLP je vrednost TG v serumu nad 11,3 mmol/l (1). Povezavo med akutnim vnetjem TS in hiperlipidemijo je odkril že Speck leta 1865. Povišane vrednosti lipidov v serumu so ugotovili pri 50% bolnikov z akutnim vnetjem TS, vendar se ocenjuje, da je HTG vzrok za akutno vnetje TS pri 1-4% bolnikov (2). Ločiti moramo blago do zmerno hiperlipidemijo, ki je posledica akutnega vnetja TS, od izrazite HTG, ki je lahko vzrok za akutno vnetje TS (3).

Mehanizem nastanka hiperlipidemičnega pankreatitisa

Način, kako HTG povzroči vnetje TS, ni pojasnjen. Domneva se, da lipaza, ki se sprošča iz acinarnih celic TS, hidrolizira TG v TS, kar privede do visokih koncentracij maščobnih kislin (4). Nevezane maščobne kisline so toksične in poškodujejo kapilare in acinarne celice TS. Povišana koncentracija hilomikronov v kapilarah TS poveča viskoznost krvi, kar povzroči hipoperfuzijo, ishemijo in acidozo tkiva TS. V kislem okolju lahko visoke koncentracije prostih maščobnih kislin aktivirajo tripsinogen.

Na osnovi vrednost TG v plazmi ne moremo predvideti, pri kom bo prišlo do vnetja TS, prav tako ni jasno, zakaj nekateri bolniki z izrazito HTG ne razvijejo vnetja TS, drugi pa.

Hiperlipidemije, ki povzročajo akutno vnetje trebušne slinavke

Pri različnih oblikah hiperlipidemij se v krvi nabira ena ali več vrst plazemskih lipoproteinov (LP). Vzrok za povišane koncentracije plazemskih LP je lahko povečano tvorjenje in sproščanje v krvni obtok ali zmanjšano odstranjevanje iz obtoka, v nekaterih primerih pa sta prisotna oba procesa.

Motnje v metabolizmu so lahko posledica genetske okvare, in jih zato imenujemo **primarne** motnje metabolizma lipidov. O **sekundarnih** motnjah metabolizma lipidov govorimo, kadar so posledica drugih dejavnikov, ki spreminjajo metabolizem lipidov in zvišujejo koncentracijo plazemskih LP, kot sta npr. sladkorna bolezen in prekomerno uživanje alkohola. Pogosto je hiperlipidemija posledica skupnega vpliva primarnega in sekundarnega vzroka (5).

Hiperlipidemije lahko razvrstimo glede na vzorec povišanih plazemskih LP (lipoproteinski fenotip). Z elektroforezo plazemskih maščob ločimo plazemske LP in določimo njihovo relativno koncentracijo. Po Fredricksonu ločimo glede na najbolj zvišan LP pet vzorcev.

Razvrstitev po Fredricksonu je še v uporabi, vendar je v splošnem izgubila svojo koristnost, ker se motnja v presnovi lipidov lahko kaže z različnimi fenotipi ob različnih priložnostih pri isti osebi, ali pa se pojavijo različni fenotipi pri različnih članih družine z enako motnjo (5).

Pri HTG se pojavljajo trije lipoproteinski fenotipi. Tip I, pri katerem so najbolj zvišani plazemski hilomikroni, tip IV - tu so najbolj zvišani VLDL (lipoproteini z zelo nizko gostoto), in tip V, kjer so zvišani hilomikroni in VLDL.

Tabela 1. Tipi lipoproteinskih vzorcev (plazemska elektroforeza) pri hipertrigliceridemijah.

Tip	Prevladujoč plazemski LP	Prevladujoč plazemski lipid	Izgled plazme po ohladitvi	Primer
I	Hilomikroni	Trigliceridi	Smetanasta plast	Pomanjkanje LPL
IV	VLDL	Trigliceridi	moten	Družinska hipertrigliceridemija
V	Hilomikroni in VLDL	Trigliceridi in holesterol	Smetanasta plast, pod njo moten	Pomanjkanje Apo-CII

VLDL = lipoproteini z zelo nizko gostoto

Apo CII = apolipoprotein CII

Primarni vzroki hipertrigliceridemij

Pomanjkanje lipoproteinske lipaze (LPL)

Bolezen je redka ($1/10^6$), deduje se avtosomno recesivno in je posledica mutacije gena za LPL. Zaradi pomanjkanja encima LPL se LP bogati s trigliceridi ne odstranjujejo iz plazme, kar povzroči hudo HTG.

Bolezen se pokaže v otroštvu kot **sindrom hilomikronemije**. Bolniki imajo izrazito povišane TG v plazmi, bolečine v trebuhu ali vnetje TS. Bolečine v trebuhu se pojavijo, ko so vrednosti trigliceridov višje kot 22,6 mmol/l. Za bolezen so značilni tudi eruptivni ksantomi in lipemia retinalis (mlečno bela obarvanost retinalnih žil, ki jo ugotovimo pri oftalmoskopiji). Po lipoproteinskem vzorcu je bolezen lahko tip I, IV ali V. Nabiranje TG v retikuloendotelnih celicah lahko povzroči povečanje jeter in vranice. Hilomikronemija lahko povzroči nevrološke motnje in disпноe.

Hilomikroni se pri zdravih odstranijo iz plazme v osmih urah po obroku, pri teh bolnikih pa lahko odstranjevanje traja več dni. V laboratorijskih izvidih lahko ugotovimo hiponatremijo, ki je v bistvu psevdohiponatremija, trigliceridi namreč zasedejo pomemben del volumna plazme (lipidi ne vsebujejo natrija).

Heterozigoti za pomanjkanje LPL imajo znižano aktivnost LPL in imajo blago do zmerno HTG, ki se poslabša s starostjo in debelostjo. Ta fenotip bi lahko predstavljal podvrsto družinske mešane hiperlipidemije. Pogostnost heterozigotov za pomanjkanje LPL je 1/500.

Dokončno diagnozo postavimo s prikazom odsotnosti aktivnosti lipaze v plazmi po aplikaciji heparina, ki sprosti lipazo vezano na endotelij kapilar (5).

Pomanjkanje apolipoproteina CII (apo-CII)

Ta HTG je posledica pomanjkanja apo-CII, ki je aktivacijski kofaktor za LPL. Znanjih je več kot 10 mutacij, ki povzročajo pomanjkanje apo-CII.

Bolezen prav tako povzroča sindrom hilomikronemije, ki je podoben kot pri pomanjkanju LPL. Bolezen se deduje avtosomno recesivno in je redka ($1/10^6$). Po lipoproteinskem vzorcu je bolezen lahko tip I, IV ali V.

Heterozigoti imajo lahko rahlo zvišano koncentracijo trigliceridov, a ne razvijejo vnetja TS (5).

Družinska hipertrigliceridemija

Za družinsko hipertrigliceridemijo (DHT) je značilno, da imajo bolniki zvišane plazemske koncentracije VLDL, in zato zvišane plazemske TG, ne pa holesterola.

Bolezen se deduje avtosomno dominantno, točna genetska okvara pa ni znana. Pogostnost bolezni med prebivalstvom ni znana. Lipoprotenski vzorec pri elektroforezi je tip IV.

DHT je povzročena s povečanim tvorjenjem VLDL trigliceridov. Sekundarne motnje (npr. insulinska rezistenca), ki povečajo tvorbo VLDL, lahko sindrom še poslabšajo.

Bolniki z DHT imajo vrednosti plazemskih TG med 2,3 do 5,6 mmol/l in normalne vrednosti LDL (lipoproteini z nizko gostoto), pogosto pa imajo znižane vrednosti HDL (lipoproteini z visoko gostoto). Povišane vrednosti TG se običajno pojavijo šele po puberteti. Sekundarni dejavniki, kot so npr. uživanje alkohola ali terapija z estrogeni, še zvišajo TG v plazmi, kar lahko privede do izrazitega dviga TG (preko 11,3 mmol/l), in nastanka vnetja TS. Bolezen pogosto spremljata debelost in insulinska rezistenca.

Na bolezen posumimo pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi plazemskih TG in normalnimi vrednostmi plazemskega holesterola. Plazma ima po ohladitvi preko noči moten izgled. Diagnozo lahko postavimo samo, če najdemo HTG pri polovici sorodnikov prvega reda. Bolezen težko ločimo od družinske mešane hiperlipidemije, ki se prav tako lahko kaže kot izolirana HTG (5).

Družinska mešana hiperlipidemija

Bolniki z družinsko mešano hiperlipidemijo (DMH) imajo lahko zvišan samo holesterol, samo TG ali pa oboje. Bolezen se deduje avtosomno dominantno. Ocenjena pogostnost bolezni med prebivalstvom je 1/100. Zvišani so lahko VLDL, LDL ali oba.

Lipoproteinski vzorec je lahko tip IIa, IIb ali IV. Lipoproteinski vzorec ni stabilen in se lahko s časom pri bolniku spreminja. Osnovna motnja je povečano nastajanje in izločanje VLDL iz jeter, pri čemer so delci VLDL manjši in vsebujejo manj TG na delec. Verjetno gre še za nekaj različnih genetskih motenj, ki so v interakciji z osnovno motnjo povečanim tvorjenjem VLDL.

Bolniki imajo blago abdominalno debelost, insulinsko rezistenco, blago hipertenzijo, zvišane VLDL, LDL in znižan HDL in so ogroženi zaradi koronarne bolezni (5).

Tabela 2. Primarni vzroki hipertrigliceridemij

Bolezen	Muti- ran gen	Način dedovanja	Pogost- nost	Lipopro- teinski vzorec	Ksan- tomi	Vnet- je TS	Prez- godnje obole- nje žil
Družinsko pomanka- nje LPL	LPL	Avtosomno recesivno	1/10 ⁶	I, V	Erup- tivni	+	-
Družinsko pomanka- nje apo-CII	Apo-CII	Avtosomno recesivno	1/10 ⁶	I, V	Erup- tivni	+	-
Družinska mešana hiperlipi- demija	Neznano	Avtosomno dominantno	1/100	Ila, IIb, IV, Redko V	-	-	+
Družinska hipertri- gliceride- mija	Neznano	Avtosomno dominantno	?	IV (redko V)	-	-	+(?)

Sekundarni vzroki hipertrigliceridemij

Številne presnovne bolezni in terapija z zdravili vplivajo na lipide v plazmi. Sekundarni vzroki ne povzročijo zadostnega zvišanja TG, da bi prišlo do vnetja TS. Da se TG v plazmi zvišajo nad 11,3 mmol/l, morajo imeti bolniki hkrati še prirojeno obliko hiperlipidemije (DHT, DMH). Tako je pri teh bolnikih vnetje TS posledica skupnega vpliva primarnega in sekundarnega vzroka (3).

Sladkorna bolezen

HTG najdemo pri približno tretjini bolnikov s sladkorno boleznijo.

Pri **sladkorni bolezni tip I** pomanjkanje insulina v perifernih tkivih povzroči zmanjšano aktivnost LPL, in zato zmanjšano odstranjevanje trigliceridov iz plazme. Pomanjkanje insulina povzroči povečano lipolizo, in zato povečan dotok prostih maščobnih kislin v jetra, kar v jetrih pospeši izgradnjo in sproščanje VLDL trigliceridov. V hudih primerih pomanjkanje insulina sproži sindrom hilomikronemije, ki ga imenujemo tudi diabetična lipemija. Trigliceridi v plazmi se lahko zvišajo nad 22,6 mmol/l. Običajno je v ozadju še prirojena motnja v presnovi TG.

Pri sladkorni bolezni tip II je presnovna motnja posledica insulinske rezistence in relativnega pomanjkanja insulina. Tudi tu je zmanjšana aktivnost LPL v mišicah in maščobnem tkivu ter povečan dotok prostih maščobnih kislin v jetra iz perifernih maščobnih zalog. Pri insulinski rezistenci se v jetrih poveča tvorjenje apo-B (apolipoprotein B), kar skupaj s povečanim dotokom maščobnih kislin poveča nastajanje VLDL. Lipoproteinski vzorec je tip IV ali V (5).

Uživanje alkohola

Redno uživanje alkohola lahko pomembno prizadene metabolizem TG. Presnova alkohola povzroči povečanje nivoja NADH, kar zavira oksidacijo maščobnih kislin v jetrih. Posledica je povečana tvorba trigliceridov, zamaščena jetra in povečano nastajanje VLDL. Pri bolnikih s prirojeno motnjo v metabolizmu maščob lahko redno uživanje alkohola povzroči hudo HTG in nastanek vnetja TS. Lipoproteinski vzorec je tip IV ali V (5).

Terapija z estrogeni

Terapija z estrogeni zvišuje koncentracijo plazemskih TG in lahko pri bolnikih s prirojeno motnjo v metabolizmu maščob povzroči izrazito HTG. Zvišanje koncentracije TG je premo sorazmerno odmerku estrogenov, pri bolnicah, ki imajo motnjo v presnovi lipidov, je zvišanje lahko eksponentno.

Estrogeni povzročijo HTG s povečano tvorbo VLDL, aktivnost LPL v maščobnem tkivu ni spremenjena. Pred uvedbo terapije z estrogeni je smiselno določiti TG v plazmi in kasneje ob terapiji spremljati njihovo koncentracijo.

Pri novejših estrogenskih preparatih je zaradi nižjih odmerkov nevarnost HTG manjša (5).

Nosečnost

Plazemski TG se v nosečnosti fiziološko zvišajo in dosežejo najvišje vrednosti v zadnjih treh mesecih nosečnosti. Pomembno se zvišajo tako VLDL in LDL. Pojav je podoben kot pri oralnih kontraceptivih, a je bolj izrazit. Vzrok je verjetno v zmanjšani aktivnosti LPL, povečani lipolizi v perifernih tkivih in posledično povečani tvorbi VLDL v jetrih.

Zvišanje koncentracije TG je večinoma klinično nepomembno, vendar lahko pri nosečnicah s primarno motnjo presnove lipidov pride do hudega zvišanja in razvoja akutnega vnetja TS. Vnetje TS je hudo in ima 20% smrtnost (6).

Večina vnetij TS med nosečnostjo je posledica žolčnih kamnov, vendar moramo

pri nosečnicah, pri katerih so bili žolčni kamni izključeni, pomisliti na hiperlipidemični pankreatitis.

Zdravila

Pri bolnikih s prirojeno motnjo v presnovi lipidov lahko nekatera zdravila povzročijo hudo zvišanje plazemskih TG in nastanek vnetja TS. Takšna zdravila so retinoidi, tiazidni diuretiki, klortalidon, blokatorji β adrenergičnih receptorjev, inhibitorji HIV proteaze (ritonavir), tamoxifen (3).

Tabela 3. Sekundarni vzroki hipertrigliceridemij.

	Lipoproteinski vzorec	Zvišan plazemski LP	Predlagan mehanizem
Uživanje alkohola	IV, (redko V)	VLDL (redko hilomikroni)	Povečano tvorjenje VLDL
Sladkorna bolezen	IV, V	VLDL, hilomikroni	Povečano tvorjenje in zmanjšana razgradnja VLDL
Terapija z estrogeni	IV, (redko V)	VLDL	Povečano tvorjenje VLDL
Nosečnost	IV	VLDL, LDL	Povečano tvorjenje VLDL, lipoliza in zmanjšana aktivnost LPL
Uremija	IV	VLDL	Zmanjšano odstranjevanje VLDL
Hipotireoza	Ila, (redko III)	LDL, (redko β -VLDL)	Zmanjšano odstranjevanje LDL

Hipotireoza in kronična ledvična insuficienca sta povezani z zvišanimi vrednostmi TG, vendar pogostnost vnetja TS pri teh boleznih ni večja (1).

KLINIČNA SLIKA

Nekaj raziskav na živalih je pokazalo, da HTG poslabša potek vnetja TS (7), druge raziskave so navajale, da ima HTG vlogo pri razvoju respiratorne insuficience (8). Najverjetneje pa se klinični potek HLP ne razlikuje od poteka pri drugih oblikah vnetja TS (9).

Ali HTG lahko povzroči kronično vnetje TS ni povsem jasno. V literaturi je nekaj prikazov bolnikov s prirojenimi oblikami HTG, pri katerih se je zaradi ponavljajočih se vnetij TS razvila eksokrina in endokrina odpoved TS (10).

DIAGNOZA

Pri bolniku z vnetjem TS, ki ima lipemičen serum moramo pomisliti, da gre za HLP. Če ima bolnik spremljajoče bolezni, ki povzročajo HTG, ali če je HTG v družini je sum na HLP še večji. Izključiti moramo druge vzroke, ki povzročajo vnetje TS (npr. žolčni kamni).

Pri HLP so vrednosti amilaze in lipaze relativno nižje kot pri vnetjih TS zaradi drugih vzrokov. Vzrok za to ni pojasnjen, sumijo, da je v plazmi zaviralec, ki zavira test (3).

Koncentracijo TG v serumu določimo čim prej po začetku težav, saj se njihova koncentracija po začetku terapije hitro zniža (bolniki so tešči).

Z laboratorijskimi preiskavami opredelimo morebitne sekundarne vzroke za HTG (določimo krvni sladkor, jetrne teste, TSH, teste ledvične funkcije).

Če sumimo na družinsko pomanjkanje LPL ali apo-CII, opravimo teste, s katerimi potrdimo ali izključimo pomanjkanje.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutnega vnetja

Zdravljenje HLP je podobno kot zdravljenje vnetja TS, ki je nastalo zaradi drugih vzrokov. Če je potrebno dolgotrajnejše paranteralno hranjenje, ne dajemo infuzij lipidov, ker lahko zvišajo koncentracijo TG.

Nekateri centri uporabljajo pri zdravljenju HLP plazmaferezo, s katero v nekaj urah znižajo koncentracijo plazemskih TG. Namen plazmafereze je izboljšati potek vnetja TS, in tako zmanjšati ali preprečiti zaplete. Uspešnost plazmafereze še ni dokazana. Če se za plazmaferezo odločimo, jo priporočajo opraviti v prvih 48. urah od začetka težav (11).

Preprečevanje ponovitev vnetja trebušne slinavke

Odpravljanje sekundarnih vzrokov za vnetje trebušne slinavke in dieta

Namen zdravljenja je znižati vrednosti TG v krvi izrazito pod 11,3 mmol/l, kar učinkovito preprečuje ponovitve vnetja TS. Pri bolnikih poskušamo najprej odpraviti ali nadzorovati morebitne sekundarne vzroke za HTG, tako zdravimo hipotireozo in ukinemo

zdravila, ki zvišujejo TG. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo uredimo krvni sladkor z dieto, peroralnimi hipoglikemiki ali insulinom. Pri bolnikih s tipom II sladkorne bolezni je pomembno znižanje telesne teže, ki ima ugoden učinek tako na hiperglikemijo, kot na hiperlipidemijo. Bolnikom svetujemo, da prenehajo uživati alkoholne pijače, znižajo telesno težo, svetujemo jim redno telesno aktivnost in primerno prehrano.

Bolnikom s pomanjkanjem LPL ali pomanjkanjem apo-CII omejimo maščobe v prehrani na manj kot 10% vnesenih kalorij (20-25 g/dan). V prehrano uvedemo več kompleksnih ogljikovih hidratov. Pri ostalih bolnikih je dovolj, da omejimo maščobe na 25-30% vnesenih kalorij (5).

Zdravila

Pri nekaterih bolnikih samo z odpravljanjem in zdravljenjem sekundarnih vzrokov ne dosežemo zadostnega znižanja TG.

Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju HTG, so fibrati (gemfibrozil, fenofibrat in clobibrat), niacin in inhibitorji HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A) reduktaze, ki jih imenujemo tudi statini.

Fibrati povečajo nivo LPL in zmanjšajo tvorbo TG v jetrih. Njihovi stranski učinki so: mialgija, povišanje jetrnih transaminaz (AST in ALT), redko rabdomioliza in nastanek žolčnih kamnov.

Niacin zavira sintezo VLDL v jetrih. Stranski učinki niacina so: srbečica, intoleranca za glukozo, hiperurikemija in želodčne težave.

Statini niso zdravila izbora za HTG, jih pa uporabljamo v kombinaciji s fibrati pri zdravljenju družinske mešane hiperlipidemije. Stranski učinek statinov je miopatija (5).

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z akutnim vnetjem TS, ki imajo lipemični serum, moramo vedno posumiti da gre za hiperlipidemični pankreatitis. Ko izključimo druge vzroke za vnetje TS, je verjetnost HLP velika. Potek in zdravljenje HLP sta enaka kot pri vnetjih TS, ki so nastali zaradi drugih vzrokov. Pomembno je preprečevanje ponovitev HLP, ki zajema odpravljanje sekundarnih vzrokov za hiperlipidemijo, omejitev maščob v prehrani in zdravila, ki znižujejo maščobe v krvi.

Literatura

1. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91.
2. Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschneit HH et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset and severity of the disease. *Int J Pancreatolo* 1991;10:261-7.
3. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
4. Saharia P, Margolis S, Zuidema MD, et al. Acute pancreatitis with hyperlipidemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977;82:60-7.
5. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of lipid metabolism. In: Larsen: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia:Saunders 2003:1642-705.
6. Roberts IM. Hyperlipidemic gestational pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;104:1560-2.
7. Hofbauer B, Friess H, Weber A et al. Hyperlipemia intensifies the course of necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996;38:753-8.
8. Warshaw AL, Lesser PB, Rie M et al. The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1975;182:505-10.
9. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-9.
10. Krauss RM, Levy AG. Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1977;62:144-9.
11. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W et al. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis *Ther Apher* 1999;3:227-33.

**MOTNJE PRESNOVE MAŠČOB
IN JETRA**

**DISTURBED METABOLISM OF LIPIDS
AND LIVER**

Pavel Skok

Izvleček

Zamaščenost jeter označuje prekomerno kopičenje lipidov, običajno trigliceridov, v jetrnih celicah. V primeru nekaterih prirojenih presnovnih bolezní ali hepatotoksičnih reakcij na zdravila, se lipidi, kot so holesterolski estri, fosfolipidi ali sfingolipidi, razen v hepatocitih, kopičijo tudi v Kupfferjevih celicah.

Natančni patogenetski mehanizmi zamaščenosti jeter niso pojasnjeni, praviloma nastane kot posledica motene sinteze ali izločanja lipidov. V tem bolezenskem procesu verjetno sodelujejo: povečan vnos maščobnih kislin iz adipocitov ali s hrano, povečana endogena sinteza maščobnih kislin, zmanjšana β -oksidacija maščobnih kislin v mitohondrijih in moteno vgrajevanje ali izločanje trigliceridov v obliki VLD lipoproteinov. Patohistološko poznamo dve obliki zamaščenosti: grobo-in drobno-kapljico steatozo jeter. Predstavljata morfološko različni obliki, ki se pojavita v različnem časovnem obdobju v procesu kopičenja lipidov v organu.

V prispevku avtor predstavi nekatere značilnosti in vzroke obeh oblik zamaščenosti jeter ter klinični pomen teh stanj.

Ključne besede: lipidi, jetra, presnova, grobokapljico, drobno-kapljico, zamaščenost

Abstract

Fatty change or steatosis denotes the excess accumulation of lipids within hepatocytes. The accumulated lipid is predominantly triglyceride, although other lipids may be deposited in certain inherited metabolic disorders or hepatotoxic drug reactions. These abnormal lipids tend to collect in Kupffer cells in addition to hepatocytes.

Steatosis generally indicates some disruption of the normal physiology of triglyceride synthesis or secretion but the precise pathogenetic mechanisms are incompletely defined. Potential pathophysiological mechanisms probably include enhanced delivery of fatty acids to the liver from adipose tissue or diet, increased endogenous fatty acid synthesis, decreased mitochondrial fatty acid β -oxidation and deficient incorporation or export of triglycerides in the form of VLD lipoproteins. In the liver, two basic histological patterns of steatosis are recognized: macrovesicular and microvesicular variety. These two patterns appear to represent sequential phases in the accumulation of lipids in the liver.

The author describes the two histologic patterns of steatosis, their causes and clinical aspects.

Key words: Lipids, liver, metabolism, macrovesicular, microvesicular, steatosis

Uvod

Jetra imajo osrednjo vlogo v različnih presnovnih procesih. V organu se odvijajo ključni procesi intermediarne presnove ogljikovih hidratov, maščob in aminokislin, presnova hormonov in zdravil ter sinteza in razgradnja plazemskih beljakovin (1-3).

Zamaščenost ali steatoza jeter nastane zaradi prekomernega kopičenje lipidov v hepatocitih. To stanje potrdimo običajno z izsledki slikovnih preiskav in laboratorijskimi izvidi, le izjemoma s histološkim vzorcem jetrnega tkiva (4,5). Biokemično opredelimo zamaščenost kot stanje, ko je v jetrnem tkivu več kot 5% maščobe. Maščoba, ki se kopiči v hepatocitih, so praviloma trigliceridi, pri nekaterih redkih prirojenih obolenjih ali kot posledica hepatotoksične reakcije na zdravila, pa se lahko kopičijo tudi drugi lipidi, kot so fosfolipidi, holesterolski estri in druge maščobe (6,7). Te lipide ugotovimo običajno v Kupferjevih celicah, redkeje v hepatocitih. Zamaščenost jeter je posledica motene fiziološke presnove trigliceridov. Najpogostejša vzroka, ki vodita v kopičenje, sta povečan vnos maščobnih kislin v jetrno tkivo iz maščobnih celic ter prekomerni vnos s prehrano. Med druge vzroke sodijo povečana endogena sinteza maščobnih kislin, zmanjšana β -oksidacija maščobnih kislin v mitohondrijih in moteno vgrajevanje ali izločanje trigliceridov iz jeter v obliki lipoproteinov zelo nizke gostote, VLDL (3,7,8).

Namen prispevka je predstaviti oblike, najpomembnejše vzroke in klinične značilnosti zamaščenosti jeter ter pomen teh stanj. V prispevku ne bodo opisane maščobne spremembe, ki nastanejo zaradi prekomernega uživanja alkohola.

Oblike zamaščenosti jeter

V jetrih najdemo običajno dva histološka vzorca zamaščenosti (3,9-11). Pogostejša je grobokapljica oblika (*makrovezikularna*), kjer posamična lipidna vakuola poveča hepatocit in odrine jedro. Druga oblika je drobnokapljica zamaščenost (*mikrovezikularna*), kjer večje število lipidnih vakuol obdaja jedro celice in jo poveča. Včasih lahko v organu najdemo sočasno obe obliki, po mnenju raziskovalcev naj bi predstavljali različna časovna obdobja pri moteni presnovi maščob in kopičenju v celicah (9). Vzroki zamaščenosti so raznoliki, grobokapljica oblika je posledica številnih motenj, ne predstavlja nevarne jetrne bolezni, saj običajno ne napredujejo v fibrozo in/ali cirozo. Drobnokapljica oblika se razvije bistveno redkeje, vendar pogosteje napreduje v napredovalo jetrno bolezen, encefalopatijo, komo in smrt (10). Običajno je povezana z motnjo presnove v mitohondrijih (12). Pri bolnikih, pri katerih s slikovnimi preiskavami ugotovimo znake zamaščenosti jeter, je potrebno razlikovati med zgolj infiltracijo hepatocitov z maščobo, od stanja, ki ga imenujemo *steatohepatitis* (13). To obliko vnetja jetrnih celic običajno srečujemo pri alkoholni jetrni bolezni, lahko pa se razvije tudi pri tistih bolnikih, ki alkohola ne uživajo. V obeh primerih steatohepatitisa lahko bolezen napreduje v napredovalo jetrno okvaro ter kasneje v fibrozo ali cirozo.

Grobokapljična zamaščenost

Grobokapljična zamaščenost ima številne vzroke, ki so navedeni v razpredelnici 1. Med tiste, ki jih pri kliničnem delu najpogosteje srečujemo sodijo prehrabni, vključno z uživanjem alkohola, presnovni, prirojeni ter tisti, ki so posledica hepatotoksične reakcije na učinkovine zdravil (7, 9,10). Med stanji, ki jih pri kliničnem delu vsakodnevno srečujemo in so povezana s to obliko zamaščenosti, so zlasti debelost, sladkorna bolezen in motnje prehrane (13). Zamaščenost jeter je pogosta pri debelih bolnikih, glede na izsledke raziskav naj bi se pojavljala pri 60-90% bolnikov s prekomerno telesno težo, pogosteje so prizadete ženske (13,14). Kljub številnih raziskavam na tem področju natančna razlaga patofizioloških mehanizmov, ki vodijo v zamaščenost teh bolnikov, ni pojasnjena. Značilno zanje je, da imajo neznačilne klinične simptome, le redko navajajo bolečine pod desnim rebrom. Pri laboratorijskih izvidih ugotovimo blago zvišanje aktivnosti jetrnih transaminaz (aspartat aminotransferaze - AST, alanin aminotransferaze - ALT, alkalne fosfataze - AP ali pa gama glutamilnetranspeptidaze - gama GT). Raziskave v preteklosti niso potrdile možnosti klinične ali laboratorijske razmejitve med zgolj zamaščenostjo jeter ter nealkoholnim steatohepatitisom, ki se pojavlja tudi pri teh bolnikih (6,7,13,15). Pri obeh stanjih žal ni jasne ločnice med dvigom aktivnosti jetrnih transaminaz, avtorji običajno poročajo o blagem dvigu, 2-3-krat nad normalno vrednostjo.

Prevalenca zamaščenosti pri sladkornih bolnikih je v raziskavah, ki so bile objavljene v preteklosti, različna. V izsledkih navajajo približno 50% oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih so bile z različnimi preiskavami potrjene spremembe jetrnih testov kot posledica zamaščenosti (3,6,13). Pri teh bolnikih je težava pri vrednotenju vzrokov zamaščenosti, saj se prepleta več dejavnikov, ki vplivajo na kopičenje lipidov. Številni imajo prekomerno telesno težo, motnje presnove glukoze in hiperlipemijo. V nekaterih prospektivnih raziskavah so pri teh bolnikih v skladu s protokolom opravili tudi jetrno biopsijo. Histološki vzorci so potrdili, da se pri 50% teh bolnikov pojavlja grobokapljična zamaščenost, približno pri 50% infiltracija jeter z glikogenom, pri 15% pa tudi nealkoholni steatohepatitis (6,10,13). Pri majhnem delu bolnikov so po smrti v organu ugotovili tudi znake ciroze, ki se je najverjetneje razvila na steatohepatitično spremenjenem jetrnem tkivu.

Med pomembne vzroke zamaščenosti sodijo tudi motnje prehranjevanja, kot so različne oblike malnutricije ali malabsorpcije (npr. nezadosten vnos beljakovin), steatoza pa se pojavlja tudi pri nekaterih kirurških stanjih, kot je jejunoilealni obvod in pri drugih operacijah opravljenih zaradi debelosti (16,17). Stradanje z marazmom je bistveno redkeje povezano z zamaščenostjo. Raziskave v preteklosti so potrdile neprijetno dejstvo, da je tudi popolna parenteralna prehrana pogosto povezana z razvojem zamaščenosti jeter (18,19). Vzrok zamaščenosti naj bi v tem primeru predstavljale prekomerne količine glukoze, ki se presnovijo v hepa-

točitih in sprožijo nastanek infiltracije. Med vzroke grobokapljичne zamaščenosti, ki jih odkrivamo zlasti v zadnjih obdobjih, ko skrbneje nadziramo neželene učinke, sodijo tudi nekatera zdravila in strupi, ki so naštet v razpredelnici 1 (14,19). Nekateri med njimi uporabljamo pri vsakodnevem kliničnem delu, tudi kortikosteroidi sodijo med tista, pri katerih se pogosto razvije zamaščenost jeter. Grobokapljичno zamaščenost jeter v zadnjih letih ugotavljajo tudi raziskovalci, ki se ukvarjajo z preučevanjem bolnikov s kroničnim hepatitisom C in AIDS-om (20).

Drobnokapljичna zamaščenost

Glavni vzroki tega stanja so navedeni v razpredelnici 2. Pri tej obliki pride do kopičenja drobnih kapljic maščob v celici, kot posledica motenj delovanja mitohondrijev. To stanje praviloma vodi v napredovanje jetrne okvare in jetrno odpoved (1,3,7,11). Z nekaterimi vzroki se pogosteje srečujemo pri kliničnem delu, nekateri pa so izjemno redki. Primer te oblike zamaščenosti je Rey-ev sindrom (1). Predstavlja akutno obolenje v otroštvu, ki poteka z maščobno infiltracijo jeter in presnovno encefalopatijo. Običajno so prizadeti otroci v starosti od 6. mesecev do 15. leta, z raznoliko pojavnostjo v različnih okoljih (0,16 - 0,88/100000 otrok, upadanje incidence od 1980) (1). Razvije se običajno po preboleli gripi (influenzi) ali noricah (variceli). Obolenje so v preteklosti povezali z uporabo salicilatov, kar so potrdile tudi epidemiološke razskave (1). Uporabo teh zdravil v otroštvu so zaradi tega zapleta precej omejili, kar je vplivalo na zmanjšanje pojavnosti tega sindroma. Pri sindromu se razvije akutna in (običajno) prehodna okvara mitohondrijev v jetrih zaradi pomanjkanja ATP, kar vodi v moteno presnovno homeostazo hepatocitov in tudi neuronov.

Klinične posledice kopičenja maščob v jetrih

Maščobe niso neposredno toksične za jetrne celice (17). Kopičenje kapljic maščobe v organu je v začetku povezana z neokrnjenim delovanjem organa in tudi normalno aktivnostjo jetrnih encimov. To stanje najpogosteje ugotovimo pri osebah, ki imajo dejavnike ogrožanja, npr. zlorabo alkohola in presnovni sindrom - debelost, hiperlipemijo, sladkorno bolezen tipa 2 in arterijsko hipertenzijo (21). Pri kliničnem pregledu pogosto ugotovimo samo povečanje jeter, v laboratorijskih izvidih pa minimalno povišanje biokemičnih testov jetrne funkcije. Jetrne transaminaze so običajno povišane za vrednost 2-3-krat nad normalno, razmerje AST : ALT pa je običajno manj kot 1. V preteklosti so raziskovalci potrdili, da dvig aktivnosti gama GT precej dobro odraža količino maščobe v hepatocitih (22). Vrednosti bilirubina ter serumskih albuminov so običajno normalne. Pri vrednotenju aktivnosti jetrnih testov je treba poudariti, da le-ti ne odražajo morebitnega vnetja, steatohepatitisa. Pri bolnikih z opisanim dvigom aktivnosti jetrnih transaminaz se

le redko odločamo za jetrno biopsijo. To opravimo takrat, ko želimo jasno razmejiti med zamaščenostjo jeter ali zagonom steatohepatitisa. Pri oceni zamaščenosti najpogosteje uporabljamo slikovne preiskave, kot so ultrazvok (UZ) trebuha, računalniško tomografijo (CT) trebuha in v redkih primerih tudi magnetno resonančno slikanje (MRI). Kljub dejstvu, da imajo vse našteje slikovne metode visoko občutljivost in specifičnost, pa zamaščenost lahko zanesljivo potrdimo le z jetrno biopsijo in patohistološkim vzorcem tkiva (22,23). Pri vrednotenju izsledkov slikovnih preiskav je treba opozoriti na dejstvo, da čeprav je zamaščenost jeter proces, ki običajno zajema celoten organ, naletimo včasih tudi na fokalno obliko zamaščenosti - fokalno steatozo (8,24). Ta omejena sprememba je velika od nekaj cm pa tudi več kot 10 cm v premeru, običajno je pod kapsulo, pogosto ob falciformnem ligamentu. Lahko je posamična ali ugotovimo številne spremembe. Zaradi natančne razmejitve med drugimi fokalnimi jetrnimi spremembami raziskovalci praviloma predlagajo biopsijo jeter.

Naravni potek grobokapljice zamaščenosti jeter je običajno neogrožujoč in prehoden, saj preneha, ko odstranimo vzrok. Specifičnega zdravljenja ni, zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno težo svetujejo nadzorovano hujšanje, zasledovanje s slikovnimi metodami in biokemičnimi pokazatelji jetrne funkcije (23). Med avtorji, ki se ukvarjajo z raziskovanjem tega stanja, sicer ni enotnega mnenja o morebitnem napredovanju zamaščenosti jeter v kronično bolezen, kot je npr. ciroza, se pa večina strinja, da je za razvoj v cirozo najverjetneje nujen nealkoholni steatohepatitis, ki napreduje v fibrozo (22-24).

Pri drobnokapljici zamaščenosti jeter je potek lahko nepredvidljiv in za bolnika ogrožujoč, vendar se s to obliko jetrne infiltracije srečujemo redkeje. Ta oblika zamaščenosti sicer bistveno pogosteje napreduje v kronično jetrno obolenje in odpoved organa, na kasnejši potek pa pomembno vpliva sprožilni dejavnik in stopnja okvare mitohondrijev v hepatocitu.

Nealkoholni steatohepatitis

Nealkoholni steatohepatitis (v literaturi pogosto NASH), označuje nekrozo in vnetje jetrnih celic kot zaplet grobokapljice zamaščenosti (22). Čeprav je po histoloških značilnostih podoben alkoholnemu hepatitisu, pa nastane v odsotnosti dražljaja s tem strupom. V preteklosti so ugotovili, da so s tem obolenjem pogosteje prizadete ženske v srednjem starostnem obdobju, razmerje z moškimi je 3:1 (16). V literaturi uporabljajo za to obolenje tudi sinonime: *alkoholu podobna jetrna bolezen*, *pseudoalkoholna jetrna bolezen*, *diabetični hepatitis ali hepatitis zamaščenih jeter* (6,11,16). Nealkoholni steatohepatitis pogosto ugotovijo na obdukcijah, pojavljal naj bi se pri 6 % umrlih v odsotnosti zlorabe alkohola. Za razvoj tega stanja so sicer etiološki vzroki številni, pri kliničnem delu pa najpogosteje srečujemo dva, debelost in sladkorno bolezen. Debelost so potrdili kot vzrok

pri približno 70% bolnikov, pri katerih so s histološko preiskavo potrdili to bolezen (17,22). Sladkorno bolezen so kot vzrok potrdili pri 25-75% bolnikov z ugotovljenim nealkoholnim steatohepatitisom (24). To stanje so ugotovili tudi pri bolnikih po operativnih posegih za zdravljenje debelosti, kot je npr. jejunoilealni obvod. Med zdravili, pri katerih se pojavlja nealkoholni steatohepatitis, so najpogostejše potrdili amiodaron (14,24). Klinično je obolenje običajno blago in poteka brez zapletov. Bolniki imajo neznatne težave, občasno bolečine pod desnim rebrom, v biokemičnih izvidih pa nekoliko povišane aktivnosti jetrnih transaminaz. Čeprav je hepatomegalija pogosta, pa obolenje le redko poteka z zlatenico, nabiranjem proste tekočine v trebuhu, razvojem encefalopatije ali drugimi zapleti. V laboratoriju je aktivnost jetrnih transaminaz običajno povišana do vrednosti 4-krat nad normalnimi, blago povišana je tudi aktivnost alkalne fosfataze, občasno ugotovimo tudi hiperlipidemijo, le izjemoma podaljšanje protrombinskega časa ali hipoalbuminemijo. Prognoza tega stanja je običajno dobra, le pri majhnem deležu bolnikov se v daljšem časovnem intervalu razvije napredujoča jetrna bolezen, vključno s cirozo. V eni od redkih objavljenih študij je bilo 5- in 10-letno preživetje 67 in 59 % (22,23). Zaradi opisanega naravnega poteka je bilo težavno oceniti uspešnost različnih metod zdravljenja. Običajna priporočila vključujejo znižanje telesne teže in dobro uravnavanje sladkorne bolezni.

Zaključek

Vrednotenje neznatno povišane aktivnosti jetrnih transaminaz, kot jo opazujemo pri zamaščenosti, je zahtevno. Pri kliničnih odločitvah nas mora usmerjati dobro poznavanje bolnika in njegovih navad, zdravil, ki jih uporablja in izpostavljenost nekaterim dejavnikom, ki lahko vplivajo na razvoj jetrne bolezni. Zavedati se moramo, da so bolezensko povišane vrednosti jetrnih transaminaz in ultrazvočno ugotovljena zamaščenost organa pogosta naključna najdba in da se moramo razumno odločati o nadaljni diagnostični obravnavi. Pri odločitvah o teh postopkih moramo oceniti tveganje morebitnih zapletov in verjetnost pridobitve podatkov, ki omogočijo ciljano zdravljenje. Pogosto je utemeljeno, da se pri bolniku odločimo le za sledenje morfoloških sprememb v jetrih s slikovnimi metodami in laboratorijskimi izvidi aktivnosti jetrnih encimov, preden se odločimo za bolj obremenjujoče diagnostične postopke, ki so povezani s tveganjem. Pri sprejemanju kliničnih odločitev moramo stremeti, da tvorno sodelujemo z bolnikom ter specialistom ustreznega področja.

Razpredelnica 1. Nekateri najpogostejši vzroki grobokapljice (makrovezikularne) zamaščenosti jeter (povzeto po 2,7,9,10)

Alkohol

Debelost

Sladkorna bolezen

Motnje prehranjevanja:

stradanje
premajhen vnos beljakovin in kalorij
jejunoilealni obvod
dolgotrajna parenteralna prehrana

Zdravila in strupi:

amiodaron, ibuprofen, bleomicin, flurazepam, metildopa, nitrofurantoin, kortikosteroidi, cisplatin, estrogeni v visokih odmerkih, dantrolen, rifampicin, sulindak, indometacin, izoniazid, metotreksat, ogljikov tetraklorid, idr.

Prirojene presnovne bolezni:

cistična fibroza, familiarna hepatosteatoza, familiarna hiperlipoproteinemija, homocistinurija, porfirija kutanea tarda, abetalipoproteinemija, galaktozemija, glikogenoza tip 1 idr.

Drugi vzroki:

hepatitis C
jetni adenom
jetnocelični rak (HCC)
jetna ishemija
AIDS

Razpredelnica 2. Nekateri najpogostejši vzroki drobnokapljичne (mikrovezikularne) zamaščenosti jeter (povzeto po 1,3,7,11)

**Akutna zamaščenost jeter
v nosečnosti**

Reyev sindrom

**Alkoholna balonska
degeneracija**

Zdravila in strupi:

amiodaron, ketoprofen, salicilati, tetraciklini, pirprofen, tolmetin, valproična kislina idr.

Prirojene prenovne bolezni:

pomanjkanje encimov v presnovi sečnine
motnje v oksidaciji maščobnih kislin
pomanjkanje lizosomske kisle lipaze

Drugi vzroki:

jetrna ishemija
fulminantni hepatitis D
vročinska kap ob naporu
toksični šok
nenadna smrt

Literatura

1. Heubi J, Partin JC, Partin JS, Schuber W. Reye's syndrome: current concepts. *Hepatology* 1987; 7: 11-64.
2. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non - alcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9.
3. Teli M, James O, Burt A, Bennet M, Day C. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-9.
4. Verk A, Skok P. Akutni hepatitis nepojasnjene etiologije. *Med Razgl* 1995;34: 405-13.
5. Skok P, Čeranić D. Doplerski ultrazvok in barvni energijski žilni prikaz v diagnostiki jetrnih tumorjev. *Zdrav Vestn* 2000; 69:167-72.
6. Clark JM, Brancatti FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:960-7.
7. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2003; 123:1367-84.
8. Skok P. Ultrazvočne preiskave jeter in slučajne najdbe v jetrih. V: Hojs R(ur.), Krajnc I(ur.), Pahor A(ur.), Skok P(ur.), Skalicky M(ur.). *Zbornik predavanj in praktikum*. Maribor: Splošna bolnišnica, 2004, str. 49-59.
9. Yang MH, Son HJ, Sung JD et al. The relationship between apolipoprotein E polymorphism, lipoprotein (a) and fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1832-5.

10. Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 625-35.
11. Sanyal AJ. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:46-53.
12. van Erpecum KJ. Biliary lipids, water and cholesterol gallstones. *Biol Cell* 2005; 97: 815-22.
13. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:621-32.
14. Grieco A, Forgione A, Miele L et al. Fatty liver and drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:261-3.
15. Kawamoto M, Mizuguchi T, Nagayama M et al. Serum lipid and lipoprotein alterations represent recovery of liver function after hepatectomy. *Liver Int* 2006; 26:203-10.
16. Singh SP. Non-alcoholic fatty liver disease: The unfolding monster? *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:199-201.
17. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207-10.
18. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:326-35.
19. Miele L, Forgione A, Hernandez AP et al. The natural history and risk factors for progression of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:273-7.
20. Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzuti F. Review article: the pathogenesis of fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 (Suppl 2): 44-7.
21. Bugianesi E. Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 (Suppl 2):40-3.
22. Farrel GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43 (Suppl 1):S99-S112.
23. Komar KM, Sterling RK. Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:207-15.
24. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 68-76.

MOTNJE PRESNOVE MAŠČOB IN LEDVICA

DYSLIPIDEMIA AND THE KIDNEY

Radovan Hojs

Izvleček

Motnje presnove maščob so zelo pogoste pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Novejše raziskave so potrdile, da so povezane tako z nastankom kot tudi z napredovanjem ledvične okvare. Povezane pa so tudi s srčnožilnimi zapleti, ki so pri teh bolnikih zelo pogosti in glavni vzrok smrti. Avtor prikaže pomen motenj presnove maščob in pomen zdravljenja s statini.

Ključne besede: *kronična ledvična bolezen, motnje presnove maščob, statini*

Abstract

Dyslipidemia is a common complication in patients with chronic kidney disease. Recent evidence confirms the role of dyslipidemia in the development and progression of renal disease. Dyslipidemia is also associated with coronary heart disease, which is very common in patients with chronic kidney disease and the leading cause of death among these patients. The author presents the problem of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. The role of statins is also presented.

