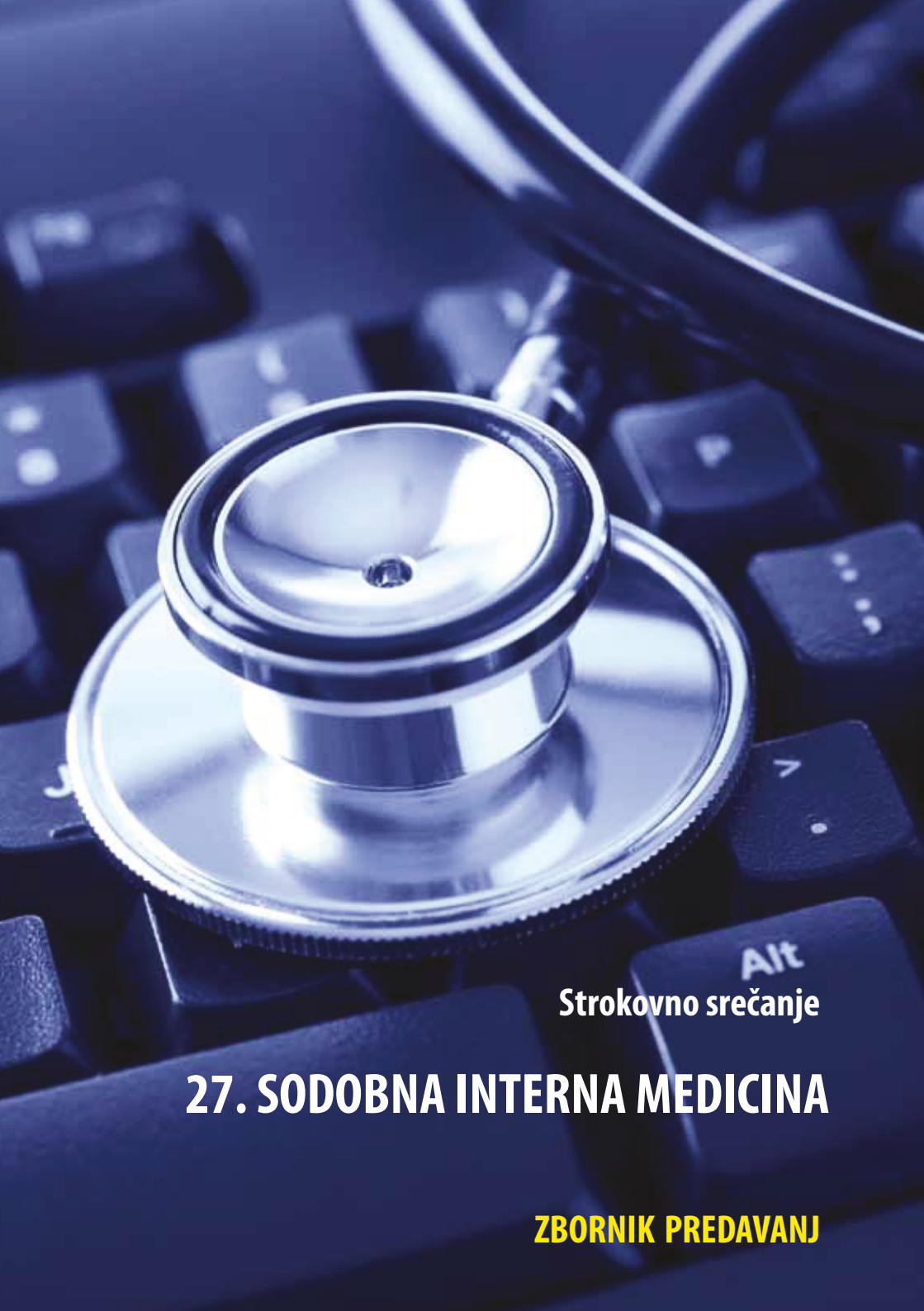




Strokovno srečanje

27. SODOBNA INTERNA MEDICINA

ZBORNİK PREDAVANJ

Strokovno srečanje

27. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Ljubljana, 15. junija 2022

ZBORNIK PREDAVANJ

27. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Zbornik predavanj

Urednik: **Zlatko Fras**

Izšlo ob (spletnem) strokovnem srečanju

27. Sodobna interna medicina, Ljubljana, 15. junija 2022

Strokovna organizatorja:

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Založnik: **Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani**

Naklada: 200 izvodov

DTP: **Zdravko Topolnjak**

Tisk: **Žnidarič, Kranj**

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.1/.4(082)

SODOBNA interna medicina (srečanje) (27 ; 2022 ; Ljubljana)

27. sodobna interna medicina : strokovno srečanje : zbornik predavanj : [Ljubljana, 15. junija 2022] / [strokovna organizatorja Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana [in]

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; urednik Zlatko Fras]. -

V Ljubljani : Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 2022

ISBN 978-961-267-216-4

COBISS.SI-ID 111052803

STVARNO KAZALO

I. SPOROČILA USMERJENIH STROK VSEM INTERNISTOM

Reaktivna ali klonalna eritrocitoza, levkocitoza in trombocitoza? Matevž Škerget, Andraž Dobnik	10
Ocena hemostaze pri bolniku pred krvavim posegom Gorazd Jakoš, Irena Preložnik Zupan	15
Metabolnemu sindromu pridružena zamaščenost jeter Katja Novak, Anja Rihtaršič	20
Gastroenteropankreatične nevroendokrine neoplazme Lojze Šmid	25
Novosti pri zdravljenju pljučne fibroze David Lestan	27
Metabolna acidoza – ali jo dovolj dobro zdravimo? Rok Tilia	33
Nova vloga endokrinologa pri sodobni obravnavi spinalne mišične atrofije Matej Rakuša	37
Mediokalcinoza – mehanizem nastanka in klinični pomen Jovana Nikolajevič	41
Novosti v obravnavi bolnikov s pljučno embolijo Marko Miklič	48

II. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI

Nadaljevanje zdravljenja po uspešnem oživiljanju Peter Radšel	54
Koga napotiti v urgentno revmatološko ambulantno (in koga ne)? Sonja Praprotnik	61
Ugotavljanje vzrokov za hospitalizacije pacientov zaradi sladkorne bolezni v Sloveniji: predstavitev raziskave NIJZ Wilma Urbančič, Nevenka Kelšin, Ivan Eržen	64
Bolezni zaradi sežiga in sosežiga odpadkov Ana Mavrič, Andreja Kukec, Pia Vračko, Miran Brvar	66

III. URGENTNA INTERNISTIČNA DEJAVNOST – IZZIVI IN STISKE

Dejavnost internistične prve pomoči Interne klinike UKC Ljubljana – koliko in kaj delamo

Hugon Možina74

Splošna nujna medicinska pomoč Ljubljana – del Urgentnega centra Ljubljana

Marija Matejka Škufca Sterle81

Urgentni kirurški blok v številkah

Uroš Tominc88

SEZNAM AVTORJEV

- Prof. dr. Miran Brvar, dr.med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Ivan Eržen, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, Ljubljana; Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana
- Zdenko Garaševič, dipl. zn., Center za klinične raziskave, Univerzitetni univ. dipl. org, klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, SI-1525 Ljubljana
- Gorazd Jakoš, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Nevenka Kelšin, dr.med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, Ljubljana
- Doc. dr. Andreja Kukec, dipl. san. inž., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana; Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, Ljubljana
- David Lestan, dr.med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Ana Mavrič, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Marko Miklič, dr.med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Hugon Možina, dr.med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

- Dr. Jovana Nikolajević, dr.med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Katja Novak, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr.med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Sonja Praprotnik, dr.med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Peter Radšel, dr.med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Matej Rakuša, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Anja Rihtaršič, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Asist. mag. Marija Matejka Škufca Sterle, dr.med., Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Ljubljana, Bohoričeva ulica 4, SI- 1000 Ljubljana

- Asist. dr. Lojze Šmid, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Rok Tilia, dr.med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Uroš Tominc, dr.med., Urgentni kirurški blok, Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Vilma Urbančič Rovan, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. mag. Pia Vračko, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, Ljubljana

I.
SPOROČILA USMERJENIH STROK VSEM INTERNISTOM

REAKTIVNA ALI KLONALNA ERITROCITOZA, LEVKOCITOZA IN TROMBOCITOZA?

Matevž Škerget, Andraž Dobnik

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Spremembe krvne slike so pogosta najdba pri številnih internističnih in kirurških obolenjih. Najpogosteje gre za odstopanja v absolutnem številu celic, ki jih poda avtomatizirani hematološki analizator. Pregled razmaza venske krvi pod mikroskopom in potrditev diferencialni krvne slike je bistvenega pomena. Pod mikroskopom vidimo morfološke spremembe celic, ki jih avtomatski analizator ne zazna in so lahko značilne za določeno obolenje, kar nam olajša pot do pravilne diagnoze. V diagnostičen postopku ugotavljanja razloga za povečano število levkocitov, eritrocitov in trombocitov je ročni mikroskopski pregled ključna preiskava, ki je nikakor ne smemo izpustiti.

Ob ugotovitvi povečanega števila celic se kot prvo vprašanje pogosto poraja, ali gre za reaktivno povečanje ali morda za klonsko povečanje celic ob pridruženih krvnih boleznih. V nadaljevanju bomo v tem prispevku predstavili začetni pristop k obravnavi bolnika in kako ločiti reaktivne spremembe od krvnih boleznih. Pri tem moramo zmeraj upoštevati, da so reaktivne spremembe krvne slike bistveno pogostejše kot krvna obolenja.

LEVKOCITOZA

Pri opredeljevanju vzroka za levkocitozo moramo upoštevati starost bolnika, zvečano telesno temperaturo, kožne spremembe, znake obolenja dihal, prebavil in prisotnost povečanih bezgavk, jeter in vranice. Medtem ko so okužbe pogost razlog pri otrocih, se pogostnost kroničnih mieloproliferativnih obolenj, limfomov in akutnih levkemij s starostjo povečuje. Na podlagi izvida avtomatskega analizatorja in diferencialne krvne slike ločimo predvsem nevтроfilijo in limfocitozo.

NEVТROFILIJA

O nevтроfiliji govorimo pri povečanju števila nevтроfilcev nad $7.5 \times 10^9/L$. V diferencialni levkocitni krvni sliki lahko zasledimo povečano število nezrelih celic in govorimo o pomiku v levo. Zvezni pomik v levo vse do mielocita je pogost in je prisoten pri okužbi, poškodbi tkiva, krvavitvi in pri kroničnih mieloproliferativnih obolenjih. **Zvezni pomik** vse do mieloblasta je značilen za kronično mieloično levkemijo. Prisotnost nezrelih blastnih celic brez zveznega pomika, je značilen za akutne levkemije. Govorimo o **levkemičnem oknu**. Pozorni smo na povečano število bazofilcev. Njihovo število v venski krvi je izredno nizko, zato lahko zgolj blago povečanje ob pregledu krvne slike spregledamo. Prisotnost bazofilije je pogosto prisotno pri kroničnih mieloproliferativnih obolenjih, še posebej pri kronični mieloični levkemiji.

Nevtrofilija je večinoma reaktivna. Kadar v diferencialni krvni sliki najdemo **blastne celice, promielocite in bazofilce moramo pomisliti na krvno obolenje**. Pri dokončni opredelitvi klonalne nevtrofilije nam je v pomoč genetska diagnostika. V prvi vrsti moramo preveriti prisotnost BCR-ABL pri kronični mieloični levkemiji ali CSF3R pri kronični nevtrofilni levkemiji. Kadar s standardnimi molekularnimi metodami ne uspemo opredeliti mieloproliferativne bolezni lahko uporabimo sekveniranje naslednje generacije (NGS). Tabela 1 prikazuje najpogostejše razloge za nevtrofilijo.

Tabela 1. Najpogostejši razlogi za nevtrofilijo.

Reaktivna nevtrofilija	Krvne bolezni
Okužbe	Mieloproliferativne bolezni (KML, ET, PV, IMF)*
Vnetje	Kronična nevtrofilna levkemija
Zdravila (kortikosteroidi, rastni dejavnik G-CSF, noradrenalin)	Downov sindrom
Kajenje	
Levkemoidna reakcija	

Legenda: KML - kronična mieloična levkemija; ET - esencialna trombocitemija; PV - prava policitemija; IMF - primarna mielofibroza. *Pogosto so prisotne še druge nepravilnosti v krvni sliki.

LIMFOCITOZA

Razlikovanje reaktivnih limfocitov od limfomskih celic je lahko zahtevno. Potrebne so izkušnje pri pregledu razmaza venske krvi. V pomoč nam je pogosto skrbna anamneza in klinični pregled. Na virusni razlog za limfocitozo pogosto pomislimo pri kratki anamnezi s splošnimi znaki okužbe in pri pozitivni epidemiološki anamnezi. Dalj časa trajajoči splošni simptomi hujšanja, povečane telesne temperature in obilnega potenja pa v kombinaciji z difuzno povečanimi bezgavkami in/ali povečano vranico, pri starejšem bolniku, pa kažejo na možnost limfoproliferativnega obolenja.