Key words: *Chronic kidney disease, dyslipidemia, statins*

Uvod

Motnje presnove maščob so zelo pogoste pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. To velja za bolnike s končno ledvično boleznijo, ki so na nadomestnem zdravljenju z dializo ali imajo presajeno ledvico, kot tudi za bolnike s kronično ledvično boleznijo. Motnje presnove maščob se pri različnih stopnjah kronične ledvične bolezni razlikujejo, so kvantitativne, kot tudi kvalitativne. Med kvantitativnimi motnjami je opisana višja prevalenca zvišanega celokupnega in/ali LDL holesterola pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, pri bolnikih z nefrotičnim sindromom, pri bolnikih, zdravljenih s peritonealno dializo, in pri prejemnikih ledvičnega presadka. Nekoliko nižjo prevalenco so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih s kronično hemodializo (1,2). Pri vseh omenjenih skupinah bolnikov ugotavljamo tudi visoko prevalenco zvišanih serumskih trigliceridov, običajno z znižanimi vrednostmi HDL holesterola (1,2). Pri nekaterih hemodializnih bolnikih ugotavljamo celo nižje vrednosti celokupnega in LDL holesterola v primerjavi s splošno populacijo, kar je verjetno posledica visoke prevalenca podhranjenosti med dializnimi bolniki (3). Zelo pogosto imajo bolniki s kronično ledvično boleznijo zvišane vrednosti lipoproteina (a), katerega koncentracija je sicer pri splošni populaciji genetsko določena (4). Kvalitativne spremembe lipoproteinov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo pa vključujejo zvišano oksidacijo, karbamilacijo in transformacijo z napredovalimi glikacijskimi končnimi produkti (AGE produkti) (5). Motnje presnove maščob so povezane z nastankom ledvične bolezni in napredovanjem ledvične okvare, povezane so tudi z najpogostejšim zapletom kronične ledvične bolezni, srčnožilnimi boleznimi.

Dislipidemija in nastanek kronične ledvične bolezni (6-9)

Kar nekaj raziskav je pokazalo, da je lahko dislipidemija dejavnik tveganja za ledvično bolezen. V raziskavi Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) sta bila visoka koncentracija trigliceridov in nizka HDL holesterola povezani s povečanim tveganjem za ledvično okvaro. V raziskavi Physicians' Health Study pa so ugotovili povezavo med tveganjem za ledvično okvaro (definirano kot serumski kreatinin nad 1,5 mg/dl) ter zvišano koncentracijo celotnega in LDL holesterola ter znižano koncentracijo HDL holesterola. Nizka koncentracija HDL holesterola je bila povezana z nastankom kronične bolezni ledvic (definirana kot glomerulna filtracija pod 60 ml/min/1,73m²) tudi v raziskavi Framingham Offspring. V raziskavi Helsinki Heart Study so ugotovili povezavo med nizko koncentracijo HDL holesterola in zvišanim razmerjem LDL/HDL holesterola s hitrejšim upadom glomerulne filtracije pri hipertenzivnih bolnikih v času trajanja raziskave. V raziskavi, kjer so zajeli diabetike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so imeli na začetku normalno ledvično delovanje, so po 7,8 letih ugotovili, da je bil holesterol (ob hipertenziji in

Hb1Ac) glavni dejavnik tveganja za nastanek ledvične okvare. V dveh drugih raziskavah so ugotovili povezavo med nastankom ledvične okvare in zvišano serumsko koncentracijo trigliceridov. Zanimivo je, da v raziskavi Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes), ki je zajela 959 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in 3558 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, niso potrdili povezave med serumsko koncentracijo holesterola in nastankom ledvične okvare.

Dislipidemija in napredovanje ledvične okvare (6-9)

V raziskavi MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), kjer so bili vključeni bolniki z blago in zmerno zmanjšano glomerulno filtracijo, so ugotovili neodvisno povezavo med nizko koncentracijo HDL holesterola in hitrejšim upadom glomerulne filtracije. Do podobnih zaključkov so prišli tudi v prospektivni raziskavi, kjer so bili vključeni samo nediabetiki, in so dokazali povezavo med napredovanjem ledvične okvare in celokupnim in LDL holesterolom ter apolipoproteinom B. Objavljenih je še nekaj raziskav, ki so potrdile povezavo med dislipidemijo in napredovanjem ledvične okvare. V italijanski raziskavi (Northern Italian Cooperative Study Group trial) pa povezave niso potrdili, do podobnih rezultatov so prišli tudi še v nekaj manjših raziskavah. Zaključimo lahko, da sicer obstaja velika verjetnost povezave med dislipidemijo, kot dejavnikom tveganja in ledvično okvaro, čeprav dokončnega mnenja o tem med nefrologi danes še ni. Prav tako ni dokončno potrjeno, katere motnje presnove maščob imajo najpomembnejšo vlogo.

Pomen uporabe statinov za nastanek in napredovanje ledvične okvare (6-9)

V zadnjih letih narašča število člankov, v katerih avtorji ugotavljajo zaščitni učinek statinov za nastanek in napredovanje ledvične okvare. Naknadne analize raziskav CARE (Cholesterol And Recurrent Events) in HPS (MRC/BHF Heart Protection Study) so pokazale, da je bila uporaba statina (pravastatin, simvastatin) povezana z manjšim porastom serumskega kreatinina. V prvi raziskavi so ugotovili najboljši učinek statina pri bolnikih z zmerno in zelo zmanjšano glomerulno filtracijo ter proteinurijo. V drugi so ugotovili učinkovitost zdravljenja s statinom (manjše povišanje serumske koncentracije kreatinina) pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje v obdobju 4,6 let. Tudi v prospektivni raziskavi so potrdili ugoden učinek zdravljenja s statini (atorvastatin) na napredovanje ledvične okvare. V grški raziskavi (GREACE), ki je zajela preko 1600 bolnikov z znano koronarno boleznijo ter s sladkorno boleznijo ali brez nje, so dokazali, da se ledvično delovanje z uporabo statina (atorvastatin) celo izboljša. Pri bolnikih, ki so prejeli statin je prišlo do 12,2% zvišanja očistka kreatinina, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa do

5,2% znižanja očistka kreatinina. Statini, ki jih dodamo k zdravlilom, ki blokirajo renin-angiotenzin aldosteronski sistem (zaviralci konvertaze, blokatorji angiotenzinskih receptorjev), imajo sinergističen učinek na zaščito ledvic. Znano je, da statini znižajo proteinurijo, kar so dokazali pri bolnikih z nefrotskim sindromom, pri hipertenzivnih bolnikih ter pri diabetikih. Način delovanja statinov je večplasten, pomembno je znižanje celotnega in LDL holesterola, velik pomen pa ima tudi pleiotropno delovanje statinov. Na živalih so dokazali, da statini preprečujejo nastanek glomeruloskleroze, preprečujejo proliferacijo številnih celic v ledvicah (mangijске, tubulne, gladkomišične celice žil, itd.). Statini med drugim zavrejo sproščanje kemokinov in citokinov, izboljšajo endotelijsko delovanje ter zavrejo apoptozo, povzročeno z oksidiranim LDL holesterolom. Zanimivo pa je, da nekatere druge raziskave niso potrdile tako ugodnega učinka zdravljenja s statini na nastanek ali napredovanje ledvične okvare.

Kronična ledvična bolezen, dislipidemija in srčnožilni zapleti (1-5, 10-14)

Srčnožilne bolezni so najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s končno ledvično odpovedjo, v primerjavi s splošno populacijo je tveganje za nastanek srčnožilnih bolezni pri teh bolnikih približno 10-20-krat večje. Zaradi visoke prevalece srčnožilnih bolezni med bolniki ob pričetku nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi z dializo, je postalo očitno, da se začne pospešen proces ateroskleroze že v zgodnejših stopnjah kronične ledvične bolezni. To so kasneje potrdili v raziskavah, ki so bile opravljene pri bolnikih z različno stopnjo kronične ledvične bolezni. Ugotovili so, da se s slabšanjem delovanja ledvic praktično linearno povečuje tveganje za srčnožilne zaplete. Prevalenca srčnožilnih bolezni pri prejemnikih ledvičnega presadka je prav tako višja kot v splošni populaciji, incidenca srčnega infarkta je 3-5 krat višja kot v splošni populaciji. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo so kot v splošni populaciji pomembni tradicionalni dejavniki tveganja, kamor sodijo tudi motnje presnove maščob. Sočasno pa so pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo prisotni tudi dejavniki tveganja, povezani s samo kronično ledvično boleznijo (albuminurija, hiperhomocisteinemija, zvišan lipoprotein (a) (Lp(a)), mikrovnetje, anemija, metabolna acidoza, itd.). V številnih raziskavah so dokazali ugoden učinek delovanja statinov na zmanjšanje incidence srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s povečanim tveganjem zanje. V mnogih od teh raziskav so bili zajeti tudi bolniki z blago zvišanim kreatininom. Ker drugih raziskav pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo ni bilo, in ker je tveganje za srčnožilne dogodke pri teh bolnikih zelo veliko, so v smernicah za obravnavo teh bolnikov (ZDA, Evropa) priporočili uporabo statinov; ciljna vrednost LDL holesterola je 2,5 mmol/l. Nekoliko nepričakovano pa nemška raziskava pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo, ni potrdila učinka statinov (atorvastatin) na umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni; bolnike so spremljali 4 leta. Objavljena raziskava pri

bolnikov s presajeno ledvico (ALERT) je dokazala učinek statina (fluvastatin) na znižanje LDL holesterola, zmanjšala se je tudi srčna smrt, ni bilo pa statistično značilnega učinka na celokupne srčno-žilne dogodke. Raziskavo so nadaljevali še 2-leti (ALERT extension) in ugotovili so statistično značilno zmanjšanje srčnožilnih dogodkov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s statini. V raziskavi, kjer so ugotavljali, da so imeli bolniki z znižanim očistkom kreatinina več srčnožilnih zapletov po uspešno opravljeni perkutani transluminalni angioplastiki, so z uporabo statinov (fluvastatin) število teh zapletov izenačili s skupino bolnikov z normalnim očistkom kreatinina. Med obema skupinama ni bilo razlike v serumski koncentraciji maščob, tako da ugodnega učinka statinov ni mogoče razložiti zgolj z znižanjem serumskih maščob.

Zaključek

Motnje presnove maščob so zelo pogoste pri bolnikih z različno stopnjo kronične ledvične bolezni. Povezane so tako z nastankom ledvične okvare, kot tudi z nadaljnjim popuščanjem delovanja ledvic. Bolniki s kronično ledvično boleznijo spadajo med najbolj ogrožene glede srčnožilnih zapletov, prevalenca motenj presnove maščob je pri teh bolnikih višja kot v splošni populaciji. Iz omenjenih razlogov je zdravljenje dislipidemije s statini zaželeno pri vseh bolnikih s kronično ledvično boleznijo, le pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, zdravljenih z dializo, zaenkrat ni prepričljivih dokazov o ugodnem učinku zdravljenja s statini.

Literatura

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-15.
2. Culleton BF, Wilson PWF. Cardiovascular disease: risk factors, secular trends and therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S5-15.
3. Coresh J, Longenecker JC, Miller III ER, Young HJ, Klag MJ. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S24-30.
4. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest* 1993; 91: 397-401.
5. London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-95.
6. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJA. From Finland to Fatland: beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2161-8.
7. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJA. Beneficial effects of statins on the kidney: the evidence moves from mouse to man. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1032-6.
8. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2005; Suppl 99:S87-S93.
9. Campese VM, Nadim MK, Epstein M. Are 3-hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Renoprotective ? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:S11-S17.
10. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:529-38.
11. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, et al. Srčnožilne bolezni in kronična ledvična odpoved. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 145-52.
12. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69:538-45.
13. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al. Long term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005; 5:2929-36.
14. Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P, et al. Long term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am J Cardiol* 2005; 95:445-51.

DISLIPIDEMIJA IN SLADKORNA BOLEZEN - PRIKAZ PRIMERA

DYSLIPIDEMIA AND DIABETES - CASE REPORT

Eva Zemljič, Miro Čokolič

Izvleček

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo dislipidemijo, za katero so značilne zvišane vrednosti trigliceridov in znižan HDL holesterol. Primarni cilj pri zdravljenju diabetične dislipidemije je znižanje LDL holesterola. Najprej poskusimo zdravljenje z nefarmakološkimi ukrepi, v kolikor so ti neuspešni, se odločimo za farmakološko zdravljenje. Uporabljamo statine, fibrate, ezetimib in kombinacije, resinov ni več na našem tržišču, v prihodnosti pričakujemo še niacin.

Ključne besede: *dislipidemija, sladkorna bolezen, smernice, zdravila*

Abstract

The most common pattern of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes is elevated triglyceride levels and decreased HDL cholesterol. Lowering LDL cholesterol is the primary goal of therapy. Patients who do not achieve the lipid goals with lifestyle modifications require pharmacological therapy. We use statins, fibrates, ezetimib and their combinations; resins are no longer on the market. In the future we expect to use niacin.

Key words: *Dyslipidemia, diabetes mellitus, guidelines, drugs*

Uvod

Pri večini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 najdemo dislipidemijo, za katero so značilne zvišane vrednosti trigliceridov, znižan HDL holesterol, vrednosti celokupnega in LDL holesterola so normalne ali le blago zvišane. Prisotne so še druge obširnejše spremembe lipidov, ki jih v lipidogramu ne vidimo. Vse to dodatno povečuje tveganje za srčnožilna obolenja. Dislipidemijo pri sladkornih bolnikih poskušamo najprej zdraviti z nefarmakološkimi ukrepi. Če so ti neuspešni dodamo še zdravila (1,2).

Prikaz primera:

55 letni bolnik je bil sprejet v bolnišnico zaradi novoodkrite sladkorne bolezni in povišanih vrednosti serumski lipidov.

Navajal je 2 meseca trajajoče simptome neurejene sladkorne bolezni: utujenost, povečano žejo, pogosto uriniranje, hujšanje. V preteklosti se je zdravil zaradi zvišanih maščob z dieto. Ima družinsko anamnezo srčnožilnih obolenj. Je bivši kadilec, kadil je 37 let, do pred 5 meseci je pokadil 3 škatle cigaret na dan. Redno ni jemal nobenih zdravil.

Ob prihodu v bolnišnico je bil neprisrčen, nekoliko izsušen, primerno prehranjen, telesna teža 84 kg, telesna višina 189 cm, ITM 23,5 kg/m², razmerje pas/boki 0,91, RR 135/75 mm/Hg, normokarden, v fizikalnem statusu bez posebnosti.

V laboratorijskih izvidih je ob sprejemu izstopala zvišana vrednost krvnega sladkorja 25 mmol/l (normalna vrednost do 6,1 mmol/l) in glikiranega hemoglobina HbA1c 13% (normalno območje do 6%). Močno so bile zvišane serumske maščobe: celokupni holesterol 46 mmol/l (normalno območje do 5 mmol/l), trigliceridi 146 mmol/l (normalno območje do 1,7 mmol/l), vrednosti LDL holesterola so bile zaradi visokih trigliceridov nemerljive. Prisotni so bili mikroalbumini v urinu, 68 mg/d (normalno območje do 30 mg/d). Izvidi ostalih biokemijskih in hematoloških preiskav niso kazali nenormalnosti.

EKG in rentgensko slikanje pljuč in srca sta bila normalna. UZ trebuha je pokazal steatozo jeter.

Sladkorno bolezen tipa 2 smo pričeli zdraviti s splošnimi ukrepi za zdravljenje sladkorne bolezni in z insulinom. Odločili smo se za kombinacijo kratkodelujočega insulinskega analoga in dvofaznega insulina. Zvišane vrednosti serumskih maščob smo zdravili najprej s kombinacijo ezitimiba in atorvastatina, nato pa le to zamenjala za gemfibrozil v visokem odmerku. Zaradi arterijske hipertenzije in mikroalbuminurije smo uvedli zaviralec konvrtaze ter, glede na visoko tveganje za srčnožilne bolezni, acetilsalicilno kislino.

Ob omenjenem zdravljenju so se vrednosti krvnega sladkorja uredile in so bile ob odpustu v želenem območju. Vrednost celokupnega holesterola je bila ob odpustu 18 mmol/l, trigliceridov 15 mmol/l in HDL holesterola 1,4 mmol/l, LDL holesterol je bil zaradi visokih trigliceridov še zmeraj nemerljiv. Krvni tlak je bil v želenem območju pod 135/80 mmHg.

Na kontrolnem pregledu v diabetološki ambulanti mesec dni po odpustu je bolnik navajal boljše splošno počutje, pridobil je na telesni teži. Krvni sladkor je bil urejen, vrednost HbA1c je upadla na 9,2%. Prav tako so dodatno upadle vrednosti serumski maščob: celokupni holesterol 5,5 mmol/l, LDL holesterol 3,01 mmol/l, HDL holesterol 1,14 mmol/l, trigliceridi 3,10 mmol/l. Mikroalbuminurija se je zmanjšala. Ker so vrednosti trigliceridov upadle smo znižali odmerek fibrata ter mu dodali še atorvastatin. Na kontrolnem pregledu čez 3 mesece so bile vrednosti serumskih maščob še nižje, zato smo ukinili fibrat in bolnik prejema le statin.

Razprava

Opisan klinični primer prikazuje bolnika z novoodkrito neurejeno sladkorno boleznijo in značilnim izvidom lipidograma. V tem so izstopale izrazito visoke vrednosti trigliceridov, kar je skupaj z nizkimi vrednostmi HDL holesterola značilno za dislipidemijo ob sladkorni bolezni. Močno zvišane vrednosti celokupnega in LDL holesterola, ki jih je imel bolnik, običajno niso posledica neurejene sladkorne bolezni. V našem primeru bi lahko šlo za kombinacijo neurejene sladkorne bolezni in družinske hiperlipidemije. Po ureditvi sladkorne bolezni in ob kombiniranem hipolipemičnem zdravljenju so serumske maščobe dobro urejene.

Priporočila

Sladkorna bolezen predstavlja pomemben dejavnik tveganja za srčnožilna obolenja. Zdravljenje diabetične dislipidemije, kot dodatnega dejavnika tveganja, je tako pomembno pri zmanjševanju srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo (3). Priporočene vrednosti serumskih maščob pri teh bolnikih so po smernicah National Cholesterol Education Panel (NCEP) Adult treatment panel III (ATP III) in priporočilih Ameriške diabetološke zveze (ADA) navedene v tabeli 1. ADA priporoča vsaj enkrat na leto kontrolo lipidov, pod ciljnimi vrednostmi na dve leti. Ciljne vrednosti so vedno bolj ostre (HOL < 3,5 mmol/l, LDL-HOL < 2,6 mmol/l, HOL-HDL > 1,15 mmol/l, TG < 1,7 mmol/l). Primarni cilj pri zdravljenju diabetične dislipidemije je znižanje LDL holesterola, sekundarni cilj je znižanje non HDL holesterola (zaobsega vse aterogene lipoproteine), terciarni cilj pa zvišanje vrednosti HDL holesterola. V kolikor so vrednosti trigliceridov pred pričetkom zdravljenja višje od 5,5 mmol/l, zdravimo najprej trigliceride. Najprej poskusimo zdravljenje z nefarmakološkimi ukrepi, v kolikor so ti neuspešni, se odločimo za farmako-

loško zdravljenje. Uporabljamo statine, fibrate, ezetimib, v prihodnosti niacin in kombinacije. Resinov ni več na našem tržišču. Tabela 2 prikazuje izbor zdravil za zdravljenje dislipidemije (4-8), tabela 3 pa trenutno dostopne hipolipemike na našem tržišču.

Tabela 1: NCEP ATPIII priporočila za vrednosti serumskih maščob pri bolniki s sladkorno boleznijo

	Celokupni holesterol	LDL holesterol	HDL holesterol	Trigliceridi
Sladkorna bolezen + srčnožilni dogodek	<3,5 mmol/l	<2,6 mmol/l	>1,15 mmol/l M >1,25mmol/l Ž	<1,7 mmol/l
Sladkorna bolezen	<4,5 mmol/l	<3,37 mmol/l	>1,15 mmol/l M >1,25mmol/l Ž	<1,7 mmol/l

Tabela 2: Zdravila za zdravljenje dislipidemije in njihov učinek na maščobe (6).

	LDL holesterol	HDL holesterol	Trigliceridi (TG)
Prvi izbor			
↓LDL			
statini	↓↓	↑↔	↓↔
↓TG			
fibrat	↓↔↑	↑	↓↓
Drugi izbor			
↓LDL			
resini	↓	↔	↑
↓LDL+TG			
Nikotinska kislina	↓	↑↑	↓↓

Legenda: ↓ znižajo koncentracijo, ↑ zvišajo koncentracijo, ↔ ne vplivajo na koncentracijo

Tabela 3. Hipolipemiki na našem tržišču

statini	atorvastatin	(Sortis, Tulip, Atoris)	10 - 80 mg
	simvastatin	(Sinvacor, Vasilip)	10 - 80 mg
	lovastatin	(Artein, Holetar)	20 - 80 mg
	fluvastatin	(Lescol XL)	20 - 80 mg
	rosuvastatin	(Crestor)	10 - 40 mg
fibrati	gemfibrozil	(Elmogan)	450 - 1500 mg
	fenofibrat	(Katalip)	250 - 600 mg
inhibitor abs. hol	ezetimib	(Ezetrol)	10 mg

Zaključek

Dislipidemija pri sladkornih bolnikih zahteva odločno zdravljenje in s tem zmanjšanje tveganja za srčnožilne zaplete. Glede obravnave sladkornih bolnikov na ravni primarne preventive je danes prepoznavno stališče, da so sladkorni bolniki tipa 2 brez srčnožilnega dogodka kot skupina tako visoko ogroženi, da potrebujejo obravnavo po načelu sekundarne preventive, ki velja za bolnike z znano srčnožilno boleznijo in so kandidati za statin ne glede na raven holesterola, zaenkrat pa moramo upoštevati pravila in omejitve ZZZS. Sladkorni bolnik pa nikoli ne sme pozabiti, da je osnovni pogoj za zmanjševanje zapletov in uspešno zdravljenje dobro urejen krvni sladkor, zdrav način življenja in vedno bolj poudarjena skrb za lastno zdravje.

Literatura

1. Medvešček M. Dislipidemija in sladkorna bolezen tip 2. In: Medvešček M, Mrevlje F, Koselj M, eds. Sladkorna bolezen tip 2: priročnik za zdravnike. Ljubljana: samozal.; 2005. 157-62.
2. Krauss RM. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496-504.
3. Henry RR. Preventing Cardiovascular Complications of Type 2 Diabetes: Focus on Lipid Management. *Clinical Diabetes* 2001; 19: 113-9.
4. Dislipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: 68-71.
5. Solano MP, Goldberg RB. Lipid Management in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2006; 24: 27-32.
6. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl1: 83-7.
7. DeBacker G. and al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2003, 24: 1601-10.
8. Colhoun HM, and al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.

UVOD V BOLEZNI PLEVRE

INTRUCTION TO PLEURAL DISORDERS

Dušanka Vidovič

Izvleček

Plevra je membrana, ki ovija pljuča in pokriva prsno steno ter trebušno prepono. Deli se na visceralno in parietalno plevro, ki imata različno histološko zgradbo. Plevra je lahko prizadeta pri obolenjih, ki so specifična in omejena na plevro, ali kot posledica bolezni drugih organov. V prispevku je natančno opisana anatomija in histologija plevre ter etiologija in epidemiologija plevralnih bolezni. Omenjene so najpogostejše patomorfološke spremembe na plevri in pojasnjena fiziologija in patofiziologija plevralnega izliva.

Ključne besede: *plevra, bolezni plevre, plevralni izliv*

Abstract

The pleura is the membrane enveloping the lung and covering the inner surface of the chest wall and diaphragm. The visceral and parietal pleura have a different histology. Disorders of the pleura can be caused by pleura-specific diseases or by diseases of thoracic or abdominal organs. This paper includes a precise description of pleural anatomy and histology as well as of the etiology and epidemiology of pleural diseases. The most common pathology of pleural disorders is mentioned. The physiology and pathophysiology of pleural effusion is elucidated.

Key words: *Pleura, pleural diseases, pleural effusion*

Uvod

Plevra je neprekinjena tanka serozna membrana, ki ovija pljuča in pokriva prsno steno in trebušno prepono. V plevralni prostor vstopajo tekočina in proteini iz sistemske cirkulacije, iz plevralnega prostora pa se odstranjujejo v glavnem skozi limfne žile na parietalni plevri. V plevralnem prostoru se kljub negativnemu pritisku ne nabira zrak, saj je seštevek parcialnih tlakov plinov subatmosferski in se lahko zrak, ki pride v plevralni prostor, resorbira (1). Plevralni izliv nastane, ko odvečna tekočina prestopi v ta nizkotlačni prostor z veliko kapaciteto skozi polprepustne mezotelne vezi. Plevralni izliv je zelo pogost, vendar se je treba zavedati, da je etiologija te bolezni zelo raznolika (2).

Anatomija, histologija in patologija plevre

V embrionalnem razvoju se plevra razvije iz mezenhima, da bi ovila prostor in ločila pljuča od medistinuma, diafragme in prsne stene. Zdrava plevra je gladka, lesketajoča, polprepustna membrana, ki blaži gibanje pljuč v prsnem košu. Čeprav je v svojem poteku neprekinjena membrana, jo delimo v visceralno in parietalno plevro. Visceralna plevra se širi v interlobarne fisure in tesno ovija pljuča, v hilusu se obrne in neprekinjeno nadaljuje v parietalno plevro, ki pokriva notranjo površino prsne stene, mediastinum in diafragmo (1). Na prehodih iz enega predela parietalne plevre v drugega tvori štiri kote ali receseuse (recessus costodiaphragmaticus, recessus costomediastinalis anterior in posterior, recessus phrenicocostalis). Podvojena guba, ki se širi izpod hilusa pljuč, predstavlja pljučni ligament.

Obe plevri prekriva sloj sploščenih mezotelnih celic, ki so mezodermalnega izvora, imajo pa epitelni fenotip. Mezotelne celice so sposobne fagocitoze in izločajo fibrinolitične in prokoagulacijske faktorje, kemotaktične faktorje za neutrofile in monocite, različne citokine in rastne faktorje, kar ima odločilno vlogo pri vnetju plevre in fibrozi (1,2).

Mezotelne celice omogočajo gibanje pljuč brez prevelikega trenja s pomočjo mikrovilov, glikokaliksa in izločanjem glikozaminov, predvsem hialuronske kisline. Mikrovili služijo kot lubrikant, obenem pa tudi povečajo plevralno površino, preko katere poteka transport tekočine. Normalno plevro prekriva do 10 ml tekočine bogate s hialuronsko kislino.

Čeprav sta si visceralna in parietalna plevra na zunaj zelo podobni, imata različno histološko zgradbo. Mezotel parietalne plevre leži na vlaknih kolagenskega veziva, pod njim pa je bogat pletež limfatičnega tkiva in žilni pletež brez elastike. Submezotel visceralne plevre pa je sestavljen iz elastike in rahlega veziva z žiljem in mezigovnicami, kar predstavlja interlobularni površinski pletež pljuč. Takšna zgradba omogoča dobro izmenjavo plinov in daje oporo pljučnemu parenhimu. Bolečinska živčna vlakna se nahajajo v vezivnem tkivu parietalne plevre, ne pa tudi v ve-

zivu visceralne plevre. Živčna vlakna, ki oživčujejo porebrno plevro in periferijo diafragmalne plevre izhajajo iz interkostalnih živcev. Bolečinski dražljaj iz tega dela plevre se prenese v ustrezno področje na prsni steni. Centralni del diafragmalne plevre pa oživčujejo vlakna freničnega živca, ki izzovejo bolečino v ramenu na isti strani.

Tudi oskrba s krvjo doteka v visceralno in parietalno plevro iz različnih virov. Parietalno oskrbujejo veje arterij iz sistemskega krvnega obtoka, visceralno pa iz bronhialnih vej ali pljučne cirkulacije. Limfa se v glavnem drenira na parietalni ple-vri preko por, ki se nahajajo v mezotelu in so v direktnem stiku z limfatičnim ple-težem.

Patomorfološke spremembe na plevri se kažejo kot lokalizirane ali difuzne zadebelitve na plevri. Najpogostejše opazovane spremembe lahko razvrstimo v tri sku-pine. V prvo skupino štejemo reaktivne, nespecifične vnetne spremembe, ki so večinoma nediagnostične in so posledica infekcijskega plevritisa, pljučnih embo-lizmov, bolezní veziva in fibroproduktivnega vnetja. Drugo skupino predstavljajo specifične granulomske spremembe, ki nastanejo pri tuberkulozi ali sarkoidozi. V tretjo skupino sodijo neoplastične spremembe, ki so posledica zasevkov in pri-marnih tumorjev (3).

Etiologija in epidemiologija plevralnih bolezni

Bolezni plevre so posledica sprememb na plevri (npr. zadebelitve plevre) in/ali sprememb v plevralnem prostoru (npr. tekočina ali zrak v plevralnem prostoru). Omenjene spremembe ponavadi nastanejo zaradi bolezni drugih organov, le red-ko je izvor bolezni plevra sama. Več kot 70 bolezni in bolezenskih stanj lahko pov-zroči spremembe na plevri, ki pa se najpogostejše manifestirajo s plevralnim izli-vom (4). Glede na vsebnost proteinov in laktatne dehidrogenaze (LDH) jih deli-mo na transudate in eksudate.

Najpogostejše bolezni, ki povzročajo transudat, so :

- bolezni srca in ožilja: odpovedovanje srca, konstriktivni perikarditis in sindrom zgornje vene kave;
- bolezni ledvic: akutni glomerulonefritis, nefrotski sindrom, zapora urotrakta, pe-ritonealna dializa;
- bolezni jeter: ciroza;
- ostale bolezni: hipoalbuminemija, miksedem, atelektaza pljuč, pljučni emboliz-mi, sarkoidoza, Meigsov sindrom, blokada limfnih žil (4).

V veliki večini primerov je transudat posledica odpovedovanja srca in ciroze jeter.

Najpogostejše bolezni, ki povzročajo eksudat, so:

- vnetna obolenja pljuč: bakterijska pljučnica - parapnevmonični izliv, empiem, tu-berkuloza, virusi, glivice, aktinomikoza, nokardioza, paraziti;

- rakasta obolenja: zasevki na plevro, primarni rak plevre - mezoteliom;
- sistemske vnetne bolezni: revmatoidni artritis, lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom, Wegenerjeva granulomatoza, sindrom po poškodbi srca, sarkoidoza, imunoblastna limfadenopatija, preobčutljivost za zdravila, sindrom rumenih nohtov;
- bolezni prebavil: akutni in kronični pankreatitis, absces jeter, vranice in subfrenija, perforacija požiralnika, diafragmalna kila in operacije v trebuhu.

V večini primerov je eksudat posledica pljučnic, rakavih obolenj in bolezni prebavil. Med lokalizirane zadebelitve plevre in prsne stene štejemo benigne tumorje (lipomi, fibromi, neurofibrom, benigni lokalizirani mezoteliom), maligne tumorje (fibrosarkom, limfom, liposarkom), hialinoze plevre, plevralne ciste, eksostoze reber in hladni absces (4).

Bolezni plevre so sorazmerno redke bolezni dihal. Bolniki z boleznijo plevre, ki so obravnavani na pljučnih oddelkih (ambulantno in hospitalno), predstavljajo povprečno manj kot 1% vseh bolnikov z boleznijo dihal (1,4). Zelo pogosto pa je plevra prizadeta pri različnih boleznih drugih organov ali pri sistemskih boleznih. Nedvomno je najbolj pogosto prizadeta pri odpovedovanju srca, pri pljučnih embolizmi in boleznih trebušnih organov. Kadar gre za prizadetost same plevre, so najpogostejši vzroki okužbe, izpostavljenost poklicnim dejavnikom iz okolja, poškodbe, pnevmotoraks ter na koncu primarni tumorji plevre in zasevki.

Tabela 1: Ocenjena letna incidenca posameznih obolenj plevre

ETIOLOGIJA	INCIDENCA (/ 100.000)
Kongestivno odpovedovanje srca	1800
Bakterijska pljučnica	1100
Rakava obolenja	700
Rak pljuč	200
Rak dojke	180
Limfom	140
Drugi raki	180
Pljučna embolija	540

V celoti se delež plevralnih bolezni v zadnjih 20-ih letih ni bistveno spreminjal, kar pa ne velja za pogostnost posameznih bolezni. Značilen je upad tuberkuloznih plevritisov, še posebej po letu 1991, upadajo tudi bakterijski plevritisi in empiem, vendar ne v tolikšni meri (4). Narašča prizadetost plevre v sklopu rakavih obolenj, predvsem na račun zasevkov iz tumorjev pljuč in dojke. Več je tudi bolnikov s

pnevmotorakso zaradi poškodb in jatrogenih pnevmotoraksov ob diagnostičnih in terapevtskih postopkih. Med spoloma obstaja nekaj razlik glede etiologije pleuralnih bolezni. Moški pogosteje zbolevajo za tuberkuloznim plevritisom, empiemom in pnevmotorakso. Pri ženskah so pogosti zasevki v plevro, predvsem karcinoma dojke in ovarija, ostali malignomi pa so pri obeh spolih enako zastopani.

Fiziologija plevre

Plevralna tekočina se tvori na parietalni in visceralni plevri, kar omogoča nižji tlak v plevralnem prostoru napram tlaku v intersticiju plevre. Obe plevri sta prepustni za tekočino in proteine. Plevralna tekočina vstopa v plevralni prostor počasi - 0,5 ml/h (1). Večina plevralne tekočine se odstranjuje preko por oz. kanalčkov na parietalni plevri. Ti kanali so dovolj veliki, da prepuščajo tudi proteine in eritrocite, zmogljivost resorpcije pa se lahko poveča tudi za 30-krat (1,2). Tlak v plevralnem prostoru je negativen in znaša na sredini prsnega koša -5 cm vode. V plevralnem prostoru se kljub negativnemu tlaku ne nabira zrak, saj je seštevek parcialnih tlakov plinov v kapilarah subatmosferski in se lahko zrak, ki pride v plevralni prostor, tudi resorbira.

Tabela 2: Normalna sestava plevralne tekočine.

Volumen	1 - 0,2 ml/kg
Celice/mm ³	1000 – 5000
- mezotelne	3 - 70 %
- monociti	30 - 75 %
- limfociti	2 - 30 %
- granulociti	10 %
Proteini	1 - 2 g/l
- albumini	50 - 70 %
Glukoza	enako kot v plazmi
LDH (laktatna dehidrogenaza)	< 50 % plazemske

Patofiziologija plevralnega izliva

Plevralni izliv nastane, ko je porušeno razmerje tvorbe in odstranjevanja plevralne tekočine. Glede na razmerje plazemskih in plevralnih proteinov ter LDH jih delimo v transudate in eksudate.

Transudati nastanejo ob nespremenjeni mikrocirkulaciji. Pri srčnem odpovedovanju tekočina vstopa v plevralni prostor iz edematoznega pljučnega intersticija, pri cirozi jeter in peritonealni dializi prestopa tekočina skozi odprtine v diafragmi, pri nefrotskem sindromu nastane zaradi manjšega onkotskega tlaka, pri atelektazi zaradi večjega negativnega interplevralnega tlaka in pri karcinozi plevre in obstrukciji zgornje vene kave zaradi zmanjšane odstranjevanja tekočine na parietalni plevri (1,2). Moteno odtekanje plevralne tekočine na prietalni plevri je posledica obstrukcije limfne drenaže, povečanega sistemskega venskega tlaka, kamor se limfa drenira, in zmanjšane kontraktilnosti limfnih žil (2).

Eksudati nastanejo zaradi spremenjene mikrocirkulacije ob nespremenjenih hidrostatskih in onkotskih tlakih zaradi vnetja plevre ter obsežne maligne prizadetosti plevre ali mediastinalnih organov, retroperitoneja in peritoneja.

Pri nabiranju tekočine v plevralnem prostoru se volumen pljuč zmanjšuje, volumen prsnega koša pa se povečuje. Pri zdravih pljučih plevralni izliv ne povzroča motenj v izmenjavi plinov, ker sta ventilacija in perfuzija prizadeti v enaki meri. Simptomi, ki jih povzroča plevralni izliv, so plevritična bolečina, kašelj in dispnea. Plevritična bolečina nastane zaradi draženja parietalne plevre (1). Kašelj je posledica draženja visceralne plevre in spremenjene lege pljuč. Pri plevralnem izlivu so dihalne mišice preraztegnjene, zato delajo na večji začetni dolžini, kar povzroča dispneo, ki pa jo lahko odpravi že majhna količina odstranjene tekočine s plevralno punkcijo (1).

Zaključek

Plevra je serozna membrana, ki blaži gibanje pljuč v prsnem košu. Tvori plevralni prostor z veliko kapaciteto. Ko je porušeno ravnovesje med tvorbo in odstranjevanjem plevralne tekočine, nastane plevralni izliv kot najpogostejša manifestacija plevralnih bolezni. Plevralne bolezni so odsev številnih bolezni, predvsem drugih organov (srca, jeter, pljuč) in ne samo plevre. Zaradi pestre etiologije je treba pristopiti k obravnavi bolnika s plevralno boleznijo široko medicinsko. Potrebna je predvsem internistična obdelava, včasih tudi kirurška, vsekakor pa ni dovolj le usmerjen pregled plevralnega izliva in tkiva plevre.

Literatura

1. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition. Volume Two. Elsevier Saunders, USA. 2005,1913-18.
2. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. Third Edition. Volume two. McGraw-Hill, USA. 1998,1388-94.
3. Cotran RS. Robbins Pathologic Basis of Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 804-8
4. Debeljak A. Bolezni plevre. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1991;1-71.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI BOLEZNIH PLEVRE

DIAGNOSTIC PROCEDURES FOR PLEURAL DISEASES

Željko Perdija, Jurij Regvat

Izvleček

Ob kliničnem sumu na bolezen plevre je zaradi pravilnega zdravljenja treba z različnimi diagnostičnimi postopki ugotoviti njeno etiologijo. Prizadetost plevre se izrazi kot njena zadebelitev, kot nabiranje tekočine (plevralni izliv), izliv krvi (hemotoraks) ali nabiranje zraka (pnevmotoraks) v plevralnem prostoru. Pri različnih boleznih, kot so srčno popuščanje ali ciroza jeter, je plevralni prostor kot "zrvalo", plevra pa ob tem ni prizadeta.

Najpogostejša in večinoma prva preiskava je pregledna rentgenska slika pljuč. Pnevmtoraks, hematotoraks ali obsežen plevralni izliv zahtevajo takojšnje zdravljenje. V praksi najpogosteje obravnavamo bolnike s plevralnim izlivom. V prispevku so prikazani diagnostični postopki, ki se izvajajo za ugotavljanje etiologije plevralnih bolezni.

V ambulantah družinske medicine je ob sumljivi anamnezi potreben natančen pregled in napotitev bolnika za nadaljnjo obravnavo v specialistično ustanovo. V specialističnih ambulantah je možna rentgenska ali ultrazvočna potrditev plevralnega izliva ali pnevmotoraksa. Nadaljnja diagnostika in zdravljenje se izvaja v bolnišnicah in klinikah.

Ključne besede: *plevra, diagnostični postopki, plevralni izliv, pnevmotoraks, hematotoraks*

Abstract

If after careful clinical history and examination a pleural disease is suspected, the etiology needs to be established to enable correct treatment of the patient. An affected pleura presents as pleural thickening, pleural effusion, hemothorax or pneumothorax. The first examination is usually chest radiography. Pneumothorax, hemothorax and massive pleural effusion necessitate immediate treatment. Most common are patients with pleural effusion. The diagnostic procedures to identify their etiology are presented.

In primary care a suspect clinical history requires a thorough medical examination and referral to a specialist institution where chest radiography or ultrasound examination is used to identify a pneumothorax or pleural effusion. Further diagnostic procedures and treatment should be carried out in a hospital setting.

Key words: *Pleura, diagnostic procedures, pleural effusion, pneumothorax, hemothorax*

Uvod

Glavne značilnosti plevralnih bolezni so bolečina, zmanjšana gibljivost prsnega koša, vročina in patološke spremembe na pregledni rentgenski sliki pljuč. Vsekakor je ostra bolečina v predelu prsnega koša, ki je odvisna od dihanja, najpogostejši razlog, da se bolniki obnejo na zdravnika. To obliko bolečine imenujemo tudi plevralna bolečina, ni pa nujno, da je vedno vzrok bolezen plevre. V kliničnem pregledu pogosto ugotovimo zmanjšano gibljivost boleče strani prsnega koša, bolniki hitro in plitvo dihaajo ter imajo često vročino. Takšno klinično sliko vidimo najpogosteje pri akutnih boleznih plevre. Simptomi so lahko blagi in nespecifični, lahko trajajo tudi dlje časa. To je značilnost različnih kroničnih bolezenskih procesov na plevri, plevralnih tumorjev ali prizadetosti plevre v sklopu drugih bolezni.

Obravnava bolnika na primarnem nivoju

Na primarnem nivoju je treba prepoznati in iskati simptome in znake, ki nakazujejo na bolezen plevre.

Anamneza

Najbolj pogost simptom je že omenjena tipična, ostra bolečina, ki je povezana z vdihom, vendar je bolečina lahko tudi drugačnega značaja in jakosti. Bolečina je predvsem prisotna pri vnetnih procesih na plevri in izhaja predvsem iz parietalne plevre. Jakost bolečine se pogosto zmanjšuje zaradi nabiranja plevralnega izliva in razmikanja parietalne od visceralne plevre. Razen bolečine sta pogosta simptoma suh, dražeč kašelj in dispneja ob naporu. Ta simptoma večinoma nastaneta zaradi draženja receptorjev v steni prsnega koša. Pri sumu na bolezen plevre moramo vedeti za prejšnje bolezni pljuč, npr. prebolele pljučnice, tuberkulozo... ter druge bolezni, pri katerih pričakujemo, da je možna prizadetost plevre, kot so srčno popuščanje, avtoimune bolezni ali maligne bolezni.

Klinični pregled

Pri kliničnem pregledu celovito ocenjujemo bolnikovo stanje. Pri akutnih bolnikih ocenimo stopnjo prizadetosti, prisotnost cianoze, način in frekvenco dihanja, izmerimo krvni tlak in pulz ter, če je možno, opravimo pulzno oksimetrijo. Pri pregledu prsnega koša iščemo z inspekcijo nepravilnosti, opazujemo njegovo gibljivost in simetrijo. Opravimo perkusijo in palpacijo prsnega koša. Iščemo mesta s povečano občutljivostjo ter področja, kjer je poklep skrajšan. Avskultatorno iščemo mesta, kjer je dihanje oslabiljeno ali popolnoma neslišno - zamolkline. V prvih fazah vnetja, ki prizadene plevro, pogosto slišimo t. i. "plevralno trenje". Zvok plevralnega trenja je škripajoč in glasnejši pri vdihu. Kasneje z nabiranjem plevralnega izliva izgine. Majhne plevralne izlive, manj kot 300 ml, s palpacijo in perkusijo težko dokažemo. Z nabiranjem večje količine izliva prizadeta stran zaostaja pri

dihanju (Hooverjev znak), poklep nad izlivom je zveneč. Na prizadeti strani se pojavlja egofonija ("e" se pri avskultaciji sliši kot "a" pri govorjenju ali šepetanju), govorna resonanca (ojačani zvoki pri govoru) in pektorilokvija pri šepetu (kadar se razločno sliši tudi šepet) (1 - 4).

Zelo pomembno je prepoznati akutno stanje, saj je treba takšnega bolnika nujno napatiti v bolnišnico ali kliniko in ne v specialistično ambulantno, kjer je dokončna oskrba bolnika neizvedljiva in se ob tem izgublja čas. Prevoz bolnikov naj bo z reševalnim vozilom, v polležečem položaju. Pred prevozom naj bolnik prejme močnejši analgetik parenteralno (npr. tramadol 100-200 mg i.v.). V času prevoza se po potrebi dodaja kisik.

Obravnava bolnika na sekundarnem nivoju - v specialistični ambulanti, bolnišnici in kliniki

Preiskave lahko razdelimo na neinvazivne in invazivne. Najprej bomo našteali neinvazivne preiskave, ki jih uporabljamo v diagnostiki plevralnih bolezni.

Rentgensko slikanje pljuč

Pri sumu na bolezen plevre je rentgenska slika pljuč prva preiskava v algoritmu diagnostičnih preiskav. Večina specialističnih ambulant v Sloveniji je opremljena z rentgenskimi instrumenti, tako da je ta preiskava dostopna in hitra. Rentgensko slikanje pljuč pri sumu na prizadetost plevre se opravlja v stoječem položaju v dveh projekcijah. S to preiskavo potrdimo plevralni izliv ali pnevmotoraks. Na rentgenskih slikah se vidi že manjša količina izliva (do 200 ml), še manjši izlivi pa se lahko dokažejo s slikanjem pljuč na boku. Klinična slika pri plevralnem izlivu in atelektazi je podobna. Rentgenska slika pogosto lahko loči obsežni plevralni izliv in atelektazo, saj pri plevralnem izlivu pride do premika mediastinuma na nasprotno stran, pri atelektazi pa ne.

Od ostalih neinvazivnih preiskav, ki jih uporabljamo pri diagnostiki plevralnih bolezni, sta pomembni še ultrazvočna preiskava plevre in računalniška tomografija prsnega koša.

Ultrazvočni pregled prsnega koša (UZ) se uporablja predvsem za ugotavljanje prisotnosti in lokalizacije plevralnega izliva. Za preiskavo se uporablja visokofrekvenčna ultrazvočna sonda, lahko pa tudi konveksna sonda, ki jo uporabljamo pri UZ pregledu trebuha. Metoda nam pomaga natančno določiti mesto punkcije, kar je zlasti pomembno pri lobuliranih izlivih. UZ je zelo koristen pri spremljanju dolgotrajnih izlivov, kjer so potrebne ponovne punkcije, saj se bolnik na ta način izogne večkratnemu izpostavljanju rentgenskim žarkom. Prednost preiskave je tudi v tem, da gre za preiskavo v "realnem času", ocenjujemo lahko gibljivost in debelino plevre, kar je pomembno pri ugotavljanju možnih zarastlin, adhezij ali fibrotoraksa.

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša je zelo občutljiva preiskava, ki nam natančno prikaže plevralni prostor in omogoča razlikovati bolezenske spremembe v pljučnem tkivu od sprememb na plevri. S CT dobro ločimo pljučne ognojke od empiema z zračno tekočinskim nivojem. Metoda nam lahko pokaže spremembe na plevri, kot so kalcinacije ali zadebelitve in plevralne vozličke, ki so značilni za primarni karcinom plevre oz. mezoteliom, tuberkulozo ali zasevke drugih rakov. Ob tem se lahko oceni prizadetost mediastinuma in bezgavk (limfadenopatija), kar je pomembno za oceno razširjenosti malignih bolezni.

Magnetna resonanca je manj občutljiva metoda od CT in UZ preiskave in se v diagnostiki plevralnih bolezni redko uporablja.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je metoda, ki nam omogoča prikazati tkiva s povečano presnovo, ki kopičijo radioizotop ^{18}F -fluorodeoksiglukozo. Rakaste celice imajo hitrejšo presnovo v primerjavi z normalnimi celicami, tako da s PET lahko ločimo med malignimi in benignimi spremembami.

Invazivni diagnostični postopki - običajno v bolnišnicah in klinikah

Med invazivne postopke štejemo plevralno punkcijo, torakocentezo, slepo igelno biopsijo, torakoskopijo, bronhoskopijo in odprto pljučno biopsijo.

Plevralna punkcija

Glede na to, da od plevralnih bolezni v praksi najpogosteje srečujemo plevralni izliv, je plevralna punkcija pogost postopek. Plevralno punkcijo izvajamo zaradi diagnostike plevralnega izliva in zaradi olajšanja dispneje. Postopek punkcije je relativno enostaven, relativnih kontraindikacij je malo. Mednje sodijo motnje hemostaze in bolniki, ki jih umetno predihavamo. Za diagnostiko plevralnega izliva zadošča že 50-100 ml plevralnega izliva. Mesto plevralne punkcije se določa s poklepom prsnega koša (področje absolutne zamolkline), v pomoč nam je tudi rentgenska slika pljuč. Za punkcijo majhnih plevralnih izlivov mesto punkcije določimo s pomočjo UZ ali diaskopijo. Načelno velja, da se punktira na zadnji, hrbtni strani prsnega koša, v področju srednje lopatične linije, nad zgornjim robom spodnjega rebra. Proti bolečinam ob punkciji uporabljamo lokalni anestetik, običajno 5-10 ml 2% xylocaina. Nujno je skrbeti za sterilnost postopka, da se izognemo vnosu mikroorganizmov v plevralni prostor, s čimer bi naredili sekundarno okužbo plevralnega prostora in posledični empiem. Drugi zapleti pri plevralni punkciji so krvavitve in pnevmotoraks, vendar so pri izkušenih izvajalcih redke. Plevralno punkcijo večinoma izvajamo v specialističnih ustanovah, sicer pa je to edini postopek pri boleznih plevre, ki ga lahko izvajamo tudi na terenu. To je potrebno le redko, v primerih obsežnih izlivov, ki povzročijo hude motnje pri dihanju s posledično dispnejo in hipoksijo. Za punkcijo lahko uporabimo igle za peri-

ferne venske dostope in sisteme za infuzije. Iz izkustev vemo, da že po izpraznitvi okoli 500 ml izliva pride do bistvenega izboljšanja, zmanjšanja dispneje, takrat bolnika premestimo v specialistično ustanovo.

Pregled plevralnega izliva

Ko dobimo plevralni punktats najprej ocenimo njegov videz, nato ga pošljemo na biokemijske, citološke, bakteriološke in ostale usmerjene preiskave (5-7).

Osnovna delitev plevralnih izlivov je na transudat in eksudat. V razpredelnici 1 so prikazane značilnosti transudata in eksudata.

Razpredelnica 1. Značilnosti transudata in eksudata

Znak	Transudat	Eksudat
Videz izliva	bister, redek, rumenkast	moten, gostejši, rumen, zelen
Specifična teža	pod 1016	nad 1016
Beljakovine	pod 30 g/l	nad 30 g/l
Laktat dehidrogenaza (LDH)	pod 200 i.e. (3,33 µkat/l)	nad 200 i.e., (3,33 µkat/l)
Razmerje beljakovin punktats/serum	pod 0,5	nad 0,5
Razmerje laktat dehidrogenaza punktats/serum	pod 0,6	nad 0,6
Celic z jedrom	pod 1000/mm ³	nad 1000/mm ³
Glukoza	kot v krvi	kot v krvi
pH izliva	kot v krvi	redko znižana

Transudat je posledica različnih bolezenskih procesov, ki povečujejo sistemski in pljučni kapilarni tlak, znižujejo koloido-osmotski tlak plazme in izrazito znižajo intraplevralni tlak. Pri transudatih je plevralni prostor kot "zrcalo" obolenja, sama plevra ob tem ni prizadeta. Najpogostejše je transudat posledica srčnega popuščanja, nefrotičnega sindroma, jetrne ciroze in pljučnih tromboembolizmov. Drugi vzroki, kot so perikarditis, zapora v sečilih, peritonealna dializa, miksedem, Meigsov sindrom, sarkoidoza ali slabo vstavljen centralni venski kateter, so redkejši.

Vzroki za eksudat so številnejši in pri teh procesih je večinoma prizadeta tudi plevra. Najpogostejša bolezenska stanja, ki povzročajo nabiranje eksudata so vnetja, malignomi, sistemske oz. vezivno-tkivne bolezni in bolezni prebavil. Zdravljenje transudata je usmerjeno v zdravljenje osnovne bolezni, ki ga je provzročila. Pri eksudatih je diferencialna diagnoza zelo široka. Zdravljenje je pogosto zelo kompleksno. Zato se pri eksudatih izvajajo številne dodatne preiskave, s katerimi želimo čim bolj natanč-

no opredeliti etiologijo bolezni. Moramo pa vedeti, da pri okoli 20% vseh eksudatov ne razjasnimo etiologije, kljub vsem preiskavam, ki jih opravimo. Večina od teh eksudatov se spontano posrka in ne pustijo nobenih posledic.

Če z opravljenimi preiskavami plevralnega izliva in drugimi neinvazivnimi metodami še vedno ne uspemo ugotoviti etiologije eksudata, je treba pridobiti tkivo plevre zaradi histološkega pregleda. V ta namen uporabljamo dve metodi: slepo igelno biopsijo in torakoskopijo.

Slepa igelna biopsija je metoda, ki se uporablja predvsem pri hemoragičnih izlivih, običajno ob sumu na maligni ali tuberkulozni eksudat (8). Za biopsijo uporabljamo Cope-ovo ali Abramsovo iglo. Mesto biopsije pogosto prej določimo s pomočjo UZ ali CT. Poseg opravljamo v lokalni anesteziji, podobno kot pri plevralni punkciji, s 10-20 ml 2% xylocaina. Uspešnost slepe igelne biopsije pri malignih plevralnih izlivih je med 40-60%, pri tuberkuloznih izlivih pa nekoliko večja, po podatkih iz literature med 50-80% (1-3). Kontraindikacije za poseg so kot pri plevralni punkciji. Zapleti so nekoliko pogostejši, a še vedno redki. Pri iatrogenem pnevmotoraksu po biopsiji je potreba po drenaži le pri 1% plevralnih biopsij.

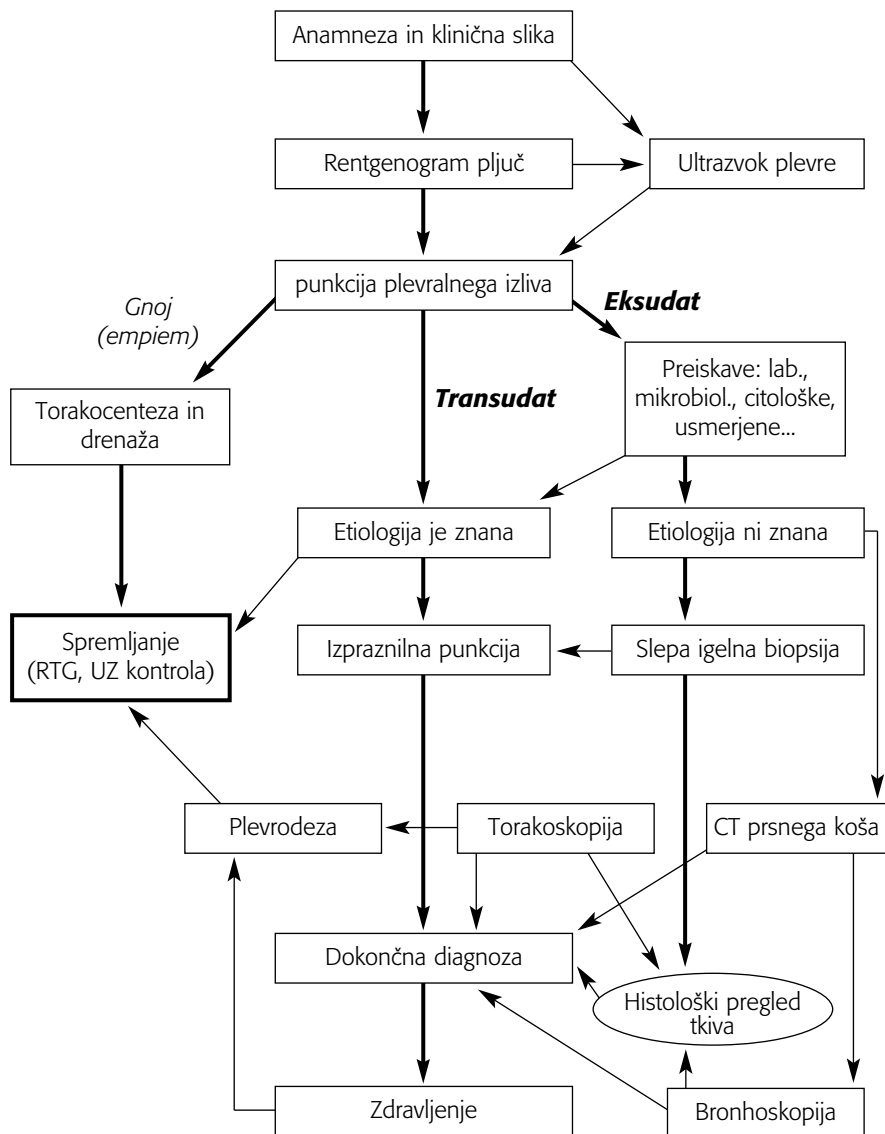
Torakoskopija se opravi pri bolnikih, pri katerih po plevralni punkciji in slepi igelni biopsiji še vedno nismo etiološko opredelili bolezenskega procesa na plevri. Opravimo jo pri sumu na maligni izliv in v primerih, ko je pomembno potrditi diagnozo. Torakoskopijo izvajajo pulmologi in torakalni kirurgi. Razlike med "internistično" in "kirurško" torakoskopijo so vrsta anestezije in vstopno mesto. Pri internistični torakoskopiji se poseg opravi v lokalni anesteziji in se uporablja le eno vstopno mesto na prsnem košu za instrument. Kirurška torakoskopija (video-assisted thoracoscopic surgery - VATS) se izvaja v splošni anesteziji ob predihavanju le enega pljučnega krila. Prednosti kirurške torakoskopije so boljša preglednost plevre in pljuč, kar omogoča tudi endoskopske kirurške posege. Uspešnost torakoskopije pri potrditvi diagnoze je okoli 95 % (5). Torakoskopija je tudi terapevtska metoda, saj omogoča plevrodezo, poseg s katerim preprečujemo nadaljnje nabiranje plevralnega izliva.

Torakotomija ali odprta pljučna biopsija se izvaja pri zelo majhnem številu bolnikov, pri katerih torakoskopija ni izvedljiva, npr. zaradi zarastlin, ali kjer potrebujemo večji vzorec plevre ali pljučnega tkiva.

Bronhoskopija se naredi pri bolnikih z etiološko neopredeljenim plevralnim izlivom. Če ima bolnik z izlivom bolezenske spremembe v pljučnem parenhimu ter ob tem hemoptize, je bronhoskopija metoda, ki nam potrdi diagnozo v 75 % primerov. Če ni sprememb v pljučnem parenhimu in ni hemoptiz, je pričakovati potrditev diagnoze le v 10 % primerov, zato se načeloma bronhoskopija naredi pri bolnikih z neopredeljenim plevralnim izlivom po CT preiskavi, ki nam natančno prikaže še bolezenske spremembe v pljučnem tkivu, bezgavkah in mediastinumu (9).

Obravnava bolnika s plevralnim izlivom je prikazana v **algoritmu**.

Algoritem obravnave bolnika s plevralnim izlivom



Zaključek

V prispevku so prikazani diagnostični postopki, ki se izvajajo za ugotavljanje etiologije in opredelitev plevralnih bolezni. Na primarnem nivoju, v ambulantah družinske medicine, je ob sumljivi anamnezi potreben natančen klinični pregled in napotitev bolnika na nadaljnjo obravnavo v specialistično ustanovo. V specialističnih ambulantah je možna rentgenska ali ultrazvočna potrditev plevralnega izliva ali pnevmotoraksa. Nadaljnja diagnostika in zdravljenje poteka v bolnišnicah ali klinikah.

Literatura

1. Fishman AP. Disorders of the pleural space: overview. In: Fishman AP et al (eds). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed, Vol 1, USA, McGraw-Hill, 1998: 1385-1465.
2. Mason RJ. Disorders of the pleura: overview In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Vol. 2., USA, Elsevier Inc, 2005:1912-2009.
3. Šorli J. Plevralne bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F. (eds.). Interna medicina. Ljubljana: DZS, 1998:323-9.
4. Kocijančič A. Klinična preiskava. Ljubljana: Littera Picta, 2000: 69-94.
5. Swierenga J. Thoracoscopy. Boehringer Ingelheim International GmbH, 1984.
6. Good JT, Taryle DA, Maulitz RM et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. Chest, 1980: 78: 55-9.
7. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracocentesis in patients with large pleural effusions. Am J Med 1983; 74: 813-9.
8. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. Chest, 1975: 67: 536-9.
9. Chang SC, Perng RP. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. Arch Intern Med 1989; 149: 855-7.

ZDRAVLJENJE BOLEZNI PLEVRE

TREATMENT OF PLEURAL DISEASES

Ilonka Osrajnik, Tomaž Varga

Izveček

Plevralni izliv je lahko posledica obolenja plevre ali odraz obolenja drugih organov. Z diagnostičnimi postopki ločimo med transudatom in eksudatom in ugotovimo vzrok za nastajanje plevralnega izliva. Med invazivnimi diagnostičnimi postopki je na prvem mestu plevralna punkcija, ki jo lahko uporabimo tudi v terapevtske namene. Je varen način zdravljenja plevralnega izliva, ki ga lahko po potrebi večkrat ponavljamo. Najpogostejši zaplet je pnevmotoraks. Vedno zdravimo tudi osnovno bolezen, ki je izliv povzročila.

Druga metoda zdravljenja plevralnih bolezni je torakalna drenaža, kjer pod kontrolo rentgena ali ultrazvoka perkutano vstavimo torakalni dren v plevralno votlino. Indikacije zanj so hemotoraks, veliki pnevmotoraks in empiem.

Bolnike z malignim plevralnim izlivom zdravimo s ponavljajočimi se plevralnimi punkcijami. Pri bolnikih v dobri kondiciji se odločimo za plevrodezo, s katero povzročimo vnetje in zlepljenje obeh listov plevre.

Ključne besede: plevralni izliv, pnevmotoraks, plevralna punkcija, torakalna drenaža, plevrodeza

Abstract

Pleural effusion occurs either as a result of pleural disease or due to disorders of other organs. With diagnostic procedures the classification of pleural effusion into a transudate or an exudate should be made and the underlying disorder should be identified. The first-line invasive diagnostic procedure is thoracentesis, which can also be used as a therapeutic modality. It is a safe procedure and can be repeated if necessary. Pneumothorax is the most common complication. The underlying disorder causing pleural effusion should always be treated. The next therapeutic procedure is tube thoracostomy. A chest tube is inserted percutaneously into the pleural space, either under ultrasound or X-ray guidance. Indications include hemothorax, large pneumothorax and empyema. Patients with malignant pleural effusion can be treated with repeated thoracentesis. For patients who are in a good general condition, the best treatment is pleurodesis, which is used to produce serositis and subsequent fibrosis.

Key words: Pleural effusion, pneumothorax, thoracentesis, tube thoracostomy, pleurodesis

Plevralna punkcija

Normalno vsebuje plevralna votlina majhno količino tekočine - približno 10 ml na vsaki strani. Volumen tekočine se vzdržuje z ravnotežjem med nastajanjem in odstranjevanjem. Če je porušen katerikoli od teh dveh procesov, se volumen plevralne tekočine poveča - nastane plevralni izliv (1).

Najpogostejši vzroki za plevralni izliv so srčno popuščanje, pljučnice, malignomi in pljučna embolija. Predstavljajo kar 90 % vseh bolezni, ki povzročajo plevralni izliv (2).

Z diagnostičnimi postopki ločimo med transudatom in eksudatom ter ugotovimo vzrok za plevralni izliv.

Transudativni plevralni izliv povzročajo:

- **bolezni srca in ožilja** (srčno popuščanje, konstriktivni perikarditis, sindrom zgornje votle vene, v plevralni prostor vstavljen centralni venski kateter);
- **bolezni ledvic** (glomerulonefritis, nefrotični sindrom, zapora v sečilih, peritonealna dializa);
- **jetrna ciroza**;
- **miksedem**;
- **hipoalbuminemija**.

Transudativni plevralni izliv je odraz bolezni drugih organov, plevra sama je intaktna.

Vzroki za eksudativni plevralni izliv so:

- **malignomi** (metastaze plevre ali pljuč, primarni pljučni rak, mezoteliom, Kaposijev sarkom, limfomi in levkemije);
- **infekcijske bolezni** (bakterijske, glivične, parazitske in virusne infekcije, atipične pljučnice, tuberkuloza);
- **gastrointestinalna obolenja in stanja** (akutni ali kronični pankreatitis, psevdociste pankreasa, pankreatični absces, Whippleva bolezen, intraabdominalni absces, perforacija požiralnika, abdominalna operacija, diafragmalna hernija, endoskopska sklerozacija varic požiralnika);
- **revmatične bolezni** (revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, z zdravili povzročen lupusni sindrom, Sjögrenov sindrom, Wegenerjeva granulomatoza, Churg-Straussov sindrom);
- **pljučna embolija**;
- **ostali vzroki** (Dresslerjev sindrom, azbestni plevritis, sarkoidoza, Meigsov sindrom, z zdravili povzročene bolezni plevre, uremija, sindrom hiperstimulacije ovarijev, obsevanje, iatrogene poškodbe)
- **hematoraks**;
- **hilotoraks** (1).

Pri bolnikih s plevralnim izlivom je plevralna punkcija hkrati diagnostični in terapevtski postopek.

Bolnike s plevralnim izlivom lahko razdelimo na stabilne bolnike, ki ne potrebujejo hospitalizacije, na stabilne bolnike, ki morajo biti hospitalizirani, in na nestabilne bolnike.

1. Stabilni bolniki, ki ne potrebujejo hospitalizacije, so tisti, pri katerih je vzrok za plevralni izliv jasen glede na klinično sliko ali predhodno diagnostično plevralno punkcijo, bolniki pa so asimptomatski oziroma ne potrebujejo terapevtske plevralne punkcije. Sem spadajo bolniki z virusnim plevritisom, asimptomatski bolniki z že dokazanim transudativnim plevralnim izlivom in pacienti z majhnim plevralnim izlivom po nedavni abdominalni operaciji. Pri teh bolnikih je najprej potrebno zdravljenje osnovne bolezni, če pa kljub zdravljenju plevralni izliv vztraja še po nekaj dneh, se odločimo za terapevtsko plevralno punkcijo.
2. Stabilni bolniki, ki potrebujejo hospitalizacijo, so bolniki z večjim plevralnim izlivom. V to skupino spadajo bolniki z novonastalim plevralnim izlivom, bolniki s parapnevmoničnim plevralnim izlivom in simptomatski bolniki z že znanim plevralnim izlivom. Pri teh bolnikih vedno napravimo diagnostično ali terapevtsko plevralno punkcijo.
3. Nestabilni bolniki so bolniki z znaki septičnega šoka, v dihalni stiski ali bolniki z obtočnimi motnjami zaradi plevralnega izliva. Take bolnike je najprej treba hemodinamsko stabilizirati. Bolniki z dispnejo in dihalno stisko naj sedijo, ker se tako poveča dihalni volumen in zmanjša dihalno delo ter izboljšajo simptomi zaradi srčnega popuščanja in/ali pljučnega edema. Izključiti je treba življenje ogrožajoča stanja (tenzijski pnevmotoraks, masivni plevralni izliv s pomikom mediastinuma v kontralateralno stran, pljučna embolija, perforacija požiralnika, strangulacija diafragmalne hernije). Ti bolniki potrebujejo takojšnjo diagnostično in terapevtsko plevralno punkcijo (3).

Pri terapevtski plevralni punkciji naenkrat odstranimo največ 1-1,5 l tekočine, da se izognemo nastanku reekspanzijskega pljučnega edema. Po potrebi lahko plevralno punkcijo večkrat ponovimo (1).

Absolutnih kontraindikacij za plevralno punkcijo ni. Relativno kontraindikacijo predstavlja hemoragična diateza, iatrogena sistemska antikoagulacija (posebno s trombolitičnimi zdravili), kožne bolezni (herpes zoster ali pioderma na mestu vboda) in nekooperativni bolnik (3).

Najpogostejši zaplet je pnevmotoraks, zato je vedno priporočljivo po plevralni punkciji napraviti kontrolni RTG prsnih organov. Med redkejšje komplikacije spada podkožni hematoma in bolečina na mestu vboda, kašelj, bolečina v prsnem košu, hemotoraks, vazovagalna sinkopa, reekspanzijski pljučni edem in hipoksemija (2).

Vedno moramo zdraviti tudi osnovno bolezen, ki je vzrok za plevralni izliv.

Torakalna drenaža

Indikacija za torakalno drenažo je hemotoraks, pnevmotoraks in empiem, včasih pa jo je treba napraviti tudi pri malignih plevralnih izlivih, kompliciranih parapnevmoničnih izlivih in hilotoraksu (1).

Preko kože vstavimo pod kontrolo ultrazvoka ali rentgena v plevralno votlino dren, pri izlivih v spodnji del plevralne votline, pri zraku pa v vrh.

Bolniki z empiemom ali kompliciranim parapnevmoničnim izlivom morajo ob torakalni drenaži prejemati tudi antibiotik empirično oziroma glede na občutljivost povzročitelja. Torakalni dren odstranimo, ko ni več sistemskih znakov infekcije (navadno po 7-10 dneh zdravljenja z antibiotikom in se dnevno drenira manj kot 50 ml tekočine (4).

Spontani (hemoragična diateza, sistemske vezivnotkivne bolezni) ali travmatski hemotoraks zmeraj dreniramo, saj pri nekaj odstotkih bolnikov kot komplikacija nedreniranega hemotoraksa lahko nastane fibrotoraks ali empiem (5).

Manjši pnevmotoraks (pljuča so odmaknjena manj kot 2 cm od prsne stene) pri sicer zdravem človeku le opazujemo, saj pričakujemo spontano resorpcijo zraka v nekaj dneh do dveh tednih.

Večji pnevmotoraks najprej zdravimo z eksuflacijo - v plevralno votlino vstavimo kateter in zrak izsesamo z virom podtlaka. Če so pljuča po dveh urah še zmeraj razpeta, nadaljnje zdravljenje ni potrebno.

Pri velikem pnevmotoraksu (pljuča so od prsne stene odmaknjena več kot 5 cm) ali pnevmotoraksu, ki je še zmeraj prisoten po eksuflaciji, je potrebna torakalna drenaža s stalno aktivno sukcijo. Dren odstranimo, ko so pljuča popolnoma razpeta, navadno je to okoli 5. dneva (5,6).

Plevrodeza

Asimptomatski bolniki z malignim plevralnim izlivom ne potrebujejo zdravljenja. Pri večini bolnikov se bo plevralni izliv povečeval in povzročal simptome, pri nekaterih pa se bo vzpostavilo ravnotežje med nastajanjem in odstranjevanjem tekočine.

Najenostavnejši način za odstranjevanje malignega plevralnega izliva so ponavljajoče plevralne punkcije. Tak način zadostuje pri bolnikih, kjer plevralni izliv nastaja počasi. Prepogosto izpraznilno punktiranje je zaradi izgube beljakovin za bolnika zelo obremenjujoče (5).

Pri bolnikih v dobri kondiciji s pričakovanim preživetjem vsaj tri mesece napravimo plevrodezo. Po popolni odstranitvi plevralnega izliva preko drena v plevralno votli-

no uvedemo sredstvo, ki povzroči vnetje plevre in posledično zraščanje obeh listov plevre. V ta namen uporabljajo več sredstev z različnim uspehom. Najbolj pogosto uporabljena sredstva so smukec, tetraciklini in bleomicin. Uspešnost plevrodeze s smukcem je okoli 90 %, poleg tega pa je smukec poceni, lahko dostopen in povzroča malo stranskih učinkov. Najpogostejši stranski učinek je bolečina po plevrodezi, pojavi se lahko tudi vročina, empiem, aritmije, ARDS in pnevmonitis (2).

Dekortikacija in fibrinolitiki

Pri bolnikih z empiemom, tuberkuloznim plevritisom in hemotoraksom pogosto kljub ustreznemu zdravljenju nastane fibrotoraks. Spontano izboljšanje lahko pričakujemo še 3 do 6 mesecev. Če fibrotoraks vztraja tudi po tem času in ima bolnik simptome zaradi zmanjšane pljučne funkcije, lahko poskusimo z dekortikacijo - kirurško odstranitvijo fibroznih oblog s površine plevre (4).

Kronično potekajoče empieme z izrazitim nastajanjem zarastlin lahko zdravimo s pomočjo fibrinolitičnih sredstev. V ta namen se uporabljajo streptokinaza, urokinaza in tkivni plazminogen aktivator. Sredstvo vbrizgamo v plevralni prostor preko torakalnega drena, ki ga po instilaciji zapremo za 1 do 2 uri. Zdravila nimajo sistemskega učinka in lahko ta način zdravljenja ponavljamo vsak dan do skupno 14 dni (4).

Zdravljenje malignih tumorjev plevre

Najpogostejši primarni maligni tumor plevre je maligni mezoteliom, povezujemo ga z izpostavljenostjo azbestu. 80 % vseh mezoteliomov vznikne na plevri (2).

Tumor ima zelo slabo prognozo, zato je pri zdravljenju dolga leta prevladoval nihilistični pristop.

Pri izbranih bolnikih v dobri splošni kondiciji prihaja v poštev operativno zdravljenje - plevropnevmonektomija. Vedno moramo obsevati vsa vbodna mesta po plevralnih punkcijah in drugih invazivnih diagnostičnih postopkih.

Za podaljšanje preživetja, predvsem pa izboljšanje kakovosti življenja uporabljamo tudi kemoterapijo z različnimi citostatiki (2).

Literatura

1. Mehta AC, Dweik RA. Pleural diseases. Cleveland Clinic Intensive Review of Internal Medicine. 2nd ed. 2000;40:452-66.
2. Fishman AP. Disorders of the pleural space: overview In: Fishman AP e tal. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Third edition. Volume one. USA, McGraw-Hill, 1998: 1392-465.
3. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR: The evaluation of pleural effusion. Chest 1994; 106(4): 1209-14.
4. Mason RJ. Disorders of the pleura: overview In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Fourth edition. Volume two. USA, Elsevier Inc, 2005: 1918-2009.
5. Šorli J. Plevralne bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F. (eds.). Interna medicina. Ljubljana: DZS, 1998: 323-29.
6. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, e tal, and the AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest. 2001;119:590-602.

HEMOTORAKS - PRIKAZ PRIMERA

HEMOTHORAX - CASE REPORT

Jurij Regvat, Dušanka Vidovič

Izvleček

V prispevku je predstavljen starejši bolnik s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pri katerem se je med bolnišničnim zdravljenjem razvilo poslabšanje stanja z dušenjem in dihalno odpovedjo. Vzrok temu ni bilo poslabšanje osnovne bolezni, ampak pljučni embolizmi, pnevmotoraks in iatrogeni hemotoraks.

Ključne besede: *iatrogeni hemotoraks, pnevmotoraks, pljučna embolija, KOPB*

Abstract

The authors present an elderly patient with chronic obstructive pulmonary disease. During hospitalization at our department his health status deteriorated with worsening dyspnea and respiratory failure. The causes were pulmonary embolism, pneumothorax and iatrogenic hemothorax.

Key words: *iatrogenic hemothorax, pneumothorax, pulmonary embolism, COPD*

Uvod

Hemotoraks je prisotnost krvi v plevralnem prostoru, kadar hematokrit plevralne tekočine predstavlja vsaj 50 % hematokrita v periferni krvi. Krvavitev lahko nastane zaradi poškodbe prsne stene, prepone, medpljučja, krvnih žil in pljuč pri vbodni ali topi poškodbi pljuč, iatrogeno pri invazivnih posegih v prsnem košu, kot so kirurški poseg, drenaža plevralnega prostora, biopsija poprsnice, transkutana ali transbronhialna biopsija pljuč, oživiljanje in tudi netravmatsko zaradi maligne bolezni, motenj strjevanja krvi, antikoagulantnega zdravljenja, arteriovenskih malformacij, aortne anevrizme (1).

Prikaz primera

81 letni bolnik, bivši dolgoletni kadilec, je bil napoten na Oddelek za pljučne bolezni in alergijo zaradi poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). Pred leti je prebolel non Q miokardni infarkt, nato se je redno kontroliral pri kardiologu, zdravil se je zaradi zvišanega krvnega tlaka. Zadnjih štirinajst dni se je slabše počutil, težje je dihal že v mirovanju, v prsih mu je piskalo. Več je kašljal in izkašljeval rumenkast izmeček, hemoptiz ni imel, bolečin v prsnem košu ni navedel. Ob sprejemu je bil tahipnoičen v mirovanju s frekvenco dihanja 28/min, afebrilen, acianotičen, zasičenost arterijske krvi s kisikom, merjena neinvazivno, je bila 93%. Nad pljuči so bili slišni piski v podaljšanem izdihu, prisotne so bili blage otekline goleni obojestransko.

Na pregledni rentgenski sliki pljuč je bila vidna hiperinflacija pljuč, vnetnih zgostitev ni bilo videti, prav tako ne plevralnega izliva. V elektrokardiogramu je bil prisoten sinusni ritem s frekvenco 77/min, brez ishemičnih sprememb. Vrednosti pljučne funkcije ob sprejemu so pokazale hudo obstruktivno motnjo ventilacije (FVC 1750 ml - 52% norme, FEV1 800 ml - 32% norme, razmerje FEV1/FVC 36%). Laboratorijski izvidi ob sprejemu so pokazali normalno krvno sliko s Hb 130 g/l, Ht 0,378. Med biokemijskimi preiskavami je izstopal blago povišan kreatinin 119 μ mol/l, vnetni parametri so bili v mejah normale. Protrombinski čas je bil 0,88. Plinska analiza arterijske krvi (PAAK) ob sprejemu je bila glede na starost bolnika in osnovno bolezen zadovoljiva s pO₂ 8,12 kPa, pCO₂ 4,46 kPa, pH 7,461 in zasičenostjo s kisikom 93%.

Bolnika smo zdravili z inhalacijsko terapijo, kortikosteroidom, diuretikom, v prvih dneh po sprejemu smo v laboratorijskih izvidih ugotavljali levkocitozo in porast dejavnikov vnetja, dodatno je prejel še antibiotik. Po nekaj dneh zdravljenja ni bilo subjektivnega izboljšanja, bolnik je še vedno navajal težko dihanje, bil je tahipnoičen. V laboratorijskih izvidih je bil povišan D-dimer (847 μ g/l). Napotili smo ga na perfuzijsko scintigrafijo pljuč, kjer so bili vidni izpadi prekrvitve v desnem zgornjem in tudi v manjšem delu obeh spodnjih pljučnih režnjev. Začeli smo zdrav-

ljenje pljučne embolije z nizkomolekularnim heparinom.

Sedmi dan zdravljenja smo ugotovili poslabšanje klinične slike s povečanim dušenjem in dihalno odpovedjo. Nad pljuči levo je bilo slišno oslabiljeno dihanje, na pregledni rentgenski sliki pljuč je bil viden zrak v levi plevralni votlini - spontani pnevmotoraks. Glede na PAAK (pO_2 6,26 kPa, pCO_2 4,59 kPa, pH 7,459, zasičenost s kisikom 85%) je bila pri bolniku prisotna hipoksemična dihalna odpoved. Odločili smo se za drenažo pnevmotoraksa. V levo plevralno votlino smo vstavili dren, po čemer so se pljuča ponovno razprla. Bolnik je po posegu navajal lažje dihanje, prejemal je še dodaten kisik s pretokom 1 l/min po nosnem katetru. Ob drenu je bil viden hematoma v torakalni steni, na kontrolni pregledni rentgenski sliki pljuč je bil viden minimalen plevralni izliv levo. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali padec hemoglobina (114 g/l), ki smo ga pripisali krvavitvi v torakalno steno in deloma v plevralno votlino po drenaži, po drenu je dnevno priteklo 40 ml krvavkaste tekočine. Bolnik je bil ob tem neprizadet.

Čez dva dni je bolnik začutil tope bolečine v prsnem košu, ki so po nitratnem pripravku v pršilu le deloma popustile. Navajal je tudi oteženo dihanje, poglobila se je dihalna stiska. Postopoma je postajal vedno bolj prizadet, ugotavljali smo tudi znižane vrednosti krvnega tlaka (50/30 mmHg). V EKG nismo opazili sprememb. Nad pljuči levo je bilo slišno oslabiljeno dihanje, difuzno podaljšan ekspirij z redkimi piski, dren je bil na mestu vstavitve, povečane drenaže plevralne tekočine ni bilo videti. Bolnika smo začeli zdraviti z infuzijami kristaloidov in koloidov, po čemer se je krvni tlak ustalil na 110/50 mmHg. Za zadovoljivo oksigenacijo je potreboval kisik po 40% Venturijevi maski. Pregledne rentgenske slike pljuč v popoldanskem času na oddelku ni bilo možno opraviti, z ultrazvočnim (UZ) pregledom plevralnega prostora levo smo ugotovili obsežen plevralni izliv. V tem času smo že dobili laboratorijske izvide: D-dimer 376 µg/l, Hb 73 g/l, Ht 0,216, encimi srčnomišičnega razpada so bili v mejah normale. Pod kontrolo UZ smo opravili diagnostično punkcijo izliva levo. Prisoten je bil krvav izliv z vrednostjo Ht 0,152 (periferna kri 0,216, razmerje plevralni izliv/periferna kri 0,7). Zaradi zdravljenja hemotoraksa smo bolnika premestili na oddelek za torakalno kirurgijo.

Tam so dren dvakrat zamenjali za večjega, ker zaradi strdkov kri iz plevralnega prostora ni zadovoljivo odtekala. Ker se krvavitev ni ustavila (vrednosti hemoglobina so se nižale, bolnik je redno dobival transfuzije krvi) so opravili eksplorativno torakotomijo, odkrili poškodovan peti pljučni segment levo in ga odstranili. Po nekaj dnevih stabilnega stanja se je bolniku stanje zopet poslabšalo, ugotavljali so pnevmotoraks, pri ponovni eksplorativni torakotomiji pa številne predrte emfizemske bule. Po ponovni drenaži z dvema drenoma se je pnevmotoraks posrkal. Po sedmih tednih bolnišničnega zdravljenja je bil bolnik odpuščen v domačo oskrbo neprizadet, brez potrebe po dodatni aplikaciji kisika.

Zaključek

Pri starejšem bolniku po miokardnem infarktu s KOPB v poslabšanju so klinično stanje najprej poslabšali pljučni embolizmi, nato še spontani pnevmotoraks z razpokom emfizematskih bul, ki je bil uspešno dreniran. Ob ponovnem poslabšanju stanja z nejasnimi bolečinami v prsnem košu in povečanim dušenjem ter hipotenzijo smo najprej pomislili na akutni koronarni sindrom ali ponovno pljučno embolijo. Po natančnem kliničnem pregledu, UZ preiskavi plevralnega prostora in skladno z laboratorijskimi izvidi ter izvidi diagnostične punkcije plevralnega izliva pa smo potrdili hemotoraks. Najverjetneje so bila pljuča poškodovana med vstavljanjem drena za drenažo pnevmotoraksa, kar je v kombinaciji z zdravljenjem z nizkomolekularnim heparinom zaradi pljučnih embolizmov povzročilo iztekanje krvi v plevralno votlino.

Hemotoraks je lahko posledica topih ali ostrih poškodb v predelu prsnega koša, lahko je iatrogen po posegih v prsnem košu ali netravmatski ali pa je posledica kombinacije različnih dejavnikov kot pri našem bolniku (iatrogeni in terapija z nizkomolekularnim heparinom). Zapleti po invazivnih diagnostičnih ali terapevtskih postopkih v prsnem košu so vedno možni, pomembno je na njih pomisliti.

Literatura

1. Light RW, Lee YCG. Hemothorax. V: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier Saunders, 2005; 1978-80.

MALIGNI MEZOTELIOM - PRIKAZ PRIMERA

MALIGNANT MESOTHELIOMA - CASE REPORT

Natalija Edelbaher, Tomaž Varga

Izvleček

Malignni plevralni mezoteliom je najpogostejši primarni tumor plevre, katerega incidenca v Sloveniji narašča. V članku smo predstavili primer 63-letnega bolnika, ki smo ga obravnavali zaradi dušenja ob manjših naporih, suhega kašlja in blagih topih bolečin po levi strani prsnega koša. Z diagnostičnimi postopki smo pri bolniku potrdili maligni plevralni mezoteliom.

Ključne besede: *maligni plevralni mezoteliom, azbest, plevralna punkcija, kirurška torakoskopija*

Abstract

Malignant pleural mesothelioma is the most frequent primary tumor of the pleura. In Slovenia the incidence of this tumor is still growing. We are presenting the case of a 63-year-old male patient who was admitted due to shortness of breath, nonproductive cough and mild chest pain. During the diagnostic procedure, malignant pleural mesothelioma was diagnosed.

Key words: *Malignant pleural mesothelioma, asbestos, pleural puncture, surgical thoracoscopy*

Uvod

Maligni mezoteliom je primarni tumor mezotelnih celic plevre (1). Patomorfološko razdelimo maligne mezoteliome na epiteloidni tip, sarkomatoidni tip in bifazni ali mešani tip. Maligni plevralni mezoteliom je redka bolezen, njegova incidenca pa pri nas še vedno narašča. Leta 2002 smo v Sloveniji odkrili 31 novih primerov malignega mezotelioma (2), od tega 22 moških in 9 žensk, starih med 45 in 80 let. Najpogostejši vzrok za maligni mezoteliom je vdihovanje azbestnega prahu na delovnem mestu in domačem okolju (3). V epidemioloških raziskavah so ugotavljali povezanost z azbestom in malignim mezoteliomom pri 50-70% bolnikov, drugi možni dejavniki za nastanek malignega plevralnega mezotelioma so še radioaktivno sevanje in infekcija s simian virusom (4). Bolezen se razvije 20-40 let po prvi izpostavljenosti azbestu (3). Uporaba azbesta je bila pri nas prepovedana leta 1997.

Za maligni mezoteliom je značilna stalna topa bolečina v prsih, občutek težkega dihanja in suh kašelj. V statusu najdemo zamolkline in oslabele dihanje na prizadeti strani. Na rentgenogramu in z računalniško tomografijo (CT) najdemo plevralni izliv, zadebelitve plevre, s CT ugotavljamo razširitev mezotelioma na sosedne strukture.

Za potrditev diagnoze potrebujemo dovolj velik tkivni vzorec za histološki in imunohistokemični pregled; tako je zlati standard za diagnozo kirurška biopsija. Ob tem za diagnostiko uporabljamo še citološki pregled plevralnega izliva, slepo igelno biopsijo plevre, internistično torakoskopijo in ultrazvočno ali CT vodeno punkcijo sprememb na plevi.

Maligni mezoteliom je bolezen s slabo prognozo, uspešnega zdravljenja ne poznamo. Uporabljamo kirurško zdravljenje s plevropnevmonektomijo, kemoterapijo in radioterapijo.

Prikaz primera

63 letni bolnik je ob sprejemu v bolnišnico navajal štiri tedne trajajočo postopno napredujočo dispnejo ob naporu, topo bolečino po desni strani prsnega koša in suh dražeč kašelj. Do sedaj je bil zdrav. Bil je bivši kadilec, 4 leta ni več kadi, pred tem je kadi skupno 8 let. Po poklicu je bil letalski mehanik, nekajkrat je bil izpostavljen azbestu.

Ob pregledu je bil neprizadet, pogovorljiv, primerno prehranjen, v miru evpnoičen, acianotičen, afebrilen, periferne bezgavke niso bile tipno povečane, bil je brez edemov. Nad pljuči je bila desno slišna perkutorna zamolkline do spodnjega roba lopatice, nad tem predelom je bilo dihanje slabše slišno nad ostalimi pljuči normalno. V ostalem statusu nismo našli odstopanj od normale.

V laboratorijskih izvidih smo ugotovili normalno kompletno krvno sliko ter normalne vrednosti elektrolitov, dušičnih retentov, jetrnih testov, normalen proteinogram in LDH ter blago povišan CRP.

Rentgenogram pljuč je pokazal plevralni izliv desno, ki je segal do 4. rebra spredej, blag zastoj v pljučnem žilju, v pljučih ni bilo videti zgostitev, levo ni bilo izliva.

Opravili smo razbremenilno plevralno punkcijo desno, pri kateri smo izpunktirali 1000 ml rumenega bistrega punktata, ki je bil biokemično eksudat. Citološko smo v izlivu potrdili maligne celice, ki pa jih ni bilo možno zanesljivo opredeliti. Diferencialno diagnostično je šlo lahko za mezoteliom ali metastazo adenokarcinoma. Opravili smo še slepo igelno biopsijo plevre in ponovno razbremenilno punkcijo 1200 ml plevralnega punktata, histološko smo ponovno ugotovili maligne celice, diferencialno diagnostično je prišel v poštev slabo defirenciran zasevek adenokarcinoma ali maligni mezoteliom; z doadnatnimi imunohistokemičnimi barvanji ni bilo mogoče natančneje opredeliti tumorja.

Opravili smo CT toraksa, ki je pokazal, da je desni hemitoraks do polovice napolnjen s tekočino. Predvsem v spodnjem hemitoraksu je bila plevra neenakomerno zadebeljena, iz plevre so izhajali infiltrati v mediastinalno maščobo ob srcu, predvsem pod desno spodnjo pljučno veno. Mediastinalna maščoba je bila desno pod srcem infiltrirana tudi v prevertebralnem delu, infiltracija se je tam tesno stikala s steno požiralnika in levim predvorom. V hilusu ni bilo vidnih sprememb.

Ultrazvok trebuha je bil v mejah normale. Določili smo tumorske markerje, ki so bili prav tako v mejah normale. Bronhoskopija je pokazala normalen bronhoskopski izvid.

Bolnikovo dokumentacijo smo nato predstavili na pulmološko-kirurško-onkološkem konziliju zaradi dodatne torakoskopske diagnostike. Na oddelku za torakalno kirurgijo SB Maribor je bila opravljena torakoskopska eksploracija desne plevralne votline. Po celotni plevri, tako viscesralni kot parietalni, so bile vidne številne tumorske spremembe, odvzetih je bilo več odščipov iz različnih mest in poslanih na histološko verifikacijo. Ob samem posegu je bila pri bolniku opravljena tudi mehanska in kemična plevrodeza.

Histologija je ponovno pokazala skupke malignomskih celic, na osnovi histološke slike ni bilo možno opredeliti izvora karcinomske rašče. Parafinske bloke smo zato poslali v dodaten pregled še patologu na Klinični oddelek za pulmologijo in alergologijo Golnik. Končna histološka diagnoza kirurške biopsije plevre je bila mezoteliom, epiteloidni tip.

Bolnika je nato pregledal onkolog in predlagal kemoterapevtsko zdravljenje, za katerega pa se bolnik ni odločil. Plevrodeza pri bolniku je bila uspešna. Ob kontroli po treh mesecih nismo ugotavljali poslabšanja, bolnik se je dobro počutil, ni imel težav z dihanjem ali bolečin. Po desetih mesecih od postavitve diagnoze smo rentgensko ugotovili progres bolezni, bolnik je navajal bolečine, ki so se umirile

po tramadolu. Ponovno smo mu predlagali kemoterapijo, ki pa jo je bolnik ponovno odklonil. Na naslednjo kontrolo ni prišel.