Reaktivni limfociti so pri pregledu razmaza krvi različnih velikosti in oblik. Primer reaktivne limfocitoze je okužba z virusom Epstein-Barr, kjer so vidni različni limfociti, od majhnih limfocitov z okroglimi jedri in kondenziranim kromatinom do reaktivnih limfocitov z obilno sivkasto modro citoplazmo in zmerno kondenziranim kromatinom. Limfomske celice so si večinoma podobne, tako pri pregledu najdemo homogenost. Limfomske celice so različnih velikosti in morfoloških značilnosti. Te značilnosti so odvisne od vrste limfoma, pri čemer pa sam citološki pregled večinoma ne zadostuje za dokončno opredelitev bolezni. Kadar v razmazu vidimo razpadle limfocite, t.i. **Gumprechtove sence** moramo pomisliti na kronično limfocitno levkemijo.

Na možnost levkemiziranega limfoma moramo pomisliti pri asimptomatski limfocitozi in pri limfocitozi z dalj časa trajajočimi splošnimi simptomi. V začetni diagnostiki opravimo pretočno citometrijo. Kasneje usmerjeno opravimo citogenetske preiskave in histološki pregled kostnega mozga ali prizadete bezgavke. Določene genetske

nepravilnosti se pogosteje pojavljajo pri določenih limfomih in nam tako pomagajo pri pravilni diagnozi, medtem ko imajo druge predvsem napovednih pomen in so nam v pomoč pri ustrezni izbiri zdravljenja. Tabela 2 prikazuje najpogostejše razloge za limfocitozo.

Tabela 2. Najpogostejši razlogi za limfocitozo.

Reaktivna limfocitoza	Atipična limfocitoza
Virusne okužbe (EBV, CMV, gripa, adenovirus)	Limfoproliferativna obolenja/ limfomi (npr. KLL)
Bakterijske okužbe (TBC, sifilis, bruceloza)	Klonalna B limfocitoza nejasnega pomena
Toksoplazma	
Avtoimunska obolenja (RA)	
Citokinske nevihte	
Stres (večje poškodbe, AMI)	

Legenda: EBV - Epstein-Barr; CMV - citomegalovirus; TBC - tuberkuloza; RA - revmatoidni artritis; AMI - akutni miokardni infarkt; KLL - kronična limfocitna levkemija.

ERITROCITOZA

Večina eritrocitoz je posledica pridruženih obolenj. Na kronično mieloproliferativno bolezen (predvsem pravo policitemijo) moramo pomisliti kadar je poleg eritrocitoze prisotna še nevtrofilija in trombocitemija ter ob kliničnem pregledu zatipamo povečano vranico.

Najpogostejši reaktivni razlog je kronična hipoksemija pri kronični bolezni pljuč in bolezni srca, ki vodi do desno-levega obkroga in tako omogoča mešanje neoksigenirane krvi mimo pljuč neposredno s sistemskim krvnim obtokom. Pomembni razlog je še kajenje in nočna apnea. Za vse te bolezni je značilno znižanje kisika v krvi, kar vodi do povečanega izločanja eritropoetina in posledično povečane hematopoeze. Do nekontroliranega izločanja eritropoetina lahko pride pri različnih tumorjih ledvic, jeter in pri meningeomu centralnega živčnega sistema. Pomemben razlog za povečan hemoglobin je relativna eritrocitoza, ki je posledica zmanjšanja znotrajžilnega volumna zaradi uporabe diuretikov ali kronične izgube ob driskah in bruhanju. Tako je eritrocitoza pogosta najdba pri moških kadilcih, ki za zdravljenje arterijske hipertenzije prejemajo tiazidni diuretik.

Pri sumu na pravo policitemijo opravimo molekularno testiranje na prisotnost mutacije v JAK2. Ta mutacija je prisotna pri več kot 95 % bolnikov s to boleznijo. Manj pogosto je policitemija prisotna pri ostalih mieloproliferativnih obolenjih, kjer preverimo prisotnost mutacije v MPL in CALR. Omeniti moramo še dedne eritrocitoze ki nastanejo zaradi motenj v delovanju eritropoetinskega receptorja ter motenj v vezanju kisika na hemoglobin. Tabela 3 prikazuje najpogostejše razloge za eritrocitozo.

Tabela 3. Najpogostejši razlogi za eritrocitozo.

Sekundarna eritrocitoza	Krvne bolezni
Bolezni pljuč in srca	Mieloproliferativne bolezni (KML, ET, PV, IMF)*
Kajenje	Dedne eritrocitoze
Nočna apnea	
Povečano izločanje epo (paraneoplastično, PBL, stenoza renalne arterije)	
Jemanje steroidov	
Stres (večje poškodbe, AMI)	

Legenda: epo - eritropoetin; PBL - policistična bolezen ledvic; KML - kronična mieloična levkemija; ET - esencialna trombocitemija; PV - prava policitemija; IMF - primarna mielofibroza.

TROMBOCITOZA

Reaktivna trombocitoza je pogosto prisotna pri nedavno operiranih bolnikih in pri bolnikih z akutno krvavitvijo, okužbo, kroničnim vnetjem in poškodbo. Pomemben in pogosto spregledan razlog za reaktivno trombocitozo je pomanjkanje železa. Tu se trombocitoza pogosto pojavi še preden se pojavi anemija. Na poti k pravilni diagnozi nam je ponovno v pomoč natančna anamneza in klinični pregled. Bolniki z reaktivno trombocitozo imajo lahko znake osnovne bolezni, ne opažamo pa simptomov, ki so značilni za esencialno trombocitemijo, npr. eritromelalgija.

Trombocitoza je lahko posledica različnih krvnih obolenj, npr. esencialne trombocitemije, primarne mielofibroza, določenih vrst mielodisplastičnega sindroma (sindrom 5q-). Pogosto so pri teh obolenjih prisotne še druge nepravilnosti krvne slike, kot so nevtrofilija/nevtropenija in eritrocitoza/anemija. Bolniki z esencialno trombocitemijo lahko tožijo za eritromelalgijo, t.j. bolečo in žgočo bolečino ob toploti, predvsem umivanju s toplo vodo. Simptom navajajo redki bolniki, vendar je patognomoničen za to bolezen. V pomoč pri opredelitvi in dokazu mieloproliferativne bolezni si pomagamo z določitvijo mutacije v JAK2, CALR in MPL. Tabela 4 prikazuje najpogostejše razloge za trombocitozo.

Tabela 4. Najpogostejši razlogi za trombocitozo.

Reaktivna trombocitoza	Klonska trombocitemija
Krvavitev	Kronične mieloproliferativne bolezni (KML, ET, PV, IMF)*
Pomanjkanje železa	Mielodisplastični sindrom s 5q-
Reaktivna prekomerna trombocitoza po prekinitvi prekomernega uživanja alkohola	
Razširjena rakava bolezen	
Avtoimune bolezni (kronična vnetna črevesna bolezen, vaskulitis)	
Vnetje (kronične okužbe, opekline)	
Asplenija	

Legenda: epo - eritropoetin; PBL - policistična bolezen ledvic; KML - kronična mieloična levkemija; ET - esencialna trombocitemija; PV - prava policitemija; IMF - primarna mielofibroza.

LITERATURA

1. Černelč P, Škerget M. Obravnava bolnika z zvečanim številom levkocitov v krvi. IN: Fras Z, Poredoš P, eds. 53. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2011. p. 143-51.
2. Debeljak N, Lazarevič J, Miskič D, et al. Opredelitev eritrocitov in predlog diagnostičnega algoritma v Sloveniji. Zdrav Vest 2019;88:263-75.
3. Anžej Doma S, Preložnik-Zupan I. Kako brati trombocitno krvno sliko. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine 2017. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2017. p. 304-9.
4. George TI. Malignant or benign leukocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012 (1): 475-84.
5. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. Thrombosis 2011;2011:536062.
6. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RT, jr, Rodgers GM, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. p. 1045-53.

OCENA HEMOSTAZE PRI BOLNIKU PRED KRVAVIM POSEGOM

Gorazd Jakoš, Irena Preložnik Zupan

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Sodobne smernice odsvetujejo rutinsko določanje testov hemostaze pred invazivnimi posegi. Presejalni testi hemostaze koristijo v primeru pozitivne osebne in/ali družinske anamneze nagnjenosti h krvavitvam ter ob značilni klinični sliki. V teh primerih ocenjujemo celotno hemostazo. Primarno hemostazo ocenjujemo s številom trombocitov, njihovo funkcijo pa z zapiralnimi časi. Ekstrinzično pot sekundarne hemostaze ocenjujemo s protrombinskim časom (PČ/INR), intrinzično pot z aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom (APTČ), skupno pot sekundarne hemostaze s trombinskim časom (TČ) in koncentracijo fibrinogena. Za oceno fibrinolize določamo D-dimer. Posamezna preiskava nam lahko poda le ločen pogled na del kompleksnega procesa. V primeru odstopanj v presejalnih testih so potrebne preiskave drugega in tretjega reda, ki se izvajajo v specializiranem hematološkem laboratoriju.

Ključne besede: hemostaza, operacija, krvavitev, testi hemostaze.

UVOD

Predoperativna ocena hemostaze je ena pomembnejših nalog hematologa v konziliarni službi, sem sodi tudi redno izobraževanje medicinskega osebja, ki pripravlja bolnike na invazivne posege. Vsak invazivni/krvavi poseg lahko spremlja vrsta zapletov, ki se stopnjujejo, če ima človek kakršnokoli nagnjenost h krvavitvam. Orodja, ki so na voljo pri oceni hemostaze, vključujejo **natančno anamnezo usmerjeno v krvavitve, klinični pregled in nekaj izbranih laboratorijskih preiskav**. Pri laboratorijskih testih, ki se uporabljajo za oceno tveganja krvavitev, ni veliko novosti. Predstavljajo pa pomembno informacijo za oceno tveganja kirurške krvavitve.

V preteklosti se je in tudi še danes se v Sloveniji kot vsesplošni presejalni test hemostaze pred invazivnimi posegi rutinsko naroči protrombinski čas (v nadaljevanju PČ/INR). **PČ/INR vsekakor ni dovolj za presejalno ocenjevanje motnje v hemostazi, ker s preiskavo ocenjujemo le ekstrinzični sistem koagulacije in lahko spregledamo pomembno motnjo. Hkrati je nepotreben za bolnika, ki po anamnezi in kliničnem pregledu nima nagnjenosti h krvavitvam.**

Rutinski predoperativni testi hemostaze NISO priporočljivi (1, 2). Kadar osebna in/ali družinska anamneza ter fizikalni pregled ne kažejo na prisotnost motnje v strjevanju krvi, dodatni laboratorijski testi niso potrebni. Če na osnovi anamneze in kliničnega pregleda sumimo na prisotnost motnje strjevanja krvi, je potrebno opraviti ustrezne presejalne teste hemostaze.

Cilj tega prispevka je opredeliti tiste skupine bolnikov, ki so ogroženi za krvavitve in pred posegom potrebujejo presejalno testiranje in druge ustrezne diagnostične postopke.

POGOVOR Z BOLNIKOM (ANAMNEZA) USMERJEN V OCENO KRVAVITEV

Anamneza je ključnega pomena za oceno, ali ima posameznik dejansko motnjo v hemostazi. Zaradi različnega dojemanja krvavitve med bolniki in nezanesljivega podajanja anamneze, nenatančne anamneze s strani zdravnika ali pridobljenih motenj hemostaze, ki so se pojavile relativno nedavno, je lahko pogovor z bolnikom še vedno nezanesljiv in so laboratorijski testi v pomoč.

Pri osebni anamnezi nagnjenosti h krvavitvam vprašanja usmerimo na naslednja področja(3, 4):

- *Predhodne krvavitve*: ob rojstvu (npr. iz popkovnice) in v otroštvu (npr. ob izgubi mlečnih zob); krvavitve v adolescenci in odraslosti; resne krvavitve, ki so zahtevale kirurški poseg, nosno tamponado, kavterizacijo, obisk urgentne službe ali transfuzijo.
- *Spontane krvavitve*: še posebej v sklepe, mišice in iz sluznic vse od zgodnjega otroštva in tudi pri bližnjih sorodnikih, ki so značilne za prirojeno pomanjkanje koagulacijskih faktorjev.
- *Prisotnost pomanjkanja železa* ali anemije zaradi pomanjkanja železa.
- *Izid invazivnih posegov/dogodkov*: poškodbe, kirurški posegi in morebitna potreba po transfuziji ter krvavitve med zobozdravstvenimi posegi. Zanima nas čas krvavitve ter morebitni dodatni posegi.
- *Za ženski spol specifična anamneza* vsebuje zgodovino menstrualnih krvavitev: za moteno hemostazo so značilne nenormalne menstruacijske krvavitve s čezmernimi izgubami krvi in periodo, daljšo od 8 dni. Ocena količine izgube krvi s številom uporabljenih higienskih vložkov ali tamponov je lahko nenatančna, ker je poraba odvisna od zahtevnosti posameznice. Pomembnejše izgube običajno vodijo v razvoj pomanjkanja železa. Pomemben je tudi podatek o poteku nosečnosti in porodov, dodatnih krvavitvah iz rodil in morebitni potrebi po histerektomiji v mladosti. Prejemanje peroralne kontracepcije ali hormonske terapije poveča raven von Willebrandovega faktorja (VWF) in lahko normalizira hemostazo pri nekaterih bolnicah s von Willebrandovo boleznijo (VWB). V takem primeru bolnice lahko poročajo o manjši nagnjenosti h krvavitvam v času hormonske terapije.
- *Zdravila*: odmerki predpisanih zdravil in zdravil v prosti prodaji. Učinkovine lahko izzovejo trombocitopenijo, motijo trombocitno funkcijo, povzročijo aplastično anemijo, motijo koagulacijo v smeri krvavitve ali tromboze.
- *Uporaba antibiotikov* ali malabsorpcijski sindrom vodita v pomanjkanje vitamina K.
- *Kronične bolezni*: ščitnice, jeter, ledvic.