Zaključek

Maligni mezoteliom je redka bolezen in ocena histoloških sprememb, še bolj pa citoloških sprememb, je težka. Za potrditev diagnoze je nujna histološka preiskava z uporabo imunohistoloških metod. Torakoskopska biopsija plevre, internistična ali kirurška, ima bistveno višjo senzitivnost kot slepa igelna biopsija plevre.

Literatura

1. Light RW. Disorders of the pleura, mediastinum and diaphragm: overview In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. Volume two. USA, McGraw-Hill, 2001:1514.
2. Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
3. Šorli J. Plevralne bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F. (eds.). Interna medicina. Ljubljana: DZS, 1998: 323-29.
4. Debeljak A, Kecelj P, Kern I. Diagnoza malignega plevralnega mezotelioma - analiza 70 bolnikov od 2000-2003: Zbornik predavanj Bolezni plevre, Spomladanski sestanek združenja pnevmologov Slovenije; Nova gorica 2004; 27-33.

**VODENJE BOLNIKA S KRONIČNO
PLJUČNO BOLEZNIJO V AMBULANTI
DRUŽINSKE MEDICINE**

**MANAGEMENT OF CHRONIC
PULMONARY DISEASE IN FAMILY
MEDICINE**

Ksenija Tušek Bunc

Izvleček

KOPB je v svojih zgodnjih oblikah slabo prepoznana bolezen, zato so epidemiološki podatki najbrž močno podcenjujoči do realnega stanja. Znani so dejavniki tveganja, daleč največjega predstavlja kajenje cigaret. Obstruktivni sindrom lahko ugotovimo z ambulantno spirometrijo. Smiselno je testirati kadičce nad 40 let in tiste, ki navajajo simptome, oziroma je treba kadičce, ne glede na razlog obiska pri izbranem zdravniku, povprašati po treh glavnih simptomih - kašlju, izmečku in naduhi (težki sapi) in ob pozitivnem odgovoru narediti spirometrijo. Zdravnik družinske medicine naj bi si vzpostavil register bolnikov s KOPB in redno spremljal njihovo stanje ter beležil tudi druge ukrepe v poteku zdravljenja. Pomembno je ne le zdravljenje z zdravili, ampak tudi poučevanje bolnika, psihična podpora in drugi ukrepi v sklopu pljučne rehabilitacije. Bolnike je treba vzpodbujati k opustitvi kajenja, k redni fizični aktivnosti in zdravi prehrani.

Ključne besede: KOPB, spirometrija, zgodnje odkrivanje

Abstract

Due to the fact that COPD in its early stages is frequently an undiagnosed disease, epidemiologic data underestimate the real condition. Cigarette smoking is the most important risk factor. Obstructive syndrome can be detected by office spirometry. Cigarette smokers aged over 40 years and those exhibiting symptoms should be tested. The family physician should set up a register of COPD patients and assess the patients' condition regularly. He should also register other activities in the treatment process. Not only medication but also education of the patient, psychological support and other activities in pulmonary rehabilitation are very important. We have to encourage the patients to quit smoking and promote regular physical activity and a healthy diet.

Key words: COPD, spirometry, early detection

1. Uvod

Dihanje je osnovna človekova potreba, brez katere preživetje ni možno. Dihanje je nezavedno, vendar le toliko časa, dokler bolnik z dihalni nima težav. Pljuča opravljajo življenjsko pomembno funkcijo, ki pa se je ljudje zavedo šele takrat, ko jih na to opomni ovirano dihanje. Pljuča in dihanje so lahko prizadeti zaradi več različnih dejavnikov in bolezni, med pogost vzrok pa sodi kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Predstavlja bolezen, za katero je značilna zapora dihal, ki ni povsem odpravljava. Zapora običajno napreduje in je povezana z nenormalnim vnetnim odgovorom pljuč na škodljive delce ali pline (1).

Pred pojavom zapore dihalnih poti bolniki praviloma dolga leta kašljajo in izkašljejejo. Zapora dihal nastopi postopoma in se kaže s počasi napredujočo naduho ob telesnih obremenitvah. Zaradi počasnega napredovanja se bolniki boleznijo praviloma zavejo šele, ko se jim razvije huda zapora dihalnih poti. Pri večini bolnikov jo odkrijemo bistveno prepozno.

Diagnozo KOPB, ob izključitvi drugih pljučnih bolezni s podobno simptomatiko in zaporo dihal, potrdimo s spirometrijo.

2. Epidemiologija in patogeneza bolezni

KOPB je glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razviti deželah in tudi v deželah v razvoju (2). Za bolezen je značilno postopno povečanje upora v dihalih, kar je posledica kroničnega bronhitisa in emfizema. Že pred več kot tridesetimi leti je postalo jasno, da bi z omejitvijo kajenja lahko v dobršni meri zmanjšali pojavnost KOPB, vendar ta v svetu še narašča. Svetovna zdravstvena organizacija je leta 1998 postavila to bolezen na 5. mesto vzrokov smrti na svetu. V ZDA so jo uvrstili med večje zdravstvene probleme in jo postavili na četrto mesto kot najpogostejši vzrok smrtnosti (1). Epidemiološke študije, ki jih izvajajo predvsem razvite države, so pokazale, da ima približno 10% odraslih težave s kroničnim kašljem, izkašljevanjem in dokazano obstrukcijo dihalnih poti. Celo razvite države se zavedajo, da so njihovi epidemiološki podatki nepopolni in da močno podcenjujejo dejansko stanje. Kljub preventivnim naporom naj bi se število bolnikov s KOPB v preteklem desetletju podvojilo in pričakovati je, da se bo ta trend v prihodnosti še nadaljeval (2,3).

Za epidemiološko sliko je značilno tudi naraščanje prevalence KOPB pri ženskah. Trenutno je 46% novoodkritih bolnikov ženskega spola, vendar gibanja kažejo, da se ta delež povečuje in že skoraj dosega tistega pri moških. Zaskrbljujoč je tudi podatek, da se povečuje umrljivost zaradi KOPB pri mlajših od 65 let. V veliki epidemiološki raziskavi v Veliki Britaniji so ugotovili, da je umrljivost bolnikov s KOPB višja kot umrljivost v splošni populaciji, kar velja tudi za bolnike z blažjo obliko KOPB. Bolniki s težjo obliko KOPB v povprečju umirajo 4 leta pred osebami pri-

merljive starosti in spola. Ne glede na stopnjo bolezni je preživetje žensk v primerjavi z moškimi boljše, čeprav tudi pri ženskah s hujšo obliko KOPB umrljivost narašča (4). Vendar breme KOPB ne predstavljata le umrljivost in zbolewnost, bolezen je pomemben vzrok bolniških staležev ter potrebe po bolnišničnem in ambulantnem zdravljenju. Poleg obremenitve zdravstvene službe je tudi finančno breme države nedvomno veliko (v ZDA 30,4 milijarde USD letno) (5).

Bolezen se razvija počasi in pri osebi, ki je nagnjena k razvoju bolezni, z longitudinalnimi spirometričnimi meritvami lahko zabeležimo upad delovanja pljuč, ki je hitrejši kot pri zdravi populaciji. Pri nekadilcih brez bolezni dihal je povprečni letni upad FEV1 (forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi izdiha) 25 do 30 ml in se prične po 35. letu starosti. Upadanje je večje pri kadilcih in je sorazmerno številu pokajenih cigaret. Upad poteka vzdolž vse bolj strmo padajoče krivulje in je pri večini enakomeren, pri nekaterih pa poteka v stopnjah in občasno bolj strmo. Upad FEV1 pri kadilcu, pri katerem se razvija KOPB doseže 50 ali celo 100 ml letno. Na ta upad lahko vplivamo le tako, da bolnik preneha kaditi; ob prenehanju kajenja se upad FEV1 dokaj hitro približa normalnemu (6).

3. Pozno odkrivanje KOPB

Bolezen je v zgodnjih oblikah večinoma neodkrita. Bolniki več let zanemarjajo kašelj in izkašljevanje in običajno poiščejo pomoč zdravnika takrat, ko postanejo dispnoični in to šele takrat, ko jih začne motiti v vsakdanjem življenju. Hkrati je pozornost družbe in zdravstvenega sistema bolj usmerjena na preventivo in zgodnje odkrivanje srčnožilnih bolezni in raka kot pa na KOPB. Bolezen ima več temnih plati: je bolezen starejših, pojmuje se, da jo bolniki takorekoč priključijo sami s kajenjem in nenazadnje, zdravljenje je za bolnika in zdravnika nevhvaležno in pogosto neuspešno.

4. Dejavniki tveganja (1)

4.1. Kajenje

Predstavlja najbolj razširjen in najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj KOPB. Znano je, da se pljučna funkcija z leti slabša (po 35. letu forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdiha FEV1 pri nekadilcu brez bolezni dihal v povprečju upade za 25-30 ml). Pri kadilcih je upadanje FEV1 pospešeno in odvisno od števila pokajenih cigaret (6,7). Obremenitev s cigaretnim dimom lahko izrazimo kot kumulativno kajenje oziroma pack years (število let kajenja, povprečno število cigaret dnevno)/20. Seveda se ne razvije KOPB pri vseh kadilcih. Različni avtorji navajajo različne odstotke (npr. van Schayck 24-47%) (8).

Prenehanje kajenja je edini ukrep, ki lahko zmanjša hitrost upada pljučne funkcije in jo približa tisti pri nekadilcu. Izgubljena pljučna funkcija se ne povrne, zato je pomembno, da kadilec preneha kaditi takrat, ko je okvara še majhna.

Ogroženi so tudi kadilci pip in cigar, čeprav manj kot kadilci cigaret. Posebej poudarimo, da tudi pasivno kajenje doprinese k nastanku KOPB, saj povečuje obremenitev pljuč z inhalacijo delcev in plinov.

4.2. Delo v prahu in s kemikalijami

Izpostavljenost plinom, param in prahu na delovnem mestu lahko neodvisno od kajenja poveča tveganje za nastanek bolezni, kajenje pa ga še dodatno poveča.

4.3. Onesnaženost zraka

V primerjavi s škodljivostjo kajenja cigaret predstavlja manj pomemben dejavnik tveganja, ki pa lahko doprinese k slabšanju bolezni.

4.4. Ostalo

Nizka porodna teža in številne okužbe dihal v otroštvu so morda povezane s pogostejšim zbolevanjem za KOPB v kasnejših letih. Verjetno vplivajo tudi genetski dejavniki. Za sedaj najbolj poznano je prirojeno pomanjkanje alfa-1 antitripsina (1).

4. Odkrivanje KOPB

Bolnik, ki še nima diagnoze KOPB, pogosto pride prvič k zdravniku z dokaj različno simptomatiko. Lahko je to simptomatika kroničnega bronhitisa, ko bolnik kašlja ali ima izpljunek brez posebne cirkadiane ali sezonske spremenljivosti, razen ob okužbah, lahko gre za dispnejo ob naporu, ki ga začenja ovirati pri vsakdanjem življenju. Včasih pride bolnik prvič k zdravniku ob resnejši akutni okužbi dihal (npr. gnojni bronhitis), spet drugič le z nenormalnim izvidom spirometrije, izmerjene na sistematskem pregledu. V razgovoru z bolnikom moramo ovrednotiti izpostavljenost dejavnikom tveganja (kadilec?), pomembni so podatki o ostalih boleznih (astma, alergije, sinusitis, nosna polipoza, bolezni dihal v otroštvu, bolezni srca). Pri vsakem kadilcu nad 40 let je smiselno zabeležiti podatek o kumulativnem kajenju (pack years) in ga aktivno povprašati po simptomih. Zavedati se moramo, da bolniki ne iščejo naše pomoči, dokler ni pljučna funkcija resno okrnjena. Prvi simptom, ki se razvije, je običajno kronični kašelj. Posebej v začetku, ko je intermitenten, ga bolniki pogosto pozabijo omeniti. Kašelj je lahko produktiven.

5. Spirometrija v ambulanti družinske medicine

5.1. Ali je sploh potrebna?

Zgodnja in pravočasna postavitev diagnoze je nedvomno prvo in pravo izhodišče za zdravljenje KOPB. Četudi celovita ocena pljučne funkcije predstavlja najbolj natančno in objektivno oceno, je spirometrija preferenčni test za diagnosticiranje KOPB, ker

- zagotavlja zanesljivo informacijo in
- je racionalna v smislu "cost-effect" (9).

Seveda morajo biti rezultati spirometrije usklajeni z anamnestičnimi in kliničnimi podatki za postavitev natančne in točne diagnoze.

Še več, samo anamnestični in klinični podatki so za postavitev diagnoze KOPB premalo. Če za potrditev diagnoze srčnega obolenja potrebujemo EKG in če so laboratorijski izvidi, pri denimo sladkorni bolezni, neogibni, potem je spirometrija nujen pogoj pri postavitvi diagnoze KOPB.

V Sloveniji za KOPB umre 600 ljudi na leto, za posledicami kajenja pa 3000-3500 ljudi na leto. Zaradi poslabšanj KOPB je pri nas letno 3000-4000 hospitalizacij. Zadnja leta življenja s KOPB so mučna in ponižujoča (10). Zgodnja diagnoza KOPB je izjemno pomembna, morda celo bolj kot pri drugih kroničnih boleznih. Pri nas zgodnja diagnoza KOPB ne uspeva kot skupaj s strokovnjaki na Golniku ugotavlja prof. Šuškovič (10).

Spirometrija naj bi bila dostopna vsakemu bolniku, menijo strokovnjaki, podobno kot test na okultno krvavitev v blatu ali biokemijske preiskave krvi (11).

Rezultati študije, ki je ocenjevala koristnost uvajanja spirometrije na osnovnem nivoju zdravstvenega varstva v Belgiji, so pokazali, da se je število pacientov, diagnosticiranih z astmo ali KOPB, s pomočjo te preiskave podvojilo (12).

5.2. Indikacije za spirometrijo

Vselej kadar posumimo na motnjo dihanja.

Po priporočilih ameriškega NLHEP (National Health Education Program) naj bi zdravniki družinske medicine sistematsko izvajali spirometrijo pri vseh posameznikih, ki so

- starejši od 45 let,
- so bivši kadilci ali še kadijo,
- imajo podaljšan ali produktiven kašelj (z izmečkom),
- so bili izpostavljeni snovem, ki dražilno vplivajo na pljuča.

5.3. Izvedba in vrednotenje spirometrije

Spirometrija zahteva precejšen napor in prizadevanje s strani bolnika ter usposobljenega in motiviranega asistenta, običajno medicinsko sestro ali tehnika. Spodbujanje bolnika pri tej preiskavi je izjemno pomembno. Potrebujemo spirometer, ustrezen prostor, rezultate pa je potrebno pravilno ovrednotiti in jih za pravilno interpretacijo uskladiti s kliničnimi izvidi in z rentgenogramom.

Najpomembnejši spirometrični manever je forsirana vitalna kapaciteta (FVC). Bolnik maksimalno vdihne, zatem pa izdihne tako hitro in popolnoma, kot je le mogoče. Normalna pljuča običajno lahko izprazniijo 80% svoje prostornine v prvih 6 sekundah. Forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdiha (FEV1) je volumen zraka, ki ga izdihamo v prvi sekundi forsiranega izdiha. Razmeje FEV1/FVC je izraženo v odstotkih (npr. FEV1 0,5 litra deljemo s FVC 2 litra je 25%). Absolutno razmerje med obema je vrednost, ki jo uporabljamo pri interpretaciji, in jo imenujemo Tiffenaujev indeks. Izmerjene vrednosti so odvisne od starosti, telesne višine, teže in spola preiskovanca, pa tudi od rasne in etnične pripadnosti.

Za veljavno vrednotenje spiograma potrebujemo tri sprejemljive spirograme. Pri vsakem poskusu mora izdih trajati vsaj 6 sekund in se lahko konča šele, ko eno sekundo ni bilo spremembe volumna. Testiranje je končano, ko razlika med dvema največjima izmerjenima FVC ni večja od 0,2 litra, in ko se tudi največja izmerjena FEV1 ne razlikujeta za več kot 0,2 litra. Če obema kriterijema tudi po treh poskusih ne zadostimo, rezultatov ne smemo vrednotiti, izid spirometrije torej ni veljaven.

Če so izvidi veljavni, je naslednja stopnja ocena, ali gre za obstruktivni ali restriktivni respiratorni vzorec. Če sta FVC in FEV1 znižana, je razlika med restriktivnim in obstruktivnim vzorcem odvisna od razmerja FEV1/FVC. Če je absolutna vrednost količnika normalna ali zvišana, gre najverjetneje za restriktivno motnjo. Za potrditev diagnoze je bolnika treba napotiti na izmero statičnih pljučnih volumnov.

Znižan FEV1 in absolutno razmerje FEV1/FVC kaže na obstruktivni vzorec. Priporočljiv je bronhodilatatorni test za dokaz morebitne reverzibilne obstrukcije (npr. pri astmi). Bolnik vdihne bronhodilatator v pršilu, čez ca. 15 minut meritev ponovimo. Test je pozitiven, če se FEV1 zviša vsaj za 12% in se FVC zveča vsaj za 200 ml predvidene vrednosti. 48 ur pred testom naj bolnik ne bi uporabljal nobenih bronhodilatatorjev. Negativni bronhodilatatorni test astme ne izključuje.

Končna ocena spirometrije je pravzaprav odločitev, ali so potrebne nadaljnje preiskave za opredelitev spirometrično ugotovljene motnje.

5.4. Kontraindikacije za spirometrijo

- akutne zdravstvene motnje, ki vplivajo na zmogljivost (npr. slabost, bruhanje, vertigo);
- hemoptize neznanega porekla;
- pnevmotoraks;
- nedavni kirurški poseg v prsni ali trebušni votlini;
- nedavni kirurški poseg na očeh (manevri pri spirometriji zvišajo krvni tlak);
- nedavni akutni miokardni infarkt ali nestabilna angina pectoris;
- anevrizma prsnega dela aorte (tvegana je ruptura zaradi zvišanega intratorakalnega tlaka).

5.5. Ovire za uvajanje spirometrije v ambulate družinske medicine pri nas

Ne glede na že predstavljene argumente, ki vsi govorijo ZA uvajanje spirometrije v ambulate na osnovnem nivoju zdravstvenega varstva, že na prvi pogled opazimo številne ovire v našem okolju.

5.5.1. Spirometrija kot preiskava oz. diagnostični poseg v ambulanti splošne/družinske medicine ni posebej vrednotena oz. plačana. Izvajalci torej nismo posebej zunanje motivirani za zgodnje prepoznavanje tako resnih bolezni, kot sta KOPB in astma. Test PEF, ki je vsem dosegljiv in izvedljiv, za postavitve diagnoze ne zadošča. Raven osnovnega zdravstvenega varstva je zagotovo mesto, kjer lahko zajamemo in diagnosticiramo največje število bolnikov.

5.5.2. Spirometrija ni vključena v splošne preventivne preglede. Presejalni vprašalnik za srčno žilne bolezni, ki ga uporabljamo pri izvajanju preventivnih pregledov po navodilu Ministrstva za zdravje, sicer vsebuje vprašanje o prisotnosti KOPB, vendar kriteriji za postavitve diagnoze niso opredeljeni. Vprašanje večinoma razumemo kot registriranje že znanih bolnikov s KOPB. Znano je, da pacienti s KOPB podcenjujejo svoje probleme, redko poiščejo pomoč v zgodnjem obdobju bolezni in bi torej le sistematično presejanje - vsaj kadičev - lahko zagotovilo zgodnjo, pravočasno diagnozo (13).

5.5.3. V našem okolju ni državnega načrta za pregledovanje kadičev. Preventivni programi, tudi CINDI, nudijo programe in delavnice za odvajanje od kajenja, vendar je vstopni kriterij že sam podatek o kajenju in seveda želja posameznika, da bi prenehal kaditi. V tem programu pa ni predvidena spirometrija za diagnosticiranje KOPB. Že nastala in dokazana bolezen bi morada marsikomu pomenila dodatno motivacijo za prenehanje kajenja. Spirometrično potrjena diagnoza bi pomenila tudi kriterij za začetek zdravljenja.

- 5.5.4.** Zelo malo ljudi se zaveda, da kajenje cigaret povzroča KOPB. Tudi zadnja akcija proti kajenju je cigaretne škatlice opremila z različnimi napisi, a KOPB ni omenjen. Kadilci tipično podcenjujejo kašelj, izmeček in zadihanost. Te znake sicer povezujejo s kajenjem, ne pa s kakršnokoli boleznijo. Po drugi strani opazamo, da kadilci menijo, da bodo po prenehanju kajenja povsem "ozdraveli", da se bo tako pljučna funkcija kot splošno počutje in zmogljivost povrnilo na stanje pred pričetkom kajenja.
- 5.5.5.** Pomanjkanje kvalificiranega kadra za izvajanje in interpretacijo izvidov spirometrije. Medicinska sestra, ki izvaja spirometrijo, mora opraviti poseben tečaj, ki je pri nas redno organiziran v Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo na Golniku. Nadomeščanje sestre na šolanju in plačilo šolnine je prepuščeno iznajdljivosti zdravstvene ustanove oz. posameznika. Tudi zdravniki, ki vrednotijo izvide spirometrije, morajo biti ustrezno usposobljeni za odčitavanje izvidov. Delavnica o astmi, ki jo organizira za splošne/družinske zdravnike bolnišnica Golnik, je pomemben korak v tej smeri. Sodelovanje družinskih/splošnih zdravnikov s specialisti pulmologi je pomembno za končno vrednotenje izvidov in celovito pulmološko obdelavo posameznikov s patološkim izvidom spirometrije (9).
- 5.5.6.** Prostorske in materialne ovire. V nekaterih zdravstvenih domovih je spirometrija del dispanzerjev za medicino dela, prometa in športa in dobro sodelovanje s splošnim/družinskim zdravnikom celo omogoča souporabo spirometra. Sicer pa aparat sam predstavlja strošek približno 300.000 do 500.000 SIT. Pomanjkanje prostora za izvajanje spirometrije lahko ovira njeno izvedbo. Glede na to, da je potrebno tesno sodelovanje med preiskovancem in tistim, ki ga pri tem vodi in spodbuja, tudi glasovno, bi bila idealna možnost poseben prostor. Marsikje to ni izvedljivo.

5.6. Ali že imamo izkušnje z izvajanjem spirometrije v ambulantah družinske medicine?

Pri uvajanju spirometrije v ambulantni je treba premagati številne ovire (14). Vendar je mogoče z malo iznajdljivosti, z veliko dobre volje in s finančno podporo delodajalca vendarle organizirati izvajanje spirometrije tudi v navidez nemogočih pogojih. Zunanjih administrativno-organizacijskih primanjkljajev ni možno premostiti čez noč, zato se je treba lotiti spirometrije samoiniciativno, iz lastne motiviranosti in brez vsakršne možnosti vrednotenja storitev s strani ZZZS. Ob upoštevanju znanih kriterijev sta kolegici Davorina Petek in Nena Kopčaver Guček uvrstili v raziskavo kadilce, starejše od 40 let, aktivne kadilce in tiste kadilce, ki so prenehali kaditi znotraj 10 let. V kratkem vprašalniku sta jih povprašali po kašlju, izmečku pri kašlju in zadihanosti ter po številu pokajenih cigaret (pack-years) (15).

Med 01. 05. in 23. 08. 2004 sta kolegici v okviru pilotske študije pregledali 89 kadilcev, ki so se v ambulantni oglasili iz kakršnihkoli razlogov (zaradi težav z dihalji je prišlo le 18% teh preiskovancev). Vsi so z veseljem sprejeli ponujeno možnost spirometrije in so dobro sodelovali. Sestra, ki je izvajala spirometrijo, se je izobraževala v Bolnišnici Golnik, stroške usposabljanja je kril delodajalec. Spirometer sta kolegici dobili na posodo. Šlo je za priročni, računalniški ultrazvočni spirometer EasyOne, ki ga je mogoče držati v rokah in zavzema zelo malo prostora. Po izvedeni meritvi je bilo s priključitvijo na tiskalnik možno natisniti izvide. Z majhnim aparatom je bilo tudi moč rešiti vprašanje prostorske stiske, ki je bilo zelo zaskrbljujoče, saj posebnega prostora za to dejavnost nista imeli na voljo. Spirometrijskih meritev ni bilo zelo veliko, zato je zanje sestra pravzaprav uporabljala kotiček v sestrski sobi, ki je sicer namenjen dajanju injekcij in ni posebej predelejen. Kljub improvizaciji sta bili, vsaj zaenkrat, s tako izvedbo spirometrije zadovoljni.

Za vrednotenje patoloških izvidov spirometrije in za kompletno pulmološko obdelavo sta se dogovorili s specialistom pulmologom, ki postopno pregleduje paciente s spirometrijsko dokazano obstrukcijo.

Brez spirometrije ni moč postaviti diagnoze obstruktivnega sindroma, znotraj kategorije je najpogostejša KOPB (16). V več raziskavah se je izkazalo, da spirometrija v celotni populaciji ni smiselna, saj je v takem obsegu ekonomsko, organizacijsko in časovno zahtevna. Pomembno pa je, da testiranje opravijo bolniki, ki so stari nad 45 (ali 40) let, ki kadijo ali so kadili v preteklosti, bolniki s kroničnim kašljem, izmečkom, dispnejo ali piskanjem in tisti s poklicno izpostavljenostjo (17,18).

V sedanjem sistemu zdravstvenega varstva na osnovnem nivoju pravzaprav ni predvidena niti ovrednotena, niti ni vključena v osnovne programe preventivnih pregledov. Raziskave so pokazale, da je spirometrija izvedljiva v ambulantni splošnega/družinskega zdravnika in da v večini primerov predstavlja dovolj zanesljivo oceno pljučne funkcije (9,12). Spirometrija bi bila koristna tudi kot presejalni test v okviru preventivnih zdravstvenih programov (9). Naše izkušnje so pokazale, da je spirometrija v našem okolju družinskih/osnovnih ambulant izvedljiva in koristna diagnostična metoda. Ustrezno usposobljeno osebje, zanesljiv aparat, materialna podpora in sodelovanje pulmologa so bili pogoji za uspešno izvajanje spirometrije. Zanimanje in sodelovanje pacientov pa je bilo presenetljivo dobro.

6. Pristop k obravnavi KOPB v ambulantni družinske medicine

Ob povečani pozornosti, ki je usmerjena na obravnavo te bolezni, so v nekaterih državah tudi na nivoju družinske medicine opredelili temelje oskrbe teh bolnikov na osnovnem nivoju. Sledeča vsebina je povzeta po smernicah obravnave, ki jih je predlagal v Veliki Britaniji raziskovalec in družinski zdravnik dr. Rupert Jones (Pensinsula Medical School, Plymouth, Devon).

6.1. Register bolnikov

- Kot pri drugih kroničnih boleznih, je tudi pri tej priporočljivo, da vodimo register bolnikov, ne glede na to, kje jim je bila postavljena diagnoza.
- Označimo stopnjo KOPB.
- Spremljamo rezultate spirometrije.
- Označimo kadilski status.
- Označimo postopke za prenehanje kajenja.
- Označimo, kdaj smo preverili bolnikovo znanje uporabe inhalatorjev.

6.2 Zgodnje odkrivanje

- Enostavno dostopna spirometrija za zgoraj omenjene ogrožene skupine ljudi.
- Izvedba in registriranje rezultatov bronhodilatatornega testa.
- Potrditev diagnoze, če spirometrija pokaže obstruktivni sindrom. V Sloveniji za ta namen bolnika napotimo k pulmologu.

6.3. Vodenje bolnika s KOPB

6.3.1. Poučevanje bolnika

Težave, ki jih ima bolnik zaradi svoje bolezni, so posledica obstrukcije v dihalih, števila in težavnosti poslabšanj, zapletov ter prisotnosti drugih bolezni in s tem povezanega splošnega zdravstvenega stanja bolnika. Na izid zdravljenja vpliva bolnikova pripravljenost k sodelovanju.

Znano je, da bolniki s KOPB dokaj redno jemljejo zdravila, ker si s tem lajšajo težave. Slabše pa je znanje, ki ga potrebujejo za sodelovanje pri zdravljenju. Bolniki želijo konstruktivno pomoč pri odvijanju kajenja, ne le splošen nasvet. Potrebujemo razlago o pomenu fizične aktivnosti in zdrave prehrane (19). Pri poučevanju bolnikov moramo sodelovati tudi družinski zdravniki, saj smo tisti, ki bolnika vsaj v začetnih fazah bolezni največkrat vidimo. Pouk naj vsebuje:

- Informacije o bolezni in njenem poteku. KOPB ni posebej znana bolezen, saj veliko ljudi ne ve niti, kaj pomeni kratica.
- Informacije o zdravljenju in pridobivanje praktičnega znanja uporabe inhalatorjev
- Različne vrste pomoči pri prenehanju kajenja
- Poučevanje o ravnanju v primerih poslabšanja bolezni
- Nasvet o zdravem življenjskem slogu. Tudi za te bolnike je zdrava prehrana zelo pomembna. Nekatere študije so dokazovale koristnost antioksidantov v prehrani, kar naj bi zmanjševalo število poslabšanj. Prekomerno težki bolniki naj bi poskusili izgubiti težo, shujšani pa naj bi uživali dovolj beljakovinske hrane, ker so nagnjeni k izgubljanju mišične mase. Zelo pomembna je tudi redna fizična aktivnost. Bolniki ob začetku dispneje zmanjšajo svojo fizično aktivnost, s tem še

hitreje izgubijo telesno kondicijo in mišično maso ter se vrtijo v začaranem krogu dispneje, slabe kondicije in potrtosti.

6.3.2. Zdravljenje z zdravili

KOPB je bolezen dihalnih poti, pljučnega parenhima, pljučnega žilja in tudi celotnega organizma. Zdravljenje je zato zelo zahtevno; pred očmi je potrebno imeti vsaj osnovna prijemališča posameznih skupin bolezni.

Bronhodilatatorji so zdravilo prvega izbora v simptomatskem zdravljenju bolezni. Glede na povečan vagalni tonus gladkih mišic dihalnih poti pri KOPB je najuspešnejši parasimpatikolitični bronhodilatator. Lahko je v obliki kratkodelujočega pršilnika (skupaj z beta 2 simpatikomimetikom) ali kot dolgo delujoče zdravilo v obliki monoterapije. Dolgo delujoči simpatikomimetik nima prednosti pred omenjenima zdraviloma. Redno jemanje bronhodilatatorjev preprečuje ali zmanjšuje simptome, lahko pa jih bolniki jemljejo po potrebi. Vsa zdravila predpisujemo v obliki pršila ali vdihovalnika in peroralno. Za dober učinek je posebej pomembno, da bolnik obvlada pravilno tehniko uporabe pršila. Ker pršilnike pravilno uporablja le slaba tretjina bolnikov, je nujno naučiti vsakega bolnika pravilno uporabljati pršilnik, preden zapusti ordinacijo. Zato smo na Katedri za družinsko medicino, tako na izpitu za študente medicine kot specializante, uvrstili med zaporedne postaje za preizkus veščin - OSCE postaje (Objective Structured Clinical Examination) tudi demonstracijo uporabe pršilnika.

Inhalacijski glukokortikoidi se predpisujejo za srednje in hude oblike KOPB ter za tiste simptomatske bolnike, pri katerih je spirometrija pokazala izboljšanje pljučne funkcije ob dolgotrajni uporabi. Pri hudi in zelo hudi obliki bolezni dodamo kombinirani pripravek dolgo delujočega simpatikomimetika in glukokortikoida v vdihovalniku ter s tem nekoliko izboljšamo kakovost življenja in zmanjšamo število poslabšanj bolezni, ne zmanjšamo pa upada pljučne funkcije.

Teofilin deluje predvsem kot respiratorni stimulans in kot zdravilo, ki izboljša delovanje dihalnih mišic, veliko manj pa kot bronhodilatator.

Koristnost cepljenja proti gripi je nesporno dokazana.. Ni pa še zanesljivih dokazov za korist razširjenega cepljenja bolnikov s KOPB s pnevmokokno vakcino.

Antibiotiki so potrebni pri poslabšanjih z gnojnim izmečkom. Zdravila za zaviranje kašlja odsvetujemo, o sekretolitikih pa menimo, da običajno niso koristni.

6.3.3. Pljučna rehabilitacija

Okvara pljuč pri bolnikih je nepovratna, vendar poskušamo s pljučno rehabilitacijo zmanjšati simptome bolezni in izboljšati kakovost življenja. Predstavljajmo si bolnika, ki težko diha, je brez kondicije, z upadlo mišično maso, neaktiven, social-

no bolj ali manj izoliran. Njihova kakovost življenja je slaba, kot (bivši) kadilci, ki so si takorekoč sami nakopali težave, pa v okolju ne vzbujajo simpatij. Zdravljenje je le omejeno učinkovito in ni pričakovati bistvenega izboljšanja, bolniki so pogosto depresivni, slabovoljni, jezavi. Zato jih je treba usmeriti v program izobraževanja in fizične aktivnosti

6.3.4. Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD)

Omeniti je treba še specialistično zdravljenje napredovalih oblik KOPB s trajnim zdravljenjem s kisikom na domu. Za bolnik, ki je v stabilni fazi bolezni hipoksemičen (v izvidu plinske analize krvi pO_2 pod 7,3 kPa oziroma 8,0 kPa z znaki pljučnega srca) je tako zdravljenje nujno potrebno, ki pa ni uspešno, če bolnik uporablja kisik manj kot 16 ur na dan. Dokazano je, da poveča preživetje in se uporablja pri bolnikih v kronični hipoksemiji.

7. Pristop k kadilcu v ambulantni družinske medicine

Nedvomno zahteva kajenje kot najpomembnejši dejavnik v razvoju KOPB in pomoč bolniku pri odvijanju kajenja posebno poglavje. Ko bolnika povprašamo o navadah kajenja, naj izpolni vprašalnik o respiratornih simptomih (tabela 1). Če skupno število pokajenih cigaret dosega ali presega število, ki jo dobimo z zmnožkom 15 let krat 25 cigaret krat 365 dni (cca. 140,000 cigaret) in če se vsaj en odgovor na naslednja vprašanja glasi "DA" je treba opraviti spirometrijo.

Tabela 1. Vprašalnik o respiratornih simptomih kadilca

Koliko let kadite?	let
Koliko cigaret povprečno na dan	cigaret
Ali kašljate večino dni v letu vsaj dve leti zapored?	DA NE
Ali izkašľujete sluz?	DA NE
Ali se utrudite ali zasopete hitreje kot vaši vrstniki?	DA NE
Ali je težka sapa (naduha) prisotna skoraj vsak dan v približno enakih okoliščinah?	DA NE

V primeru, da je izvid spirometrije normalen, še ni rečeno, da se pri bolniku ne bo razvila bolezen pri večjem številu pokajenih cigaret. Ne glede na tak izvid poskušamo bolnika prepričati o škodljivosti kajenja in ga vključiti v program odvajanja od kajenja.

V kolikor pri spirometriji izmerimo obstrukcijo, ki se ne odziva na bronhodilatator, smo postavili diagnozo KOPB (v primeru zapletenejše pretekle anamneze o bo-

lezni dihal je priporočljivo, da jo ob tej prvi postavitvi potrdi tudi pulmolog). Zdravnik družinske medicine je tisti, ki bolnika vodi, mu svetuje zdravljenje in ga vključi v program prenehanja kajenja. Pričakovati je, da bodo imeli bolniki s hudo in zelo hudo obliko bolezni približno trikrat na leto poslabšanja, ki bodo zahtevala obisk pri specialistu pulmologu in v dveh tretjinah tudi bolnišnično zdravljenje. Pogostejše obiske je pričakovati tudi pri bolnikih s pridruženimi stanji, predvsem boleznimi srca in ožilja.

8. Odvajanje od kajenja

8.1. Ukrepi na ravni posameznika

Pri teh ukrepih je najpomembnejši prav zdravnik družinske medicine. Pri svojem delu z bolniki pripomore, da mladi ljudje ne začnejo kaditi, kadilcem pa, ki želijo prenehati kaditi, lahko zagotovi široko podporo in pomoč. Daje informacije in poučuje o škodljivosti kajenja, podpira nekajenje ter prikazuje pozitivno podobo nekadilstva (20-22). Raziskave so pokazale, da je svetovanje zdravnika družinske medicine eden izmed najbolj učinkovitih ukrepov, da kadilec preneha s svojo razvado (23). V kanadski raziskavi je okoli 90% tistih, ki so prenehali kaditi, in 80% tistih, ki jim to ni uspelo, raje uporabljalo individualno metodo kot skupinske organizirane programe (24). Veliko število kadilcev, ki žele prenehati kaditi, poskušajo sami. Vendar se danes strokovnjaki strinjajo, da je vloga zdravnika ključna pri odvajanju od kajenja.

Odvajanje od kajenja je dolg, zapleten proces. Strategija je pri vsakem kadilcu nekoliko drugačna (25). Pridobiti moramo bolnikovo sodelovanje in mu potem v postopku odvajanja od kajenja pomagati. Svoja prizadevanja utemeljimo tako, da bolniku povemo, da le prenehanje kajenja ustavi propadanje njegovih pljuč (zdravila tega ne zmorejo narediti) in mu naštejemo še ostale nevarnosti, ki so povezane s kajenjem.

V anglosaskih smernicah so izdelali "načrt ukrepov za bolnike kadilce" - sistem "petih A-jev": ASK, ADVISE, ASSESS, ASSIST, ARRANGE (26).

- ASK: Vsakega bolnika, ki pride v stik z zdravnikom, povprašamo o kajenju in kadilcem razdelimo vprašalnik (tabela 1). Rezultat zabeležimo v kartoteko bolnika.
- ADVISE: Svetujemo vsem bolnikom, da prenehajo kaditi. Avtoritativno pojasnimo škodljivost kajenja za bolnika in posledice. Nasvet naj bo jasen in odločen: "Kot vaš zdravnik vem moram svetovati, da takoj prenehate kaditi." Sporočilo naj bo zelo osebno.
- ASSESS: Vprašamo bolnika, če je pripravljen določiti datum, ko bo prenehal kaditi.

- ASSIST: Pomagajmo bolnikom, ki želijo prenehati kaditi. Pripravimo literaturo z navodili za pomoč pri prenehanju. Svetujemo uporabo nikotinskega žvečilnega guma ali nalepk, posebej pri tistih, ki so zelo zasvojeni, klic v sili, skupinsko zdravljenje.
- ARRANGE : uredimo stalno spremljanje bolnika oziroma način stika z njim. Naročimo ga na kontrolo v prvem ali drugem tednu od datuma prenehanja kajenja, tako da ga ohrabrimo pri odločitvi, da bo abstinital. Na naslednje kontrole ga naročamo na enega do dva meseca.

Ves čas moramo delovati pozitivno, brez obsojanja bolnikove zasvojenosti in brez jasno izražene agresivnosti. Bolnikom moramo pustiti njihovo mnenje glede kajenja, če pri njem vztrajajo. Izkoristiti moramo različna "ranljiva" stanja bolnika, v katerih ga kot njegov zdravnik zdravimo (različne okužbe dihal, smrt v družini zaradi raka, ipd.).

Posebna pozornost je potrebna, ko obravnavamo družine z

- Odraščajočimi mladimi ljudmi, saj je njihovo kajenje povezano s kajenjem staršev (27).
- Ženskami, ki želijo zanositi ali so noseče.
- Ljudmi, ki imajo doma dojenčke in majhne otroke
- Bolnike, ki imajo zvišan krvni tlak, zvišan holesterol, bolezni srca in ožilja ter bolezni respiratornega trakta.

Kajenje tobaka je huda odvisnost. Preko 75% odraslih kadilcev bi rado prenehalo kaditi in vsaj 60% jih je kdaj v življenju že poskušalo prenehati. Okoli 20% jih uspe pri prvem poskusu, okoli 50% pri šestem.

Uspeh postopkov odvajanja od kajenja:

- Le 1% kadilcev preneha kaditi na lastno pobudo.
- 3% preneha že, če jim zdravnik to samo enkrat omeni.
- Pisna navodila o tem, kako prenehati kaditi, imajo uspeh pri 5% kadilcev.
- Individualni ali skupinski programi (4-6 krat po 10 do 60 minut) kot dodatek vsem prej naštetim ukrepom dvigne uspeh trajnega prenehanja kajenja na 7%.
- Dodatno zdravljenje z zdravili (nikotinski pripravki in/ali bupropion) ta uspeh še povečajo na 12%.

Ostalih 88% kadilcev pa se z vsemi naštetimi prijemi ne bo uspelo odvaditi kajenja.

Kljub temu moramo vztrajati.

Da bi opredelili, da je nekdo odvisen, morajo biti izpolnjene vsaj tri od naslednjih devetih točk.

- kadi dlje, kot je nameraval,
- neprestana želja - eden ali več neuspešnih poskusov, da bi nehal,
- vse več časa potrebuje za iskanje cigaret,
- pogoste zastrupitve in abstinencijske krize v času sprememb v službi, šoli, ali doma,
- opustitev pomembnih rekreacijskih dejavnosti,
- nadaljevanje navkljub zavedanju o neprestanih in ponavljajočih se težavah (socialnih, finančnih, psiholoških),
- povišana toleranca (potrebne vedno večje količine),
- značilni znaki abstinencijske krize,
- kajenje za zmanjšanje teh znakov.

Poleg fizične je pri kajenju seveda izredno močna psihična odvisnost. Tako je kadilec navezan na cigareto, ker:

- mu pomaga vzpostavljati zvezo z okoljem (zadrega),
- zmanjšuje napetost,
- zbližuje kadilce med seboj.

Prisoten je pogojni refleks cigareta - ugodje.

Ob odvajanju se velikokrat pojavljajo znaki abstinencijske krize:

- duševne težave: nemir, slaba volja, razdražljivost,
- telesne težave: dolgotrajen kašelj, izkašljevanje, tiščanje v prsih, trebušne težave.

Ob teh težavah moramo biti bolniku na voljo, da mu pomagamo.

Za pomoč lahko uporabljamo še avtogeni trening, akupunkturo ter nikotinske žvečilne gumi in nalepke.

8.2. Ukrepi na ravni prebivalstva

Seveda pa je treba ukrepe na ravni posameznika podpreti še z ukrepi na nivoju prebivalstva. Politika nadzora porabe tobaka mora biti široka (28, 29), med ukrepe pa štejemo predvsem tiste, ki jih sprejema zakonodaja. Ukrepe razdelimo na

take, ki so neposredno usmerjeni na zmanjševanje porabe tobaka, in na tiste, ki so usmerjeni na zmanjševanje števila kadičev:

- Prepoved oglaševanje in promocije tobačnih izdelkov; med drugim tudi sponzorstva in drugih indirektnih oblik oglaševanja.
- Učinkovita zdravstvena opozorila na tobačnih proizvodih.
- Politika zaščite pravic nekadičev in uvajanje v zakon pravice do skupnega okolja brez tobačnega dima, kar pomeni prepoved kajenja v javnih prostorih, odrejanje omejenih con in prostorov, kjer se lahko kadi.
- Ustvarjanje javnega mnenja, da je kajenje nesprejemljiva družbena razvada. Pri tem je posebej pri mladih pomembna "pozitivna identifikacija" - idoli, ki ne kadijo in to aktivno poudarjajo. Zelo pomembna je pravilna uporaba medijev.
- Prepoved prodaje cigaret mladoletnikom.
- Prepoved avtomatov za prodajo cigaret.
- Prepoved promocijske delitve cigaret
- Ukinitvev premij za pridelovalce in predelovalce tobaka.
- Obdavčenje in politika cen ter drugi ukrepi ekonomske politike, ki se ne bodo zanašali na proizvodnjo in prodajo tobaka kot polnilnico proračunov.
- Organiziranje zdravstveno vzgojnih programov.

8.3. Priporočila

Zdravnik je javna osebnost, zato mora poleg individualnega pristopa uporabiti svoj javni vpliv v okolju, kjer živi. Seveda pa bo tako eno kot drugo vlogo imel le, če bo sam pri sebi delal tako, kot želi, da delajo njegovi bolniki. Ne samo, da ne bo kadil, ampak si bo na splošno prizadeval živeti zdravo in bo imel pozitiven pristop do zdravja in življenja. Ravno tako mora aktivno sodelovati v iniciativah za prenehanje kajenja, posebej v zdravstvenih ustanovah, kjer dela. Vključevati mora protikadilske aktivnosti v svoje vsakodnevno delo in jih opredeliti kot še en element pri promociji zdravja in preprečevanju bolezni. Zdravnik družinske medicine mora sistematično spraševati bolnike o njihovih kadilskih navadah, svetovati svojim bolnikom - kadilcem, da naj prenehajo s kajenjem in jim pri tem pomagati ter spremljati in preverjati učinke prenehanja kajenja z naročanjem na kontrole (21).

9. Zaključek

Eno izmed načel družinske medicine je odkrivanje bolezni v zgodnjem obdobju, ko njihove značilnosti še niso polno izražene. Kronične bolezni po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije predstavljajo polovico svetovnega bremena bolezni s trendom naraščanja v prihodnosti. Predvidena oskrba bolnikov s kroničnimi boleznimi je odvisna od možnosti njihovega odkrivanja. Dostop do zdravnika družinske medicine je praviloma enostaven in ga ne omejujejo administrativne ali fi-

nančne ovire. Zdravnik družinske medicine je zadolžen za diagnostiko in zdravljenje ter usklajevanje in vodenje zdravstvene oskrbe in napotitve na specialistično raven (30). Zaradi drugačnega pristopa in dela v družinski medicini so smernice, ki jih postavijo klinični specialisti, pogosto prezapletene in manj uporabne pri vsakdanjem delu. Kljub temu upoštevanje smernic in z dokazi podprte medicine izboljša rezultate zdravljenja. V realnih možnostih in z uporabo razpoložljivih metod odkrivanja in zdravljenja v osnovnem zdravstvu lahko zagotovimo najboljšo možno zdravstveno oskrbo bolnikov s KOPB.

KOPB je naraščajoči problem, s katerim se moramo spopasti tudi družinski zdravniki. Bolnik s KOPB je kronični bolnik, ki se pogosto vrača v ambulantno izbranegega zdravnika. Tudi če ne izvajamo spirometrije na osnovnem nivoju, moramo biti pozorni na ogrožene skupine ljudi, jih spraševati po simptomih in aktivno slediti njihovi pljučni funkciji. Za dobro sledenje bolnikov je pametno, da zbiramo podatke, ki označujejo, kaj se z bolnikom dogaja in kakšne ukrepe smo mu predlagali. Glavna naloga zdravnika družinske medicine ni le vodenje bolnika, pač pa predvsem iskanje bolnikov z začetno obliko bolezni, pri katerih je uspeh zdravljenja večji, zaradi pravočasnih ukrepov pa potek bolezni tudi manj neugoden. Ključna je tudi naloga zdravnika družinske medicine pri odvijanju od kajenja, ki predstavlja enega najpomembnejših dejavnikov pri nastanku KOPB.

Literatura

1. Pauwels RA, Buist S, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-67.
2. World Health Organisation. World health report. Geneva: World Health Organisation; 2000. Available form: URL: <http://www.who.int/whr/2000en/statistics.htm>.
3. Muvarij CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2002. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
4. Muvarij CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
5. Soriano JB, Maier WC, Egger P et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789-94.
6. American Lung Association. Chronic obstructive pulmonary disease fact sheet, 2001. Family Physicians 2001 Scientific Assembly; October 3-7, 2001. Atlanta, Georgia. Session 298.
7. Fležar M. Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) - zgodnja diagnostika in pristop k bolniku. 7. Schrottovi dnevi. Medicinski razgledi 2004; 43: S1: 109-113.
8. X Xu, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG Jr. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1345- 48.
9. van Schayck CP, Loozen JMC, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002; 324 (7350):1370.
10. Šuškovič S. KOPB v Sloveniji. *JAMA* 2004;2:119-20.
11. Boviro T, Perillo I. An Approach to Interpreting Spirometry. *Am Fam Physician* 2003;69:1107-14.
12. Cell BR. 62-letna ženska s KOPB. *JAMA* 2004;2:98-107.
13. Buffels J. et al. Primary care office spirometry aids in the early detection of COPD. *Chest* 2004; 125:1394-99.
14. Petek D, Kopčaver- Guček N. Obravnava bolnikov s KOPB v ambulantni družinske medicine. In: Kersnik J. Ulkusna bolezen, hipertenzija, zaščitni dejavniki zdravil na mikrocirkulacijo, KOPB, astma, možganaka kap. VI. Fajdigovi dnevi. Združenje zdravnikov družinske medicine SZD. Krajnska gora 2004:69-74.
15. Rennard S, Decramer M, Calverley PM et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subject's perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20:799-805.
16. Blerby, Justin J. The way forward: the International Primary Care Respiratory Group 2nd World Conference, Melbourne, 19-22 February, 2004. Conference Respirat. http://www.mja.com.au/public/issues/181_02_190704/bei/10186_fm.html. Accessed Aug.4,2004.
17. Šuškovič S. Srednjeevropski posvet o KOPB. *Isis* 2004; 12(3):128-29.
18. Ferguson GT, Enright PL, Buist SA, Higgins MW. Office Spirometry for Lung Health As-

- essment in Adults. Chest 2000; 117: 1146-1161.
19. Zielinski J, Bednarek M. Early detection of COPD in a High-Risk Population Using Spirometric Screening. Chest 2001; 119: 731-36.
 20. Hyland ME, Jones RCM, Hanney KE. A qualitative study of self reported compliance with medication and lifestyle in COPD: the need for better patient information. European General Practise Research Workshop. Book of abstracts. Verona: October - 2003.
 21. Čakš T. Preventiva kajenja v splošni medicini. In: Švab. I. preventiva v splošni medicini. 13. učne delavnice za zdravnike splošne medicine. Sekcija za splošno medicino SZD. Ljubljana. 1999; 7-24.
 22. The physician's role. Three modules on tobacco for national medical associations. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 1988 (Smoke free Europe, No. 1).
 23. Russell MAH, Wilson C, Taylor C et al. Effect of General Practitioners Advice against Smoking. BMJ 1979, 2: 231-5.
 24. Gynn TJ. Methods of smoking scession. Finally Some Answers. JAMA 1990; 263: 2795-6.
 25. Marrh A. The dying of the light. Why people smoke and why they are stopping. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 1988 (Smoke free Europe, NO. 7).
 26. Manley M. Epps RP, Husten C, Glynn T, Shopland D, Clinical Interventions in Tobacco Control. A National Cancer Institute. Training Program for Physicians. JAMA 1991; 266: 3172- 3.
 27. Millar WJ, Hunter L, Household context and youth smoking behaviour: prevalence, frequency and teh yield. Can J Public Health 1991; 82: 83-5.
 28. EUROPE AGAINST CANCER. CHAMPAIGN AGAINST TOBACCO. Official Journal of the European Communities, C 50, 26 Februar 1987.
 29. Tobacco - free Europe. Action plan. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 1993 (document EUR/ICP/TOH199).
 30. Wonca Europe. Evropska definicija družinske medicine. Združenje zdravnikov družinske medicine 2004.

PRESNOVA ŽELEZA PRI ČLOVEKU

IRON METABOLISM IN MAN

Marjana Glaser

Izvleček

Železo je drugi najpogostejši element v naravi. Pri človeku se nahaja v vseh celicah, kjer opravlja številne naloge: sodeluje v eritropoezi, prenaša kisik, je del citohromov in je potreben za delovanje proteinov, ki so vključeni pri nastajanju energije, celičnem dihanju, uničevanju škodljivih kisikovih radikalov, ima pa tudi vlogo pri sintezi DNA. Ker ga celice le stežka pridobijo iz netopnih oksidov, je organizem razvil številne mehanizme za njegovo absorpcijo, shranjevanje in uporabo iz rezerv, medtem ko pravih mehanizmov za izločanje ob preobremenitvi ni znanih. V sestavku so predstavljeni mehanizmi pridobivanja, prenosa in shranjevanja železa v telesu, pa tudi mehanizmi nastanka motenj njegove homeostaze.

Ključne besede: *metabolizem železa, feritin, transferin, eritropoeza*

Abstract

Iron is the second most common metal in nature. It is found in virtually all cells of the human body and has different functions, such as oxygen transport and erythropoiesis, it is a component of various cytochromes and is required for the functioning of proteins that are involved in energy production, respiration and inactivation of harmful oxygen radicals, and it is involved in DNA synthesis. As the cells cannot readily extract iron from insoluble oxides, the body has developed mechanisms for gathering iron from food and storing it, but no mechanisms for its active excretion. In this paper the mechanisms of iron absorption, transport and preservation as well as iron balance disorders are represented.

Key words: *Iron balance, ferritin, transferrin, erythropoiesis*

Uvod

Železo (Fe) je drugi najpogostejši element na Zemlji, ki ga najdemo tako v njeni površini kot v vodi, zato tudi ni čudno, da je sestavni del vseh živih bitjih s pomembnimi nalogami pri vzdrževanju življenja. Ne glede na geološko bogastvo Fe, pa ga celice le stežka pridobivajo iz netopnih spojin in se pri pridobivanju in shranjevanju obnašajo, kot da je Fe redek element. V ta namen so razvile mehanizme pridobivanja in shranjevanja, prav nobenih znanih pa ni za njegovo izločanje iz celic, predvsem v primeru preobremenitve.

V organizmih je Fe vezano ali vgrajeno v različne proteine. Pri človeku je to hem (hemoglobin, mioglobin, citohromi in citohrom oksidaze, peroksidaze, katalaze), železovi flavoproteini (citohrom c reduktaza, sukcinat dehidrogenaza, NADH dehidrogenaza, acil koencim A dehidrogenaza, ksantin oksidaza) in drugi proteini. Skoraj polovica encimov in kofaktorjev v Krebsovem ciklusu vsebuje ali potrebuje Fe (1).

V sedanjem svetu se vse pogosteje srečujemo z motnjami presnove Fe. Neustrezna prehrana, stanja, kjer je motena njegova absorpcija ali krvavitve vodijo do pomanjkanja, kot posledica genetskih motenj ali pogostih transfuzij eritrocitov pa se nabira v tkivih in jih poškoduje.

Nahajališča železa v človeškem telesu

Pri odraslem moškem najdemo v telesu 35-45 mg Fe/kg telesne teže, pri ženskah z menstruacijo pa nekoliko mg manj. Če je vnos Fe enakovreden njegovi izgubi, ostanejo zaloge Fe stabilne. Glede na anatomsko razporeditev, kemične lastnosti in delovanje najdemo Fe v šestih različnih oddelkih:

- Najpomembnejšo vlogo ima Fe v nastajanju eritrocitov ali eritropoezi oziroma pri sintezi hemoglobina (Hb). Hb predstavlja pri človeku največji oddelek s Fe (2 g pri moških in 1,5 g pri ženskah), saj predstavlja 0,34% celotne človeške teže oziroma 67% celotnega Fe. 1 mL koncentriranih eritrocitov vsebuje okoli 1 mg Fe. Vsaka podenota Hb ima po eno hemovo skupino. Hem je sestavljen iz pirolovih obročev. Štirje obroči so povezani v večjo strukturo, Fe pa se nahaja v sredini. Vsak dan se sintetizira 300 mg hema, ki se ga večina porabi za sintezo Hb, preostali pa postane del mišičnega pigmenta mioglobina. Namen Hb je prenos kisika. Da je to mogoče, mora v kostnem mozgu dozoreti 2-3 milijone eritrocitov na sekundo. Vsakodnevno se mora zato sintetizirati 6 g Hb, za kar mora imeti kostni mozeg na razpolago 30-40 mg Fe. Ker je ta količina dvajsetkrat večja od količine Fe, ki se dnevno absorbira iz prebavil, ali je na razpolago v krvnem obtoku, je organizem razvil dodatne mehanizme pridobivanja Fe iz fagocitiranih starih eritrocitov (2). V eritroblastu se Fe v mitohondriju vgradi v hem ali pa se veže kot feritin v siderosomih. V mitohondriju ga encim hem sintetaza vgradi v protoporfir-

rin. Pri boleznih, kjer je motena sinteza hema (npr. zastrupitev s svincem) se v mitohondriju kopičijo agregati Fe, ki jih pod mikroskopom vidimo kot prstan modrih zrn, ki obkrožajo eritroblastovo jedro če celice obarvamo s pruskim modrilom. Te celice so prstanasti (ring) sideroblasti. V kostnem mozgu zdravih ljudi najdemo zrnca le v majhnih količinah v lizosomih. Ti eritroblasti so sideroblasti in predstavljajo do 50% eritrocitnih predstopenj. Pri anemiji zaradi pomanjkanja Fe jih v kostnem mozgu ne najdemo, nasprotno pa se kopičijo pri preobremenitvi s Fe (3).

- Oddelek zalog Fe predstavljata vodotopni feritin in netopni hemosiderin. Feritin je zgrajen iz jedra, ki je kristal železovega hidroksida in proteinske ovojnice iz apoferitina. Apoferitin je zgrajen iz 24 podenot, ki so razporejene v 12 dimer in jih sestavljajo lahke (L) ali težke (H) monomere z različnimi lastnostmi. V celicah razmerje obeh vrst monomer ni enako. L monomere vsebujejo hidrofilne ostanke, ki vežejo in zadržujejo Fe, in so zato odgovorne za rast kristala železovega hidroksida. H monomere imajo manj teh ostankov, sodelujejo pri nastajanju por, skozi katere prehaja Fe v in iz celice in imajo aktivnost encima feroksidaze, ki omogoča, da apoferitin hitro sprosti ali sprejme Fe. Če vsebuje feritin več H monomer, hitreje sprejme Fe, ga pa ne zadrži tako trdno kot feritin z več L monomerami (4). V jetrih in vranici je Fe shranjeno v feritinu, ki vsebuje več L monomer. Za sintezo feritina so odgovorni za Fe odgovorni elementi (iron responsive elements - IREs), ki predstavljajo del mRNA, in imajo izgled pedlja in zanke. Potrebno koncentracijo Fe v celici regulirajo IREs s spreminjanjem svoje oblike (5). Feritin najdemo v vseh človeških celicah in v krvi. Hepatociti imajo na membrani posebne feritinske receptorje, preko katerih feritin potuje iz plazme v celično notranjost. Plazemska koncentracija feritina dobro korelira z zalogami Fe, zato je njegovo merjenje dobra ocena motenj v njegovi presnovi (1).

Hemosiderin najdemo v celicah monocitno-makrofagnega sistema v kostnem mozgu, jetrih in vranici. Je netopen in izgleda pod mikroskopom v nebarvanih tkivnih vzorcih kot grude ali zrnca zlatega pigmenta. Hemosiderin predstavlja 25 do 30% celotnega Fe. Večina ga je sestavljena iz agregatov ferihidritnih kristalov. V bolezenskih stanjih se nabira hemosiderin lahko v skoraj vsakem tkivu.

Ta oddelek je pri človeku zelo spremenljiv. Kadar je izguba Fe večja kot njegova absorpcija, se zmanjša. Sprostitev Fe iz zalog poteka preko redukcije Fe^{3+} v Fe^{2+} , ki se sprosti iz kristala in prehaja skozi apoferitinsko ovojnico. Ko potuje iz citosola v plazmo, se ponovno reoksidira ter se v plazmi veže na transferin (1).

- Mioglobin je strukturno podoben Hb. Sestavljen je iz hema, ki je obkrožen z zankami iz dolgih polipeptidnih verig 150 aminokislinskih ostankov. Najdemo ga v malih količinah v skeletni in srčni mišici, kjer shranjuje kisik (1).

- Labilni del je Fe, ki iz plazme prehaja v intersticijsko ali intracelularno tekočino. Tam se veže na celično membrano ali s celičnimi proteini, preden se vgradi v hem ali shrani. Nekaj tega Fe (80 do 90 mg) ponovno potuje nazaj v plazmo.

- Oddelek tkivnega Fe predstavlja 6-8 mg celotnega Fe. Glede na dejstvo da lah-

ko Fe zelo hitro odda ali prejme elektrone, spada med pomembne dele citohromov a, b, c in P 450. Tudi številni encimski sistemi ne morejo normalno delovati pri pomanjkanju Fe.

- 3 mg Fe pripada prenašalnemu oddelku v plazmi. Čeprav najmanjši, je ta del najbolj aktiven, saj se zamenja vsaj 10-krat na dan in predstavlja skupno pot za medsebojno zamenjavo Fe med oddelki. Transferini in laktoferini so glikoproteini, ki prenašajo Fe v plazmi in mleku. Molekula transferina ima dve vezavni mesti za vezavo Fe^{3+} v povezavi z bikarbonatnim ionom. Sestavljena je iz dveh delov in srednje reže, v kateri se nahaja vezavno mesto (6). V normalnih pogojih je ena tretjina mest zasedena s Fe. 200 mg transferina prenaša 100 μg Fe/ dl krvi. Pri človeku so do sedaj našli 19 vrst transferina, ki imajo vsi podobno delovanje (1). Apotransferin (transferin brez Fe) se sintetizira v hepatocitih in celicah monocitno-makrofagnega sistema.

Homeostaza železa pri človeku

• Pomen hrane pri homeostazi železa

V Evropi in ZDA vsebuje normalno bogata prehrana okoli 10 do 20 mg Fe. Ker se ga absorbira le 1 mg, potrebuje odrasel moški dnevno v hrani okoli 10 mg Fe, odrasli otroci in ženske z menstruacijo 10 do 20 mg Fe, nosečnice 30 mg Fe. To je dovolj, da nadomestimo dnevne izgube Fe preko blata, odmrlih celic in z menstruacijo. Kuhanje v železnih posodah predstavlja dodaten pomemben izvor Fe. Fe se v hrani nahaja v obliki enostavnih neorganskih soli ali spojin z aminokislinami, eno tretjino pa predstavlja hem iz mioglobina in hemoglobina (1). Ker se mehanizem absorpcije hema znatno razlikuje od absorpcije neorganskega Fe, je le-ta pomemben izvor pri pomanjkanju Fe.

• Absorpcija železa

Absorpcija Fe je regulirana glede na potrebe organizma. Kljub intenzivnim raziskavam do danes natančen mehanizem absorpcije ni razjasnjen, programirata pa ga najverjetneje HFE protein (gen, imenovan hereditarni hemokromatozni protein) in transferinski receptor (TFR) v kripti epiteljskih celic (7). Na doslej neznan način povezuje HFE proteina in TFR v perinuklearnem endoplazmatskem retikulumu v teh celicah programira zmožnost absorpcije Fe, ki jo bo imel razvijajoč se enterocit.

Sama absorpcija Fe poteka na krtačastem delu zrelih enterocitov v dvanajstniku in zgornjem delu jejunuma. Kako bo potekla je odvisno od fizikalnega stanja Fe ob vstopu v dvanajstnik. Razlikujemo dva posebna mehanizma absorpcije za dvovalentno Fe (Fe^{2+}) in za hem. Nehemsko Fe zelo hitro precipitira v netopni železov hidroksid, zato potrebuje za stabilizacijo in naknadno vezavo z mucinom

kisli želodčni sok. V soku se nahajajo majhne molekule aminokislin in keto sladkorjev, ki stabilizirajo trovalentno Fe (Fe^{3+}). Če je izločanje kislega želodčnega soka premajhno ali bolnik uživa inhibitorje protonske črpalke, se absorpcija Fe zmanjša. Fe^{3+} potuje povezano z mucinom v dvanajstnik, kjer se na krtačastem delu epitelijskih celic veže z receptorjem, ki spada med $\beta 3$ integrine. Transmembranski encim železova reduktaza pretvori Fe^{3+} v Fe^{2+} , ki ga prenese divalentni metalni prenašalni protein 1 (divalent metal transporter protein 1 - DMT1) v notranjost celice (8). V enterocitu je njegova usoda dvojna: lahko se shrani kot feritin, lahko pa potuje skozi lumen celice do bazolateralnega dela membrane. Mehanizem potovanja skozi celico ni jasen, v prenos so vpleteni verjetno $\beta 3$ integrin, mobilferin, flavomonooksigenaza in DMT1. Na bazolateralnem delu membrane se nahaja transmembranski protein hefestin, ki je nujno potreben za sprostitve Fe v plazmo (9). Ima vlogo encima ferooksidaze in je po strukturi enak ceruloplazminu.

Absorpcija hema poteka neodvisno od pH. Pri človeku, za razliko od drugih sesalcev, pri katerih je prehod skozi celico hiter, le majhna količina hema prehaja na ta način v plazmo, marveč ga encim hem oksigenaza v mikrosomih pretvori v biliverdin, ogljikov monoksid in Fe^{3+} .

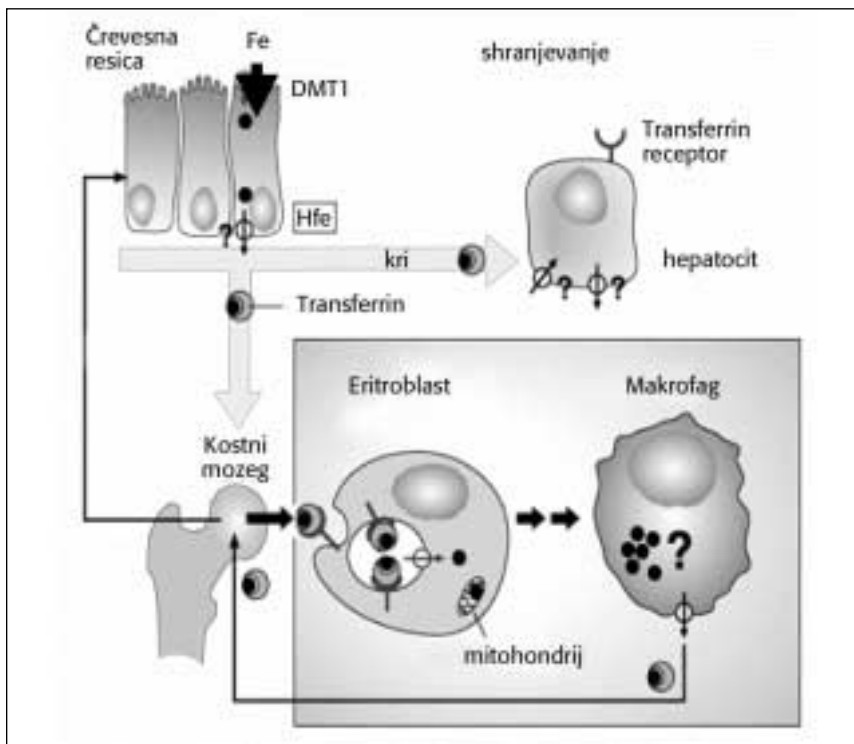
Na hitrost absorpcije Fe vplivajo številni dejavniki. Žolč in eritropoetin jo olajšata in pospešita (1). Absorpcijo olajšajo askorbinska kislina, laktat, piruvat, sukcinat, fruktoza, cistein in sorbitol (10, 11), povečana je tudi pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo zaradi še neznanega mehanizma. Absorpcijo oslabijo oksalati, fitati in fosfati s tvorbo netopnih spojine (1). Svinec se absorbira na isti način kot Fe in kompetitivno preprečuje njegovo absorpcijo (12). Poleg neposrednih dejavnikov, vplivajo na hitrost absorpcije Fe še hipoksija, anemija, zmanjšanje zaloga železa in povečana eritropoeza, ki jo pospešijo preko do sedaj še neznanih mehanizmov (1).

• Prenos železa po krvi

Fe kroži po telesu v navidezno zaprtem sistemu (slika 1). Iz plazme potuje do eritroblasta, kjer se vgradi v Hb. V tej obliki kroži štiri mesece po krvi. Ko eritrociti ostarijo, ga fagocitni makrofagi odstranijo iz Hb. Fe se ponovno sprosti v plazmo in njegovo kroženje se ponavlja. V plazmi je večina Fe vezanega na prenašalni protein transferin, čigar molekula ima dve vezavni mesti za Fe^{3+} . Monoferni transferin prenaša en atom Fe, diferni pa dva. Mehanizem vezave Fe s transferinom je neznan, verjetno pa ima pri tem vlogo ceruloplazmin iz plazme. Ceruloplazmin sprošča tudi Fe iz makrofagov in hepatocitov ter pretvarja Fe^{2+} v Fe^{3+} (13).

Transferin sintetizirajo jetra, testisi in centralni živčni sistem. Transferin iz testisov in živčevja nima prenašalne naloge, marveč deluje v lokalnem tkivnem metabolizmu Fe. Kljub temu da se Fe hitro sprosti iz molekule transferina, je celotna sposobnost vezave omejena.

Slika 1. Kroženje Fe v človeškem telesu (DMT1 - divalentni metalni prenašalni protein 1, Hfe - hefeestin)



• Prehod železa v celico

Ko prispe kompleks Fe- transferin do membrane eritroblasta, se veže na TFR na njegovi površini (14). TFR je protein, ki je sestavljen iz dveh podenot, povezanih z disulfidnimi vezmi. Amino del se nahaja na citoplazmatskem delu membrane, del z ogljikom pa na zunanjem delu. Kompleks Fe-transferin-TFR prehaja z endocitozo v notranjost celice v obliki s klatrinom obloženega mehurčka. Mehurčki se v celici zlijejo z endosomi. En atom Fe se sprosti iz transferina s pomočjo nizkega pH, ki je v endosomih, sproščanje drugega atoma Fe pa potrebuje energijo (ATP). Transferin in TFR potujeta nazaj do celične membrane. Ob nevtralnem pH se sprosti v plazmo apotransferin in je ponovno na razpolago za novo vezavo s Fe (15).

Kontrola sinteze TFR je glavni mehanizem regulacije metabolizma Fe. Pomanjkanje Fe poveča sintezo TFR, medtem ko hem inhibira njihovo sintezo. Vezavo diferencnega transferina s TFR regulira HFE protein. Če se veže s TFR, se afini-

teta receptorja do transferina zmanjša, posledično pa tudi prehod Fe v celico. Imenujejo ga tudi "protein hemokromatoze", ker se zaradi napak v njegovi sintezi vnos Fe v celico ne ustavi (3).

Pomen monocitno makrofagnega sistema pri presnovi železa

Razpad ostarelih eritrocitov in razgradnja Hb se vrši v celicah monocitno-makrofagnega sistema. Pri prebavi fagocitiranih eritrocitov se sprost v nekaj urah do 20% Fe, od katerega se ga 80 % ponovno hitro vgradi v Hb. Na ta način je v naslednjih 12 dneh 40% sproščenega Fe iz odmrlih eritrocitov ponovno vgrajenega v eritrocitih. Preostalo Fe se shrani kot feritin ali hemosiderin. To Fe lahko najdemo v makrofagih še po 140 dnevih. Kadar so potrebe po Fe velike, se to Fe zelo hitro sprost, pri okužbah, kroničnih vnetnih boleznih ali rakastih novotvorbah pa je izločanje zelo počasno. Posledica počasnega izločanja je, da se Fe kopiči v monocitno makrofagnem sistemu, ne prehaja do eritropoetskih celic in eritropoeza se upočasni. Makrofagi poleg regulacije zaloga Fe sodelujejo pri sintezi apotransferina, in s tem regulirajo koncentracijo plazemskega transferina (1).

Izločanje železa

V nasprotju z veliko zmogljivostjo absorpcije in shranjevanja Fe, se ga dnevno izgubi le manj kot tisočinka: okoli 1 mg se ga izloči v blatu, mnogo manj pa preko kože, znoja in urina. V času dojenja se preko mleka dnevno izgubi do 1 mg Fe. Pri ženskah z menstruacijo izgubijo 2 mg Fe in ta izguba lahko doprinese k negativni bilanci homeostaze Fe (1).

Regulacija presnove železa

• Sistemska regulacija

O sistemski regulaciji presnove Fe vemo zelo malo. Absorpcijo Fe regulirajo najverjetneje trije regulatorni mehanizmi in tako vzdržujejo normalno homeostazo Fe. "Dietni" regulator deluje na podlagi visoke intracelularne koncentracije Fe, zaradi česar se zmanjša izraženost DMT 1. Regulator zaloga kontrolira absorpcijo Fe glede na njegove zaloge.

Eritropoetinski regulator regulira absorpcijo Fe glede na potrebe eritropoeze.

Menijo, da ima velik pomen v regulaciji presnove Fe peptidni hormon hepcidin, ki se sintetizira v jetrih. Zadnje ugotovitve so, da direktno deluje na presnovo Fe.

Majhno izločanje hepcidina vodi do intracelične preobremenitve s Fe, veliko izločanje pa do pomanjkanja. Heparin regulira tudi izločanje Fe iz celice z vezavo na protein feroportin (IREG) na celični površini tako, da celica ne more izločiti Fe, kar vodi do zmanjšane koncentracije izvenceličnega Fe (16).

• Regulacija presnove železa v celici

Regulacija sinteze apoferritina, TFR, ALA sintetaze, DMT1 in drugih proteinov, potrebnih v presnovi Fe, poteka preko translacije mRNA. mRNA za vsak protein ima enega ali več IREs. Fe regulatorni protein 1 (iron regulatory protein 1- IRP1 ali desferi akonitaza) se veže z apoferritinskim IRE in sproži sintezo apoferritina. Posledica vezave IRP1 z IREs za apotransferin, TFR, DMT1 in ALA sintetazo je, da se sinteza vseh teh poveča. Obratno, ob visoki intracelični koncentraciji Fe se sinteza vseh zmanjša, tako da se odcepi IRP1 od IREs. Drugi regulatorni protein IRP2 prav tako deluje z IREs. Če je koncentracija Fe nizka, se razgradi. Za presnovo Fe je odgovorna še izraženost genov, odgovornih za presnovo Fe. O teh mehanizmihi ni skoraj nič znanega, razen da je vnos Fe v celico in njegova presnova regulirana preko citoplazmatske mRNA (17).

Motnje homeostaze železa

Motnje homeostaze Fe se kažejo kot njegovo pomanjkanje ali preobremenitev.

• Pomanjkanje železa

Trenutno trpi za pomanjkanjem Fe preko milijarde ljudi na svetu. Pomanjkanje zasledimo v vseh socialnih skupinah in so posledica enolične prehrane brez Fe, modnih diet, povečanih potreb po Fe (otroci, nosečnice), motene absorpcije (kronična vnetna črevesna bolezen, celiakija) in večjih izgub krvi (rane, rak, poškodba). Najbolj trpijo za pomanjkanjem otroci in ženske z menstruacijo. Pomanjkanje se kaže predvsem kot motnje v procesih, kjer je Fe potrebno (eritropoeza), medtem pa so klinični znaki pomanjkanja posledica ali same slabokrvnosti ali posledica motenega delovanja centralnega živčnega sistema, ki Fe nujno potrebuje (18,19).

• Preobremenitev z železom

Preobremenitev s Fe je posledica dveh vzrokov. Kadar se koncentracija plazemskega Fe tako poveča, da ga transferin ne more vsega vezati, absorbirajo preostalo Fe parenhimske celice jeter, kasneje pa se Fe nabira še v srcu, trebušni slinavki (v acinuzih) in drugih organih. Drugi vzrok preobremenitve je kopičenje Fe zaradi povečane razgradnje eritrocitov, na primer pri pogostih transfuzijah eritrocitov. Vsaka enota transfundirane krvi vsebuje 200 do 250 mg Fe. Za bolnike, ki morajo pogosto prejemati transfuzije pomeni to dnevni dvig Fe do 0,5 mg/kg

teže. Na ta način se pri bolnikih pokažejo znaki preobremenitve s Fe že po 10 do 20 transfuzijah. Fe iz razpadlih eritrocitov se najprej nabira v makrofagih in šele kasneje v parenhimskih jetrnih celicah in drugih organih s posledično okvaro organov. Podoben mehanizem preobremenitve najdemo še pri kronični jetrni bolezni, kožni porfiriji in aceruloplazminemiji (20).

Zaključek

Fe igra pomembno vlogo v velikem številu homeostatskih mehanizmov pri človeku kot eritropoeza, delovanje encimov in sinteza DNA. Njegova koncentracija se vzdržuje preko absorpcije, zalog in preko izgub iz celic ter z menstruacijo. V primeru motenj se razvije ali anemija, ki se kaže predvsem z motnjami s strani živčevja, ali preobremenitev z izredno hudimi okvarami številnih organskih sistemov.

Literatura

1. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology 6 th Ed. New York, St Louis, San Francisco: Mc Graw - Hill ; 2001: 295 - 304.
2. Cavill I. Erythropoiesis and iron. Best Pract Res Clin Haematol 2002; 15: 399 -409.
3. Salter-Cid L, Brunmark A, Li Y, Leturcq D, Peterson PA, Jackson MR, Yang Y. Transferrin receptor is negatively modulated by the hemochromatosis protein HFE: implications for cellular iron homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96:5434-9.
4. Hempstead PD, Yewdall SJ, Fernie AR, Lawson DM, Artymiuk PJ, Rice DW et al. Comparison of the three-dimensional structures of recombinant human H and horse L ferritins at high resolution. J Mol Biol 1997; 268(2):424-48.
5. Haile DJ, Hentze MW, Rouault TA et al. Regulation of interaction of the iron responsive element binding protein with iron responsive RNA elements. Mol Cel Biol 1989; 9 (11): 5055-61.
6. van Haeringen B, de Lange F, van Stokkum IH, Srai SK, Evans RW et al. Dynamic structure of human serum transferrin from transient electric birefringence experiments. Proteins 1995 ; 23(2):233-40.
7. Waheed A, Parkkila S, Saarnio J, Fleming RE, Zhou XY, Tomatsu S et al. Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum. Proc Natl Acad Sci U S A 1999 ; 96(4):1579-84.
8. Andrews NC. The iron transporter DMT 1. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31 (10): 991 - 4.
9. Zoller H, Theurl I, Koch R et al. Mechanisms of iron mediated regulation of the duodenal iron transporters divalent metal transporter 1 and ferroportin1. Blood Cells Mol Dis 2002; 29 (3): 488 -97.
10. Slatkavitz CA, Clydesdale FM. Solubility of inorganic iron as affected by proteolytic digestion. Am J Clin Nutr 1988; 47(3):487-95.

11. Taylor PG, Martinez-Torres C, Romano EL, Layrisse M. The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(1):68-71.
12. Goyer RA. Lead toxicity: current concerns. *Environ Health Perspect* 1993; 100: 177 - 87.
13. Laine F, Ropert M, Lan CL et al. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are decreased in HFE C282Y homozygote male iron overloaded patients. *J Hepatol* 2002; 36 (1): 60 -5.
14. Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31 (10): 1111-37.
15. Dautry-Varsat A . Receptor-mediated endocytosis: the intracellular journey of transferrin and its receptor. *Biochimie*1986 ; 68 :375-81.
16. Ganz T. Hcpidin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 251-4.
17. Rouault T, Klausner R. Regulation of cellular iron metabolism in eukaryotes. *Curr Top Cell Reg* 1997; 35: 1- 19.
18. Glaser M, Borin P, Grmek-Zemljič T. Anemije zaradi pomanjkanja železa. In: Hojs R, Krajnc I, ured. Zbornik predavanj. 9. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine "Iz prakse za prakso" z mednarodno udeležbo, Maribor, 8. - 9. maja 1998. Maribor : Splošna bolnišnica, 1998: 19-33.
19. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams Hematology* 6 th Ed. New York, St Louis, San Francisco: Mc Graw - Hill ; 2001: 447 - 70.
20. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239-52.

INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE S PRIPRAVKI ŽELEZA

INDICATIONS FOR TREATMENT WITH IRON PREPARATIONS

Tatjana Grmek-Zemljič, Zlatko Roškar

Izvleček

V prispevku sva prikazala osnovne diagnostične postopke s katerimi potrdimo pomanjkanje železa ter opredelimo pogoje, načine in zaplete pri zdravljenju z železom.

Ključne besede: *anemija zaradi pomanjkanja železa, zdravljenje, pripravki železa*

Abstract

The paper presents the basic diagnostic procedures applied to confirm iron deficiency. It defines the conditions, methods and complications of treatment with iron preparations.

Key words: *Anemia due to iron deficiency, treatment, iron preparations*

Uvod

Zdravljenje z železom je potrebno vedno, kadar je prisotno absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Pod pojmom absolutno pomanjkanje razumemo stanja, pri katerih so zaloge v telesu zmanjšane ali povsem izčrpane. Funkcionalno pomanjkanje pomeni stanja, pri katerih je potreba po železu povečana zaradi povečane sinteze hemoglobina, vendar retikuloendotelialni sistem ni sposoben sprostiti železa kljub zadostnim ali celo povečanim zalogam.

Absolutno pomanjkanje je najpogostejše posledica krvavitev, redkeje povečane potrebe v različnih fizioloških stanjih (nosečnost, dojenje), motene absorpcije ali neustrezne prehrane.

Funkcionalno pomanjkanje nastopi pri moteni prerazporeditvi železa (kronične okužbe, tumorji, avtoimune bolezni) ali zelo redko pri moteni uporabi.

Diagnostični postopki, s katerimi ugotavljamo in nato opredelimo pomanjkanje, obsegajo anamnezo, klinični pregled in laboratorijske preiskave. Hematološki kazalci, ki jih uporabljamo, so koncentracija hemoglobina v krvi (Hb), hematokrit (Ht), retikulocitni in eritrocitni indeksi, s katerimi prikažemo hipokromne in mikrocitne eritrocite. Biokemični kazalci, ki jih potrebujemo, so koncentracija železa v serumu, koncentracija transferina, nasičenost transferina, koncentracija feritina, koncentracija transferinskih receptorjev.

Pomen hematoloških kazalcev

S koncentracijo Hb ugotovimo, ali ima bolnik anemijo, in ocenimo težo bolezni. Vrednosti med 90 in 120 g/l pomenijo blago, med 70 in 90 g/l srednje hudo, med 30 in 70 g/l hudo in pod 30 g/l zelo hudo anemijo (1).

Ht (normalne vrednosti 0,37-0,47 za ženske, 0,40-0,57 za moške) pomeni odstotek sesedenih eritrocitov in je pri tovrstnih anemijah znižan ali še normalen pri blagi anemiji (1).

Volumen eritrocitov (normalen od 77 fl do 93 fl) je pri izraženem pomanjkanju železa znižan.

Koncentracija Hb v eritocitu (normalno 310-350 g/l) je zmanjšana pri hudih anemijah.

Število retikulocitov v krvi je kazalec trenutne eritropoeze, kajti v krvi so do 36 ur po sprostitvi iz kostnega mozga. Določanje količine Hb v retikulocitih je občutljiv in zgodnji kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa (2).

Odstotek hipokromnih eritrocitov (eritrociti, ki imajo povprečno koncentracijo Hb manj kot 280 g/l) kaže na okrnjeno eritropoezo in je kazalec absolutnega in funk-

cionalnega pomanjkanja železa. Značilno je spremenjen šele po daljšem pomanjkanju, ker je življenjska doba eritrocitov dolga.

Pomen biokemičnih kazalcev

Koncentracijo železa v serumu določamo običajno s spektrofotometrijo. Pri postopku je treba sprostiti železo iz transferina, nato reducirati trivalentno v dvovalentno obliko ter vezati reducirano železo s snovjo, ki omogoča meritev. Postopkov je več in do danes niso standardizirani. Poleg tega obstaja dnevni ritem, koncentracija se spreminja tudi od dneva do dneva, nimamo tudi standardnega postopka pri odvzemu glede na lego telesa, dnevni čas, jakost zažemka. Ker je železo v organizmu element v sledovih, lahko prihaja pri določanju do nečistoč, kar vse vpliva na dobljene rezultate. Razpon normalnih vrednosti je zaradi možnih napak velik (ženske 6,6-26 mmol/l, moški 11-28 mmol/l) (3).

Transferin, ki je beljakovina za prenos železa, in nasičenost transferina, sta boljša kazalca pomanjkanja železa v organizmu (normalne vrednosti 2,0-3,8 g/l). Tvorba transferina v jetrih je odvisna od vsebnosti železa v hepatocitih ter je pri nje-govem pomanjkanju povečana, kar se odraža v zmanjšani nasičenosti. Nekatera stanja, kot so akutne in kronične okužbe in maligni tumorji, zmanjšajo tvorbo transferina neodvisno od vsebnosti železa. Pri boleznih, ki imajo zvišan C reaktivni protein (CRP) in pomanjkanje železa, serumske vrednosti transferina niso diagnostično pomembne. Ko vrednotimo izvide, moramo upoštevati, da se transferin sprosti pri okvari jetrnih celic in se njegova koncentracija v serumu zviša, da nosečnost in zdravljenje z estrogeni povečajo tvorbo, da je nivo povišan nekaj ur po obroku ter da nasičenost ne pade pod 15%, ko so zaloge železa prazne, čeprav se Hb zmanjša za 2 g/l. Priporočljivo je, da vrednotimo dobljene rezultate skupno z določanjem koncentracije feritina.

Železo je v zalogah vezano na protein feritin, ki je edini kazalec absolutnega pomanjkanja (normalne vrednosti 20-300 mikrogramov/l). Skupno s hemosiderinom zadržuje 15-20% železa v organizmu. Prisoten je v skoraj vseh organih predvsem pa v jetrih, vranici in kostnem mozgu. Tvori se v celicah kot odgovor na koncentracijo železa, pri znižani je tvorba zmanjšana in obratno. Je dober kazalec rezerv, ampak ne pokaže potreb po železu v organizmu. Nizka vrednost feritina ne odraža pomanjkanja železa pri pospešeni eritropoezi, pri majhnih in odrasčajočih otrocih, ekstremnih športnikih, krvodajalcih, nosečnicah, kjer je znižan ali na spodnji meji normale. Zvišan ni povezan z visokimi vrednostmi železa pri bolnikih z okužbami, akutnimi in kroničnimi vnetji, malignimi tumorji, okvarami jeter (alkoholni in vnetni hepatitis, ciroza), pri dializnih bolnikih, mielodisplastičnih sindromih, parenteralnem zdravljenju z železom.

Izvidi, ki jih dobimo, so klinično pomembni pri odkrivanju prelatentnega in latentnega pomanjkanja železa, v diferencialni diagnostiki anemij, pri spremljanju ogro-

ženih skupin, spremljanju zdravljenja s peroralnim železom, spremljanju stanja železa pri bolnikih, ki dobivajo veliko transfuzij, diagnostiki preobremenitve z železom, spremljanju venepunkcij in zdravljenju s helati (4).

Transferinski receptorji (TR) so deli celične membrane, ki imajo ključno vlogo v oskrbi celic z železom, ker omogočajo prenos na transferin vezanega železa v celice. Približno 75% vseh TR je na nezrelih eritrocitih. Njihovo število je odvisno od potreb po železu in od nastajanja eritrocitov. Koncentracija je fiziološko zvišana pri otrocih, pri ljudeh, ki živijo na visokih nadmorskih višinah, in črncih. Ni odvisna od spola ali vnetja. Pri pomanjkanju železa ali ko število nezrelih eritrocitov v kostnem mozgu naraste, se število TR poveča. V krvi so prisotni serumski TR (STR) (normalne vrednosti 0,83-1,76 mg/l). Nastanejo, ko se s proteolizo TR odcepijo iz membrane. Njihova koncentracija je premosorazmerna z vezanimi na membrani in je odvisna od količine železa, ki je potrebno za normalno tvorbo eritrocitov. Pri pomanjkanju železa koncentracija naraste in obratno. Določanje STR lahko nadomesti določanje feritina v primerih, ko so zaloge železa zmanjšane, kot na primer pri nosečnicah, športnikih, otrocih. Vendar določanja STR ni ključnega pomena pri izpraznjenih zalogah železa, kajti za te nam zadostuje določanje feritina, temveč v primerih, ko so zaloge zadostne, obstaja pa funkcionalno pomanjkanje zaradi neustrezne razporeditve in uporabe. V teh primerih STR pokažejo na neustrezno sproščanje ali pomanjkljivo oskrbo z železom, potrebnim za razvoj eritrocitov.

Citokini ne vplivajo neposredno na koncentracijo STR, zato so dober kazalec pomanjkanja železa pri okužbah, kroničnih vnetjih in malignomih. Koncentracija TR je vsota TR nastalih zaradi pomanjkanja železa in tistih, ki odražajo nastajanje eritrocitov, ki je ob teh boleznih zmanjšano. Vrednosti, ki jih dobimo, so kljub pomanjkanju železa le pri polovici bolnikov na zgornji meji normale ali malo zvišane.

Prav tako je pri bolnikih, ki imajo malignome ali kronična vnetja, moten transport železa, čemur sledi pomanjkanje aktivnega železa, ki je potrebno za razvoj celic. Manj aktivnega železa je eden izmed obrambnih mehanizmov pri kroničnih vnetjih, ko se zmanjša tvorba transferina, zaradi povečanega izločanja mediatorjev vnetja. Železo se nalaga v makrofage. Nalaganje železa v makrofage in ne v celice, ki imajo na površini TR vodi do povečane izraženosti TR na površini celic. Ker je število nezrelih eritrocitov pri teh bolnikih zmanjšano, saj je zaradi citokinov zmanjšan aktiven nastanek eritrocitov, nam laboratorij običajno pokaže normalne vrednosti STR, normalen feritin, znižan transferin in hipokromno anemijo. Izvid je značilen za motnje pri uporabi in vgradnji železa, ki kaže anemijo zaradi pomanjkanja železa, kljub temu da so zaloge normalne (4).

Povzamemo lahko, da je koncentracija feritina resnični odraz zalog železa in jo lahko uporabljamo kot kazalec tako zmanjšanih zalog kot povečanih, kot je pri preobremenitvi z železom. Nasičenost transferina kaže na motnje v transportu in je obratno sorazmerno z razpoložljivim železom. STR služijo kot kazalec železa v

eritrocitih in kot kazalec aktivnosti eritropoeze, ne moremo pa jih uporabljati namesto feritina za določevanje zaloga.

Test, ki ga pogosto uporabljamo pri anemiji s pomanjkanjem železa, je test obremenitve z železom. Pove nam, kakšna je absorpcija železa v prebavilih. Je preprosto, opravlja se ambulantno. Bolniku na tešče vzamemo kri in določimo vsebnost železa, da dobimo osnovno vrednost. Nato zaužije 200 mg dvovalentnega železa. Ponovno mu vzamemo kri čez tri ure, ko naj bi železo v serumu naraslo za 2-3 krat glede na osnovno vrednost, kar pomeni, da je absorpcija normalna.

Druge laboratorijske preiskave, ki se jih poslužujemo pri opredelitvi anemij in so nam v pomoč pri iskanju vzroka so poleg navedenih še C-reaktivni protein, ceruloplazmin (pove o moteni razporeditvi), haptoglobin (kaže na povečan obrat celic), določanje vitamina B12, folne kisline.

Ko z navedenimi laboratorijskimi preiskavami ugotovimo, da ima bolnik anemijo (slika 1) zaradi absolutnega ali funkcionalnega pomanjkanja železa (slika 2) in opredelimo vzrok (tabela 1) se odločimo za zdravljenje.