Družinska anamneza nagnjenosti h krvavitvam: pozitivna družinska anamneza povečuje verjetnost dedne nagnjenosti h krvavitvam, pomanjkanje družinske anamneze pa še ne odpravi te verjetnosti.

KLINIČNI PREGLED MANIFESTACIJ MOTENJ HEMOSTAZE (TABELA 1)

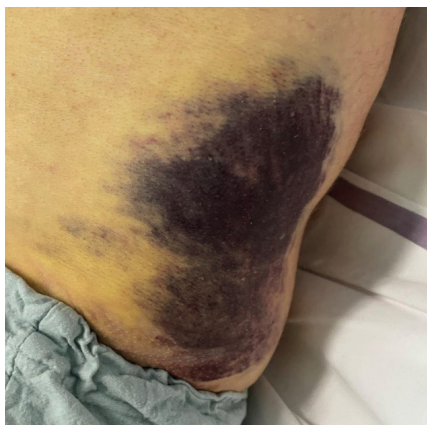
Glede na klinično sliko motnje v hemostazi razdelimo v dve veliki skupini: (1) motnje v primarni hemostazi ter (2) motnje v sekundarni hemostazi – koagulaciji.

K **motnjam v primarni hemostazi** sodijo bolezenska stanja z motenim delovanjem žilne stene in/ali trombocitov ter trombocitopenija. Bolniki običajno krvavijo v sluznice in kožo (Slika 1). Sluznične krvavitve se pokažejo kot krvavitve iz nosu (epistakse), krvavitve iz dlesni ali ustne sluznice, menoragije in močnejše menstruacijske krvavitve. Kožne krvavitve se pokažejo kot petehije in površinske ekhimoze. Pri povečanem številu trombocitov v krvi, ki lahko spremlja mieloproliferativne neoplazme, običajno najdemo moteno funkcijo trombocitov s klinično izraženimi krvavitvami ali trombozami.



Slika 1. Petehije pri bolniku s hudo trombocitopenijo (foto Karla Renner).

K **motnjam v sekundarni hemostazi** sodijo pretežno bolezenska stanja s pomanjkanjem različnih faktorjev koagulacije. Bolniki krvavijo v obliki velikih podkožnih hematomov, hematomov v mehka tkiva in/ali mišice (Slika 2). Krvavitve v sklepe so značilnost hemofilije. Običajne so tudi močne in podaljšane krvavitve po kirurških posegih ali poškodbah.



Slika 2. Obsežen hematoma pri bolniku s pridobljeno hemofilijo A (foto Karla Renner).

Tabela 1. Klinične značilnosti različnih krvavitev pri motnji primarne hemostaze in pri motnjah sekundarne hemostaze/ koagulacije.

Značilnosti krvavitve	Vrsta krvavitve	
	Trombocitopenija ali motena funkcija trombocitov	Pomanjkanje koagulacijskih faktorjev ali pojav inhibitorjev
Glavna mesta krvavitve	Kožno-sluznične (npr. usta, nos, prebavila, sečila, rodila).	Globoka tkiva (npr. sklepi, mišice) ali hematomi mehkih tkiv.
Petehije	Pogosto prisotne.	Redko prisotne.
Ekhimoze	Na splošno majhne in površne; lahko pomembne, odvisno od stopnje trombocitopenije.	Lahko se razvijejo velike ekhimoze.
Čezmerna krvavitev po manjših urezninah	Da.	Običajno ne.
Čezmerna krvavitev po operaciji ali invazivnih posegih	Običajno takoj; stopnja je odvisna od resnosti okvare (npr. brez čezmerne krvavitve pri blagi trombocitopeniji, hude krvavitve ob določenih okvarah delovanja trombocitov, kot je GT).	Pogosto med posegom. Nekateri posamezniki lahko doživijo zapoznelo krvavitev (npr. tisti s pomanjkanjem faktorja XIII).

GT: Glanzmannova trombastenija.

PRESEJALNE LABORATORIJSKE PREISKAVE ZA OCENO HEMOSTAZE

Kadar anamnestično ali s kliničnim pregledom posumimo na možnost motnje v hemostazi se najprej odločamo za **PRESEJALNE TESTE HEMOSTAZE**. Omogočajo hiter, enostaven ter tudi poceni vpogled v splošno stanje hemostaze. Sem sodijo (2, 5):

- Število **trombocitov** (hemogram).
- **Zapiralni čas (ZČ)** za oceno funkcije trombocitov.
- **Protrombinski čas (PČ)** za oceno ekstrinzične poti koagulacije.
- **Aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ)** za oceno intrinzične poti koagulacije.
- **Trombinski čas (TČ)** za oceno skupne poti koagulacije.
- **Koncentracija fibrinogena.**
- **D-dimer** za oceno fibrinolize.

Pri celostnem vpogledu v hemostazo je v pomoč **rotacijska trombelastometrija (ROTEM)**, ki pa ne spada med presejalne teste hemostaze pri elektivnih posegih.

Število trombocitov preko $50 \times 10^9/L$ zadostuje za manjše operativne posege, nad $80 \times 10^9/L$ za večje posege, pred nevrokirurškim posegom želimo vsaj $100 \times 10^9/L$ trombocitov (4). Zapiralni časi imajo visoko negativno napovedno vrednost, kar pomeni da je primarna hemostaza v primeru normalnih vrednosti ohranjena. V kolikor je podaljšan le zapiralni čas z aktivatorjem epinefrinom (Kol/Epi) gre verjetno za posledico uživanja acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih antirevmatikov. Oba podaljšana ZČ sta običajno posledica von Willebrandove bolezni ali drugih prirojenih

ali pridobljenih bolezni z motnjo v funkciji trombocitov. Podaljšan PČ (normalne vrednosti so med 13-15 sekund) je največkrat posledica pomanjkanja faktorjev ektrinzične ali skupne poti koagulacije, diseminirane intravaskularne koagulacije ter bolezni jeter. Zadovoljive vrednosti INR pred operacijo so enake ali manjše od 1,4 (5). Podaljšan APTČ zaznamo ob pomanjkanju faktorjev intrinzične poti koagulacije (FVIII, FIX, FXI, FXII), deloma pa tudi skupne poti (FII, FV in FX), pri DIK-u, boleznih jeter, zdravljenju s heparinom in drugimi zdravili, ki inhibirajo FXa ter ob prisotnih lupusnih antikoagulantih, ki podaljšajo APTČ in vitro, a ne povzročajo nagnjenosti h krvavitvi, temveč so protrombogeni (6).

ZAKLJUČEK

Smernice danes odsvetujejo rutinsko predoperativno določanje presejalnih testov hemostaze v populaciji zdravih. Ti prinesejo korist le v primeru pozitivne osebne in/ali družinske anamneze nagnjenosti h krvavitvam, kliničnem sumu na motnje strjevanja, znanih prirojanih ali pridobljenih motnjah hemostaze.

LITERATURA

1. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2008;140: 496-504.
2. Chee YL. Coagulation. J R Coll Physicians Edinb 2014;44:42-5.
3. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2010;8:2063-5.
4. Mensah PK, Pavord S. Managing Preoperative Hemostasis in Patients with Inherited and Acquired Bleeding Disorders. Semin Thromb Haemost 2020;46:17-25.
5. Douketis JD, Lip GYH. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. UpToDate. Dostopno 27.5.2022 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants#:~:text=In%20general%2C%20the%20anticoagulant%20must,use%20of%20a%20bridging%20agent.>
6. Schmaier AH, Lazarus HM. Concise guide to hematology. New Jersey: Wiley, Blackwell; 2012.p.103-11.

METABOLNEMU SINDROMU PRIDRUŽENA ZAMAŠČENOST JETER

Katja Novak, Anja Rihtaršič

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Metabolnemu sindromu pridružena zamaščenost jeter (MAFLD), prej poimenovana nealkoholna zamaščenost jeter (NZJ), obsega spekter bolezenskih sprememb v jetrih, ki lahko vodi v fibrozo in cirozo jeter z vsemi zapleti. V svetovnem merilu prizadene skoraj četrtino odrasle populacije, kar predstavlja pomemben javnozdravstveni ter ekonomski problem. Okvara jeter je povezana z boleznimi drugih organskih sistemov v sklopu metabolnega sindroma. Vzrok za patološko kopičenje maščob v jetrih in z njim povezano tveganje za vnetne procese s fibroznim preustrojem jeter naj bi bila v večji meri neodzivnost na inzulin. Bolezen ne povzroča simptomov. Pri bolnikih, pri katerih posumimo na zamaščenost jeter, opravimo ultrazvočno preiskavo jeter in določimo vrednosti jetrnih transaminaz v krvi. Pri patoloških izvidih lahko za oceno napredovalosti jetrne okvare, tj. stopnje fibroze, uporabimo točkovnike in neinvazivno elastografijo. Specifičnega, učinkovitega in splošno uveljavljenega načina zdravljenja še ne poznamo. Raziskave so usmerjene k zmanjšanju oz. preprečevanju inzulinske neodzivnosti, s čimer naj bi omilili vnetne procese v jetrih in s tem preprečili nastanek končne stopnje okvare jeter – jetrne ciroze.

Ključne besede: metabolnemu sindromu pridružena zamaščenost jeter, steatoza, fibroza, metabolni sindrom, inzulinska neodzivnost.

UVOD

Metabolnemu sindromu pridružena zamaščenost jeter (MAFLD), prej poimenovana nealkoholna zamaščenost jeter (NZJ), obsega spekter bolezenskih sprememb v jetrih, ki nastanejo zaradi kopičenja maščob v jetrnih celicah. Spremembe vključujejo enostavno steatozo jeter, nealkoholni steatohepatitis (NASH), fibrozo ali cirozo jeter z vsemi zapleti. Do sedaj je bilo za postavitev diagnoze NZJ potrebno izključiti druge vzroke za kronično jetrno bolezen in uživanje prekomernih količin alkohola. Ob boljšem razumevanju patogeneze procesa, se zdi, da je zamaščenost jeter tesno povezana predvsem s sistemskimi motnjami presnove. Ob poraščanju prevalece MAFLD je večja verjetnost pridružene kronične bolezni jeter druge etiologije, zato se vedno bolj poudarja, da za določitev diagnoze ne moremo uporabljati omenjenih izključitvenih kriterijev (1, 2). Nova definicija predlaga, da je MAFLD jetrna oblika sistemske motnje presnove, ki vključuje prisotnost steatoze jeter in vsaj enega od treh elementov metabolnega sindroma: prekomerna telesna teža ali debelost, sladkorno bolezen tip 2 (SB tip 2) ali prisotnost presnovne motnje ob normalni telesni teži (1, 3, 4). Raziskave nakazujejo, da višje število pridruženih elementov metabolnega sindroma vpliva na povečano tveganje za razvoj izrazitejše steatoze in fibroze jeter. Huang s sodelavci je s pregledom značilnosti 4,087 bolnikov z MAFLD ugotavljal tudi, da je statistično

značilno višja stopnja napredovale fibroze jeter med bolniki, ki imajo pridruženo le SB tip 2 v primerjavi z bolniki, ki so prekomerno prehranjeni ali imajo določeno presnovno motnjo (3). Predlagani novi kriteriji pomagajo prepoznati bolnike s steatozo jeter, pri katerih lahko pričakujemo razvoj fibroze ali ciroze jeter z zapleti.

EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjih dveh desetletjih je MAFLD postala najbolj pogosta kronična jetrna bolezen v svetovnem merilu in vključuje četrtno odrasle populacije. Prevalenca MAFLD pri bolnikih s SB tip 2 je več kot dvakrat višja kot v splošni populaciji, višja pa je tudi pri bolnikih s prekomerno telesno težo (2). Čeprav ima večina bolnikov SB tip 2 in/ali prekomerno telesno težo, so v več raziskavah ugotavljali, da je MAFLD v 5-16% prisotna tudi pri bolnikih z normalno telesno težo (5). Naraščajoča epidemija metabolnega sindroma, debelosti in SB tip 2 bo v naslednjih letih pomembno vplivala na dodaten porast MAFLD po svetu (2).

PATOGENEZA

Glede na izsledke epidemioloških in biokemijskih raziskav naj bi bil za patološko kopičenje maščob v jetrih in s tem povezano tveganje za vnetne procese s fibroznim preustrojem jeter odločilen pojav inzulinске neodzivnosti (2, 3). Neodzivnost perifernih tkiv na inzulin spremeni presnovo maščob in poveča priliv prostih maščobnih kislin (angl. free fatty acids, FFA) iz maščobnega tkiva v jetra. Dodaten dejavnik tveganja za nastanek zamaščenosti jeter naj bi bila tudi energijsko prebogata hrana, ki vsebuje nasičene maščobne kisline, holesterol in določene ogljikove hidrate, npr. fruktozo (6).

DIAGNOSTICIRANJE

Sum na MAFLD v prvi vrsti postavimo pri osebah s prekomerno telesno težo, SB tipa 2 ali metabolnim sindromom. Predlagani pozitivni kriteriji za določitev diagnoze MAFLD temeljijo na histoloških, slikovnih ali krvnih kazalcih steatoze jeter ter vsaj enemu od naslednjih elementov: prekomerna telesna teža ali debelost, sladkorna bolezen tip 2 ali prisotnost presnovne motnje ob normalni telesni teži. Slednja vključuje prisotnost vsaj dveh diagnostičnih meril, ki so prikazana v Tabeli 1 (1, 2).