Tabela 1: Vzroki pomanjkanja železa

Povečane potrebe

rast
nosečnost
dojenje

Motena absorpcija

celiakija
resekcija želodca
kronični atrofični gastritis

Nezadosten vnos

nepravilna prehrana
starost
vegetarijanstvo

Krvavitve iz prebavil

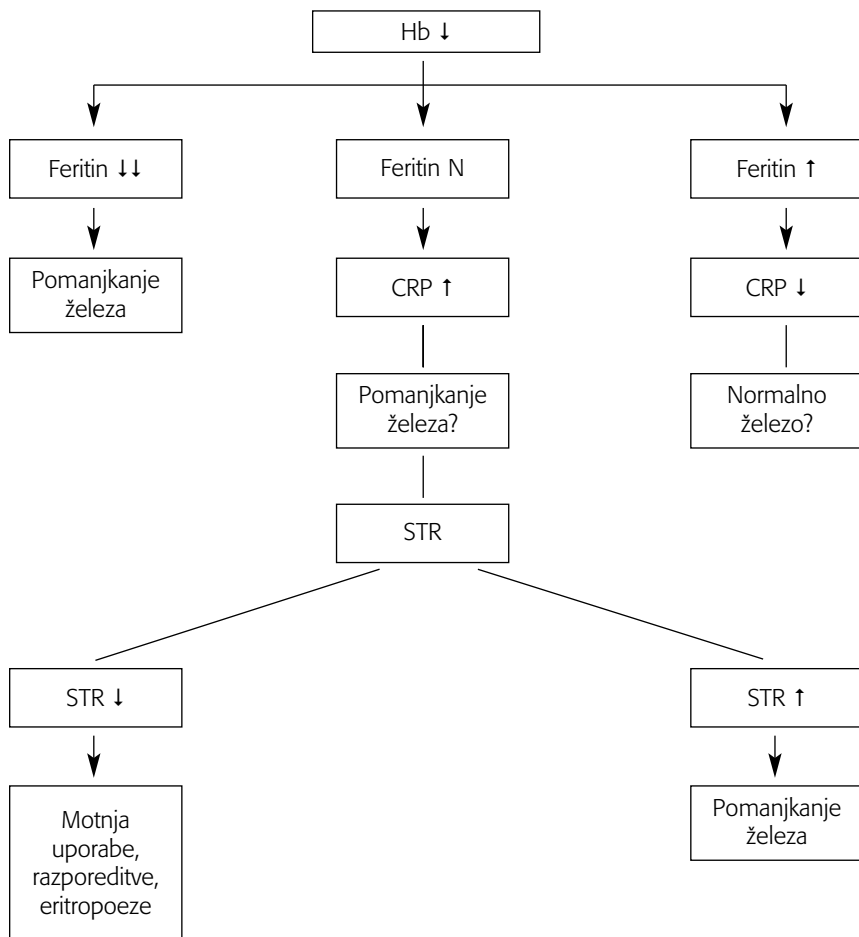
varice
razjede
tumorji
vnetja
žilne okvare

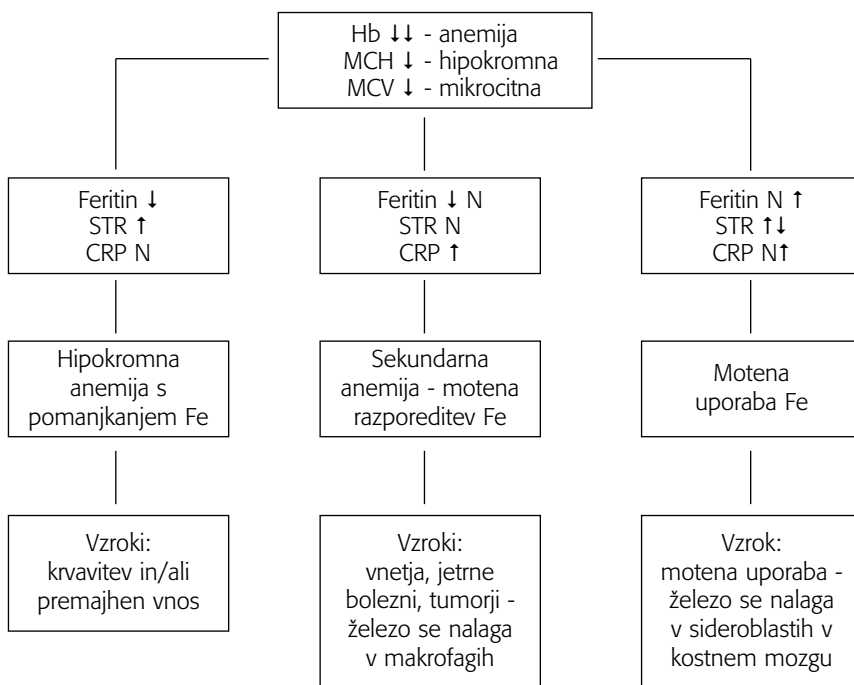
Krvavitve iz sečil in rodil

hipermenoreja
porod
tumorji
kamni

Jatrogene krvavitve

prekomerni pregledi krvi
zdravila
krvodajalstvo

Slika 1. Diagnostični postopek pri sumu na motnje v metabolizmu železa.

Slika 2. Diagnostični postopek pri anemiji s pomanjkanjem železa

Zdravljenje z železom

Železo je pomemben biokatalizator v organizmu. Nadomeščamo ga lahko oralno kot divalentno (Fe^{2+}) ali parenteralno kot trivalentno železo (Fe^{3+}).

Priporočamo zdravljenje z tabletami, ker je zdravljenje dolgotrajno in se lahko pri intravenozni (i.v.) obliki javljajo zapleti. Obstajajo številni preparati, ki jih bolniki različno prenašajo, tako da moramo pri predpisovanju upoštevati njihova opažanja.

Če obstaja absolutno pomanjkanje, je absorpcija odvisna od pomanjkanja. Je lahko od 80-90% v želodcu in začetnem dvanajsterniku, če je železo v vodni raztopini ali se hitro sprošča iz tekočine. Pri peletah feroqlicinsulfata, zaščiteneh z oblogo, se ga absorbira 83% ali celo 95%, če so zaloge povsem izpraznjene. Počasno izločanje iz tablet zmanjša absorpcijo in je le 60%. Tablete Fe^{3+} , vezanega v komplekse, se izjemno slabo resorbirajo, ker poteka hidroliza v želodcu pri pH od 2 do 4 in polimerizacija v tankem črevesu pri pH med 7 in 8. Tvorijo se netopni polinuklearni železovi trivalentni hidroksidni kompleksi z veliko molekularno težo,

ki se ne absorbirajo. Celokupna absorpcija je pri teh zdravilih 30%. Izkoristek je boljši, če zaužijemo tablete na tešče, in da vzporedno ne uživamo kave ali črnega čaja.

Zlati standard za zdravljenje je še vedno železo v obliki sulfata v celokupnem dnevnem odmerku 100 mg Fe^{2+} . Absorpcija je 10-20 mg železa na dan, če jih zaužijemo na prazen želodec. Pomemben dvig Ht lahko pričakujemo v 3 tednih, število eritrocitov se predvidoma poveča v 2 mesecih, če ni istočasne izgube. Zdravljenje naj se nadaljuje še 3-6 mesecev, ko dosežemo normalne vrednosti Hb, da bi se napolnile tudi zaloge železa. Učinkovitost spremljamo v začetku zdravljenja z določanjem retikulocitov, kasneje s koncentracijo feritina. Pri nezapletenem pomanjkanju naraste Hb in feritin v 2-4 tednih, STR dosežejo normalno vrednost v 2 tednih. STR se navadno normalizirajo, ko je nivo feritina 15 do 30 mikrogramov na liter. Pri zapletenem pomanjkanju, kot je pri okužbah, kroničnih vnetjih in malignomih, kjer nivo feritina ni značilen, spremljamo nivo STR, ki se zmanjša takoj, ko je zdravljenje uspešno.

Drugi preparati železa, ki so v uporabi poleg železovega sulfata so železov fumarat, glukonat, glukonat vezan z askorbinsko kislino, ki edina dokazano v količini 200 mg pospeši absorpcijo. Lahko so obliki obloženih ali šumečih tablet in sirupov. Priporočeni odmerki za posamezne učinkovine so prikazane v tabeli 2.

Tabela 2: Priporočeni odmerki najpogostejših tablet, ki vsebujejo železo

Preparat	Vsebnost Fe	Dnevni odmerek
Fe-sulfat	100mg Fe^{2+}	1x
Fe-fumarat	308mg Fe-fumarata vsebuje 100mg Fe^{2+}	1x
Fe-glukonat	200mg Fe-glukonata vsebuje 30mg Fe^{2+}	3x2 tbl

Neželeni učinki se kažejo predvsem na prebavilih kot zgaga, občutek slabosti, napenjanje, zaprtje ali driska. Odvisni so od odmerka in hitrosti sproščanja železa iz pripravka. Bolniki, ki jih zdravimo s pripravki, iz katerih je sproščanje železo slabo, imajo manj težav. Priporočajo, da se zdravljenje začne z nizkimi odmerki in se nato postopoma dviguje do 100 mg na dan, kajti 25% bolnikov dobi težave pri nad 100 mg zdravila. Če se odmerek podvoji naenkrat, ima polovica bolnikov težave, zato je pomembno, da je zviševanje postopno.

Zastrupitev z železom je pri zdravih odraslih osebah zaradi fiziološke regulacije skoraj nemogoča, razen če bi železove tablete uporabili za samomor. Pri otrocih lahko 1-2 g naenkrat zaužitega železa povzroči smrt (5).

Parenteralno dajanje železa je primerno za bolnike, ki imajo slabo absorpcijo iz prebavil, hude prebavne težave ali bolezni prebavil, tiste, ki ne morejo sprostiti dovolj železa iz skladišč, ne prenašajo tablet oziroma pri vseh, ki imajo funkcionalno pomanjkanje železa. Pred zdravljenjem moramo oceniti odmerke železa. Formula je:

Količina i.v. Fe (g) = ((Hb želen - Hb izmerjen (g/l)) x volumen krvi x zaloge Fe v Hb) + zaloge Fe v skladiščih

Volumen krvi : 0.069l/kg x telesna teža

Zaloge Fe v Hb: 3,4mg Fe/g Hb

Zaloge Fe v skladiščih glede na koncentracijo feritina: 1 nanogram feritina = 10 mg Fe

Splošno velja, da je pri klinično pomembni anemiji zaradi pomanjkanja železa, kjer je feritin pod 12 mikrog/l, potrebno nadomestiti med 1-1,2 g železa (6).

V svetu je narejenih več različnih spojin železa za parenteralno uporabo (Fe saharat, Fe glukonat, Fe citrat). V Evropi in pri nas uporabljamo železov saharat. Kompleks železa vezanega na saharat ima veliko molekulsko težo in ne prehaja skozi glomerularno membrano, se zaradi tega ne izloča skozi ledvice in za ledvice ni toksičen. Po njem je opisanih najmanj alergičnih reakcij. Iz kompleksa se sprošča v jetrih, zato moramo biti med zdravljenjem pozorni na njihovo delovanje.

Neželeni učinki in nevarnosti pri zdravljenju z parenteralnim železom

Med ali po dajanju se lahko pojavi reakcija, ki jo označujemo kot intoleranco na železo. Pokaže se z mrzlico, temperaturo, generalizirano limfadenopatijo, bolečinami v sklepih, urtikarijo. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so opisali poslabšanje osnovne bolezni. Ta blagi in nenevarni neželeni učinek se razlikuje od anafilaktičnih reakcij, ki so lahko smrtne, in so o njih poročali pri uporabi železa vezanega na dekstran.

Drugi neželeni učinki so posledica vpliva železa na okužbe, rast malignih celic in razvoj ateroskleroze.

Ugotovili so povezavo med učinkovitostjo železa in virulenco bakterij. Bakterije za razmnoževanje potrebujejo železo, ki je v organizmu. Pri prekomerni količini se zviša tveganje za okužbe, kar je bilo dokazano pri poskusih na živalih. Pri bolnikih, ki so imeli okužbe in so jih zdravili z železom intravenozno, so opazili spremembe v klinični sliki. Po drugi strani pomanjkanje železa ne vpliva samo na rast bakterij, temveč zmanjša obrambo organizma na bakterije.

Bolniki z neoplazmami imajo pogosto pomanjkanje železa, ki je lahko posledica krvavitvev in so zaloge, na katere kaže koncentracija feritina, prazne. V teh primerih je priporočeno zdravljenje z i.v. železom. V primerih, ko je feritin normalen ali celo zvišan, nam za oceno o stanju železa služijo STR in količina Hb v eritrocitih. Če kažejo na pomanjkanje železa, bolnike zdravimo, drugače z dodanim železom povzročimo odlaganje v makrofagih in retikuloendotelijskem sistemu in pospešimo proliferacijo rakastih celic. Dokazali so, da je visoka koncentracija nasičenega transferina dejavnik tveganja za razvoj raka na pljučih in debelem črevesu (7).

Opisovali so vlogo železa v razvoju ateroskleroze in ishemične srčne bolezni. Normalne in nizke vrednosti bi delovale zaščitno, visoke bi predstavljale dejavnik tveganja (8). Študije so nasprotujoče, vendar bi neutemeljeno dajanje predvsem i.v. železa za bolnike predstavljalo nepotrebno tveganje.

Iz navedenega lahko zaključimo, da je uskladiščeno železo toksično, in da je pred zdravljenjem treba natančno opredeliti pomanjkanje in nato skrbno spremljati zaloge.

Nadomeščanje železa je pri anemiji brez motene razporeditve ali uporabe enostavno in nenevarno, medtem ko je zapleteno pri boleznih, kjer je železo uskladiščeno, vendar ga organizem ne more uporabiti. Pri sekundarnih anemijah, kot so anemije pri kroničnih okužbah, tumorjih, avtoimunih boleznih, si pomagamo, kot je bilo opisano, z določanjem STR, vendar tudi pri povišanih dodajanje železa ni učinkovito, ker je zaradi citokinov motena tvorba in dozorevanje eritrocitov. Eritropoetin, rastni faktor, ki deluje na matične celice, usmerjene v eritrocitno vrsto, da dozorevajo in se diferencirajo, je skupno z železom izboljšal zdravljenje sekundarne anemije. Kombinirano zdravljenje naj bi vplivalo na zmanjšanje zaloga železa v makrofagih in aktivnost citokinov ter zavrlo vnetje in imunske procese, ki imajo pomembno vlogo v razvoju anemije.

Med zdravljenjem določimo hematološke kazalce (Hb, Ht, retikulociti, feritin, STR, nasičenost transferina, CRP), ki predstavljajo osnovne vrednosti, ter jih ponavljamo, da bi z njimi ocenili, ali je zdravljenje uspešno. Priporoča se, da najprej zdravimo z i.v. železom vezanim na saharat, ter nadaljujemo z eritropoetinom v odmerku 150 IE/kg telesne teže 3-krat na teden pri bolnikih z malignomi in v enakem odmerku 2x tedensko pri kroničnih vnetnih boleznih, dokler ne dosežemo zaželenih vrednosti Hb, ki jih nato lahko vzdržujemo z manjšimi odmerki ter redno spremljamo hematološke kazalce.

Podobno kot anemije pri moteni razporeditvi obravnavamo anemije pri moteni uporabi železa. Najpogostejša tovrstna anemija je anemija pri ledvični kronični odpovedi. Zdravljenje z železom je priporočljivo, če so zmanjšane vrednosti feritina (< 100 mikrogramov/l) in povišani STR. Z enostavno formulo se lahko določi količina železa, ki ga moramo nadomestiti

$\text{Železo(mg)} = 150 \text{ mg} \times \text{Hb1} - \text{Hb0}$ (Hb0 je začetna vrednost, Hb1 je zaželena vrednost) (6).

Ko se dosežejo zaželene vrednosti feritina in je bolnik vzporedno zdravljen z eritropoetinom, se pri dializnih bolnikih vzdržuje nivo železa z občasnim nadomeščanjem.

Zaključek

Anemija zaradi pomanjkanja železa je med najpogostejšimi vrstami anemije. Pred nadomeščanjem železa moramo s hematološkimi in biokemičnimi kazalci pomanjkanje opredeliti, poiskati vzroke in se odločiti za pravičen način nadomeščanja. Obvezno je nadomeščanje pri absolutnem pomanjkanju železa, pri funkcionalnem le če ugotovimo izpraznjene zaloge. Zaželeno je, da zdravimo bolnike s tabletami, le izjemoma z parenteralnimi oblikami železa. Uporabimo ga vedno pri zdravljenju anemij zaradi motene prerazporeditve (sekundarne anemije) ali uporabe železa (kronična ledvična odpoved).

Literatura

1. Bohinjec J. Anemije. In: Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Univerzum, Ljubljana 1983:59-62.
2. Preložnik-Zupan I, Lenart K. Klinični pomen novih metod (količina hemoglobina v retikulocitih in hipokromni eritrociti) za oceno pomanjkanja železa v telesu. Zdrav vestn 2004;73:499-509.
3. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Methods of determination in serum/plasma and blood. In: Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Clinical aspects and laboratory iron metabolism, anemias. Fifth edition. Springer Wien, New York 2003:141-144.
4. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Diagnosis of Disturbances of iron metabolism, disturbances of erythropoieses. In: Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Clinical aspects and laboratory iron metabolism, anemias. Fifth edition. Springer Wien, New York 2003:49-69.
5. Fairbanks V.F, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman M.A, Coller B.S, Kipps T.J eds. Williams Hematology. Fifth edition. MckGraww-Hill, New-York 1990:490-511.
6. Wick M. Iron deficiency-diagnosis and therapy. In: Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Clinical aspects and laboratory iron metabolism, anemias. Fifth edition. Springer Wien, New York:70-82.
7. Knekt P, Reunanen A, et al. Body iron stores and the risk of cancer. Int J Cancer 1994;56:379-82.
8. Kiechl S, Willeit J, et al. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from Bruneck study. Circulation 1997;96:3300-7.

ZDRAVLJENJE S PRIPRAVKI ŽELEZA - PRIKAZ PRIMEROV

IRON THERAPY - CASE REPORTS

Maja Jarc, Peter Borin

Izvleček

Anemija zaradi pomanjkanja železa zajema 80 % delež med anemijami. Nastane zaradi nezadostnega vnosa (pomanjkanje železa v hrani) ali absorpcije železa (bolezni želodca, črevesja), povečanih potreb po železu (med rastjo, nosečnostjo), povečanih izgub bodisi fizioloških (npr. ženske v rodni dobi) ali patoloških (očitne ali prikrite krvavitve iz prebavil, sečil, rodil) ter zaradi nerazpoložljivosti zalog železa (npr. rakaste bolezni, kronična vnetja in okužbe).

V prispevku so prikazani primeri bolnikov, kjer smo ugotovili anemijo zaradi pomanjkanja železa in jo glede na vzrok zdravili s pripravki železa, transfuzijami krvi ali rekombinantnim eritropoetinom.

Ključne besede: anemija zaradi pomanjkanja železa, zdravljenje

Abstract

Eighty percent of all anemias are due to iron deficiency. Disturbances in iron balance are caused by inadequate iron intake (food poor in iron) or absorption (stomach or bowel diseases), increased iron requirement (during growth, pregnancy), increased physiological (child bearing women) or pathological loss (gastrointestinal, urinary or gynecological bleeding) or disturbances of iron distribution (due to malignancy, chronic inflammation or infection). The article presents several patients with iron deficiency anemia treated with iron, blood transfusions or recombinant erythropoietin.

Key words: Iron deficiency anemia, treatment

Uvod

V prispevku sva pripravila različne primere bolnikov, pri katerih je bilo potrebno nadomeščanje železa zaradi anemije. Anemije najpogosteje delimo na osnovi morfoloških značilnosti, tj. glede na povprečni volumen eritrocitov (PVE, angl. MCV) na normocitne ($80 < \text{PVE} < 95$ fl), mikrocitne ($\text{PVE} < 80$ fl) in makrocitne anemije ($\text{PVE} > 95$ fl) (1). Pogosto jih delimo na osnovi patogenetskih mehanizmov na anemije, ki nastanejo po krvavitvi, anemije zaradi prekomernega razpada eritrocitov (hemolitične anemije) in anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov, kjer lahko gre za zmanjšano proliferacijsko sposobnost celic rdeče vrste ali za moteno dozorevanje.

Anemija je lahko samostojna bolezen, pogosto je posledica drugih bolezni. Med anemijami je najpogostejša anemija zaradi pomanjkanja železa (sideropenična anemija), ki zajema 80 % vseh anemij in se pojavlja v vseh starostnih obdobjih (2). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije ima pomanjkanje železa 30% vseh ljudi, 43% predšolskih otrok, 37% šoloobveznih otrok, 51% nosečnic, 20% žensk v rodni dobi in 2% odraslih moških (1). Anemija zaradi pomanjkanja železa je posledica negativne bilance železa, tj. neravnovesja med vnosom in izgubami (2). Po pogostnosti sideropeničnim anemijam sledijo anemije zaradi kroničnih bolezni - kronična vnetja (revmatoidni artritis, kronična vnetna črevesna bolezen, kronične okužbe), kronična ledvična odpoved; mielofistične anemije zaradi zasevkov karcinomov, limfomov, mielofibroze, anemije pri kroničnih jetrnih boleznih in endokrinoloških boleznih (3, 4).

PRIMER 1

38-letna žena je bila napotena v hematološko ambulantno zaradi mikrocitne anemije. Povedala je, da je že nekaj tednov utrujena, vrtoglava in da ji šumi v ušesih, v službi se s težavo zbere. Na blatu ni opazala sprememb, v zadnjem času ni shujšala. Ko smo jo povprašali po ginekološki anamnezi, je povedala, da je enkrat rodila, med nosečnostjo je zaradi slabokrvnosti jemala železove preparate. Menstruacije ima redne, trajajo 8 dni in so po opisu obilne.

Ob kliničnem pregledu smo ugotovili bledico kože in vidnih sluznic, sicer je bil splošni in specialni internistični status v mejah normale.

Gospa je prinesla laboratorijski izvid krvne slike: levkociti $6,0 \times 10^9/\text{l}$, eritrociti $4,05 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobin 99 g/l, MCV 75,5 fl, trombociti $329 \times 10^9/\text{l}$.

Na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in krvne slike smo postavili delovno diagnozo mikrocitne anemije zaradi pomanjkanja železa ob menoragijah.

Gospo smo poslali na dodatne laboratorijske preiskave. Ponovili smo celotno krvno sliko, v razmazu krvi je bila vidna anizocitoza in mikrocitoza, določili smo se-

rumsko železo (8,2 umol/l), transferin (4,9 g/l) in feritin (5 ug/l) ter hemateste blata, ki so bili negativni. Priporočali smo pregled pri ginekologu, ki je ugotovil miome maternice. Gospe smo v terapijo uvedli Retafer 2x1 tableto in priporočali kontrolo krvne slike čez mesec dni pri izbranem zdravniku. V našo ambulanto je bila naročena čez 3 mesece, ko smo pregledali izvide. Glede na normalne vrednosti hemoglobina in še vedno znižane vrednosti feritina smo priporočali nadaljevanje zdravljenja s tableto železa na dan naslednje tri mesece, nato med perilom 1-2 tableti na dan, dokler so perila obilna.

Razprava: Pri bolnici je anemija nastala kot posledica močnih menstrualnih krvavitev, katerih vzrok so bili miomi maternice. Pri ženskah v rodni dobi je anemija najpogostejše posledica prav ginekoloških krvavitev, ki nastanejo zaradi funkcionalnih motenj, benignih ali malignih tumorjev maternice, v našem primeru zaradi miomatozne maternice.

PRIMER 2

75-letni bolnik je bil napoten na Internistično prvo pomoč zaradi srčnega popuščanja. Ob pregledu je tožil zaradi dušenja, ki se je pričelo pojavljati pred tremi meseci in se je postopno slabšalo, tako da se je zadihal že pri osebni higieni. Povedal je, da se ponoči zbujaja zaradi dušenja, spi z visokim vzglavjem, opazil je otekanje v spodnje okončine. V tem času bolečin v prsih ni imel. Tožil je zaradi slabega apetita, shujšal je 5 kg. Blato je odvajal normalno, črnega blata ali sveže krvi na blatu ni opazil, prav tako ni imel bolečin v trebuhu. Pet let se je zdravil zaradi zvišanega krvnega tlaka, redno je jemal ramipril. V njegovi družini rakastih bolezni ni bilo.

Ob kliničnem pregledu je izstopala bledica kože in vidnih sluznic, bolnik je bil tahipnoičen, krvni tlak 160/90, nad celotnim prekordijem je bil slišen sistolni šum, nad pljuči obojestransko posamezni inspiratorni poki, prisotni so bili vtisljivi pretibialni edemi. Med rektalnim pregledom smo našli gladko steno ampule, povečano prostato, blato je bilo rjavo, hematest blata pozitiven.

V EKG-ju je bila vidna sinusna tahikardija s frekvenco 110/minuto, znakov za ishemijo ni bilo.

Pri bolniku so na IPP opravili osnovne laboratorijske preiskave in ugotovili mikrocitno anemijo s hemoglobinom 66 g/l (levkociti $4,14 \times 10^9/l$, eritrociti $2,73 \times 10^9/l$, hematokrit 0,215, MCV 78,8 fl, trombociti $220 \times 10^9/l$) ter bolnika za nadaljnje preiskave in zdravljenje simptomatske anemije sprejeli na oddelek.

Delovna diagnoza: simptomatska mikrocitna anemija, sum na malignom prebavil.

Pri bolniku smo opravili dodatne laboratorijske preiskave tako smo pregledali razmaz krvi, kjer so bili vidni mikrociti, diferencialna bela krvna slika je bila v mejah

normale. Določili smo železo (2,0 umol/l), transferin (2,5 g/l) in feritin (<3ug/l). Pregledali pa smo tudi jetrne teste, dušične retente, elektrolite, elektroforezo seruma in tumorske označevalce; izvidi omenjenih preiskav so bili v mejah normale.

Pri bolniku smo opravili diagnostiko prebavil. Gastroskopija je pokazala erozivno vnetje želodčne sluznice, pri koloskopiji smo našli tumorski proces v predelu slepega črevesa. Histološki izvid je govoril za žlezni karcinom. Za zamejitev malignega procesa smo pri bolniku opravili ultrazvočni pregled trebušnih organov. V jetrih ni bilo znakov za zasevke, prav tako ni bilo videti patološko povečanih bezgavk. Tudi rentgenogram prsnih organov ni potrdil suma na zasevke v pljučih, pokazal pa je povečano srce z zastojem v pljučnem žilju. Bolnika smo predstavili abdominalnemu kirurgu, ki ga je premestil za nadaljnje zdravljenje.

Na oddelku smo anemijo pri bolniku zdravili s transfuzijami koncentriranih eritrocitov, pred transfuzijo je dobil furosemid 20 mg intravensko. Potreboval je 4 enote krvi, po čemer je hemoglobin zadovoljivo porasel na 105 g/l. Zaradi vnetja želodčne sluznice smo mu predpisali zaviralec protonske črpalke.

Razprava: Pri bolniku je bila anemija posledica kronične krvavitve iz prebavil zaradi karcinoma. Odrasli moški in ženske, ki niso v rodni dobi, zbolevajo za mikrocitno anemijo najpogosteje prav zaradi kronične krvavitve iz prebavil, ki je lahko očitna ali prikrita. V tej skupini prebivalcev pa se sideropenična anemija lahko pojavlja tudi zaradi krvavitev v sečila ali hemoptiz, v redkih primerih so posledica paroksizmalne nočne hemoglobinurije in mehanske okvare eritrocitne membrane.

PRIMER 3

60-letna bolnica se je 15 let zdravila zaradi revmatoidnega artritisa. Ob pregledu je tožila zaradi bolečin in oteklin v sklepih rok, zapestij, komolcev in kolen. Povedala je, da se počuti oslabeledo, je utrujena, hitro se zadiha. Pri odvajanju blata posebnosti ni opazala, v zadnjem času ni shujšala. Redno je prejela nesteroidne antirevmatike in kortikosteroide, za zaščito želodčne sluznice zaviralec protonske črpalke in zdravila za preprečevanje osteoporoze.

Pri kliničnem pregledu smo ugotovili bledico kože in vidnih sluznic, imela je za revmatoidni artritis značilno spremenjene sklepe rok, prisotna je bila ulnarna deviacija rok obojestransko.

Med laboratorijskimi preiskavami so izstopale povišane vrednosti vnetnih pokazateljev: sedimentacija eritrocitov (98 mm/h) in CRP (109 mg/l), v krvni sliki pa povišani levkociti ($14,0 \times 10^9/l$, v diferencialni beli krvni sliki je bil pomik v levo, vidna je bila poikilocitoza in mikrocitoza), eritrociti $4,18 \times 10^9/l$, hemoglobin 88 g/l, hematokrit 0,285, MCV 68 fl, trombociti $923 \times 10^9/l$, retikulociti $17 \times 10^9/l$. Ugotovili smo znižane vrednosti serumskega železa (2,6 umol/l) in transferina (1,6 g/l) ter povišane vrednosti feritina (304 ug/l). V elektroforezi serumskih beljako-

vin smo našli povišane vrednosti alfa1 in alfa2 globulinov, ki sta značilna za vnetno dogajanje. Določili smo serumski eritropoetin, ki je bil relativno znižan glede na stopnjo anemije (28.5 mIE/ml) in serumske transferinske receptorje, ki so bili normalni (1,12 mg/l).

Delovna diagnoza: mikrocitna anemija v sklopu kroničnega vnetnega dogajanja (revmatoidnega artritisa).

Kljub temu, da je bila anemija najverjetneje posledica vnetnega dogajanja, smo pri bolnici opravili endoskopsko diagnostiko prebavil, saj je imela občasno pozitivne hemateste, še posebej glede na dejstvo o dolgotrajnem jemanju nesteroidnih antirevmatikov in kortikosteroidov. Preiskave pa razen notranjih hemeroidov niso pokazale posebnosti. Pri bolnici smo se odločili za zdravljenje anemije s koncentriranimi eritrociti. Bolničina simptomatika je izzvenela, ko se je koncentracija hemoglobina dvignila na 104 g/l. Glede na znižane vrednosti epoetina smo se pri bolnici odločili za zdravljenje z rekombinantnim epoetinom (4000 E v obliki podkožnih injekcij 2-krat na teden). Pri bolnici se za nadomeščanje z železom nismo odločili, zaradi normalnih vrednosti koncentracije transferinskih receptorjev, ki govorijo proti pomanjkanju železa. Pri vnetju je problematična razpoložljivost železa, ki se zaradi vnetnega dogajanja ne more ustrezno vgrajevati v hematopoetskem aparatu. Pri bolnici je šlo tudi za poslabšanje osnovne bolezni, zaradi česar smo ji prehodno povišali odmere kortikosteroidov.

Razprava: Pri bolnici je šlo za anemijo ob kronični vnetni bolezni. V tem primeru gre za hipoproliferativno anemijo, o čemer priča tudi znižano število retikulocitov, ki smo ga opazili pri bolnici. V mehanizmu omenjene anemije so vpleteni:

- a) ujetje železa v makrofagih in nesposobnost sproščanja vskladiščenega železa iz makrofagov v krvni obtok,
- b) zmanjšana sposobnost kostnega mozga, da bi povečala eritropoezo in pospešena apoptoza predhodnikov celic rdeče vrste in
- c) zmanjšan odgovor kostnega mozga na epoetin.

Ugotovili so, da igra osrednjo vlogo pri uravnavanju metabolizma železa, hepcidin, ki nastaja v jetrnih celicah in se sprošča pod vplivom vnetnih mediatorjev, kot sta IL-6 in TNF- α . Hepcidin zavira absorpcijo železa iz prebavil in sproščanje železa iz makrofagov.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so ugotovili, da je anemija sorazmerna z aktivnostjo bolezni, zato je v prvi vrsti potrebno zdravljenje revmatoidnega artritisa, s čemer velikokrat izzveni anemija. Vedno pa je treba misliti na možnost kombinirane anemije, predvsem pri zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki in kortikosteroidi, ki so povezani s povečanim tveganjem za krvavitev iz prebavil. K anemiji pri kroničnih vnetjih pripomore skrajšana življenjska doba eritrocitov zaradi povečane fagocitne dejavnosti makrofagov.

PRIMER 4

26 letna bolnica, ki se že dve leti zdravi zaradi Crohnove bolezni in jemlje sulfasalazin, je bila v gastroenterološki ambulanti na rednem pregledu. Med pregledom je tožila zaradi slabega teka, utrujenosti in pogostih glavobolov. Bolečin v trebuhu ali drisk v zadnjem času ni imela.

Ob kliničnem pregledu smo ugotovili astenično konstitucijo, bledico kože in vidnih sluznic ter sistolni srčni šum.

Z laboratorijskimi preiskavami smo potrdili mikrocitno anemijo (eritrociti $4,14 \times 10^9/l$, hemoglobin 92 g/l, MCV 79 fl,) z nizkim serumskim železom (2,6 $\mu\text{mol/l}$), še normalnim transferinom (2,6 g/l) in feritinom (21 $\mu\text{g/l}$). Določili smo tudi koncentraciji folne kisline in vitamina B12, ki sta bili znižani, s čemer smo posredno sklepali na slabšo absorpcijo.

Delovna diagnoza: anemija zaradi pomanjkanja železa pri kronični vnetni črevesni bolezni.

Pri bolnici smo se na podlagi preiskav odločili za intravensko nadomeščanje železa, tako da je prejela Venofer v kratkotrajni infuziji 10 dni. Kontrolni pregled krvne slike je bil po zdravljenju v mejah normale.

Razprava: Pri bolnici je mehanizem nastanka anemije enak kot pri ostalih kroničnih vnetjih, dodatno pa se lahko anemija poslabša zaradi zmanjšane absorpcije železa v dvanajsterniku in zgornjem jejunumu ter zaradi spremljajočih krvavitev iz prebavil. Pri teh bolnikih se odločamo za parenteralno nadomeščanje železa, saj bi peroralni pripravki lahko povzročili ponoven zagon Crohnove bolezni, hkrati pa ne bi bili učinkoviti, ker je zmanjšana absorpcija skozi sluznico prebavil.

PRIMER 5

77-letna bolnica, ki se je zdravila zaradi zvišanega krvnega tlaka in periferne arterijske bolezni, je bila na IPP pregledovana zaradi neurejenega krvnega tlaka. Ob pregledu je tožila zaradi slabega apetita, splošnega slabega počutja, utrujenosti in splošne oslabelosti. Ob kliničnem pregledu je izstopal povišan krvni tlak 230/100 mm-Hg in slabo tipni periferni pulzi. V EKG so bili znaki obremenitve levega prekata. Opravljene so bile osnovne laboratorijske preiskave; prisotna je bila normocitna anemija (Hb 106 g/l, MCV 88 fl) in povišani dušični retenti (sečnina 16,0 mmol/l in kreatinin 299 $\mu\text{mol/l}$). Bolnica je bila nato sprejeta na oddelek, kjer so s preiskavami postavili sum na plazmocitom. Bolnica je imela povišano sedimentacijo eritrocitov (72 mm/h), v elektroforezi seruma je bil med gama globulini viden monoklonalni zobec. Z dodatnimi preiskavami smo potrdili, da gre pri bolnici za plazmocitom IgG lambda. Plazmocitomske celice so zajemale 75 % kostnega mozga. Opravljeno je bilo rentgensko slikanje okostja, kjer ni bilo za plazmocitom značilnih

osteolitičnih lezij. Na podlagi opravljenih preiskav smo ugotovili, da ima plazmocitom stadij II. Glede na leta smo jo pričeli zdraviti z melfalanom in metilprednizolonom. Za zdravljenje anemije ob plazmocitomu in ledvični odpovedi smo uvedli rekombinantni eritropoetin (NeoRecormon 5000 E v obliki podkožnih injekcij 2-krat na teden). Pred pričetkom zdravljenja smo določili koncentracijo železa (55,9 umol/l), transferina (1,3 g/l) in feritina (375 ug/l). Po dveh mesecih zdravljenja smo opazili normalizacijo hemoglobina. Bolnica je nato prebolela globoko vensko trombozo desne spodnje okončine. Ob tem smo ugotovili povišanje hemoglobina do 151 g/l, zaradi česar smo zdravljenje z rekombinantnim eritropoetinom začasno ukinili. Kljub zdravljenju s citostatiki remisije nismo dosegli. Ponovno smo ugotovili poslabšanje anemije, zato smo se odločili za zamenjavo zdravljenja, in sicer je prejela kemoterapijo z vinkristinom, farmorubicinom in deksametazonom. Ponovno smo uvedli rekombinantni eritropoetin, ki pa je bil slabše učinkovit kot ob prvem uvajanju, kljub podvojitvi odmerka. Določili smo serumsko železo (17,9 umol/l), transferin (1,8 g/l) in feritin (12 ug/l), izvidi so govorili o izpraznjenih zalogah železa. Bolnici smo zato dodali Retafer 2x1 tableto. Po kombiniranem zdravljenju z rekombinantnim eritropoetinom in železom se je hemoglobin ponovno normaliziral.

Razprava: Pri bolnikih z novotvorbami krvnih celic pogosto opazamo spremljajočo anemijo, do katere največkrat pride zaradi zasevkov kostnega mozga z rakastimi celicami. Govorimo o mielofizični anemiji. Pri bolnikih s plazmocitomom je v nastanek anemije vpleteno tudi zmanjšano delovanje ledvic s posledičnim zmanjšanim izločanjem eritropoetina. Anemijo pri bolnikih s plazmocitomom tako zdravimo z rekombinantnim eritropoetinom, ki ga bolniki praviloma prejema v obliki podkožnih injekcij 3-krat na teden. Ob tem nadzorujemo zaloge železa in v kolikor opazamo, da tega primanjkuje, ga nadomeščamo najpogosteje peroralno. Zdravljenje z rekombinantnim eritropoetinom je pri večini bolnikov uspešno, tako da ne potrebujejo transfuzije krvi oz. jo potrebujejo manj pogosto.

PRIMER 6

57-letni bolnik, ki se je pripravljaj na zamenjavo kolka, se je v predoperativnem času oglasil na transfuziološkem oddelku za odvzem krvi zaradi avtotransfuzije. Zdravil se je zaradi hiperlipidemije, imel je sladkorno dieto zaradi zvišanih vrednosti krvnega sladkorja. Redno je jemal Crestor in analgetike. Ob kliničnem pregledu posebnosti niso beležili. Odvzeli so kri za krvno sliko (levkociti $6,55 \times 10^9/l$, eritrociti $4,95 \times 10^9/l$, hemoglobin 157 g/l, MCV 89,7, trombociti $294 \times 10^9/l$), železo (24 umol/l), transferin (3,1 g/l) in feritin (530 ug/l). Bolniku so ob prvem pregledu odvzeli 450 ml krvi in mu predpisali Retafer 2x1 tableto. Čez teden dni so mu ponovno odvzeli 450 ml krvi. Pred operaciji so kontrolirali krvno sliko, hemoglobin je znašal 135 g/l. Z jemanjem železa je nadaljeval vse do operacije, med katero je prejel obe enoti krvi. Glede na zadovoljivo krvno sliko ob odpustu je z jemanjem železa nadaljeval še 14 dni po operativnem posegu.

Razprava: Pri omenjenem bolniku je šlo za iatrogeno povzročeno slabokrvnost. Z avtotransfuzijo je bolnikom prihranjena možnost stranskih učinkov kot so alergične reakcije in možnost okužbe. Po drugi strani pa sami zagotovijo del krvi, ki jo v večini primerov zaradi operacije potrebujejo. Pri teh bolnikih z nadomeščanjem železa preprečujemo anemijo, ki bi onemogočila operativni poseg.

PRIMER 7

32 letna bolnica je bila na interni oddelek sprejeta zaradi simptomatske mikrocitne anemije s hemoglobinom 75 g/l (levkociti $6,4 \times 10^9/l$, eritrociti $3,89 \times 10^9/l$, MCV 66, trombociti $391 \times 10^9/l$). Ob sprejemu je navajala slabo počutje, ki je trajalo en mesec in hujšanje. Menstruacije niso bile podaljšane ali obilne, krvi na blatu, črnega blata ali krvavega seča ni opazala. Redno ni jemala nobenih zdravil. Bila je bleda, v ostalem pa je bil internistični status v mejah normale.

V laboratorijskih izvidih smo ob mikrocitni anemiji našli znižane vrednosti železa ($2,6 \text{ umol/l}$) in feritina (3 ug/l) ter povišane vrednosti transferina ($4,0 \text{ g/l}$). Pregled blata na kri je bil večkrat negativen, v seču nismo našli povišanega števila eritrocitov. Bolnico je pregledal ginekolog, ki prav tako ni našel vzroka za anemijo. Glede na to, da pri bolnici nismo našli vzroka izgube krvi s krvavitvijo iz prebavil ali rodil, smo posumili na paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (PNH). Opravili smo Hamov test, ki je bil pozitiven, in pregledali nevtrofilne granulocite periferne krvi s pretočno citometrijo, s katero smo dokazali klon CD55 in CD59 negativnih nevtrofilcev značilnih za PNH. Bolnico smo zdravili s transfuzijami krvi in železovimi pripravki. Ob kontrolah smo nato ugotavljali normalizacijo hemoglobina, feritina in serumskega železa.

Razprava: Paroksizmalna nočna hemoglobinurija je edina pridobljena hemolitična anemija, do katere pride zaradi napake v eritrocitni membrani, ki poveča dovzetnost za litični učinek komplementa. Gre za klonsko bolezen, v krvi so prisotni tudi normalni eritrociti. S Hamovim testom sprožimo z znižanjem pH raztopine hemolizo. Stalna intravaskularna hemoliza privede do pomanjkanja železa in mikrocitne anemije. Redki bolniki imajo zaradi hemoglobinurije temen seč. Bolnike zdravimo z železovimi preparati, pri hudih anemijah tudi s transfuzijami krvi.

Literatura

1. Andoljšek D. Bolezni celic rdeče vrste. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, ed. Interna Medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005: 1194-1210.
2. Begemann M. Veraendungen des roten Blutbildes. In: Begemann. Praktische Haematologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999: 1-34.
3. Caro J, Erslev AJ. Anemia of chronic renal failure. In: Beutler E, Lichtman UA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. New York: Mc Graw Hill; 1995: 456-60.
4. Erslev AJ. Anemia of chronic disease. In: Beutler E, Lichtman UA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. New York: Mc Graw Hill; 1995: 518-22.

ZGODNJE PREPOZNAVANJE SEPSE PRI STAROSTNIKU IN KRONIČNO BOLNEM

EARLY RECOGNITION OF SEPSIS IN ELDERLY AND IN PATIENTS WITH CHRONICAL DISEASES

**Martin Marinšek, Andreja Sinkovič, Borut Kamenik,
Franci Svenšek, Zlatko Pehnec**

Izvleček

V drugi polovici 20-tega stoletja je pričakovana življenjska doba v razvitih državah naraščala, infekcijske bolezni starostnikov pa so postale pomembno področje sodobne medicine. Okužbe v starosti so pogostejše in imajo slabšo prognozo glede na mlajšo populacijo. Epidemiologija, klinična slika, laboratorijski izvidi, diagnostični postopki, prognoza in terapija okužb v starosti so drugačni kot pri mlajših. Najpogostejše so znaki okužbe pri starostniku nespecifični in podobni tistim, ki jih imajo starostniki zaradi drugih neinfekcijskih obolenj. Okužbo starostnika je zato težje prepoznati zlasti v zgodnji fazi bolezni. Nenadni padci-kolapsi, delirij, zavračanje hrane, splošna slabost in psihična spremenjenost so lahko edini znak resne okužbe starostnika. Vročina, eden glavnih znakov okužbe, je pri 30% starejših tudi v primerih dokazane hude okužbe odsotna ali minimalno povišana. Sepsa ostaja vodilni vzrok smrti v enotah intenzivne terapije, zgodnja prepoznavna in pravilno ter pravočasno zdravljenje sta še vedno osnova preprečevanja razvoja večorganske odpovedi in smrti.

Ključne besede: *infekcijske bolezni, starost, sepsa, zgodnja prepoznavna, neobičajne klinične manifestacije*

Abstract

In developed countries human life expectancy has increased during the latter half of the 20th century and geriatric infectious diseases have become an important issue in modern medicine. Infectious diseases in the elderly are more common and associated with poor prognosis. Infections in the elderly also have distinct features with regard to epidemiology, clinical presentation, laboratory results, diagnostic procedures, prognosis and treatment. The most common signs of infection in the elderly are non-specific and similar to those seen in geriatric non-infectious diseases, making infectious diseases more difficult to identify, particularly in their early stages. Manifestations such as falls, delirium, anorexia, generalized weakness and altered mental status are often the only sign of serious infection. Fever, a cardinal sign of infection is absent or blunted in 30% of well-documented severe infections in the elderly. Sepsis remains the leading cause of death in intensive care units. Early recognition and appropriate therapy is still a cornerstone of the prevention of multiple organ failure and death.

Key words: *Infectious diseases, old age, sepsis, early recognition, atypical clinical manifestation*

Uvod

Pričakovana življenjska doba v razvitih državah je v drugi polovici 20. stoletja hitro naraščala in še vedno narašča. Po napovedih naj bi bilo v drugi polovici 21. stoletja v teh državah 15% populacije stare (65-79 let) oz. 9% zelo stare (> 80 let) (4). V ZDA vsako leto zaradi težke sepse zboli okrog 75 1000 ljudi, več kot 60% teh pacientov je starejših od 65 let, celotna umrljivost je 28,6%, stroški zdravljenja posameznega bolnika presegajo 22.100 ameriških dolarjev (1).

Infekcijske bolezni v starosti so pogostejše in nemalokrat jih zaradi prikritega poteka nepravočasno prepoznamo in zdravimo. Zaradi pridruženih kroničnih bolezni in samega procesa staranja je potek okužbe hujši in umrljivost večja. Starost nad 65 let, znižana telesna temperatura, točkovno visok APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) in TISS (therapeutic intervention scoring system) so neodvisni prognostični kazalci povečane umrljivosti zaradi SIRS-a (systemic inflammatory response syndrome) / sepse (3). Nekatere novejšje raziskave kažejo, da je tudi preživetje starostnikov s sepo boljše, če je zdravljenje v začetku pravilno in pravočasno (7).

V letu 2005 smo na Oddelku interne intenzivne terapije SB Maribor zdravili 861 bolnikov, od tega 86 (9,98 %) z za življenje nevarno okužbo. Diagnoza sepse je bila postavljena pri 64 -tih bolnikih (72,1%), znake odpovedi več organov je imelo 65,1% bolnikov. Med okužbami so prevladoval pljučnice (60,5%), okužbe drugih mest (abdominalne in mehkih tkiv 32,5%) ter infekcije sečil (7%). Študija sepse v Evropskih intenzivnih enotah je imela primerljive rezultate (6). V tabeli 1 so prikazani klinični podatki septičnih bolnikov, v tabeli 2 pa razlike v kliničnih podatkih med mlajšimi in starejšimi od 65 let. Z izjemo odpovedi kostnega mozga med obema skupinama ni bilo statistično signifikantnih sprememb. Med septičnimi bolniki starejšimi in mlajšimi od 65 let, zdravljenimi na našem oddelku, ni bilo statistično pomembne razlike v 30-dnevni umrljivosti oz. preživetju (slika 1). Po 30-tih dneh je preživel 61,54% mlajših in 52,63% starejših od 65 let.

Tabela 1. Klinični podatki vseh bolnikov s sepo, sprejeti v OIIM od 1. januarja 2005 do 31. decembra 2005.

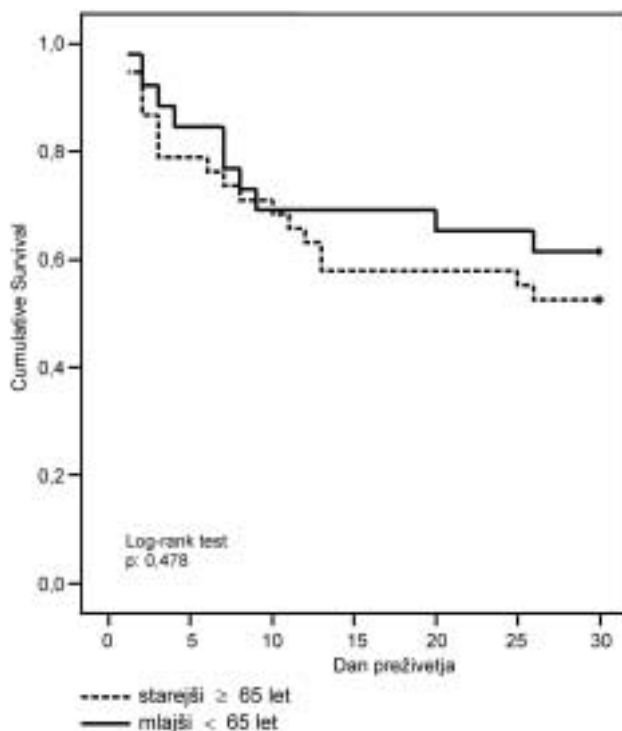
Klinični podatki	Vsi bolniki (n = 64)
Moški / ženske (% moških)	42 / 22 (65,6)
Povprečna starost $\pm$ SD (leta)	62,4 $\pm$ 14,8
Sprejemni povprečni APACHE II $\pm$ SD	28,4 $\pm$ 10,2
Večorganska odpoved (%)	68,8
Pozitivne hemokulture (%)	37,5
Uporaba inotropov (%)	68,8

Klinični podatki	Vsi bolniki (n = 64)
Uporaba kateholaminov (%)	70,3
Umrljivost v OIIM (%)	37,5
Preživetje 30 dni (%)	56,3
Pljučnica (%)	54,7
Uroinfekt (%)	9,4
Ostala mesta infekta (%)	35,9
Akutna odpoved srca in ožilja (%)	82,8
Akutna odpoved dihanja (%)	81,3
Akutna ledvična odpoved (%)	62,5
Akutna odpoved hematopet. Sist. (%)	10,9
Akutna odpoved CZS (%)	31,3
Akutna odpoved GIT (%)	9,4
Povprečni dnevi v OIIM $\pm$ SD	9,0 $\pm$ 10,6

Tabela 2. Razlike med starejšimi in mlajšimi od 65 let s sepo.

Klinični podatki	Bolniki $\geq$ 65 let (n = 38)	Bolniki $\leq$ 65let (n = 26)	p
Moški / ženske (% moških)	21 / 17 (55,3)	21 / 5 (80,8)	NS
Večorganska odpoved	68,4	69,2	NS
Pozitivne hemokulture	44,7	26,9	NS
Uporaba inotropov (%)	76,3	57,7	NS
Uporaba kateholaminov	73,7	65,4	NS
Umrljivost v OIIM (%)	42,1	30,8	NS
Preživetje 30 dni (%)	52,6	61,5	NS
Pljučnica (%)	52,6	57,7	NS
Uroinfekt (%)	10,5	7,7	NS
Ostala mesta infekta (%)	36,9	34,6	NS
Akutna odpoved srca in ožilja (%)	81,6	84,6	NS
Akutna odpoved dihanja (%)	84,2	76,9	NS
Akutna ledvična odpoved (%)	65,7	57,7	NS
Akutna odpoved hematopet. sist. (%)	2,6	23,1	0,031
Akutna odpoved CZS (%)	28,9	34,6	NS
Akutna odpoved GIT (%)	7,9	11,5	NS
sprejemni povprečni APACHE II $\pm$ SD	29,9 $\pm$ 10,5	26,2 $\pm$ 9,3	NS
Povprečni dnevi v OIIM $\pm$ SD	7,5 $\pm$ 7,5	11,4 $\pm$ 13,7	NS

Slika 1. Primerjava 30-dnevnega preživetja (Kaplan-Meier preživetvene krivulje) bolnikov s sepsa, ki so starejši in mlajših od 65 let.



Definicije

Infekcija-navzočnost mikroorganizmov v sicer sterilnem okolju z bolj ali manj izraženim vnetnim odzivom.

Bakteremija-vdor oz. prisotnost mikroorganizmov v krvnem obtoku.

SIRS (sistemic inflammatory response syndrome-sistemski vnetni odgovor) - opredeljuje telesna temperatura > 38 ali < 36 stopinj Celzija, frekvenca srca $> 90/\text{min}$, frekvenca dihanja $> 20/\text{min}$ ali $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$, v primeru umetnega predihavanja $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$, število levkocitov $< 4000/\text{mm}^3$ ali $> 12000/\text{mm}^3$ ali $> 10\%$ nesegmentiranih nevtrofilcev.

Sepsa-sistemski vnetni odgovor ob okužbi (dokazan klinično ali mikrobiološko).

Težka sepsa-sepsa z znaki motene funkcije organskih sistemov (oligurija, laktatna acidoza, zmedenost)

Septični šok- težka sepsa s hipotenzijo (sistolični krvni tlak < 90 mmHg ali zmanjšanje slednjega za > 40 mmHg) ob adekvatnemu nadomeščanju tekočin ali uporaba vazopresorjev za vzdrževanje ustreznega krvnega tlaka.

MOFS (multiple organ failure syndrome-večorganska odpoved)-okvaro/odpoved posameznega organa opredelimo na osnovi sprejetih kriterijev (simptomov, znakov, laboratorija, potrebe po uporabi aparatov za nadomestno zdravljenje).

1. Kardiovaskularna odpoved

- frekvenca srca $< 50/\text{min}$
- srednji arterijski tlak < 50 mmHg
- ventrikularna fibrilacija / tahikardija
- akutni srčni infarkt
- tekočine / vazopresorji za sist. krvni tlak > 100 mmHg
- zastoj srca

2. Odpoved ČŽS

- GCS < 6

3. Ledvična odpoved

- diureza < 500 ml/24h
- porast serumskega kreatinina nad $160 \mu\text{mol/l}$ ali porast $> 200 \mu\text{mol/l}$ pri pacientih s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem

4. Odpoved kostnega mozga

- levkocitopenija $< 0,3 \times 10^9/\text{l}$
- trombocitopenija $< 50 \times 10^9/\text{l}$
- hematokrit $< 0,2$
- DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

5. Odpoved GIT

- stresna razjeda in potreba po transfuziji vsaj 2 enot krvi/dan
- hemoragični pankreatitis
- akalkulozni holecistitis
- nekrozantni enterokolitis
- perforacija črevesja

6. Odpoved jeter

- zlatenica ali bilirubin $< 50 \mu\text{mol/l}$ brez hemolize
- jetrna encefalopatija

7. Respiratorna odpoved

- frekvenca dihanja $< 5/\text{min}$ ali $> 50/\text{min}$
- umetno predihavanje > 3 dni ali PEEP > 5 cm H_2O ali $\text{FiO}_2 > 0,4$

NEKATERE POSEBNOSTI INFEKTIVNIH OBOLENJ V STAROSTI

Prevalenca in povzročitelji okužb v starosti

Pogosto srečamo pri starostniku okužbe z manj virulentnimi klicami, prevladujejo gram negativne klice. Gram negativno sepso naj bi ime vsak 100-ti starejši hospitaliziran bolnik v ZDA.

Število bakterijskih okužb v starosti je večje, virusnih okužb je z izjemo gripe, virusnega gastroenterokolitisa in reaktivacije herpes zostra manj kot v mlajši populaciji. Klinično so pomembne tuberkulozne infekcije in infekcije z legionelo in klamidijo pnevmonije. Pogostost pljučnice in okužb sečil med starostniki je 3- oz. 20-krat večja. Med povzročitelji meningitisa v starosti praktično ne najdemo hemofilusa influence in meningokoka, prevladuje pnevmokokni, tudi listerijski meningitis, sicer redek, je v starosti pogostejši.

Povzročitelji okužbe v starosti so drugačni in bolj raznoliki kot v mlajši populaciji, kar je verjetno posledica staranja samega in pridruženih obolenj, katerih pogostost s starostjo narašča.

Nemalokrat je zaradi starostnikovega nesodelovanja, inkontinence in oteženih diagnostičnih postopkov nemogoče postaviti mikrobiološko diagnozo, kar ima za posledico klinično diagnozo in empirično terapijo.

Povečana občutljivost na infekt

S staranjem slabi funkcija imunskega sistema, kar se kaže v produkciji protiteles in T-celičnem proliferativnem odgovoru. Pri tem ne gre za zmanjšanje števila imunskih celic, tako naravne (granulocitov, monocitov/makrofagov, naravnih celic ubijalk-število rahlo zvišano) kot pridobljene imunosti (B in T - limfocitov) temveč gre za funkcijske spremembe v nekaterih od njih.

Podhranjenost (globalni kalorični deficit, proteinski deficit, deficit mikroelementov) je pomemben dejavnik povečane dovzetnosti za okužbo, okužba sama pa podhranjenost še pogloblja. Podhranjenost starostnikov v splošni populaciji se ocenjuje na 10-25 %, med hospitaliziranimi starostniki pa jih je podhranjenih celo 50%.

Fiziološke in anatomske spremembe

Pljuča: oslabei obrambni refleksi v dihalnih poteh, znižan mukociliarni klirens, izguba lokalne imunosti (↓ populacija T-limf., ↓ sekretorni imunoglobulini). V starosti je obolevnost in umrljivost zaradi pljučnice večja.

Sečila: zmanjšana kapaciteta mehurja, zmanjšan pretok urina, zaostajanje urina, spremembe sluznice, hormonske spremembe (zlasti estrogena pri ženskah). Okužbe sečil so najpogostejša okužba pri starostniku.

Prebavni trakt: zmanjšana produkcija želodčne kisline, zmanjšana motiliteta črevesja, spremenjena črevesna flora in izločanje mukusa. Kolitis in gastroenterokolitis sta v starosti pogostejša.

Klinična slika - patofiziologija

Najpogostejši znaki in simptomi okužbe v starosti so zelo nespecifični in pogosto potekajo pod klinično sliko drugih neinfekcijskih geriatričnih obolenj. Povišana telesna temperatura kot eden glavnih znakov infekcije lahko pri starostniku izostane (v 20-30% dokazane okužbe), nemalokrat je lahko celo znižana, kar je prognostično neugodno (3). Na splošno lahko rečemo, da se infekcija v starosti kaže z manj številno simptomatiko, slednja pa je izrazito nespecifična (2). Pogosto zasledimo izgubo apetita, neješčnost, splošno slabo počutje, bolečine v kosteh, sklepih in mišicah, utrujenost, redkeje glavobol. Pri starostniku se pogosto kot ena prvih manifestacij sepse javlja prizadetost oz. simptomatika s strani CŽS v obliki kvantitativno in kvalitativno motene zavesti. Pojavi se somnolenca, sopor, redkeje koma. Neredek je pojav delirija, krčev in psihotičnih motenj, ki jih lahko spremlja agresivnost. Nepričakovan padec ali kolaps je lahko prvi znak okužbe. Pogosto so ti bolniki zaradi nevrološke simptomatike napoteni k nevrologu ali psihiatru. Bolniki so pogosto dispnoični in hiperventilirajo, kar daje vtis kardialne dekompenzacije, kar pa v zgodnji fazi sepse ni nujen pojav. Nestabilen krvni tlak in nato pojav izrazite hipotenzije, ki jo običajno spremlja tahikardija, ter dobro tipen pulz ob topli koži nakazujejo razvoj začetne kardiovaskularne odpovedi. Bistvenega pomena za preživetje teh bolnikov je zgodnja prepoznava in korekcija hipotenzije. Slednja ima za posledico zmanjšano prekrvitev ledvic z razvojem ledvične odpovedi in slabšo diurezo vse do anurije. Vsak bolnik ima "lasten optimalen tlak", bolj kot sama absolutna vrednost tlaka je pomembno, da ima bolnik ob tem tlaku primerno diurezo! Kožne spremembe pri sepsi starostnikov so manj pogoste in raznolike, pojav dekubitusov pa hiter. Nagnjenost h krvavitvam je največkrat posledica DIK-a (diseminirana intravaskularna koagulacija) ali jetrne odpovedi, ki jo lahko spremlja zlatenica.

Laboratorijska diagnostika

Levkocitoza, nevtrofilija in pomik v levo nakazujejo bakterijsko okužbo, senzitivnost je slaba. Prokalcitonin je specifičen marker težke sepse, ni pa raziskav, ki bi opredelile njegov poseben pomen pri starostniku glede na mlajšo populacijo. CRP je pri starostniku senzitiven kazalec akutnega vnetja, slabost je njegova nes-

pecifičnost. Glede na dejstvo, da okužba pri starostniku pogosto poteka brez povišane telesne temperature, nam določanje CRP-ja daje koristno dodatno informacijo. Normalna koncentracija CRP-ja z veliko verjetnostjo izključuje resnejšo bakterijsko okužbo, nasprotno nam hiter porast CRP-ja slednjo nakazuje.

Pri izrazito podhranjenih-kronično bolnih starostnikih neredko zasledimo znatnejši porast CRP-ja šele dan ali dva po začetni manifestaciji sepse / septičnega šoka, kar velja tudi za levkocitozo. Pogosto imajo ti bolniki močno znižane vrednosti serumskih albuminov (< 25 g/l) in so brez povišane telesne temperature. Prognoza teh bolnikov je izrazito slaba in umrljivost visoka.

Določanje bazalnih vrednosti kortizola ima svoje mesto v ugotavljanju in substituciji odpovedi nadledvičnih žlez pri kritično bolnem. Pri interpretaciji rezultata je potrebna previdnost, saj je v primerih pogosto pridružene hipoproteinemije celotni kortizol znižan, prosti kortizol pa normalen in torej ne gre govoriti o adrenalni odpovedi. Povišane vrednosti laktata nas opozarjajo na neustrezno prekrvitev organov (neustrezen minutni volumen srca glede na tkivne potrebe), dinamika višanja laktata na slabšanje bolnikovega kliničnega stanja ali neustreznost terapije, ekstremno visoke vrednosti navkljub adekvatnemu zdravljenju pa nakazujejo razvoj nepovratnega šoka in odpovedi več organov.

Zaključek

V starosti imajo okužbe svojstveno epidemiologijo, klinično sliko, potek in prognozo. Značilna akutna simptomatika okužbe lahko navzlic hudi okužbi pri starostniku domala izostane. Starost > 65 let predstavlja neodvisen rizični dejavnik pojava smrti septičnih bolnikov. Zgodnja prepoznavna in hitro pravilno ukrepanje nedvomno izboljšata preživetje septičnih starostnikov. Slednje trditve potrjuje tudi naša retrospektivna analiza septičnih bolnikov za leto 2005 zdravljenih na OIIM, ki ni pokazala statistično pomembnih razlik v 30-dnevnem preživetju med starostniki in mlajšimi bolniki s sepo. Število prizadetih organskih sistemov oz. pridružene kronične bolezni, bolj kot starost sama, vplivajo na preživetje starostnikov s sepo.

Literatura

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermonte G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
2. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *The Lancet Infect Dis* 2002; 2:659-66.
3. Laupland KB, Davies DL, Church DL, et al. Bloodstream infection-Associated Sepsis and Septic Shock in Critically Ill Adults: A Population-Based Study.
4. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 931-3.
5. Muckart DJJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789-95.
6. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al, on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-52.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al, for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
8. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into Severe Sepsis in Older Patients: From Epidemiology to Evidence-Based Management. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 719-27.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
10. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-95.

SEPTIČNI ŠOK - PRIKAZ DVEH PRIMEROV

SEPTIC SHOCK - TWO CASE REPORTS

Alenka Strdin Košir, Martin Marinšek, Zlatko Pehnec

Izvleček

Za ponazoritev poteka septičnega šoka pri starostnikih sta prikazani dve bolnici, ki smo ju zdravili na Oddelku za intenzivno interno medicino (OIIIM) Splošne bolnišnice Maribor. Pri prvi bolnici, ki je imela v osnovi akutni pielonefritis, se je bolezen začela počasi, z blago klinično sliko, nato pa hitro napredovala v stanje septičnega šoka, ko je potrebovala intenzivno zdravljenje in podporo z vazoaktivnimi sredstvi. Zdravljenje se je še dodatno zapletlo zaradi srčnega popuščanja, ki do tedaj ni bilo znano, tako da je bolnica prehodno potrebovala umetno predihavanje in inotropno podporo. Ob intenzivnem zdravljenju in pravočasni antibiotični terapiji, se je bolnično stanje popolnoma popravilo. Druga bolnica, prav tako starostnica in varovanka institucije zaradi oligofrenije, pa je bila sprejeta z neznačilno klinično sliko - motnjami zavesti, elektrolitskimi motnjami, brez jasnih znakov okužbe. Med zdravljenjem smo ugotavljali akutni holecistitis ter okužbo spodnjih dihal in posledično septični šok. Po takojšnji antibiotični terapiji in intenzivnem podpornem zdravljenju se je bolnica vrnila v zavod brez posledic.

Ključne besede: septični šok, starostniki, prikaz primera

Abstract

Two patients treated for septic shock in the Maribor Teaching Hospital Medical Intensive Care Unit are presented as an illustration of the clinical picture of septic shock in the elderly. The first patient is an elderly woman with acute pyelonephritis that presented itself with a mild clinical picture at onset but progressed rapidly to septic shock needing intensive treatment and hemodynamic support. Treatment was further complicated by the presence of previously unknown congestive heart failure. The patient needed temporary inotropic support and mechanical ventilation. With intensive care and timely antibiotic therapy she made a full recovery. The second patient is an elderly woman institutionalized in a mental institution due to oligophrenia. She was admitted to hospital with an atypical clinical picture - impaired level of consciousness and electrolytic dysbalance without clear evidence of infection. During hospitalization we discovered acute cholecystitis and respiratory infection leading to sepsis and septic shock. After immediate antibiotic therapy and intensive care she returned to the institution fully recovered.

Key words: Septic shock, the elderly, case report

Uvod

Septični šok (sepsa z akutno odpovedjo organov) je na prvem mestu vzrokov umrljivosti v nekoronarnih enotah intenzivne medicine po vsem svetu. Kljub velikemu napredku na področju intenzivne medicine je smrtnost zaradi septičnega šoka še vedno 28 do 50 % ali večja. V prihodnosti lahko pričakujemo še več bolnikov s septičnim šokom, in sicer zaradi podaljševanja življenjske dobe in s tem vse večjega števila starostnikov, zaradi naraščajočega števila imunokompromitiranih bolnikov, naraščajoče uporabe invazivnih postopkov, naraščajoče rezistence mikroorganizmov, pa tudi zaradi večje pozornosti in senzitivnosti za to diagnozo.

Predstavili bomo dve bolnici, starostnici, zdravljeni na OIIM zaradi septičnega šoka.

Prikaz primerov

Prvi primer

Enainosemdesetletna bolnica se je do sprejema v bolnišnico zdravila le zaradi osteoporoze. Nekaj dni pred sprejemom so se ji pojavile krčevite količne bolečine pod desnim rebarnim lokom. Ob tem je imela mrzlico in povišano telesno temperaturo do 40°C. Izmerila si je nizek tlak, bila je vrtoglava. Občutila je slabost, bruhalo ni. Imela je drisko.

Ob sprejemu bolnica ni bila prizadeta, bila je afebrilna, evpnoična, brez zlatenice in cianoze, koža in vidne sluznice primerno prekrvljene in hidrirane, RR 65/45 mmHg, nad pljuči so bili slišni inspiratorni poki bazalno. Bitje srca je bilo ritmično s frekvenco 90/min, brez slišnih šumov z normalnima tonoma. Trebušna stena je bila mehka, rahlo boleča ob palpaciji pod desnim rebarnim lokom, peristaltika je bila normalno slišna, ledveni poklep desno je bil rahlo boleč.

Patološki laboratorijski izvidi ob sprejemu so bili levkocitoza, trombocitopenija, hiperbilirubinemija, povišane vrednosti gama GT, povišani dušični retenti (kreatinin 222 µmol/l, sečnina 13,3 mmol/l), povišan CRP (298 mg/l).

Bolnica je bila sprejeta na interni oddelek pod sumom na akutni kalkulozni holecistitis. Naredili smo ultrazvočno preiskavo trebuha, kjer je bil žolčnik primerno velik, prazen, brez znakov vnetja, žolčni vodi so bili normalno široki. S tem smo ovrgli sum na akutni holecistitis. Našli smo razširjen votli sistem v desni ledvici ter postavili sum na kamen v ledvičnem mehu.

Bolnica je na oddelku prejela intravenske tekočine (koloide in kristaloide). Zato je krvni tlak prehodno narastel na RR 100/60 mmHg. Bolnica je empirično prejela antibiotika cefotaksim in metronidazol ter tudi zaviralce protonske črpalke, antietetike, analgetike in spazmolitike. Čez nekaj ur je prišlo ponovno do padca krv-

nega tlaka, ki ga z infuzijami tekočin nismo mogli več dvigniti. Zaradi septičnega šoka je bila bolnica premeščena na Oddelek za Intenzivno interno medicino (OIIIM).

Ob premestitvi je bila bolnica afebrilna, hipotenzivna (RR 70/35 mmHg), tahikardna s frekvenco 145/min, prisotni so bili znaki obojestranskega srčnega popuščanja, imela je bolečine pod desnim rebarnim lokom in desno ledveno. Centralni venski tlak je bil 16 cm H₂O. Laboratorijske preiskave so pokazale normocitno anemijo, trombocitopenijo, povišane retente, hipokaliemijo, hiperbilirubinemijo, močno povišan CRP (316 mg/l), prokalcitonin (64 ng/ml). Povišana je bila vrednost laktata, v plinski analizi arterijske krvi prisotna kombinirana metabolno respiratorna acidoza. V urinu je bilo dosti bakterij, 5-8 levkocitov, 10-15 eritrocitov. Hemokultura, urinokultura po Sanfordu, bris nosu in kože so bili sterilni.

Zdravili smo jo z intravenskimi tekočinami, potrebovala je vazopresorno zdravljenje z noradrenalinom in inotropno podporo z dobutaminom. Najprej je prejela izkustveno dvotirno antibiotika metronidazol in ciprofloksacin, kasneje pa smo jo zdravili z meropenemom. Prejemala je tudi diuretik, nadomeščali smo ji albumine, trombocitno plazmo ter koncentrirane eritrocite. Dobivala je zaviralce protonske črpalke in zaradi novonastale perzistentne atrijske fibrilacije smo uvedli amiodaron. Prejemala je tudi parenteralne kortikosteroide. Peti dan hospitalizacije je pri bolnici prišlo do akutne respiratorne insuficience in smo jo intubirali. Štiri dni je potrebovala umetno ventilacijo. Opravili smo cistoskopijo in retrogradno intravensko urografijo, ki je pokazala, da kamen v desnem ledvičnem mehu ne moti odtoka urina.

Po devetih dneh zdravljenja se je bolnično stanje izboljšalo, takrat smo jo ekstubirali, dihala je spontano, bila je hemodinamsko stabilna, akutna ledvična odpoved se je izboljšala, premestili smo jo na Oddelek za infekcijske bolezni, kjer je zaključila z antibiotičnim zdravljenjem in je bila odpuščena domov. Ob odpustu je bila neprizadeta, brez znakov srčnega popuščanja, imela je nizke pokazatelje vnetja in normalne retente.

Drugi primer

Enainšedemdesetletna bolnica, varovanka Zavoda Hrastovec zaradi oligofrenije, je zbolela dan pred sprejemom v bolnišnico. Bolnica zaradi oligofrenije ni podajala anamneze, zato smo bili odvisni od podatkov zabeleženih v dokumentaciji institucije. Začela naj bi težje dihati, zaradi česar so jo zdravili z diuretiki. Na dan sprejema pa je bolnica postala neodzivna, medtem ko je do tedaj sama skrbela za osnovne potrebe.

Ob pregledu v Internistični prvi pomoči (IPP) je bila bolnica prizadeta, somnolentna do soporozna, hipotenzivna (RR 95/60), še normokardna (srčna frekvenca 97/min), afebrilna, nad pljuči slišni znaki obstrukcije predvsem v večjih dihalnih poteh, v kliničnem pregledu trebuha brez posebnosti.

V laboratorijskih izvidih je bila prisotna huda kombinirana metabolno respiratorna acidoza, hipernatremija, hiperkaliemija, zvišani dušični retenti, hipoglikemija. Zaradi omenjenih elektrolitskih motenj, akutne ledvične odpovedi, acidoze, hipoglikemije je bila sprejeta na OIIM.

Ob sprejemu na oddelek je bila somnolentna, hiptenzivna z RR 95/30, podhlajena s TT 35°C, nad pljuči so bili slišni inspiratorni in ekspiratorni piski, srčna akcija je bila normokardna s fr. 90/min, trebuh je bil zmerno napet, nejasno občutljiv, črevesni šumi so bili slišni, povečanih organov ali patoloških rezistenc ni bilo otipati.

V laboratorijskih izvidih ob sprejemu je izstopala hipernatriemija s hiperkloridemijo, respiratorno-metabolna acidoza, povišane so bile vrednosti CRP, vrednosti dušičnih retentov, ugotavljali smo tudi zmerno normocitno anemijo, jetrni testi in koagulogram so bili v mejah normale.

Bolnici smo nastavili centralni venski kanal, centralni venski tlak (CVP) je znašal 2 cm H₂O. Zdravili smo jo z infuzijami kristaloidnih raztopin glede na CVP. Kasneje je potrebovala inotropno podporo z dobutaminom ter diuretike.

Že ob sprejemu smo po odvzemu kužnin uvedli empirično dvotirno antibiotično zdravljenje: ciprofloksacin in metronidazol. Iz odvzetih kužnin so bile izolirane številne bakterije. Iz enega od štirih vzorcev hemokultur je bil izoliran *Staphylococcus aureus* (možna kontaminacija). Iz aspiratov traheje so izolirali številne po gramu pozitivne in po gramu negativne bakterije ter glive kvasovke. Iz urinokulture po Sanfordu je bil izoliran *Proteus mirabilis*. Po posvetu z infektologom smo prilagodili antibiotično zdravljenje: bolnica je v nadaljevanju prejela ceftriakson, metronidazol in flukonazol.

Zaradi suma na vnetno dogajanje smo opravili UZ trebuha in ugotovili holecistitis in periholecistitis ob prisotnih žolčnih kamnih.

V nadaljevanju zdravljenja smo pri bolnici ugotavljali znake obstrukcije dihalnih poti, retenco ogljikovega dioksida in znake okužbe spodnjih dihal, potrebna je bila intubacija zaradi toalete dihal. Zaradi dolgotrajnih motenj zavesti je bolnico pregledal tudi nevrolog, ki pa je izključil akutno nevrološko dogajanje.

Po osmih dneh zdravljenja je bila bolnica zbujena, zaradi toalete dihal še intubirana, kardiocirkulatorno stabilna, brez elektrolitskih motenj, z izboljšanim delovanjem ledvic, brez motenj v plinski analizi arterijske krvi. Premestili smo jo na oddelek za endokrinologijo, kjer je zaključila antibiotično zdravljenje, odstranili so ji endotrahealni tubus, jo začeli normalno hraniti. Osemnajsti dan po sprejemu je bila odpuščena nazaj v Zavod Hrastovec. Ob odpustu je bila zbujena, sposobna samostojnega hranjenja, imela je še vstavljen trajni urinski kateter. Prejemala je svojo običajno psihiatrično terapijo, antimikotik ter žolčno dieto.

Zaključek

Z opisanima bolnicama smo želeli ponazoriti potek septičnega šoka pri starostnikih. Klinična slika septičnega šoka ob stiku starostnikov z zdravniško službo je velikokrat neznatna ali pa je težko oceniti, koliko je bolnik ogrožen.

Pri prvi bolnici, starostniki z akutnim pielonefritisom, ki je napredoval v sepsa in septični šok, smo želeli prikazati, kako je včasih težko prepoznati zgodnjo obliko septičnega šoka in kako se zdravljenje septičnega šoka pri starostnikih lahko zaplete zaradi pridruženih bolezni (znanih ali do tedaj nezanih). Ob sumu na sepsa bi bilo idealno bolnika zdraviti v enoti za intenzivno terapijo takoj, vendar lahko bolniki ob stiku z zdravniško službo delujejo manj ogroženi kot v resnici so. Zdravljenje septičnega šoka pri starostnikih velikokrat zapletajo pridružene bolezni (srčno popuščanje, kronične pljučne bolezni, kronična ledvična insuficienca idr.), ki do tedaj morda niso bile prepoznane.

Pri drugi bolnici, prav tako starostniki in varovanki institucije, ki smo jo zdravili zaradi septičnega šoka ob akutnem kalkuloznem holecistitisu in okužbi spodnjih dihal, smo želeli prikazati neznatno klinično stiko ob stiku bolnika z zdravniško službo. Pri bolnici se je bolezen začela z motnjami zavesti, brez vročine ali drugih znakov okužbe. Ob sprejemu so v klinični sliki izstopale predvsem elektrolitske motnje, dehidracija, motnje dihanja. Prav to je znatno za klinični potek oziroma začetek sepse in septičnega šoka pri starostnikih, pa tudi pri bolnikih z motnjami imunskega sistema, kroničnih bolnikih in drugih. Zato je prav pri starostnikih pomembno, da na septično dogajanje pomislimo, in da klinično sliko ocenjujemo z veliko mero previdnosti.

Literatura

1. Balk RA, Ely EW, Goyette RE. Sepsis. Society of Critical Care Medicine, 2004: 1-211.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines for the Management of Severe Sepsis And Septic Shock: Background, Recommendations, and Discussion From an Evidence-Based Review. Crit Care Med 2004; 32 (Suppl 11): 445-589.
3. Munford RS. Sepsis and Septic Shock. In: Fauci AS, Braunwald E et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York 1998: 776-80.
4. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. N Engl J Med 2004; 340: 207-14.

**POMEN PERFUZIJSKE SCINTIGRAFIJE
MIOKARDA V OBRAVNAVI
ISHEMIČNE SRČNE BOLEZNI**

**THE IMPORTANCE OF NUCLEAR
MEDICINE MYOCARDIAL PERFUSION
STUDIES IN TREATMENT OF
ISHAEMIC HEART DISEASE**

Mitja Topalovič, Ludvik Puklavec, Martin Glogovšek

Izvilleček

Ishemična srčna bolezen (ISB) in njene posledice so zaradi velike obolevnosti v svetu in pri nas med vodilnimi problemi, s katerimi se srečuje zdravstvena služba. Zaradi boljšega poznavanja dejavnikov tveganja in napredka v zdravljenju je umrljivost zaradi ISB v razvitem svetu sicer manjša, vendar kljub temu, zaradi staranja prebivalstva, potrebe po natančni diagnostični obravnavi ISB naraščajo. Zato so neinvazivne diagnostične preiskave zelo pomembne za izbor bolnikov, ki potrebujejo revaskularizacijske posege na venčnem ožilju. Med neinvazivne preiskave spada tudi perfuzijska scintigrafija miokarda, ki omogoča oceno prekrvljenosti in krčljivosti srčne mišice.

Ključne besede: *ishemična srčna bolezen, viabilnost miokarda, perfuzijska scintigrafija miokarda, revaskularizacija*

Abstract

Due to the high morbidity worldwide - and our country is no exception - ischemic heart disease and its consequences are among the leading problems faced by the health services. On account of a better understanding of the risk factors and due to progress in treatment, the mortality rate has decreased in developed countries. However, due to the aging population the need for more precise diagnostic procedures in treating ischemic heart disease is increasing. Noninvasive diagnostic procedures are thus very important when selecting patients requiring revascularization procedures on the coronary arteries. Noninvasive procedures include nuclear medicine myocardial perfusion studies, which allow the evaluation of myocardial perfusion and function.

Key words: *Ischemic heart disease, myocardial viability, nuclear medicine myocardial perfusion studies, revascularization*

Uvod

Vse odkar je Laennec izumil stetoskop, je razvoj tehnologije omogočal natančnejše metode za merjenje funkcije srca. Kardiologija je bila ena izmed prvih vej medicine, ki so uporabile nuklearno medicinske metode v diagnostične namene. Do prve diagnostične uporabe radioizotopov v medicini je prišlo v dvajsetih letih prejšnjega stoletja, ko so kardiolog Blumgart in sod. merili hitrost pretoka s pomočjo intravenske aplikacije naravnih radioizotopov in merilcev aktivnosti (1). Nuklearna kardiologija, kot presek kardiologije in nuklearne medicine, je postala pomembna v zadnjih dvajsetih letih kot področje, ki pomembno prispeva k racionalni obravnavi bolnika s srčnožilnimi boleznimi. Nuklearno kardiološki diagnostični postopki in način njihove uporabe pri posameznih boleznih srca so vključeni v priporočila vplivnih mednarodnih kardioloških združenj.

Perfuzijska scintigrafija miokarda (SPECT - Single Photon Emission Tomography) omogoča neinvazivno oceno razporeditve koronarnega pretoka v miokardu. Temelji na slikovnem prikazu razporeditve perfuzijskih radiofarmakov v miokardu levega prekata po intravenski aplikaciji. Uporablja se v obravnavi bolnikov z ishemično srčno boleznijo (2).

Preiskava omogoča:

- odkrivanje in oceno razširjenosti ishemije in nekroze,
- oceno viabilnosti miokarda,
- prognozo in oceno tveganja koronarnih bolnikov.

Prožena perfuzijska scintigrafija miokarda (gated SPECT) omogoča ob tem še oceno:

- funkcije levega prekata,
- globalne in regionalne krčljivosti,
- sistolne zadebelitve miokarda,
- izračun iztisnega deleža levega prekata (EF).

Perfuzijska scintigrafija miokarda s ^{201}Tl in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi sta najbolj uveljavljeni scintigrafski diagnostični metodi v obravnavi ishemične srčne bolezni pri nas.

Kopičenje ^{201}Tl v miokardu je merilo tako perfuzije, kot kationskega toka preko intaktne celične membrane. Prehod ^{201}Tl preko membrane vključuje aktivni transport s pomočjo Na/K ATP-aze, ki je prisotna le v viabilnem tkivu.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi je sintetični lipofilni kationski označevalec, ki pasivno prehaja preko mitohondrijske membrane, za kar je potreben negativni gradient na membrani, ki je možen le v viabilnem tkivu.

Potek preiskave

Pred začetkom preiskave moramo bolniku zagotoviti pisno informacijo, ki naj vsebuje podatke o:

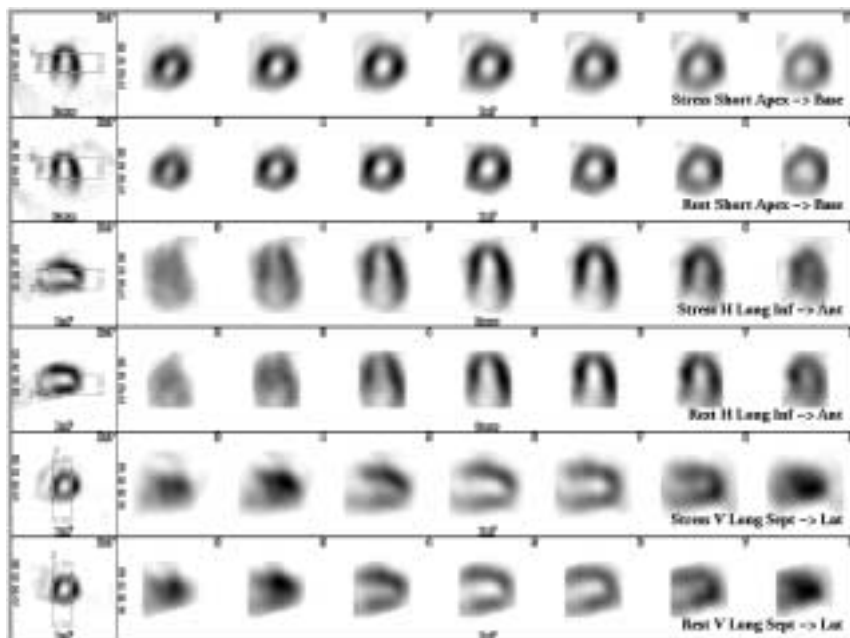
- namenu preiskave in kratek opis postopka,
- o času in trajanju preiskave,
- možnih stranskih učinkih preiskave,
- zdravilih, ki so kontraindicirana v času preiskave (zaviralci receptorjev β , nitrati, kalcijevi antagonisti).

Po pisni privolitvi bolnika opravimo obremenitveno testiranje na cikloergometru ali na tekočem traku do submaksimalne norme. V primerih, ko obremenitveno testiranje ni možno zaradi ekstrakardialnih vzrokov, ali v primeru prisotnosti kompletnega levokračnega bloka v EKG-ju, opravimo farmakološko obremenitev z infuzijo dipiridamola, dobutamina ali adenozina. Minuto pred koncem obremenitvenega testiranja intravensko apliciramo radiofarmak (^{201}Tl ali $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi). Po koncu obremenitve bolnika slikamo z gama kamero, kar nam omogoča prikaz perfuzije miokarda med obremenitvijo. Po določenem času bolnika ponovno slikamo z gama kamero, da prikažemo še perfuzijo miokarda v mirovanju.

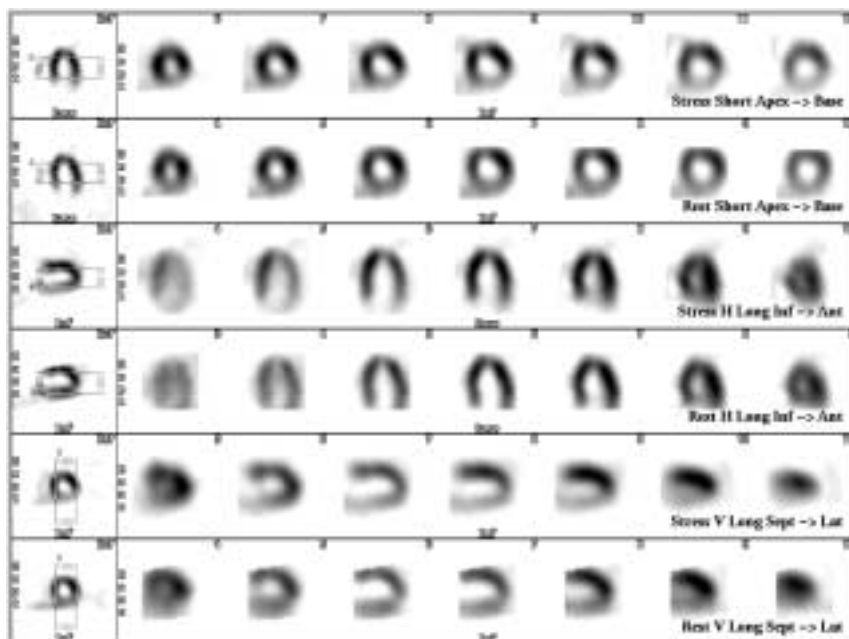
Interpretacija izvida.

obremenitev	mirovanje	opis	interpretacija
normalna perfuzija	normalna perfuzija	brez defektov	normalen izvid
izpad perfuzije	normalna perfuzija	reverzibilen defekt	ishemija
izpad perfuzije	izpad perfuzije	ireverzibilen defekt	brazgotina
izpad perfuzije	manjši izpad kot na začetku	delno reverzibilen defekt	brazgotina s delno ohranjenim viabilnim miokardom

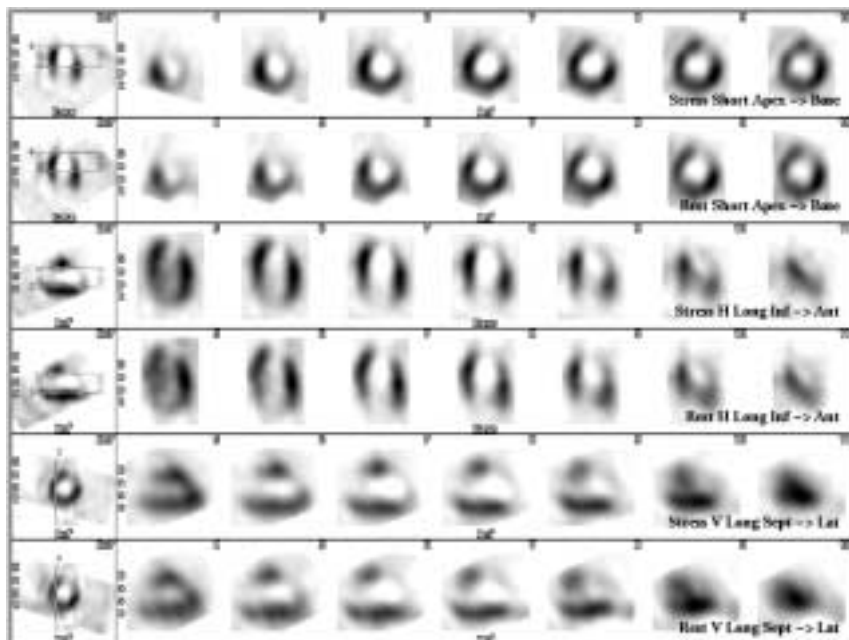
Slika 1. Brez izpadov perfuzije v fazi obremenitve in v fazi mirovanja - normalen perfuzijski scintigram miokarda



Slika 2. Srednje obsežen izpad perfuzije miokarda v področju infero-postero-lateralnega dela stene levega prekata v fazi obremenitve in normalna perfuzija v fazi mirovanja - ishemija infero-postero-lateralne stene



Slika 3. Srednje obsežen izpad perfuzije miokarda v apiko-antero-lateralnem delu stene levega prekata med obremenitvijo in med mirovanjem - postinfarktna brazgotina



Ocena viabilnosti miokarda

V letu 1935 sta Tennant in Wiggers opazovala, kako zamašitev koronarnih arterij poslabša krčljivost srčne mišice. Na osnovi opazovanj sta sklepala, da stalna zamašitev povzroči nepovratno okvaro srčne mišice (infarkt), medtem ko kratkotrajnim epizodam (<10 min) sledi popolna regeneracija krčljivosti srca (3). Danes je znano, da je zadostna količina viabilnega miokarda pogoj za uspešno revaskularizacijo srca, zato je ugotavljanje le-tega zelo pomembno (4). Perfuzijska scintigrafija srca omogoča razmejitev potencialno funkcionalnega tkiva od miokarda brez potenciala za funkcionalno regeneracijo.

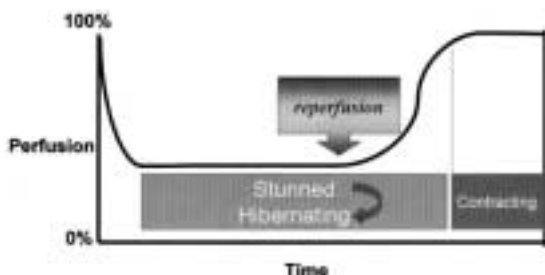
Definicije:

- Viabilni miokard je miokard, ki je živ.
- Stunned miokard je miokard z ohranjenim pretokom, vendar z postishemično disfunkcijo. Gre za stanje po uspešni reperfuziji po kratkotrajnem obdobju ishe-

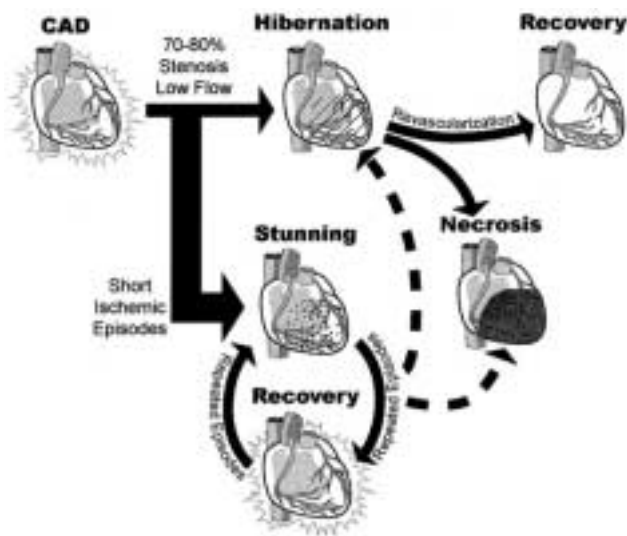
mije, vendar ostaja regionalna funkcija levega prekata okrnjena (t. i. perfusion - function mismatch).