Ultrazvok (UZ) je najpogostejše uporabljena preiskava za oceno jetrnega parenhima, vendar ima omejeno občutljivost in je odvisna od preiskovalca. Je dovolj zanesljiva preiskava za ugotavljanje jetrne steatoze, ko zajame vsaj 20–30 % hepatocitov, ni pa zanesljiva pri blažji zamaščenosti in pri bolezenski debelosti ob indeksu telesne teže (ITM) $>40 \text{ kg/m}^2$. Najbolj natančna slikovna metoda je ocena zamaščenosti jeter z magnetno resonanco (MRI), vendar je preiskava draga in težje dostopna (1).

Med krvnimi preiskavami lahko ugotavljamo patološke vrednosti jetrnih transaminaz (aspartat aminotransferaza (AST) in alanin aminotransferaza (ALT)), vendar ne pri vseh bolnikih. Povišane vrednosti razmerja AST/ALT (>1) ugotavljamo pri 50 % bolnikov z enostavno steatozo in pri 80 % bolnikov s steatohepatitisom. Najbolj uporabljena

serumska biomarkerja fibroze sta FibroMeter™ in ELF™. Uporaba v klinični praksi je omejena prevsem s ceno in dostopnostjo testov (10, 11).

Tabela 1. Diagnostična merila za prisotnost metabolnih dejavnikov tveganja.

Metabolni dejavniki tveganja
Obseg pasu ≥ 102 cm pri moških in ≥ 88 cm pri ženskah
Vrednost krvnega tlaka $\geq 130/85$ mmHg ali antihipertenzivna terapija
Vrednost trigliceridov ≥ 1.70 mmol/L ali antilipemična terapija
Vrednost HDL-holesterola < 1.0 mmol/L pri moških in < 50 mg/dl < 1.3 mmol/L pri ženskah ali antilipemična terapija
Krvni sladkor na tešče 5,6–6,9 mmol/L ali 120 minut po obremenitvi 7,8–11,0 mmol/L ali HbA1c 5,7% do 6,4%
HOMA-IR* ≥ 2.5
hs CRP** > 2 mg/L

*Homeostasis model assessment of insulin resistance, ** high sensitive C reactive protein

Spremembe jetrnega parenhima dokončno potrdimo z jetrno biopsijo in s histopatološkim pregledom tkiva (10). Jetrno steatozo opredelimo kot kopičenje maščob v jetrnih celicah brez znakov njihove poškodbe. Pri NASH je vidno kopičenje maščob v jetrnih celicah, ki kažejo znake poškodbe, prisotno je tudi perilobularno kopičenje vnetnih celic s fibrozo ali brez nje. Jetrna biopsija je invazivna preiskava, zato jo izvajamo pri skrbno izbranih bolnikih, pri katerih sumimo na NASH s fibrozo ali etiologija jetrne bolezni ni povsem jasna (2, 12).

Med neinvazivnimi označevalci napredovale fibroze v raziskavah uporabljajo različne serumske označevalce in točkovnike, ki temeljijo na matematičnih modelih za določanje verjetnosti omenjenih sprememb. Ti se sicer še niso uvrstili v obstoječe, na dokazih temelječe diagnostične algoritme. Za neinvazivno oceno stopnje fibroze lahko uporabljamo verjetnostni izračun NFS (ang. NAFLD Fibrosis Score) in FIB-4 indeksa (10). Za določanje stopnje fibroze jeter uporabimo elastografijo, ki lahko temelji na ultrazvoku ali MRE (magnetno resonančna elastografija). V aparatu FibroScan je patentirana elastografija VCTE oz. TE (Vibration-Controlled Transient Elastography oz. Transient Elastography), ki je validirana na največjem številu bolnikov. Z določanjem hitrosti prehoda UZ valovanja skozi parenhim merimo podajnost jeter (angl. liver stiffness measurement, LSM). V klinični uporabi zaenkrat velja meja LSM < 8 kPa za izključitev in LSM > 12 –15 za potrditev napredovale fibroze (10, 11). Uporabljane so tudi druge elastografije, to so pSWE (point Shear Wave Elastography), ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) in 2D-SWE (2 dimensional Shear Wave Elastography) metode. MRE je superiorna ultrazvočnim, vendar draga in zato težje dostopna preiskava (2, 10).

ZDRAVLJENJE

Specifičnega, učinkovitega in splošno uveljavljenega načina zdravljenja steatoze in nealkoholnega steatohepatitisa še ne poznamo. Cilj zdravljenja MAFLD je zmanjšanje steatoze in preprečevanje napredovanja vnetnih procesov v jetrih. Pomembno je preprečevanje nastanka dejavnikov tveganja za inzulinsko neodzivnost in zdravljenje pridruženih bolezni v sklopu metabolnega sindroma (2, 11). Novi kriteriji MAFLD spodbujajo začetek zdravljenja že v zgodnji fazi bolezni.

Vsem bolnikom priporočamo zdrav življenjski slog, torej zdravo prehrano z nizko vsebnostjo nasičenih maščob in holesterola ter redno aerobno telesno dejavnost. Z znižanjem telesne teže pri prekomerno prehranjenih bolnikih izboljšamo histološki izvid jetrne biopsije, to pa lahko dosežemo tudi z redno aerobno telesno dejavnostjo brez znižanja telesne teže (13).

V zadnjih letih so številne raziskave osredotočene zlasti na bolnike z NASH in fibrozo. Zaradi patofizioloških mehanizmov so usmerjene v preizkušanje zdravil za zmanjšanje inzulinske neodzivnosti ter preprečevanje oksidativnega stresa. Med zdravili, ki izboljšajo inzulinsko rezistenco, so npr. tiazolidinedioni. Slednji v primerjavi s placebom izboljšajo občutljivost tkiv na inzulin, zmanjšujejo jetrno steatozo in vnetje pri bolnikih s SB tip 2. Vitamin E je antioksidant, ki naj bi uspešno zaviral oksidativni stres in s tem vnetni odgovor pri bolnikih z NASH. Glavna stranska učinka pioglitazona sta osteoporoza in kongestivno srčno popuščanje, vitamin E v visokih odmerkih pa povezujejo s večjim tveganjem za raka prostate in hemoragično kap, zato je kljub priporočilom uporaba omejena (2, 14, 15).

Za druga že znana zdravila, kot so statini, ursodeoksiholna kislina, omega-3 polinenasičene maščobne kisline (ω -3 PUFA), agonisti receptorjev GLP-1 in zaviralci SGLT-2, ki so se v posameznih raziskavah izkazala za obetavna, zaenkrat še nimajo dovolj dokazov učinkovitosti za priporočeno uporabo (2, 11, 14, 16).

LITERATURA

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
2. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:8-19.
3. Huang J, Ou W, Wang M, Singh M, Liu Y, Liu S, et al. MAFLD criteria guide the subtyping of patients with fatty liver disease. *Risk Manag Healthc Policy* 2021;14:491-501.
4. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:387-8.
5. Yiwen S, Qianyi W, Yameng S, Xinyan Z, Yuanyuan K, Xiaojuan O, et al. The prevalence of lean/nonobese nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:378-87.
6. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1712-23.
7. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014;20:12956-80.

8. Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porras JA, Auguet T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:221-39.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-89.
11. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3361–73.
12. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9026-37.
13. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, Rhee EJ, Mantzoros CS. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2020;154203.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
15. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305–15.
16. Francque S, Vonghia L. Pharmacological treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Ther* 2019;36:1052–74.

GASTROENTEROPANKREATIČNE NEUROENDOKRINE NEOPLAZME

Lojze Šmid

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Nevroendokrine neoplazme (NEN) prebavi iz regulatornih nevroendokrinih celic trebušne slinavke ali sluznice prebavi in tvorijo raznoliko skupino bolezni z naraščajočo pojavnostjo. Klinična slika funkcionalnih NEN je posledica izločenih hormonov, nefunkcionalni NEN pa postanejo klinično izražene šele ob večjem tumorskem bremenu. Najpomembnejši lastnosti NEN, ki določata napoved bolezni in možnosti zdravljenja, je proliferacijska aktivnost tumorskih celic in stopnja njihove diferenciranosti. Možnosti zdravljenja napredovalih dobro diferenciranih NEN obsegajo kirurško zdravljenje, ablacijo jetrnih zasevkov, zdravljenje z analogi somatostatina, tarčno zdravljenje s sunitinibom ali everolimusom in radionuklidno zdravljenje. Kemoterapija je učinkovita le pri NEN trebušne slinavke in slabo diferenciranih nevroendokrinih karcinomih, ki jih je mogoče uspešno zdraviti tudi z imunoterapijo.

Ključne besede: nevroendokrine neoplazme prebavi, kromogranin, kemoterapija, tarčno zdravljenje

Nevroendokrine neoplazme (NEN) vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic številnih organov. Pojavnost NET prebavi v zadnjih letih narašča in jo v Evropi ocenjujemo na 5/100.000 letno. V prebavih NEN najpogosteje vzniknejo v področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca(1).

Glede na **klinično sliko** delimo NEN na hormonsko aktivne (funkcionalne), pri katerih je osrednji del klinične slike posledica v obtok izločenih hormonov (gastrinom, inzulinom, karcinoidni sindrom), in neaktivne (nefunkcionalne), kjer do simptomov in znakov bolezni privede sama rast primarnega tumorja in zasevkov.

Postavitev diagnoze temelji na histopatološkem pregledu biopsije tumorja. Glede na proliferacijsko aktivnost in stopnjo diferenciranosti tumorskih celic delimo NEN prebavi na dobro diferencirane nevroendokrine tumorje (NET) gradusa 1, 2 in 3 in slabo diferencirane nevroendokrine karcinome, ki so lahko velikoceličnega ali drobnoceličnega tipa. Ta razdelitev je ključna za izbiro zdravljenja, zanjo pa citološki pregled tkiva ne zadošča(2).

Poleg strukturnih slikovnih preiskav (CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom) uporabljamo pri **zamejitvi NEN** prebavi tudi PET-CT z somatostatinskim analogom, označenim z ^{68}Ga . NEN namreč izražajo somatostatinske receptorje v 90 %.

Kromogranin je tumorski označevalec NEN, a je povišan tudi pri drugih stanjih, denimo ob zdravljenju z zaviralci protonske črpalke ali pri bolnikih z atrofičnim gastritisom, zato v diagnostičnem postopku nima nobene vloge. Naključno najdene povišane

koncentracije kromogranina vodijo v nepotrebne, dolgotrajne, stresne in drage dodatne preiskave. Zato njegovo koncentracijo določimo šele po postavitvi diagnoze NEN(3).

Pristop k zdravljenju neresektabilnih NEN je odvisen od stopnje diferenciranosti in gradusa tumorja ter lokalizacije primarnega tumorja.

Neuroendokrini karcinomi so visoko maligni tumorji s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze je bolezen navadno metastatska. Zdravljenje je enako ne glede na organ izvora, v prvi vrsti s citotoksično kemoterapijo(4). Vse več je dokazov o učinkovitosti imunoterapije (zaviralcev nadzornih točk imunskega sistema), vendar trenutno še ni priporočil za njihovo uporabo v prem redu zdravljenja(2).

Dobro diferencirani NET prebavil so tumorji z boljšo napovedno boleznijo. Karcinoidni sindrom zdravimo z dolgodelujočimi somatostatinskimi analogi. Ta zdravila imajo tudi antiproliferativni učinek in zato predstavljata zdravljenje prvega reda metastatskih dobro diferenciranih NET z nižjo proliferacijsko aktivnostjo. Everolimus, zaviralec mTOR, je dokazano učinkovit pri vseh dobro in srednje diferenciranih NET prebavil. Pri zdravljenju NET trebušne slinavke je, za razliko od drugih dobro diferenciranih NET, učinkovito citotoksično kemoterapevtsko zdravljenje in tarčno zdravljenje z multikinaznim zaviralcem sunitinibom(5). Pri NET prebavil, ki izražajo somatostatinske receptorje, je dokazano učinkovito tudi radionuklidno zdravljenje z uporabo sevlacev beta, vezanih na somatostatinski analog. To omogoči tarčno obsevanje primarnega tumorja in zasevkov in pomembno zmanjša breme bolezni, zmanjša simptome in podaljša preživetje(6).

LITERATURA

1. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep* 2021;23:43.
2. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021;60:931–41.
3. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci AMS* 2016;12:1.
4. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103:186–94.
5. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172–85.
6. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNE FIBROZE

David Urban Lestan

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Intersticijske pljučne bolezni so velika in heterogena skupina bolezni znanega ali neznanega vzroka, ki prizadenejo pljučni interticiij. V zadnjem času opažamo velik napredek v razumevanju patogeneze bolezni, predvsem fibrozirajoče oblike intersticijskih bolezni, kjer pomembno vlogo igra aktivirani limfocit B, ki sproži migracijo in aktivacijo fibroblastov ter diferenciacijo v miofibroblate, ki vzdržujejo porces fibrozacije. Glede na nove ugotovitve smo v letošnjem letu v okviru ATS/ERS/JRS/ALAT dobili nove smernice glede obravnave in zdravljenja progresivne pljučne fibroze. Poenostavlja se diagnostika idiopatske pljučne fibroze, predvsem na nivoju invazivne diagnostike, sicer pa v nejasnih primerih vedno večjo veljavo dobiva bronhoskopska kriobiopsija. Poleg tega se je uveljavil nov termin progresivne pljučne fibroze. Ta je ločen od idiopatske pljučne fibroze, ne pomeni diagnoze, temveč le klinični potek in je povezan s prognozo osnovne bolezni. Zaradi kliničnih in patofizioloških podobnosti so se odvale študije, ki dokazujejo učinkovitost protifibroznega zdravljenja tudi pri ostalih boleznih, ki imajo progresivno fibrozirajoč potek. Zaenkrat je dokazano učinkovit le nintedanib.