- Hiberniran miokard je stanje dolgotrajne ishemije z regionalno disfunkcijo. Gre za trajno ventrikularno disfunkcijo v mirovanju, ki je posledica kronično reducirane pretoka z ohranjeno viabilnostjo. Prekinitev dolgotrajne ishemije izboljša disfunkcijo levega prekata. Zaradi opisanega je hiberniran miokard imenovan tudi "smart heart", saj je kronična oslabitev krčivosti miokarda zaščitni mehanizem, ki zmanjša potrebe po kisiku in na ta način zagotavlja preživetje miocitov.

Slika 4. Kratko obdobje hipoperfuzije (minute) ima ponavadi za posledico kontraktilno disfunkcijo in "stunning" v zajetem področju. Kronična hipoperfuzija (50 - 70% normalne) ali pogoste ponovitve stunninga pa povzroča hiberniran miokard, ki izboljša svojo kontraktilnost po reperfuziji.



Slika 5. Napredujoče zoževanje koronarnih arterij ne spremeni pretoka v mirovanju, dokler stenoza ne doseže 70%. Posledica kronično zmanjšane pretoka je viabilen, a disfunkcionalen miokard v področju, ki ga prehranjuje prizadeta arterija, in ki si opomore po revaskularizaciji. Novejše raziskave kažejo, da je hiberniran miokard posledica ponavljajočih se epizod stunninga v prizadetem področju.



Hiberniran miokard najdemo pri večini bolnikov z ishemično boleznijo srca in kronično disfunkcijo levega prekata. Če je obseg hipokontraktilnega miokarda zadosten, lahko po revaskularizaciji pričakujemo izboljšanje, ki se kaže v izboljšani funkciji levega prekata. Povečanje iztisnega deleža levega prekata je proporcionalno številu disfunkcionalnih, vendar viabilnih segmentov pred revaskularizacijo (5).

Bolniki z viabilnim, disfunkcionalnim miokardom, ki so zdravljeni konzervativno, imajo večje število zapletov kot bolniki, pri katerih se opravi revaskularizacija. Sharir s sod. poroča, da je pri bolnikih s hiberniranim miokardom, pri katerih ni prišlo do revaskularizacije v 60 dneh po dokazu viabilnosti, prišlo do večjega števila nenadnih srčnih smrti in miokardnih infarktov (6). Beanlands s sod. poroča o 46 bolnikih z obsežno ishemično srčno boleznijo ($EF < 35\%$), pri katerih je revaskularizacija znotraj 35 dni po dokazu hiberniranega miokarda zmanjšala smrtnost na 0 % (6).

Zaključek

Ishemična bolezen srca je eden glavnih vzrokov smrti v industrijskih državah. Uspešna trombolitična terapija pomembno izboljša prognozo bolezni, predvsem zaradi izboljšanja funkcije levega prekata. Zato se število bolnikov, ki preživijo akutni miokardni infarkt, povečuje. Ob tem dejstvu se postavljajo štiri ključna vprašanja:

1. Ali je prišlo do reperfuzije venčne arterije, ki oskrbuje infarktno področje?
2. Ali je prisotna hemodinamsko pomembna zožitev v arteriji in ali je prisotna pomembna kolateralna cirkulacija?
3. Ali je funkcija levega prekata ohranjena ali oslabljena?
4. Ali je prisoten ogrožen miokard?

Najpomembnejša je odločitev, pri katerih bolnikih je smiselna koronarna revaskularizacija (bypass ali PTCA). V nekaterih primerih je ta odločitev jasna, pri nekaterih bolnikih pa je treba pred posegom natančneje določiti prisotnost ishemičnega, a še vedno viabilnega miokarda. Študije kažejo, da je ugotavljanje viabilnega miokarda najbolj pomemben prognostični dejavnik za izboljšanje funkcije levega prekata po revaskularizaciji (7). Pri bolnikih z ogroženim miokardom pride po uspešni revaskularizaciji do izboljšanja fizične zmogljivosti in kakovosti življenja. Objektivno pride do povečanja iztisnega deleža levega prekata, prekinitve procesa remodelacije levega prekata, izboljšanja v NYHA klasifikaciji in do boljše dolgoročne prognoze. Obseg viabilnega miokarda je glavni dejavnik, ki napoveduje postrevaskularizacijsko funkcionalno izboljšanje in na osnovi tega dejavnika lahko predvidamo stopnjo izboljšanja funkcije levega prekata (8).

Literatura

1. Težak S, Ivančević D, Dodig D, Čikeš I. Nuklearna kardiologija i pulmologija. Medicinska naklada Zagreb 2005: 1-4.
2. Puklavec L. Vloga perfuzijske scintigrafije miokarda v diagnostiki koronarne bolezni. Hojs R, Krajnc I, Pahor A, Skalicky M, Skok P, uredniki. Zbornik predavanj in praktikum. 7. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine "Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo" Maribor: Splošna bolnišnica Maribor, 1996: 159-64.
3. Mari C, Strauss WH Detection and characterization of hibernating myocardium. Nuclear Medicine Communications 2002; 23: 311-22.
4. Baumgartner H et al. Assessment of Myocardial Viability by Dobutamine Echocardiography, Positron Emission Tomography and Thallium-201 SPECT. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1701-8.
5. Mule J et al. The beneficial effect of revascularization on jeopardized myocardium: reverse remodeling and improved long term prognosis. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22:426.
6. Schoeder H, Friedrich M, Topp H Myocardial viability: What do we need? Eur J Nucl Med 1993; 20:792-803.
7. Sciaga R et al. Predicting revascularization outcome in patients with coronary artery disease and left ventricular study (data from Seminotor study). Am J Cardiol 2002; 15(12):1369-73.
8. Marwick TH et al. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 1999; 33:750-8.

PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA MIOKARDA - PRIKAZ PRIMEROV

MYOCARDIAL PERFUSION STUDY - CASE REPORTS

Martin Glogovšek, Ludvik Puklavac, Mitja Topalovič

Izvilleček

V prispevku sta predstavljena bolnika, pri katerih smo izvedli perfuzijsko scintigrafijo miokarda. Pri obeh je naši preiskavi sledila invazivna srčna diagnostika. Namen prispevka je prikazati in pojasniti razlike med obema preiskavama.

Ključne besede: *perfuzijska scintigrafija miokarda, invazivna srčna diagnostika, obremenitveno testiranje*

Abstract

We are presenting two patients in which we had performed myocardial perfusion scintigraphy followed by invasive cardiac diagnostic procedures. The purpose of this paper is to elucidate the difference between both investigations.

Key words: *Myocardial perfusion scintigraphy, invasive cardiac diagnosis, stress test*

Uvod

S perfuzijsko scintigrafijo miokarda na neinvaziven način ocenjujemo prekrvitev srčne mišice. Radiofarmak se nakopiči v srčni mišici sorazmerno s prekrvritvijo. V prispevku sta predstavljena bolnika, pri katerih smo izvedli perfuzijsko scintigrafijo miokarda. Pri obeh je naši preiskavi sledila invazivna srčna diagnostika. Namen prispevka je prikazati in pojasniti razlike med obema preiskavama.

Primer 1

58-letni bolnik, nekadilec, se je več let zdravil zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije. Dodatna dejavnika tveganja za razvoj srčno žilnega obolenja sta bila še stresen način življenja ter družinska nagnjenost k razvoju srčno žilnih obolenj.

Ob naporu je imel napredujoče dispnoične težave, stenokardnih bolečin ni imel. Internistični status ter elektrokardiogram v mirovanju sta bila v mejah normale. Ultrazvočna preiskava srca je pokazala dobro sistolno funkcijo, iztisni delež 60-70%. Ugotavljali so moteno diastolno funkcijo ter začetne hipertonične spremembe.

Bolnika smo obremenili na sobnem kolesu do submaksimalne norme, ob koncu obremenitve je bil dispnoičen, brez stenokardnih bolečin. V elektrokardiogramu ni bilo ishemičnih sprememb ali motenj ritma. Poraba kisika je bila 8,74 MET, dvojni produkt 35.190. Bolnik je sodil v I. razred razred po NYHA.

Scintigrafsko smo prikazali obsežno, pretežno reverzibilno motnjo perfuzije ter hipokinezijo v predelu spodnje stene.

Angiogram koronarnih arterij je prikazal zaporo na desni koronarni arteriji, ki so jo uspešno razrešili. Bolnik je po posegu brez težav.

Primer 2

65-letni bolnik, kadilec, se je več let zdravil zaradi sladkorne bolezni, hiperlipidemije ter arterijske hipertenzije. V družini ni bilo srčnožilnih bolezni.

Po 300-400 m hoje je imel tiščoče bolečine za prsnico. Bolečine za prsnico je imel tudi ponoči med spanjem. Internistični status je bil primeren. V elektrokardiogramu v mirovanju smo ugotavljali levo srčno os, sinusni ritem ter negativne T valove od V1-V4. V laboratoriju je izstopal zvišan fruktozamin in HbA1c, prisotna je bila dislipidemija. Ultrazvočna preiskava srca je pokazala dobro kontraktilnost levega prekata, iztisni delež 60%. Ugotavljali so koncentrično hipertrofijo sten levega prekata ter diastolno disfunkcijo.

Bolnika smo obremenili na sobnem kolesu do 62% submaksimalne norme, ob koncu obremenitve je bil dispnoičen, navajal je blago tiščanje v prsih. V elektrokardiogramu ni bilo svežih ishemičnih sprememb ali motenj ritma. Poraba kisika je bila 4,86 MET. Bolnik je sodil v III. funkcijski razred po NYHA.

Scintigrafsko smo prikazali srednje obsežno pretežno reverzibilno motnjo perfuzije v predelu sprednje in spodnje stene, brez motenj kontraktilnosti.

Angiogram koronarnih arterij je bil v mejah normale, pretok po venčnih žilah pa upočasnen.

Na podlagi opravljenih preiskav je bil bolnik zdravljen z vazodilatatorjem (iloprost). Terapevtski učinek zdravljenja je bil ugoden, kar so ugotovili z izboljšanjem telesne zmogljivosti. Na osnovi izsledkov smo zaključili, da gre pri bolniku za endotelno disfunkcijo venčnega žilja.

Zaključek

Prikazana primera kažeta uporabnost perfuzijske scintigrafije miokarda v ugotavljanju tako makrangiopatij kot mikroangiopatij venčnega žilja.

Perfuzijska scintigrafija miokarda prikaže prekrvljenost srčne mišice, iz česar lahko ocenimo obseg in stopnjo ishemije ter krčljivost levega prekata.

Invazivna srčna diagnostika nam da vpogled v anatomijo in fiziologijo srčne mišice in venčnega žilja ter omogoča terapevtske posege.

Preiskavi se medsebojno dopolnjujeta.

Literatura

1. Better N, Hicks R J. Infarct-avid imaging and myocardial perfusion scintigraphy technique using single-photon radiotracer. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone, 2004;1047-69.
2. Gričar M. Kateterizacija srca. *Interna medicina*. Ljubljana 2005: EWO,DZS;107-14.
3. Hasdai D et al. Coronary Endothelial Dysfunction in Humans Is Associated With Myocardial Perfusion Defects. *Circulation* 1997;96:3390-5.
4. Hasdai D et al. Coronary Endothelial Dysfunction in Humans Is Associated With Myocardial Perfusion Defects. *Circulation* 1997;96:3390-5.
5. Kuikka JT, Raitakari OT, Gould KL. Imaging of the endothelial dysfunction in coronary atherosclerosis. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1567-78.

Simpozij PFIZER

RAZISKAVA 'ŽIVETI Z BOLEZNIJO' - ODNOS BOLNIKOV DO BOLEZNI, ZDRAVLJENJA IN ZDRAVJA

Tit Albreht, Mojca Omerzu

Uvod

V Sloveniji je bilo v zadnjih letih opravljenih več populacijskih raziskav, ki so raziskovale življenjski slog odraslih prebivalcev in šolarjev ter raziskave dejavnikov tveganja za zbolevanje za kroničnimi boleznimi. Bistveno manj poudarka raziskovalcev pa je bilo deležno področje kroničnih boleznih, bolnikov, ki z njimi živijo ter njihovega odnosa do bolezni, zdravljenja in zdravja. Zaradi tega smo se na Inštitutu za varovanje zdravja RS (IVZ) odločili, da izvedemo tovrstno raziskavo na vzorcu odraslih prebivalcev Slovenije.

Material in metode

Zasnovali smo anketo z osebnim anketiranjem 1300 odraslih prebivalcev Slovenije, starejših od 18 let. Anketirali smo jih v ambulantah splošne oziroma družinske medicine, ki so vzorčene iz celotnega nabora ambulant, osebe pa so vključene po načelih kvotnega vzorca. Vključili smo le bolnike, ki ustrezajo presejalnim ali vključitvenim merilom. Osebnostno anketiranje poteka s pomočjo prenosnega računalnika, bolnik pa odgovarja na anketna vprašanja, ki so strukturirana, semi-strukturirana, deloma zaprta in deloma odprta ter nekatera z vizualno analogno lestvico.

Rezultati

O rezultatih v tej fazi še ne moremo govoriti, saj je anketa na terenu. Pričakujemo, da bomo izvedeli čimveč o odnosu kroničnih bolnikov do bolezni, do poteka, kakovosti in intenzivnosti zdravljenja ter o informiranosti o le-teh ter o njihovem odnosu do zdravja v spremenjenih pogojih, ki jih je prinesla bolezen.

Razprava

Podatke bomo komentirali in o njih razpravljali ob predstavitvi na strokovnem srečanju ter pripravili analizo v obliki članka.

Zaključek

Pripravili smo raziskavo, ki se obrača h kroničnim bolnikom ter proučuje njihov življenjski slog, odnos do bolezni, zdravljenja in zdravja ter kako so se ti odnosi spreminjali v odvisnosti od bolezni in njenega poteka. Rezultati raziskave naj bi pripomogli k boljšemu razumevanju okoliščin in odnosa do zdravja in bolezni v

pogojih življenja z boleznijo ter podali izhodišča glede možnosti za promocijo zdravja pri kroničnih bolnikih. Posebej se zahvaljujemo za donacijo podjetju Pfizer, brez katere izvedba tako obsežne in zahtevne raziskave ne bi bila možna.

UROLOŠKE TEŽAVE PRI MOŠKIH V ZRELIH LETIH

Dejan Bratuš

Uvod

Razen običajne patologije, katere pojavnost se s staranjem večja na vseh organskih sistemih (degenerativne bolezni, onkološke bolezni), opažamo v urologiji še specifične težave, ki so sicer lahko prisotne tudi že v mlajših letih, v zrelih letih pa je njihova pogostost bistveno večja. Pri tem imamo v mislih težave s strani sečnega mehurja, težave s prostato in motnje erektilne funkcije.

Obolenja sečnega mehurja

V zrelih letih pri moških opažamo izrazito povečan pojav okužb sečnega mehurja, kar je povezano predvsem z odtočnimi motnjami zaradi obolenj prostate. Rast prostate, ki je v neposrednem stiku s sečnim mehurjem, ima vpliv tudi na detruzor in tako se pri starejših moških pogostejše pojavlja prekomerna aktivnost detruzorja, ki nima nevrogenega vzroka. V vzročni zvezi z oteženim uriniranjem in s tem povezanim prisotnim rezidualnim urinom je tudi pojav kamnov v sečnem mehurju, dekompenzacija detruzorja in kronična retenca urina.

Za potrditev okužb se poslužujemo urinokulture po Sanfordu, za ostale težave s sečnim mehurjem pa slikovnih in urodinamskih preiskav. Zdravljenje okužb je antibiotično, istočasno pa zdravimo tudi pridruženo patologijo na prostati, da preprečujemo pogoste recidive. Za zdravljenje prekomerne aktivnosti mehurja uporabljamo antiholinergike, za pridruženo patologijo pa pridejo v poštev tudi kirurški posegi.

Obolenja prostate

Medtem ko se vnetne bolezni prostate neredko pojavljajo tudi pri mlajših moških, pa incidenca benigne hiperplazije prostate in raka na prostati premosorazmerno narašča z leti starosti. Histološka prevalenca se pri starosti nad 80 let približuje 90%, na srečo je klinična pojavnost težav v zvezi s povečano prostato bistveno manjša. V diagnostiki benigne hiperplazije je predvsem pomembno izključiti prisotnost raka na prostati, ki je seveda za bolnika življenjsko nevaren in zahteva bolj agresivno zdravljenje. Kar se tiče zdravljenja benigne hiperplazije, najpogostejše uporabljamo medikamentozno zdravljenje, ob neuspehu pa se poslužujemo kirurških posegov ali alternativnih metod.

Erektilna disfunkcija

Z leti narašča tudi pojavnost težav z erekcijami, še posebej so te pogoste pri bolnikih z eno ali več rizičnih spremljajočih boleznimi, kot so diabetes, hipertenzija, dislipidemija ali depresija. V diagnostiki izključujemo predvsem možne spremljajoče

bolezni, če te niso že odkrite, medtem ko je natančna vzročna opredelitev vzroka erektilne disfunkcije manj pomembna, saj bistveno ne vpliva na izbor zdravljenja. Danes je zdravljenje v prvi vrsti medikamentozno z enim od inhibitorjev fosfodiesteraze tipa 5, redkeje se poslužujemo bolj invazivnih metod zdravljenja, v glavnem zaradi kontraindikacij ali neuspeha medikamentoznega zdravljenja.

NEVROPATSKA BOLEČINA - NOVOSTI PRI DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU

NEUROPATHIC PAIN - NOVELTY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Nevenka Krčevski Škvarč

Izvleček

Nevropatska bolečina je posledica sprememb v funkciji, biokemični in anatomske strukturi nociceptivnega sistema. Diagnosticiranje in zdravljenje nevropatske bolečine je lahko zelo zapleteno. V klinične namene potrebujemo enostavne metode prepoznavanja nevropatske bolečine, temeljijo na anamnezi in kliničnem pregledu. Poznavanje bolečinskih mehanizmov na vseh nivojih nociceptivnega sistema nam lahko pomaga pri razumevanju kliničnih ugotovitev in pri izbiri primerne farmakološkega zdravljenja.

Ključne besede: *nevropatska bolečina, mehanizmi bolečine, diagnostični postopki, zdravljenje.*

Abstract

Neuropathic pain is a consequence of alterations in nociceptive system function, biochemistry, and structure. The diagnostic procedure and treatment of neuropathic pain can be very complex. For clinical purpose we need simple methods for neuropathic pain recognition based on medical history and clinical examination. Knowledge of pain mechanisms at multiple nociceptive system levels could help us in understanding clinical findings and in the selection of appropriate pharmacological treatment.

Key words: *Neuropathic pain, mechanism of pain, diagnostic procedures, treatment.*

Uvod

Nevropatska bolečina nastane zaradi primarne poškodbe ali motenj živčnega sistema. Te spremembe se lahko zgodijo na perifernem živcu (periferna nevropatska bolečina), na spinalni korenini (radikulopatska bolečina) ali v osrednjem živčnem sistemu (centralna bolečina). Najpogostejše so periferne nevropatije. Vzroki, ki pripeljejo do okvare živčevja so številni (razpredelnica 1). Nevropatska bolečina je patološka bolečina, ki nima biološke funkcije in povzroča distress in trpljenje. Njene značilnosti so delna ali celotna somatosenzorična sprememba v nevroanatomskem definiranem področju ter zvišana občutljivost na bolečinske dražljaje, ki se izrazi kot hiperalgezija in hiperpatija. Bolečina se lahko pojavi na dražljaje, ki sicer niso boleči (alodinija) ali celo brez draženja (spontana bolečina).

Razpredelnica 1. Vzroki nevropatske bolečine

Periferni živec	Hrbtenjača	Možgani
Nevropatije	Travmatska poškodba	Možganska kap
Amputacije	Žilne poškodbe	Multipla skleroza
Travmatske poškodbe	Multipla skleroza	Siringobulbija
Utesnitve	Avulzijske poškodbe	Parkinsonova bolezen
Okužbe	Siringomielija	Epilepsija
Neoplastična invazija	Izpah medvretenčne ploščice	Tumorji
Motnje živčne korenine	Arahnoiditis	Ognojki
	Tumorji	

Nevropatska bolečina predstavlja velik problem, ker je slabo odzivna na tradicionalne terapevtske pristope. Zaradi tega se pri bolnikih pogosto pojavi upadanje fizične, okupacijske in socialne funkcije ter psihološki distress, kar dodatno obremeni tudi zdravstveni sistem.

Za postavitev diagnoze nevropatske bolečine in njeno učinkovito zdravljenje moramo poznati mehanizme, ki bolečino povzročajo, simptome in znake, ki so posledica patološkega nociceptivnega procesiranja, osnovni pristop obravnave bolnika z nevropatijo in zdravila, ki jih lahko uporabimo pri določenem mehanizmu nevropatske bolečine.

Mehanizmi nevropatske bolečine

Najpomembnejši mehanizmi, ki povzročajo nevropatsko bolečino, se dogajajo tako na perifernem, na hrbtenjačnem in supraspinalnem nivoju nociceptivnega sistema (razpredelnica 2). Glavni patofiziološki mehanizem nevropatske bolečine je povečana občutljivost in aktivnost senzoričnih nevronov po bolezni ali poškodbi in pojav ektopičnega prenosa dražljaja. Povečana nociceptorska aktivnost sproži in vzdržuje centralno senzitivacijo in povzroča biokemične spremembe in strukturno reorganizacijo v osrednjem živčnem sistemu. Zaradi centralne senzitivacije pride do stalne genotipske spremembe senzoričnega procesiranja.

Razpredelnica 2. Mehanizmi nevropatske bolečine

Periferno	Spinalno	Možgani
Senzitivacija in brstenje živčnih končičev v delno denervirani koži Nenormalna elektrogeneza v poškodovanih živcih - spontano ektopično izbijanje - ektopična hiperekscitabilnost Nenormalna adrenosenzitivnost - povečanje števila adrenoreceptorjev - simpatično-senzorične veze	Centralna senzitivacija Zvišana aktivnost ekscitatornega sistema Zmanjšana segmentalna inhibicija Strukturna reorganizacija	Neuronalna hiperekscitabilnost v nociceptivnih strukturah Nenormalna modulacija bolečine - zvišana facilitacija - zmanjšana inhibicija Strukturna reorganizacija

Diagnosticiranje nevropatske bolečine

V klinični praksi opredelitev nevropatske bolečine ni lahka, ker zanjo nimamo enostavnega testa. Bolečino bolnik doživlja subjektivno in jo težko ocenjujemo, lahko je mešana nevropatska in nociceptivna. Ob tem je nevropatska bolečina spremenljiva, dinamična v simptomih in znakih (1,2). Kljub temu s pravilnimi koraki, ki vključujejo specifično anamnezo, fizikalni pregled bolnika in osnovne preiskave senzorične funkcije lahko ugotovimo prisotnost ali možno nevropatsko bolečino. Pri tem ocenjujemo kvaliteto in jakost bolečine z uporabo lestvic in vprašalnikov za opredelitev kvalitete in jakosti nevropatske bolečine (VAS-vizualna analogna lestvica, NPS-lestvica za nevropatsko bolečino, LANSS-Leeds ocenjevanje nevropatskih simptomov in znakov, vprašalnik DN4) (3).

Anamneza

V anamnezi poskušamo ugotoviti kdaj se je bolečina pojavila in kaj jo je povzročilo. Natančno določimo lokalizacijo in časovni vzorec bolečine ter njeno jakost in kvaliteto (razpredelnica 3).

Razpredelnica 3. Anamneza pri nevropatski bolečini (Jensen 2003)

Najpogostejša bolečina	Trajanje	Vpliv na dnevne aktivnosti (0-10)	Narava (pekoča, zbadajoča, sunkovita)	Povprečna moč (0-10)	Anatomsko živčno področje	Širitev iz področja bolečine
1						
2						
3						
4						

Pregled bolnika z nevropatsko bolečino

Osnovni nevrološki pregled za odkrivanje znakov in simptomov nevropatije obsega pregled senzibilnosti v področju bolečine in opredelitev hiperalgezije, alodinije in spontane bolečine. Pridobljeni podatki nam lahko nakažejo mehanizem bolečinskega dogajanja, ki je osnova za izbiro zdravljenja. Simptomi in mehanizmi niso zanesljivo povezani, mehanizem lahko povzroča več simptomov in simptom je lahko posledica več mehanizmov. Zaradi kompleksnih dogodkov, katerih osnova je motnja v delovanju aferentnega transmissijskega nociceptivnega sistema nastanejo pozitivni in negativni simptomi (razpredelnica 4,5).

Razpredelnica 4. Ocenjevanje negativnih senzoričnih simptomov pri nevropatski bolečini (Jensen 2003)

Negativni senzorični simptom/znak	Klinični pregled	Pripomoček	Mehanizem
Zmanjšano čutenje dotika	Dotik kože z vato	von Fray lasje	Vlakna A-β
Zmanjšano čutenje vboda	Vbod kože z topo iglo	Specifični von Fray	Vlakna Aδ
Zmanjšano čutenje Hladno/toplo	Dotik z hladnim in toplim (20 in 45°C)	Ugotavljanje praga na toplo in hladno	Vlakna Aδ/C
Zmanjšano čutenje vibracij	Vibracija vilic	Vibrameter	Vlakna A-β

Razpredelnica 5. Ocenjevanje pozitivnih senzoričnih simptomov pri nevropatski bolečini (Jensen 2003)

(LT= nizki prag, spont. akt.= spontana aktivnost, nocic.=nociceptivno vlakno)

Pozitivni senzorični simptom/znak	Klinični pregled	Laboratorijski test	Specifični test	Mehanizem
Spontani Parestezija Disestezija Paroksizmi Površinska pekoča bolečina Globoka bolečina	Stopnja (0-10) Stopnja (0-10) Število Stopnja (0-10) Stopnja (0-10)	Površina (cm2) (0-10) Površina (cm2) (0-10) Prag provokacije Površina (cm2)(0-10)	Ni Farmakološki Farmakološki Kapsaicin Farmakološki	Spont. akt. v LT Aβ af Spont. akt. v C/ A af. Spont. akt. v C nocic. Spont. akt. v C nocic.
Izvajljani Hiperalgezija na dotik	Božanje kože z čopičem	Površina (cm2)(0-10)	Blokada (ishemija, kompresija)	Spont. akt. v sklep/mišica nocic.
Statična hiperalgezija	Blagi mehanični pritisk		Farmakološki	Centralna senzitivizacija:
Hiperalgezija na vbod	Vbod z iglo	Sprožanje bolečine s pritiskom von Fray	Blokada (ishemija, kompresija)	- vlakno C dotok - izguba dotoka vlakna C
Hiperalgezija na ponavljani vbod	Zbadanje z iglo 2x/sek. skozi 30 sek.	von Fray	Blokada (ishemija, kompresija)	periferna senzitivizacija
Trajanje po dražljaju	Izmeri trajanje po stimulaciji	Merjenje trajanja po stimulaciji	Farmakološki	Centralna senzitivizacija:
	Povleči po koži hladnim valj	Sprožanje bolečine z hladnim	Farmakološki	Aδ dotok
Hiperalgezija na hladno	Povleči po koži topli valj	Sprožanje bolečine s toplim	Mentol/kapsaicin/histamin	Centralna senzitivizacija
Hiperalgezija na toplo	Topični kapsaicin	Topični kapsaicin		Centralna senzitivizacija
Kemična hiperalgezija	ni	Simpatična blokada		Centralna disinhibicija
Simpatično vzdrževana bolečina				Periferna senzitivizacija
				Periferna senzitivizacija
				Simpatično-afarentne povezave

Mehanizme nevropatske bolečine lahko ugotovimo s farmakološkim testiranjem. Sistemska aplikacija ketamina v subanestetičnem odmerku blaži bolečino zaradi aktivacije NMDA receptorja. Odzivnost na opioide govori za nezadostno opioidoergično kontrolo bolečine. Lokalni anestetiki aplicirani sistemsko blažijo bolečino zaradi ektopičnega prevajanja. Simpatične blokade so učinkovite pri simpatično-nociceptivni povezavi.

Zdravljenje nevropatske bolečine

Na osnovi znanstveno utemeljenih podatkov vemo, da je zdravljenje nevropatske bolečine, ki temelji na etioloških in anatomske vzrokih, le delno uspešno pri tretjini bolnikov. Pristopi, ki temeljijo na zdravljenju usmerjenem na mehanizem bolečine so boljši in uspešnejši. Med splošne principe zdravljenja sodi individualen in stopenjski pristop k obravnavi bolnika (razpredelnica 6,7) (4,5).

Razpredelnica 6. Farmakološka modulacija simptoma/znaka nevropatske bolečine (Jansen 2001)

Simptom/znak	Farmakološka modulacija
Statična hiperalgezija	Lidokain sistemsko in topično, opiodi
Točkasta hiperalgezija	Lidokain sistemsko in topično, opiodi'
Dinamična hiperalgezija	NMDA antagonisti, lidokain, opiodi?
Hiperalgezija na hladno	Nič?
Hiperalgezija na toplo	Lidokain sistemsko, opiodi
Fenomen burje akcijskega potenciala	NMDA antagonisti, lidokain sistemsko
Kemična hiperalgezija	Topični lidokain
Podaljšana bolečina	?
Simpatično vzdrževana bolečina	Stimulacija: noradrenalin Simpatična blokada

Razpredelnica 7. Koraki za sodobno obravnavo in zdravljenje nevropatske bolečine. (Chen 2004)

(QST- kvantitativno senzorično testiranje,
SEP- somatosenzorični evocirani potenciali,
LEP - lasersko evociranim potenciali,
fMR - funkcionalna magnetska resonanca)

	1. korak	2. korak	3. korak
Diagnostična ocena	Anamneza in fizikalni pregled Če je potrebno slikovna diagnostika in elektrodiagnostika	Nevrološka konzultacija Nevrokirurška konzultacija Bolečinski center	Subspecialistična obravnava: meritve živčne prevodnosti, QST, SEP, LEP, fMRI
Nefarmakološko zdravljenje	Izobraževanje Funkcionalna ocena Psihološka ocena Motnje spanja	Skupinska pomoč Fizikalna terapija Metode psihoterapije Optimizacija spanja Možnost komplemnarnega zdravljenja	Poklicna rehabilitacija Program protibolečinske rehabilitacije
Farmakološko zdravljenje	Zdravila prvega izbora	Zdravila drugega izbora	Zdravila v bolečinskem centru
Intervencijska obravnava	Ni	Diagnostične somatske in simpatične blokade	Tehnike nevromodulacije v centru za bolečine

V farmakoterapiji nevropatske bolečine uporabljamo antidepresive (triciklične, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina in norepinefrina), antikonvulzive (prvo in drugo generacijo), antiaritmične učinkovine, topične učinkovine, antagoniste NMDA receptorja in opioidne analgetike (razpredelnica 8,9) (6,7,8).

Triciklični antidepresivi (TCA), gabapentin in pregabalin so trenutno najprimernejše oblike zdravljenja. TCA delujejo na ojačanje descendente zaviralne kontrole bolečine, na NMDA receptor in na ionske kanale (10). Nove generacije antidepresivov nimajo vseh učinkov kot triciklični antidepresivi. Gabapentin in pregabalin delujeta na kalcijeve kanale. Pri teh učinkovinah se odmerki titirajo do učinkovitosti, pojava neželenih učinkov ali zgornje priporočane meje. Antidepresivi se uporabljajo v odmerkih nižjih od odmerkov za zdravljenje depresije. Potencialno lahko povzročajo neželene učinke na srcu, vendar se v dobri klinični praksi, pri uporabi pravih odmerkov to običajno ne dogaja (9). Antikonvulzivi se uporabljajo v odmerkih, ki so v terapevtskem območju za antikonvulzivno zdravljenje. Upoštevamo racionalno polifarmacijo, ker tako lahko vplivamo na različne mehanizme bolečine. Zdravila, ki blokirajo NMDA receptor zmanjšajo spontano boleči-

no in hiperalgezijo. Imajo ozko terapevtsko okno in sodijo v specialistično obravnavo nevropatske bolečine. Opioidi so lahko učinkoviti, izbiramo jih glede na jakost bolečine in po smernicah za zdravljenje kronične nemaligne bolečine.

TENS in SCS sta učinkoviti metodi zdravljenja. Nevrodestruktivni posegi so zadnja izbira, če sploh pridejo v poštev. Med najboljše mere za ocenjevanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja sodita NNT in NNH. NNT je najnižji za triciklične antidepresive, sledijo opioidi, gabapentin in pregabalin. Zaporedje izbire zdravil glede samega lajšanja bolečine je: TCA, opioidi/tramadol, gabapentin/pregabalin. Če v kriterije učinkovitosti štejeemo olajšanje bolečine in kvaliteto življenja se algoritem izbire analgetika spreminja v: gabapentin/pregabalin, tramadol/ opioidi, TCA (11).

Razpredelnica 8. Zdravljenje nevropatske bolečine (Freeman 2005)

Zdravilo	Začetni odmerek	Zviševanje odmerka	Maksimalni odmerek
Gabapentin	100-300 mg/dan	100-300 mg/3-5 dni	300-1200 mg trikrat/dan
Pregabalin	50-150 mg/dan	25-50 mg/3 dni	50-200 mg trikrat/dan ali 75-150 mg dvakrat/dan
Topiramet	25-50 mg/dan	50mg/dan/tedensko	100-200 mg dvakrat/dan
Lamotrigin	25 mg/dan	25 mg/dan za 2 tedna, potem zvišanje za 25-50 mg vsak teden	150-250 mg dvakrat/dan
Karbamazepin	100-200 mg dvakrat/dan	100-200 mg na dva dni	200-400 mg trikrat/dan
Amitriptilin	10-25 mg/dan	10-25 mg vsak teden	25-150 mg/dan
Duloksetin	20-60 mg/dan	20-30 mg na 1-3 dni	120 mg/dan ali 60 mg dvakrat/dan
Venlafaksin	37,5 mg/dan	37,5 mg na 1-3 dni	75-150 mg dvakrat/dan
Tramadol	25-50 mg/dan ali dvakrat/dan	50-100 mg na 1-3 dni	50-100 mg štirikrat/dan
Opioidni analgetiki	Morfinijev sulfat 5-15 mg ali ekvivalent. titracija	Učinkovina s počasnim sproščanjem	
Kapsaicin	0,075% štirikrat/dan		0,075 štirikrat/dan
Topični lidokain 5%	Maksimalno 3 nalepke dnevno za 12 ur		Maksimalno 3 nalepke dnevno za 12 ur
Meksiletin	150 mg/dan	150 mg/dan	150-300 mg trikrat/dan

Razpredelnica 9. Delovanje zdravil na nevropatsko bolečino in NNT (Jensen 2001).

(TCA= triciklični antidepresivi, DEXT= dekstrometorfan, CBT= karbamazepin, LAMO= lamotrigin, GABA= gabapentin, BACLO= baklofen, OXY= oksikontin, CAPSA= kapsaicin)

		T C A	D E X T	C B Z	L A M O	G A B A	B A C L O	O X Y	C A P S A
Delovanje zdravila	Monoaminergično NMDA receptor blokada Na kanal blokada Ca kanal blokada GABA agonist Opioid SP depletor	+ + +	+	+	+	+ +	+	+	+
Bolečinsko stanje	Boleča polinevropatija Trigeminalna nevralgija Postherpetična nevralgija Centralna bolečina	2,6 2,3 1,7	1,9	3,3 1,7 3,4	3,2 2,1	4,1 3,2	1,4	2,5	5,9 5,3

Zaključek

Nevropatsko bolečino opredelimo na osnovi anamneze, fizikalnega pregleda in osnovnih testov. V dvomljivih primerih bolnika napotimo na specialistično obravnavo. Za ocenjevanje nevropatske bolečine lahko uporabljamo vprašalnike in lestvice NPS, DN 4 in LANSS.

Z zdravili skušamo vplivati na mehanizem bolečine, na katerega sumimo glede na klinični in osnovni nevrološki pregled ter simptome nevropatske bolečine.

Zdravljenje izbiramo individualno in stopenjsko. Pri izbiri farmakoloških sredstev so nam vodilo priporočila na osnovi znanstveno utemeljenih podatkov, jakost bolečine in kvaliteta življenja bolnika.

Literatura

1. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1-8.
2. Jansen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *E J Pharmacol* 2001;429:1- 11.
3. Cruccu G, Anand P, Attal N et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *E J Neurology* 2004 ;11 :153-62.
4. Chen H, Lamer TJ, Rho RH et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1533-45.
5. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences* 2004;74:2605-10.
6. Adams AP, Gashman JN, Grounds RM. Recent advances in anaesthesia and intensive care. London, GMM 2003:177-207.
7. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng ME et al. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
8. Freeman R. The treatment of neuropathic pain. *CNS Spectr* 2005;10:698-706.
9. Wayne AR, Meredith S, Thapa PB et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004;75:234-41.
10. Hansson PT, Fields HKL, Hill RG, Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Seattle. IASP Press 2001:185-202.
11. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

CADUET – KAKO NAJLAŽJE ZMANJŠATI SRČNOŽILNO TVEGANJE

Aleš Žemva

Srčnožilne bolezni so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu in v deleželah v razvoju. Ogroženost od srčnožilnih bolezni povečujejo hipertenzija, dislipidemija in drugi dejavniki tveganja. Pri več kot polovici hipertonikov je prisotna tudi dislipidemija. Tudi če je dislipidemija samo blago izražena, povečuje ogroženost hipertonika. Ogroženost srčnožilnega bolnika ocenjujejo s pomočju sistema SCORE in s framinghamskimi tablicami ogroženosti. Smiselno je znižati celotno srčnožilno ogroženost bolnika, ne pa samo zdraviti posameznih dejavnikov tveganja. Zniževanje celotne srčnožilne ogroženosti je utemeljeno tudi v biološkem smislu, saj nekateri dejavniki tveganja (hipertenzija, dislipidemija, slakorna bolezen, kajenje) pospešujejo aterosklerozo preko istega patogenetskega mehanizma, to je da motijo delovanje endotelija (povzročajo endotelno disfunkcijo). Hipertenzija razteza žile in tako olajša vstopanje maščob v žilno steno, kar pospešuje aterosklerozo. Smiselnost sočasnega zdravljenja hipertenzije in dislipidemije so preverili v študiji ASCOT, v kateri so 19.342 hipertonikov zdravili bodisi z kombinacijo amlodipin/peridnopril bodisi z kombinacijo atenolol/bendraflumetazid. Hipertoniki z blago dislipidemijo so prejeli bodisi atorvastatin bodisi placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin so dosegli 36% zmanjšanje srčnih infarktov ter 27% zmanjšanje možganskih kapi. Bolniki so zdravila za znižanje krvnega tlaka in za znižanje maščob jemali v ločenih tabletah. Pokazalo pa se je, da se rednost pri jemanju zdravil poveča, če bolniki z eno samo tableto zaužijejo več učinkovin hrti. Zato je bilo razvito novo zdravilo Caduet, ki v eni tableti vsebuje dve zdravili: amlodipin in atorvastatin. Predstavljena sta dva bolnika, pri katerih je indicirano zdravljenje hipertenzije in dislipidemije s Caduetom.



PRENESSA[®]

tablete po 4 mg

perindopril

Prihodnost danes!

Sestava Ena tableta vsebuje 4 mg perindopriljevega erbuminata. **Odmerjanje in način uporabe** *Hipertenzija:* 4 do 8 mg enkrat na dan. *Srčno popuščanje:* 2 do 4 mg enkrat na dan. Za bolnike, ki pred začetkom zdravljenja niso prenehali jemati diuretika, za starejše bolnike ter za bolnike z renovaskularno hipertenzijo je priporočeni začetni odmerek 2 mg. Pozneje jim lahko odmerek po potrebi prilagodimo. Bolnikom z ledvično okvaro je treba odmerek perindopрила prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare. Bolnikom z jetno okvaro ni treba prilagajati odmerka. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za perindopril, katero koli pomožno snov ali za druge zaviralce ACE, anamneza o angioedemu, nosečnost in dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pojavijo se lahko padec krvnega tlaka, angioedem, nevtropenija, proteinurija, ledvična odpoved in povečana koncentracija sečnine in kreatinina v krvi. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v stanju hipovolemije, bolnikih s hudim srčnim popuščanjem s sočasno ledvično okvaro ali brez nje, bolnikih, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke ali imajo hiponatriemijo ali funkcijsko ledvično odpoved, bolnikih z angino pectoris ali možganskožilnimi boleznimi, bolnikih z renovaskularno hipertenzijo in obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, bolnikih z ledvično odpovedjo, bolnikih z zaporo iztočnega trakta levega prekata in med večjimi kirurškimi posegi ali med anestezijo. Zaviralce

ACE ne dajemo bolnikom na hemodializi z visokopretočnimi membranami, pri afereznem zdravljenju z dekstran sulfatom in pri imunoterapiji proti osjemu ali čebelnemu strupu. Ne priporočamo ga otrokom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve soli ali nadomestki soli, litij, nesteroidni antirevmatiki, antacidi, narkotiki, antipsihotiki, ciklični antidepressivi, drugi antihipertenzivi, alopurinol, citostatiki, imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi, prokainamidi, simpatikommetiki in nekateri anestetiki. **Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev** V redkih primerih se zlasti na začetku zdravljenja, ob povečanju odmerka ali sočasnem pitju alkohola zaradi omotičnosti ali hipotenzije te sposobnosti začasno zmanjšajo. **Neželene učinki** Neješčnost, glavobol, omotica, vrtoglavica, tinitus, motnje okusa, parestezije, motnje vida, hipotenzija in z njo povezani učinki, kašelj, zasoplost, slabost, bruhanje, trebušne bolečine, driska, zaprtje, izpuščaj, srbenje, mišični krči in šibkost. Ostali se pojavijo redkeje. **Način izdajanja zdravila** Na zdravniški recept. **Oprema** 30 tablet po 4 mg. **Datum priprave besedila** marec 2006.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.
Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, www.krka.si

 KRKA



VIAGRA
sildenafil



SMO NAJVEČJA FARMACEVTSKA
DRUŽBA NA SVETU Z VEČ KOT
155-LETNO TRADICIJO.

V SLOVENIJI SMO PRISOTNI OD LETA 1996.

RAZISKAVE IN RAZVOJ NOVIH ZDRAVIL
PREDSTAVLJAJO NAŠ TEMELJ.

ZATO BOLNIKOM POMAGAMO NA ŠTEVILNIH
TERAPEVTSKIH PODROČJIH.



Podrobnejše informacije na voljo pri:
Pfizer Luxembourg SARL, 263 Route D'Alost, L-8011 STRASSEN, LUXEMBOURG, Pfizer,
podružnica Ljubljana, Ljubljana cesta 3c, Ljubljana, tel.: 01 52 51 400, www.pfizer.si

periferna nevropatska bolečina

LYRICA™
PREGABALIN

hitro olajšanje,
ki traja

BISTVENE INFORMACIJE IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYRICA 25 mg, 75 mg, 150 mg in 300 mg trde kapsule

Sestava in oblika zdravila: trda kapsula vsebuje 25 mg, 75 mg, 150 mg in 300 mg pregabalina.

Indikacije: periferna nevropatska bolečina pri odraslih, dodatno zdravljenje epilepsije pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje. **Odmerjanje in način uporabe:** 150 - 600 mg/dan v 2 - 3 deljenih odmerkih, s hrano ali brez nje. Lahko se začne s 150 mg/dan, mogoče je pri nevropatski bolečini čez 3 - 7 dni in pri epilepsiji čez 1 teden odmerek zvečati na 300 mg/dan in čez nadaljnjih 7 dni na največji odmerek 600 mg/dan. **Ukinitiv pregabalina:** priporočljivo je zmanjševati postopoma vsaj 1 teden. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija laktoze. Diabetes in pridobivanje na telesni masi. Nežgodne poškodbe pri starejših. Ni zadostnih podatkov za ukinitiv sočasnih antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom, ko je pri dodatnem zdravljenju s pregabalinom dosežen nadzor nad napadi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** oksikodon, etanol in lorazepam. **Neželeni učinki:** neželeni učinki so bili poravni blagi do zmerni. Zelo pogosti: omotica in zaspanost. **Način izdajanja zdravila:** zdravilo se izdaja le na zdravniški recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 27.6.2004.

Pred predpisovanjem se seznani s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Podrobnejše informacije so na voljo pri:

Pfizer Luxembourg SARL, 283 Route D'Arlon, L-8011 STRASSEN LUXEMBOURG,

Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

www.pfizer.si

Izdaja: Splošna bolnišnica Maribor
Sedež uredništva: Ljubljanska ul. 5, Maribor
Oblikovna zasnova naslovnice: Matjaž Tomažič
Oblikovanje in tisk: ALDA studio
Naklada: 700 izvodov