Ključne besede: intersticijske pljučne bolezni, idiopatska pljučna fibroza, progresivna pljučna fibroza

UVOD

Intersticijske pljučne bolezni so velika in heterogena skupina bolezni znanega ali neznanega vzroka, ki prizadenejo pljučni interticiij, t.j. anatomsko področje, ki obsega alveolarni epitelij, pljučni kapilarni endotelij, bazalno membrano ter perivaskularo in perilimfatično tkivo. Bolezen se pojavi, kadar poškodba sproži nepravilne popravilne mehanizme, ki vodijo v uničevanje pljučnega intersticija, pogosto v smislu brazgotinjenja oz. fibroze. Fibroza pomeni dokončno uničenje pljučnega parenhima in je nepopravljiva. Prototip predstavlja idiopatska pljučna fibroza (IPF), ki je kronična fibrozirajoča intersticijska pljučnica neznanega vzroka. Povezana je z radiološkimi in histološkimi značilnostmi "običajne intersticijske pljučnice" (UIP, *angl. usual interstitial pneumonia*). Pojavlja se pri starejših odraslih, pogosteje moških in ima slabo prognozo, srednje preživetje je 3-5 let po postavitvi diagnoze. Velik napredek v razumevanju nastanka (genetika, celična biologija), diagnostiki in zdravljenju se odvija v zadnjem desetletju, predvsem pa v zadnjih letih.

GENETIKA IN CELIČNA BIOLOGIJA (1)

Čeprav je gentika pri nastanku bolezni kompleksna in še ne dokončno raziskana, so nekateri geni in mutacije le teh, ki so vključeni v patogenezo, že znani in predstavljajo potencialne terapevtske tarče. Primeri so mutacije v genu *Muc5b*, ki kodira profibrotični

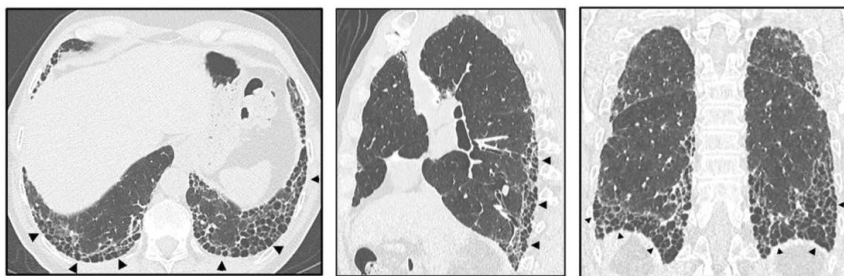
protein MUC5B; mutacije v genu, ki je povezan s telomerazo (TRG) in sindrom kratkih telomer. Pomemben napredek se odvija tudi na področju celične biologije. Dokazali so, da se B limfocit aktivira v primeru izpostavitve določenim antigenom (npr. β -glukan) in sprošča profibrotične metaloproteaze, citokine in kemokine, kot so interleukina 6 in 8 (IL-6 in IL-8) in matriksna metaloproteinaza 7 (MMP7). Posledično prihaja do migracije in diferenciacije fibroblastov v miofibroblaste, ki se aktivirajo in izločajo ekstracelularni matriks, kar predstavlja ključen korak v patogenezi fibroze. Pomembne poti signalizacije, aktivacije in potencialnih terapevtskih tarč predstavljajo še matriksna metaloproteinaza 9, intereukin 23, TGF- β in mTOR ter protifibrotično delovanje nekaterih maščobnih kislin (npr. stearična kislina).

NOVE ATS/ERS/JRS/ALAT SMERNICE (2)

Glede na nove ugotovitve patogeneze in progono smo v letošnjem letu, v okviru ATS (American Thoracic Society), ERS (European Respiratory Society), JRS (Japanese Respiratory Society) in ALAT (Asociación Latinoamericana de Tórax), dobili nove smernice glede diagnostike in zdravljenja IPF in ne-IPF pljučne fibroze.

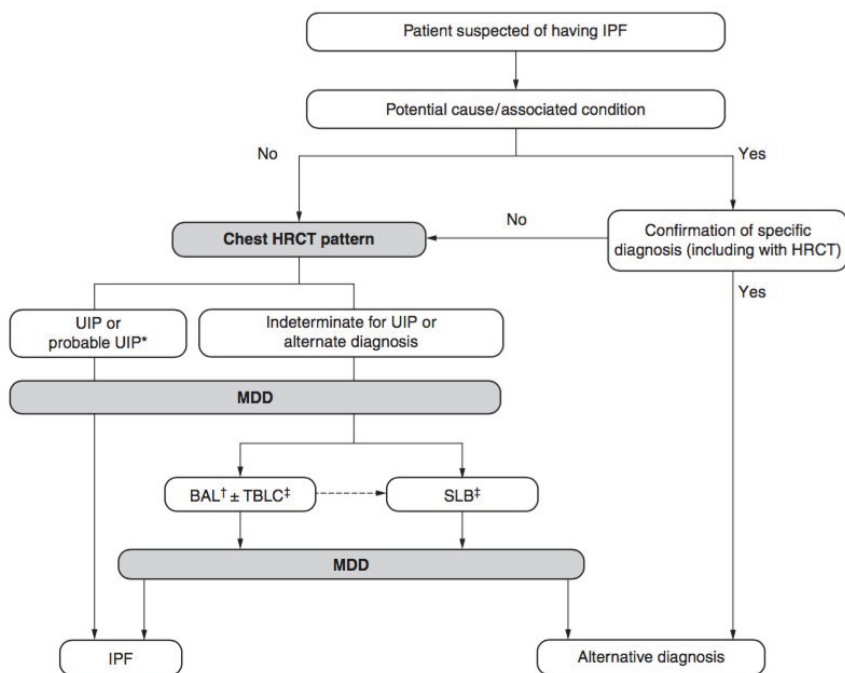
IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA (IPF)

Glavna značilnost IPF je radiološki vzorec UIP, viden na visoko ločljivostni računalniški tomografiji (HRCT). Tipičen UIP vzorec se kaže kot bilateralen retikularen vzorec s pretežno bazalno in subplevralno prizadetostjo pljuč s pridruženimi satastimi spremembami ("honeycombing") in traksijskimi bronhiektazijami/bronhiektazijami (slika 1). Kljub temu, da je tipičen UIP vzorec značilen za IPF, se lahko pojavlja tudi pri drugih boleznih (znanega ali neznanega vzroka), ki prizadanejo pljučni intersticij. Poleg tipičnega UIP vzorca pa poznamo tudi verjeten UIP, možen UIP vzorec in alternativne spremembe, kjer določenih značilnosti tipičnega UIP ni videti, ali pa so prisotne nekatere druge spremembe. Za postavitev diagnoze IPF štejemo tako tipičen, kot tudi verjeten UIP vzorec, saj so klinični potek in histološke spremembe pri obeh enaki. Kljub temu pa je preživetje bolnikov z verjetnim UIP vzorcem boljše. Za postavitev diagnoze IPF tako ne potrebujemo histološke potrditve, razen kadar obstaja klinični sum alternativne diagnoze.



Slika 1. Vzorec UIP, viden na HRCT prsnega koša. Vidna je obojestranska, bazalna prizadetost, sataste spremembe in traksijske bronhiektazije.

Za odvzem histoloških vzorcev se priporoča kriobiopsija, ki se večinoma izvaja s pomočjo rigidnega bronhoskopa. Metoda je v izkušenih diagnostičnih centrih manj invazivna od kirurške biopsije in je povezana z manjšimi stroški, čeprav je izplen nekoliko manjši - približno 80% (kirurška biopsija 90%), tveganje za zaplete pa malenkost večje - 9% (kirurška biopsija 6%). Tudi pri histološki analizi opisujemo UIP vzorec, ki se kaže z neenakomerno gosto fibrozo s strukturnimi spremembami, subplevralno in paraseptalno prizadetostjo pljuč, fibroblastnimi fokusi in odsotnostjo sprememb, ki kažejo na alternativno diagnozo; pri verjetnem UIP vzorcu nekaterih od teh značilnosti ne vidimo, ob predpostavki, da nimamo alternativne diagnoze. Z samo postavitvev diagnoze in odločitev o zdravljenju je ključnega pomena multidisciplinarni konzilij, kjer so prisotni pulmolog, radiolog in patolog, pogosto pa tudi revmatolog. Mesto multidisciplinarnega konzilija je pred invazivno diagnostiko in v primeru le-te tudi po njej (slika 2).



IPF – idiopatska pljučna fibroza, HRCT – visokoločljivostna računalniška tomografija, UIP – običajna intersticijska pljučnica, MDD – multidisciplinarni konzilij, BAL – bronhoalveolarna lavaža, TBLC – pljučna kriobiopsija, SLB – kirurška biopsija.

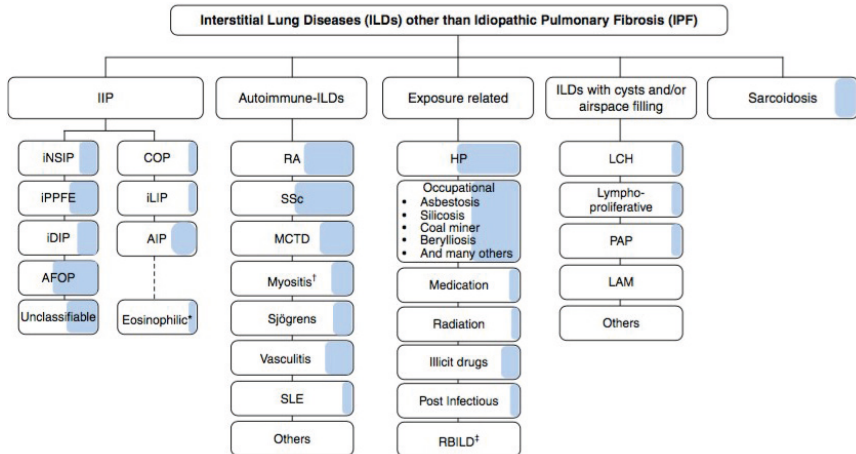
Slika 2. Diagnostični algoritem obravnave bolnikov z IPF.

Za zdravljenje IPF uporabljamo dve zdravili, ki pa bolezni ne ozdravita, ampak le upočasnita napredovanje in preprečujeta akutna poslabšanja. Učinkovitost pirfenidona, ki deluje protifibrotično in protivnetno so dokazali s študijami CAPACITY (3) in ASCEND (4). Pirfenidon upočasni upad forsirane vitalne kapacitete (FVC). Nintedanib je intracelularni inhibitor tirozinske kinaze, ki deluje na VEGF, FGF in PDGF receptorje in na ta način upočasni napredovanje fibroze. Učinkovitost so dokazali s študijami INPULSIS (5) in TOMORROW (6). Poleg tega, da upočasni upad FVC, tudi zmanjša verjetnost akutnega poslabšanja. Obe zdravili sta dostopni v Sloveniji, odločitev o predpisu pa sprejme multidisciplinarni konzilij. Antirefluksna terapija in antirefluksno operativno zdravljenje se za samo zdravljenje IPF ne priporoča več; v poštev pa prihaja, kadar ima bolnik pridruže težave z gastroezofagealnim refluksom, kar je sicer dokaj pogosto. Poleg farmakološkega zdravljenja so pomembni tudi nefarmakološki ukrepi, kot so trajno zdravljenje s kisikom in pljučna rehabilitacija ter zdravljenje komorbidnosti in lajšanje simptomov. V primeru akutnega poslabšanja IPF so še vedno na prvem mestu kortikosteroidi. V primeru slabšanja osnovne bolezni je potrebno izključiti možne reverzibilne vzroke (pljučna embolija, okužba, srčno popuščanje) ter se odločiti glede izključno paliativne obravnave ali pričiti postopek priprave na transplantacijo pljuč.

PROGRESIVNA PLJUČNA FIBROZA (PPF)

Poleg IPF tudi nekatere druge intersticijske pljučne bolezni (znanega ali neznanega vzroka) kažejo sliko pljučne fibroze, ki je lahko progresivna. Uveljavil se je nov termin progresivne pljučne fibroze (PPF). Ta je ločen od IPF, ne pomeni diagnoze, temveč le klinični potek in je povezan s prognozo osnovne bolezni. Številne bolezni pljučnega intersticija lahko potekajo v obliki PPF (slika 3).

Pri bolniku z intersticijsko pljučno boleznijo (razen IPF), ki ima radiološko dokazano pljučno fibrozo, je PPF definirana s prisotnostjo vsaj dveh od treh kriterijev v časovnem obdobju enega leta. Kriteriji so: poslabšanje respiratorne simptomatike, fiziološki dokaz napredovanja bolezni (absoluten upad FVC za vsaj 5% in/ali absoluten upad difuzijske kapacitete (DLco), korigirane na hemoglobin za vsaj 10%) in radiološki dokaz napredovanja bolezni (vsaj eden od naštetih: napredovanje traksijskih bronhiektazij/bronhiolektazij, novonastale spremembe "mlečnega stekla" s traksijskimi bronhiektazijami, novonastale fine retikularne spremembe, povečanje obsega ali bolj grobe retikularne spremembe, novonastale ali intenzivnejše sataste spremembe, izrazit upad lobarnega volumna) (tabela 1). Radiološki vzorec UIP pomeni slabšo prognozo in je pogostejši pri nekaterih avtoimunih boleznih, predvsem sistemski sklerozii in revmatoidnem artritisu. Še vedno pa je prognoza boljša kot pri IPF.



IIP – idiopatske intersticijske pljučnice, iNSIP – idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica, iPPFE – idiopatska plevroparenhimska fibroelastoza, iDIP – idiopatska deskvamacijska intersticijska pljučnica, AFOP – akutna fibrinotna in organizirajoča pljučnica, COP – kriptogena organizirajoča pljučnica, iLIP – idiopatska limfoidna intersticijska pljučnica, AIP – akutna intersticijska pljučnica, RA – revmatoidni artritis, SSc – sistemska skleroza, MCTD – mešane vezivnotkivne bolezni, SLE – sistemski lupus eritematosus, HP – preobčutljivostni pnevmonitis, RBILD – respiratorni bronhiolitis intersticijska pljučna bolezen, LCH – Langerhansova histiocitoza, PAP – pljučna alveolarna proteinoza, LAM – limfangioleiomiomatoza

Slika 3. Razdelitev intersticijskih pljučnih bolezni, razen IPF. Senčenje predstavlja približen delež bolezni s potekom PPF.

Tabela 1. Definicija PPF.

Slabšanje respiratorne simptomatike	Fiziološki dokaz napredovanja bolezni (katerikoli od dveh), v 1 letu sledenja	Radiološki dokaz napredovanja bolezni (vsaj eden)
	- Absoluten upad predvidene FVC $\geq 5\%$	- napredovanje trakcijski bronhiektazij/ bronhiektazij
	- Absoluten upad predvidene DLco (korigirane na Hb) $\geq 10\%$	- novonastale spremembe "mlečnega stekla" s trakcijskimi bronhiektazijami
		- novonastale fine retikularne spremembe
		- povečanje obsega ali bolj grobe retikularne spremembe
		- novonastale ali intenzivnejše sateste spremembe
		- izrazit upad lobarnega volumna

Temelj zdravljenja še vedno predstavlja zdravljenje osnovne bolezni. Kljub temu, to ni vedno učinkovito in pljučna prizadetost napreduje. Glede na klinične in patofiziološke podobnosti med temi boleznimi domnevajo, da imajo vse oblike bolezni z napredujočim potekom prizadetosti pljuč podoben patobiološki mehanizem, zato lahko pričakujemo tudi podoben odziv na podobno zdravljenje. Na tem mestu v poštev prihaja dodatek protifibrozne terapije. Učinkovitost pirfenidona so ugotavljali v študijah uILD in RELIEF, vendar je bilo število preiskovancev premajhno in zaključki nekonkluzivni, tako da zaenkrat pirfenidona še ne priporočajo za zdravljenje PPF. Na tem področju čakamo rezultate novih raziskav, ki izgledajo obetavni. Učinkovitost nintedaniba pa so ugotavljali v študiji SENSICIS (7), kjer so v dvojno slepi randomizirani študiji prevejali učinkovitost zdravljenja PPF pri sistemski sklerozi in študiji INBUILD (8), ravno tako dvojno slepi randomizirani študiji, kjer so preverjali učinkovitost zdravljenja PPF pri ostalih intersticijskih pljučnih boleznih. Pri obeh študijah so dosegli primarni cilj – zmanjšan upad FVC v času opazovanja 52 tednov. Profil varnosti in prenašanja je bil podoben, kot pri raziskavah zdravila pri IPF, najpogostejši neželeni dogodki so bile gastrointestinalne težave. Večina dogodkov je bila blago do zmerno intenzivnih. Tudi pri diagnostiki in predpisu zdravil teh bolezni ima ključno vlogo multidisciplinarni konzilij.

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi intersticijski pljučnih boleznih je bilo v zadnjih letih veliko napredka. Veliko obljublja genetske raziskave in delovanje na celičnem nivoju, kjer odkrivajo nove tarče delovanja protifibroznega zdravljenja. Nove ugotovitve pri patogenezi tako pri IPF, kot ostalih boleznih s PPF poenostavljajo obravnavo in ponujajo možnosti zdravljenja bolnikom, ki imajo sicer slabo kvaliteto življenja in slabšo prognozo.

LITERATURA

1. McCarthy C, Keane MP. Contemporary Concise Review 2021: Interstitial lung disease. *Respirology* 2022;1–10.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18–e47.
3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–9.
4. King TE, jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
5. Richeldi R, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.
6. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax* 2018;73:581–3.
7. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518–28.
8. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718–27.

METABOLNA ACIDOZA – ALI JO DOVOLJ DOBRO ZDRAVIMO?

Rok Tilia

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Metabolna acidoza je znan zaplet kronične ledvične bolezni. Prevalenca metabolne acidoze narašča z napredovanjem ledvične okvare. Smernice zdravljenja metabolne acidoze iz leta 2012 priporočajo nadomeščanje natrijevega bikarbonata, ko je le-ta nižji od 22 mmol/l. Novejše študije in podatki kažejo na to, da bi z vzdrževanjem višjih vrednosti bikarbonata v krvi lahko upočasnili napredovanje kronične ledvične bolezni, zmanjšali smrtnost in odložili čas do pričetka zdravljenja končne ledvične odpovedi z nadomestnimi metodami. Vzdrževanje bikarbonata v krvi od 24-28 mmol/l je varno in ima ugoden učinek na poslabševanje ledvičnega delovanja, smrtnost in potrebo po hospitalizaciji. Nadomeščanje bikarbonata z gastrorezistentnimi tabletami ali kuhinjsko sodo bikarbono je enostavno in varno, brez resnejših neželenih učinkov. Obstaja potreba po novih smernicah glede zdravljenja metabolne acidoze pri kronični ledvični bolezni. Glede na velik vpliv metabolne acidoze na ledvično funkcijo in preživetje, bi bilo smiselno temu zapletu kronične ledvične bolezni posvečati več pozornosti in ga zadostno, ter dovolj zgodaj zdraviti.

Ključne besede: metabolna acidoza, kronična ledvična bolezen, bikarbonat, celokupni CO₂

UVOD

Ena izmed ključnih nalog ledvic v človeškem telesu je vzdrževanje normalnega acidobaznega ravnovesja. Posledica zmanjševanja glomerulne filtracije je metabolna acidoza (MA). Z napredovanjem kronične ledvične bolezni (KLB) se prevalenca MA povečuje. Prevalenca MA pri kronični ledvični bolezni 2. stopnje je 7 %, pri KLB 4. stopnje pa naraste do 37 % (1). Zapleti MA so številni. Poleg napredovanja KLB MA pripomore tudi h katabolizmu mišic, demineralizaciji kosti, povečevanju inzulinske rezistence in hiperkaliemiji. Po še vedno veljavnih smernicah KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) iz leta 2012 je smiselno nadomeščanje bikarbonata, ko le-ta pade pod 22 mmol/l (1-4). Pomembno je, da pri bolnikih s KLB redno spremljamo acidobazno ravnovesje in tako MA prepoznamo dovolj zgodaj, jo pričetno zdraviti in na ta način preprečimo nadaljnje zaplete na ledvicah ter ostalih organih.

Vse več študij in podatkov kaže, da bi bilo smiselno meje bikarbonata pri KLB postaviti višje, zato obstaja potreba po novih smernicah urejanja MA pri kroničnih ledvičnih bolnikih (3, 5).

PREDSTAVITEV UBI ŠTUDIJE

Leta 2019 so Di Iorio in sodelavci objavili študijo, kjer so pri bolnikih s KLB 3. do 5. stopnje in MA preučevali vpliv zdravljenja z bikarbonatom na poslabševanje ledvične funkcije, smrtnost in čas do pričetka zdravljenja z nadomestnimi metodami končne ledvične odpovedi. Šlo je za multicentrično, randomizirano študijo v 10 centrih v Italiji. Vključitveni kriteriji so bili KLB 3. do 5. stopnje, serumski HCO_3^- med 18 in 24 mmol/l in starost nad 18 let. Izključitveni kriteriji so bili srčno popuščanje NYHA III ali IV, aktivno rakavo obolenje, aktivna avtoimunska bolezen, neurejena arterijska hipertenzija s krvnim tlak nad 150/90 mmHg, možgansko-žilno obolenje, nevrogeni mehur, prejemanje kalcijevega karbonata, ter amputacija okončine. Študija je potekala 36 mesecev. V študijo je bilo vključenih 795 bolnikov, ki so bili randomizirani v dve številčno enaki skupini. Prva skupina je prejela bikarbonat (HCO_3^-) dvakrat dnevno, do tarčne vrednosti serumskega bikarbonata 24–28 mmol/l, kontrolna skupina pa je prejela standardno zdravljenje po presoji lečečega zdravnika. Začetni odmerek HCO_3^- so določili kot polovico izračunanega deficita bikarbonata. Deficit bikarbonata v mmol so izračunali po formuli: $(24 - \text{serumski bikarbonat v mmol/l}) \times (\text{telesna teža v kg} \times 0,5)$. Odmerek bikarbonata se je nato v prvi skupini poviševal tedensko za 25 %, do dosežene ciljne vrednosti bikarbonata, ki je bila 24–28 mmol/l. Primarni cilj opazovanja UBI študije je bil podvojitev serumskega kreatinina, sekundarna cilja opazovanja pa sta bila smrtnost in čas do pričetka nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi. Učinki bikarbonata na krvni tlak, zadrževanje vode, hospitalizacije, prehranjenost so bili varnostni cilji opazovanja.

Dejanski porabljeni odmerki bikarbonata v študiji so bili 10 mg HCO_3^-/kg telesne teže dnevno v skupini s standardnim zdravljenjem in 46 mg HCO_3^-/kg telesne teže dnevno v skupini zdravljeni z bikarbonatom.

Izkazalo se je, da so imeli bolniki v skupini zdravljeni z intenzivnejšo shemo zdravljenja z bikarbonatom (SB) kar 64 % nižje tveganje za podvojitev serumskega kreatinina [*hazard ratio* (HR) 0.36; 95% *confidence interval* (95% CI) 0.22–0.58; $p < 0.001$]. Ob zaključku študije so imeli bolniki v kontrolni skupini (SC) 2-krat večje znižanje očistka kreatinina v primerjavi z bolniki v skupini zdravljeni z bikarbonatom (10.9 (5.2) ml/min proti 4.9 (4.2) ml/min v SC proti SB, $p < 0.001$). Učinek bikarbonata na očistek kreatinina je bil neodvisen od bazalne vrednosti bikarbonata, bazalne ledvične funkcije, starosti, spola, krvnega tlaka in proteinurije. Bolniki v skupini zdravljeni z bikarbonatom, so imeli 57 % nižje relativno tveganje za smrt iz kateregakoli razloga [HR 0.43; 95% CI 0.22–0.87; $p = 0.01$]. Bolniki v skupini zdravljeni z bikarbonatom so imeli 50 % nižje tveganje za pričetek zdravljenja z dializo [HR 0.5; 95% CI 0.31–0.81; $p = 0.005$].

V smernicah iz leta 2012 je bila izražena skrb pred prevelikim vnosom natrija, ki je del zdravljenja z bikarbonatom in posledično porastom krvnega tlaka, zadrževanjem vode v telesu ter poslabšanjem srčnega popuščanja, saj je bikarbonat v obliki natrijevega hidrogenkarbonata (NaHCO_3). V UBI študiji se je izkazalo da je bil hospitaliziran manjši delež bolnikov z intenzivnim zdravljenjem z bikarbonatom (34.6% proti 14.2%, $p < 0.001$ v SC in SB), ki so bili hospitalizirani krajši čas (1160 proti 400 dan/leto, $p < 0.001$ v SC in SB). Prav tako med skupinama ni bilo pomembnih razlik v krvnem tlaku, telesni teži ali

zadrževanju vode. V skupni zdravljeni z bikarbonatom je celo večje število ljudi znižalo število antihipertenzivnih zdravil (122 proti 91 v skupini s standardnim zdravljenjem), prav tako pa je manjši delež bolnikov v skupini zdravljenih z bikarbonatom povečal število zdravil za krvni tlak (68 proti 81 v skupini s standardnim zdravljenjem) (1).

Glede na študijo je vzdrževanje višjih vrednosti bikarbonata v krvi glede na veljavne smernice pomembno upočasnilo napredovanje KLB, zmanjšalo smrtnost in podaljšalo čas do potrebe po nadomestnih metodah zdravljenja končne ledvične odpovedi. Ob tem se je izkazalo, da je tovrsten pristop k zdravljenju varen, enostaven in ne pripomore k poslabšanju ostalih kroničnih bolezni, oziroma povečanju hospitalizacij.

ZDRAVLJENJE METABOLNE ACIDOZE

Za zdravljenje MA pri KLB največkrat uporabljamo gastrozistentne kapsule sode bikarbone. Ena 500 mg kapsula vsebuje 6 mmol HCO_3^- . Alternativa gastrozistentnim kapsulam je kuhinjska soda bikarbona, kjer 1 čajna žlička (5 g) vsebuje približno 60 mmol HCO_3^- . Učinek sode bikarbone in gastrozistentnih tablet na urejenost metabolne acidoze je primerljiv, vendar je pri gastrozistentnih tabletah manj stranskih učinkov, predvsem s strani prebavnega trakta (4).

Pomemben vpliv na urejenost metabolne acidoze ima prehrana. Za vsako živilo je možno izračunati potencialno kislinisko obremenitev ledvic oziroma PRAL (angl. Potential Renal Acid Load). V primeru, da je PRAL pozitiven, ob presnovi živila nastajajo kisliniski produkti, ki jih bolna ledvica ni zmožna v celoti odstraniti, zato prihaja do poglobljanja metabolne acidoze. V primeru negativnega PRAL-a, ob presnovi nastajajo alkalni produkti, ki izboljšujejo urejenost MA. Živila z negativnim PRAL-om so predvsem sadje in zelenjava, visok oziroma pozitiven PRAL-om pa imajo predvsem živila z visoko vsebnostjo beljakovin (1).

ZAKLJUČEK

Metabolna acidoza je pomemben zaplet KLB, ki lahko kritično pripomore k napredovanju ledvične bolezni in vpliva na smrtnost bolnikov z ledvično boleznijo. Glede na noveše študije in podatke bi bilo smiselno pričeti zdravljenje MA prej, laboratorijske meje bikarbonata pa bi bilo smiselno vzdrževati višje kot priporočajo dosedanje smernice.

LITERATURA

1. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis 2019;74:263-75.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
3. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, Santoro D, Aucella F, Garofano L, et al. UBI Study Group. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. J Nephrol 2019;32:989-1001.

4. Hilton, N. The Effects of Gastro-Resistant Sodium Bicarbonate Supplementation on Markers of Acid-Base Balance, Gastrointestinal Symptoms and Exercise Performance. Doctoral Thesis. May 2020. Dosegljivo 10.06.2022 na URL: <https://research.edgehill.ac.uk/en/studentTheses/the-effects-of-gastro-resistant-sodium-bicarbonate-supplementatio>
5. Madias NE. Eubicarbonatemic Hydrogen Ion Retention and CKD Progression. *Kidney Med* 2021;3:596-606.

NOVA VLOGA ENDOKRINOLOGA PRI SODOBNI OBRAVNAVI SPINALNE MIŠIČNE ATROFIJE

Matej Rakuša

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Spinalna mišična atrofija (SMA) je avtosomno recesivna, degenerativna, živčno-mišična bolezen spodnjega motoričnega nevrona sprednjega roga hrbtenjače in možganskega debla. Vzrok bolezni je mutacija gena *Survival motor neuron 1 (SMN1)*, kar vodi v izgubo SMN beljakovine. Prisotne so tudi endokrinološke in presnovne bolezni. Prizadetost kosti se kaže z deformacijami in nizko-energetskimi zlomi. Mineralna kostna gostota je znižana pri 85% bolnikov. Zaradi motene presnove glukoze je lahko prisotna, tako hiperglikemija na tešče ali po obroku, kot tudi s spontana hipoglikemija. Pogosta je inzulinska rezistenca. Motnje v presnovi maščob so prisotne pri 36,2%. Prizadetost gonad je odvisna od tipa SMA. Obojestranski kriptorhizem je prisoten kar pri 60% moških s SMA1. Pri ženskah je prisotna prezgodnja pubarha pri 45,9% s SMA1. Z uporabo novih zdravil za zdravljenje SMA in pričakovanim podaljšanjem življenjske dobe, bo pomembna tudi ustrezna obravnava endokrinoloških in presnovnih bolezni.

Ključne besede: spinalna mišična atrofija, mineralna kostna gostota, telesna sestava, presnova

SPINALNA MIŠIČNA ATROFIJA

Spinalna mišična atrofija (SMA) je avtosomno recesivna, degenerativna, živčno-mišična bolezen spodnjega motoričnega nevrona sprednjega roga hrbtenjače in možganskega debla (1). Pojavnost je 1 na 11.000 živorojenih, pogostnost prenašalcev je 1 na 40 (2). Vzrok bolezni je homozigotna delecija ali točkovna mutacija gena *Survival motor neuron 1 (SMN1)*, kar vodi v izgubo SMN beljakovine (3). Beljakovino lahko delno nadomesti homologna različica gena, *SMN2*. Zaradi spremenjenega eksona 7 in posledično drugačnega izrezovanja intronov, nastane samo 5-10% normalno delujoče beljakovine SMN (4). Dodatno tudi število kopij *SMN2* vpliva na starost začetka SMA in stopnjo prizadetosti. Glede na oboje je bolezen klasificirana v 5 tipov (5). SMN beljakovina je prisotna v vseh celicah in je pomembna za normalno delovanje tkiv. V ospredju je atrofija mišičnega tkiva zaradi izgube oživčenja mišic in intrinzične prizadetosti mišic (6). Vedno več podatkov je tudi o spremenjenem delovanju žlez in spremenjenem metabolizmu. Glede na kratko življenjsko dobo ostale bolezni niso imele pomembnega vpliva na klinični potek. V zadnjih letih so razvili več zdravil, ki so izjemno učinkovita (nusinersen, onasemnogen abeparvovec, risdiplam). Zdravljenje bo spremenilo potek bolezni, omogočilo podaljšanje življenja in izboljšanje kvalitete življenja. V prihodnje bo zelo pomembna multidisciplinarna obravnava, katerega ključna dela bosta ravno ustrezna endokrinološka in presnovna obravnava.

VPLIV NA KOSTI IN TELESNO SESTAVO

Bolniki imajo večje tveganje za zlome, predvsem spodnjih okončin. V raziskavi, ki je zajela 85 bolnikov jih je 38% doživelo nizkoenergetski zlom, 14% multiple zlome, od vseh zlomov je bilo 44% v predelu distalne stegenice (7). Prisotni so tudi nemi zlomi vretenc, v kohorti 30 bolnikov, so potrdili 9 nemih zlomov vretenc pri 7 bolnikih (8). Pogosto imajo znižan 25OHD, povišan c-terminalni telopeptid (CTX) in iPTH, ter normalne vrednosti kostno specifične AF. Opisani so tudi primeri hiperkalcemije in hiperkalciurije (9). MKG je znižana pri 85% bolnikov, najnižja je pri SMA1 (8). Pri drugih fenotipih, kjer so bolniki pokretni, je MKG zaradi ugodnega učinka mehanskega obremenjevanja kosti višja. Glede na prisotne deformacije kosti, umetne materiale, napovedno vrednost za zlome in sledenje se je izkazala meritev na lateralni distalni stegenici (7). Pomanjkanje vitamina D je posledica slabe prehrane, majhne izpostavljenosti soncu, slabe absorpcije hranil in učinka zdravil na hranila. Raziskave so pokazale pozitivno povezavo med vnosom vitamina D, kalcija, magnezija in MKG pri bolnikih s SMA1 (10). Raziskave na živalskih modelih so pokazale, zmanjšano število in velikost vretenc, slabšo kvaliteto kosti in zlome medenice. SMN beljakovina sodeluje v nastanku, preživetju in stimulaciji osteoklastov (9).

Različne raziskave so poročale o različnih stopnjah prekomerne in premajhne prehranjenosti, kar je verjetno posledica več dejavnikov in vodi v različne prehranske fenotipe. Meritev telesne sestave je lahko pokazatelj resnosti SMA. Z raziskavo, kjer je bilo vključenih 88 otrok s SMA1 in SMA2 so dokazali, da imajo oboleli več maščevja (*ang. fat mass*), kot zdravi in da je normalna telesna sestava povezana z boljšo motoriko. Dokazano je tudi, da je zmanjšanje tkiva brez maščevja (*ang. fat free mass*) povezano z zmanjšano motoriko (11).

VPLIV NA PRESNOVO

Bolniki s SMA1 imajo večje tveganje za hipoglikemijo običajno že 4 – 6 ur po zadnjem zaužitju hrane. Vzrok je manjša mišična masa in pomanjkanje substrata za glukoneogenezo (12). Hipoglikemije so lahko prisotne tudi pri slabo prehranjenih bolnikih s SMA2 in SMA3 (13). Eksperimentalni modeli so pokazali vrsto motenj v presnovi glukoze, kot so: hiperglikemija na tešče ali po obroku, preobčutljivost na inzulin in hiperglukagonemija (11). Dokazali so zmanjšano število β -celic in povečano število α -celic v trebušni slinavki, kar je neposredno posledica pomanjkanja beljakovine SMN (15). Klinične raziskave so pokazale prisotnost sladkorne bolezni in inzulinske rezistence (IR) (15,16). V skupini bolnikov s SMA1, SMA2 in SMA3 so ugotovili tudi povišane vrednosti leptina, kar kaže na IR (17). IR je bila odvisna od telesne teže in je bila prisotna pri slabo prehranjenih SMA1 in SMA2 ter pri debelih SMA2 in SMA3 (16). Najverjetneje je posledica zmanjšane učinka inzulina ob sarkopeniji oz. sarkopenični debelosti. Korelira s povišanjem IGF-1 in lahko oslabi trofični učinek IGF-1 na mišico. (11).

Glede na raziskave je prisotnost vsaj 1 motnje v lipidnem profilu pri 29,7% - 36,2% bolnikov s SMA (13). Povišano je tudi tveganje za razvoj nealkoholne maščobne jetrne bolezni. Glede na eksperimentalne modele tudi do 37% (11). Spremembe v presnovi

maščob so posledica denervacije in zmanjšane potrebe skeletnih mišic ob spremenjeni presnovi mišic. Pri bolnikih s SMA1 in SMA2 so dokazali tudi zmanjšano delovanje dolgoverižne 3-hidroksiacyl-CoA dehidrogenaze, kratkoverižne 3-hidroksiacyl-CoA dehidrogenaze, 3-ketotiolaze, acetoacetyl-CoA tiolaze, enoil-CoA hidrataze, ki so ključni encimi za presnovo maščobnih kislin. Spremenjen prenos maščobnih kislin in motena β -oksidacija v mitohondrijih lahko pripomore k dodatni izgubi mišične mase in povečanju maščobnega tkiva. Motena β -oksidacija lahko vodi v povišanje dikarboksilne kisline, dikarboksilno acidurijo in posledično euglikemično ketoacidozo (11).

VPLIV NA GONADE

Pri moških je pogost obojestranski kriptorhizem, z normalno velikim spolovilom, položajem sečnice in razvojem mošnje (18). Obojestranski kriptorhizem je prisoten pri 60% SMA1 in 30% pri SMA2. Vzrok je slabost trebušnih mišic, ni pa dokazov za nepravilno delovanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osi (15). Pri ženskah s SMA in nizko mišično maso je pogosta prezgodnja pubarha. Prisotna je v 45,9% SMA1 in 19% SMA2 v povprečni starosti 3,9 let (15). Pri zdravih ženskah s prezgodnjo pubarho so ugotovili nenormalno telesno sestavo, s povečanim deležem maščevja in znižano mišično maso (19). Povečana IR brez hiperandrogenizma in arterijska hipertenzija sta bili dokazani pri bolnicah z izolirano prezgodnjo pubarho (15). Prezgodnja puberteta je tako lahko pokazatelj začetka presnovega sindroma (20).

ZAKLJUČEK

SMA je avtosomno recesivna, degenerativna, živčno-mišična bolezen z visoko umrljivostjo. Z razvojem novih zdravil in predvidenim daljšim preživetjem, bodo endokrinološke in presnovne bolezni, imele večji vpliv na kvaliteto življenja in življenjsko dobo. V bodoče bo potrebno oblikovanje ustreznega endokrinološkega protokola, sistematična obravnava in zdravljenje bolnikov.

LITERATURA

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-46.
2. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012;20:27-32.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
4. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:6307-11.
5. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70:358-68.

6. Boyer JG, Deguise MO, Murray LM, Yazdani A, De Repentigny Y, Boudreau-Larivière C, et al. Myogenic program dysregulation is contributory to disease pathogenesis in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2014;23:4249-59.
7. Wasserman HM, Hornung LN, Stenger PJ, Rutter MM, Wong BL, Rybalsky I, et al. Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. *Neuromuscul Disord* 2017;27:331-7.
8. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, et al. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone* 2015;79:116-20.
9. Baranello G, Vai S, Broggi F, Masson R, Arnoldi MT, Zanin R, et al. Evolution of bone mineral density, bone metabolism and fragility fractures in Spinal Muscular Atrophy (SMA) types 2 and 3. *Neuromuscul Disord* 2019;29:525-32.
10. Aton J, Davis RH, Jordan KC, Scott CB, Swoboda KJ. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type I cohort: correlations with bone health. *J Child Neurol* 2014;29:374-80.
11. Corsello A, Scatigno L, Pascuzzi MC, Calcaterra V, Dilillo D, Vizzuso S, et al. Nutritional, Gastrointestinal and Endo-Metabolic Challenges in the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Nutrients* 2021;13:2400.
12. Berti B, Onesimo R, Leone D, Palermo C, Giorgio V, Buonsenso D, et al. Hypoglycaemia in patients with type 1 SMA: an underdiagnosed problem?. *Arch Dis Child* 2020;105:707.
13. Djordjevic SA, Milic-Rasic V, Brankovic V, Kosac A, Dejanovic-Djordjevic I, Markovic-Denic L, et al. Glucose and lipid metabolism disorders in children and adolescents with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neuromuscul Disord* 2021;31:291-9.
14. Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2012;72:256-68.
15. Brener A, Leventhal Y, Shtamler A, Levy S, Stein R, Fattal-Valevski A, et al. The endocrine manifestations of spinal muscular atrophy, a real-life observational study. *Neuromuscul Disord* 2020;30:270-6.
16. Brener A, Sagi L, Shtamler A, Levy S, Fattal-Valevski A, Leventhal Y. Insulin-like growth factor-1 status is associated with insulin resistance in young patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2020;30:888-96.
17. Kölbel H, Hauffa BP, Wudy SA, Bouikidis A, Della Marina A, Schara U. Hyperleptinemia in children with autosomal recessive spinal muscular atrophy type I-III. *PLoS One* 2017;12(3):e0173144
18. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci* 2020;21:494.
19. Cebeci AN, Taş A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:45-8.
20. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:63-76.

MEDIOKALCINOZA – MEHANIZEM NASTANKA IN KLINIČNI POMEN

Jovana Nikolajević

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Prisotnost kalcijevih depozitov v arterijski žilni steni je zgodovinsko prva prepoznana in opisana značilnost aterosklerotičnega procesa. Kristali kalcijevega fosfata se lahko nabirajo v intimi arterijske stene, kar je značilno za aterosklerotični proces, ali pa v mediji, kar imenujemo mediokalcinoza ali Monckebergova medialna skleroza. Nasprotno prvotnemu prepričanju, da je nabiranje kalcijevih depozitov pasiven, degenerativen proces, danes obstajajo številni dokazi, da gre za aktiven, natančno in kompleksno uravnavan proces, ki patofiziološko posnema osteogenezo. Depoziti kalcija se lahko hkrati nabirajo v intimi in mediji arterijske stene, kar dodatno poslabša klinično sliko, pomembno vpliva na uspešnost zdravljenja, možnosti in uspešnost revaskularizacijskih posegov ter na prognozo bolnikov s periferno arterijsko boleznijo. V prispevku se osredotočamo na patofiziološke mehanizme mediokalcinoze in njene klinične posledice, posebnosti diagnostične obravnave bolnikov z mediokalcinozo kot tudi na vpliv mediokalcinoze na izid zdravljenja periferne arterijske bolezni.

Ključne besede: kalcinacije, mediokalcinoza, periferna arterijska bolezen.

UVOD

Prisotnost kalcijevih depozitov v arterijski steni je zgodovinsko prva prepoznana značilnost aterosklerotičnega procesa. Vse do konca 20. stoletja je nastajanje kalcinacij v arterijski steni veljalo za pasiven, degenerativen proces, ki predstavlja zaključno fazo nastajanja aterosklerotičnega plaka. Raziskave iz začetka 21. stoletja so razkrile, da gre za aktiven, natančno in kompleksno uravnavan proces, ki patofiziološko zelo posnema osteogenezo. Depoziti kalcija (kristalov hidroksiapatita) se v arterijski žilni steni lahko nabirajo v intimi (značilno za kalciniranje aterosklerotičnih plakov) ali v mediji (mediokalcinoza oz. Monckebergova kalcinirajoča skleroza medije). Mediokalcinoza se lahko pojavlja in napreduje popolnoma neodvisno od aterosklerotičnega procesa in kalciniranja aterosklerotičnih plakov. Prizadete so srednje velike arterije mišičnega tipa (iliakalne, femoralne, temporalne) kot tudi visceralne arterije (maternične, penilne, hepatične, splenične) vendar je opisana tudi v steni velikih arterij elastičnega tipa (ascendentna aorta). Mediokalcinoza se večinoma pojavlja pri starejših, pri bolnikih s sladkorno boleznijo (41,5% bolnikov s SB2), pri bolnikih z ledvično boleznijo (27% bolnikov s končno ledvično odpovedjo) vendar je opisana tudi pri hiperparatiroidizmu, osteoporozi, pomanjkanju vitamina K, uporabi antagonistov vitamina K, Kawasakijevi bolezni, revmatoidnem artritisu, kalcifilaksiji, talasemiji (1-3).

Za mediokalcinozo je značilno kopičenje kristalov hidroksiapatita v obliki linearnih depozitov vzdolž elastičnih lamel v mediji žilne stene, vendar so kalcijevi depoziti

opisani tudi v citoplazmi gladkih mišičnih celic (3). Z napredovanjem bolezni se depoziti zlivajo tako, da se postopoma povečuje obseg z mediokalcinozo prizadete arterijske stene. V napredovalih fazah bolezni je celotna medija izpolnjena s koncentričnimi kalcijevi depoziti v obliki prstanov. Kalcijevi depoziti deformirajo elastične lamine in povzročajo subendotelijsko hiperplazijo intime. V zelo napredovalih fazah bolezni so v depozitih opažali prisotnost osteocitov in struktur podobnih kostnim trabekulam, kot tudi hematopoetskih celic (4). Kalcijevi depoziti v mediji sprožijo vnetni proces z nastajanjem granulomov, ki pogosto vsebujejo večjedrne celice velikanke (5).

PATOFIZIOLOGIJA MEDIOKALCINOZE

Nastajanje kalcijevih depozitov v mediji arterijske stene je aktiven presnovni proces in ne le pasivno odlaganje kristalov kalcijevega fosfata. Ključna sprememba v procesu mediokalcinoze je diferenciacija fibroblastov in gladkih mišičnih celic v osteoblaste in hondroblaste ter nabiranje kalcijevih ionov v njihovi citoplazmi. Gladke mišične celice, ki se diferencirajo v osteoblaste in hondroblaste, v procesu apoptoze ustvarjajo vezikle, izpolnjene s citoplazmo. Vezikli se nabirajo v zunajceličnem prostoru in služijo kot jedra, okoli katerih se začne proces kalcinacije. Podobna jedra so opisana v začetnih fazah kalcinacije dentina, kostnine in hrustanca (4, 6). Te celice izražajo številne osteogenetske označevalce: Runx2 (Runt-related transcription factor 2), osteopontin, osteokalcin, alkalno fosfatazo, Sox9 (SRY-Box transcription factor 9) ter kolagen tipa II in X (7).

Čeprav so številni dejavniki procesa danes bolje pojasnjeni kot včasih, pa verjetno vseh udeleženih v procesu nastajanja kalcijevih depozitov v mediji arterijske stene še ne poznamo. Konvencionalni dejavniki tveganja za srčno-žilne (SŽ) bolezni imajo manjši vpliv na pojav in napredovanje mediokalcinoze kot ateroskleroze, prav tako vpliv vnetja v žilni steni ni tako izazit kot pri aterosklerozi (3).

Dejavniki, ki imajo pomembno vlogo v tem procesu, so:

1. *Spremembe strukture elastina v mediji arterijske stene.*

S staranjem prihaja do sprememb strukture elastina v arterijski steni. Dokazali so, da v njej postopno porašča količina psevdoelastina, beljakovine, ki ima večjo vsebnost polarnih aminokislin, je tesno povezana z elastinom in zelo dovzetna za nabiranje kalcijevih depozitov. Poleg tega so dokazali, da se na elastin vežejo tudi druge, nebeljakovinske molekule, npr. mukopolisaharidi (8).

Istočasno s strukturnimi spremembami prihaja do degradacije elastina. Elastolizo v žilni steni povzročajo encimi matriksne metaloproteinaze (MMP). Kot produkt elastolize nastajajo peptidi, ki se vežejo na receptor elastin-laminin in ga s tem aktivirajo. Aktivaciji receptorja sledi fenotipska sprememba gladkih mišičnih celic in fibroblastov v celice podobne osteoblastom, ki izražajo posebne beljakovine (Cbfa-1, osteokalcin). Eden izmed glavnih mediatorjev v tem procesu je TGF- β 1. Preko mehanizma pozitivne povratne zanke peptidi nastali z razgradnjo elastina povečujejo izražanje MMP v gladkih mišičnih celicah (8).

2. *Pomanjkanje zaviralcev precipitacije kalcijevih in fosfatnih ionov.*

Koncentraciji kalcijev in fosfatnih ionov v telesnih tekočinah sta v fizioloških pogojih zelo blizu tistim, pri katerih lahko pride do precipitacije. V fizioloških pogojih do tega ne prihaja, zaradi delovanja zaviralcev precipitacije (mineralizacije), ki lahko nastajajo lokalno v arterijski steni ali se nahajajo v plazmi: fetuin-A, osteopontin, leptin, matriks Gla protein (MGP), pirofosfat, glukozidaza, karbo-anhidraza II, dezmin, osteoprotegerin, Smad6 in drugi (9).

V kalciniranih delih arterijske stene so dokazali izražanje genov vključenih v osteoplastno in hondroblastno diferenciacijo gladkih mišičnih celic: Cbfa1 (core binding factor a-1)Runx2 ter genov za alkalno fosfatazo, kostni sialoprotein, osteokalcin in kolagen tipa II (6). Izražanje genov za nekatere izmed glavnih zaviralcev mineralizacije, kot je MGP, je zmanjšana v kalciniranih delih arterijske stene in zvišana v delih brez kalcinacij (4).

3. *Vnetje.*

Prvotno so domnevali, da ima kronično vnetje, značilno za bolnike s SB in kronično ledvično boleznijo, pomembno vlogo v procesu mediokalcinoze. Glede na dostopne podatke, pa mediokalcinoza ni primarno vnetna bolezen. Z boljšim razumevanjem patofiziologije procesa se je izkazalo, da citokini, nastali v vnetnem procesu (TNF- α , CD40-CD154 in drugi) lahko modulirajo izražanje genov, vključenih v diferenciacijo gladkih mišičnih celic in fibroblastov v osteoblaste in hondroblaste in hkrati zavirajo izražanje genov za beljakovine, ki zavirajo proces precipitacije (fetuin A) s čimer posredno vplivajo na mediokalcinozo (10).

4. *Oksidativni stres.*

Raziskave kažejo, da oksidativni stres lahko igra pomembno vlogo pri mediokalcinozi. Njegova vloga je verjetno posredna, saj vpliva na procese vnetja, celičnega staranja, izražanja genov in povzroča poškodbo celične membrane ter s tem indukcijo apoptoze oz. nastanka veziklov, v katerih se začne mineralizacija (11-13).

5. *Nabiranje produktov glikacije v žilni steni.*

Mediokalcinoza je značilen pojav za periferne arterije bolnikov s SB2. Zato domnevajo, da je hiperglikemija in z njo povezano nastajanje in kopičenje različnih produktov glikacije (angl. advanced glycation endproducts – AGEs), eden izmed pomembnih dejavnikov v procesu nastajanja kalcinacij v mediji (14). Možno je, da AGEs lahko vplivajo na biofizične lastnosti elastina in s tem pospešujejo mediokalcinozo (15).

6. *Uremija.*

Bolniki s kronično ledvično boleznijo so posebej nagnjeni k mediokalcinozi. Razlogov za to je več: povečan nivo oksidativnega stresa in vnetja, prisotnost uremičnih toksinov in motnje v presnovi kalcijevih in fosfatnih ionov. Uremija povečuje ekspresijo Cbfa-1 (core binding factor-1), osteopontina in alkalne fosfataze v gladkih mišičnih celicah ter zavira ekspresijo fetuina-A (16). Hiperfosfatemija, pogosta pri napredovali ledvični bolezni, spodbuja spremembo fe-

notipa gladkih mišičnih celic in fibroblastov kot tudi nastajanje citoplazemskih veziklov, ki predstavljajo osnovo za začetek mineralizacije, zmanjšuje sintezo snovi (17). Poleg tega, hiperfosfatemija zavira sintezo snovi, ki preprečujejo precipitacijo kristalov kalcijevega fosfata in hkrati stimulira sintezo MMP in ci-stein-proteaz, s čimer pomaga pri preoblikovanju zunajceličnega matriksa in razgradnji elastina (17).

KLINIČNI POMEN MEDIOKALCINOZE

Prisotnost zožitev v lumnu arterij tradicionalno povezujemo s prisotnostjo aterosklerotičnih plakov v intimi. Nabiranje kalcijevih depozitov zaradi mediokalcinoze prizadene izključno medijo in praviloma ne povzroča zožitve lumna. Mediokalcinoza povzroča zmanjšano complianco oz. povečano togost arterijske stene (*angl. arterial stiffness*), ki ima za posledico povečanje hitrosti pulznega vala in spremembo njegove oblike (3). Posledično se spreminja perfuzija organov in poveča poobremenitev srca (*angl. afterload*), kar vodi v hipertrofijo levega prekata in diastolično disfunkcijo (3). V napredovalih fazah mediokalcinoze je izguba elastičnosti arterijske stene tako izrazita, da je perfuzija perifernih tkiv motena do te mere, da lahko govorimo o stazi v arterijskem sistemu, kar je povezano s povečanim tveganjem za trombozo (mehanizem je zelo podoben nastanku trombov v venskem sistemu). Povečanje togosti žilne stene je močan napovedni dejavnik SŽ dogodkov in umrljivosti (18).

Raziskave kažejo, da obstaja pomembno prekrivanje omenjenih dveh kliničnih entitet pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo (PAB). V primeru sočasne prisotnosti mediokalcinoze in aterosklerotičnega plaka, pride do izrazitejše prizadetosti arterijske prekrvavitve saj aterosklerotične spremembe povzročajo zožitve lumna, medtem ko mediokalcinoza ne le preprečuje pozitivno preoblikovanje arterijske stene na mestu aterosklerotičnega plaka, temveč povzroča spremembe oblike pulznega vala in pretoka v arterijskem sistemu, kar poveča tveganje za pojav tromboz (3).

POSEBNOSTI DIAGNOSTIČNEGA POSTOPKA PRI BOLNIKU Z MEDIOKALCINOZO

Zaradi togosti arterijske žilne stene bolniki z mediokalcinozo imajo pogosto netipne pulze na okončinah. Meritve perfuzijskih tlakov in gleženjskega indeksa so v tem primeru lažno povišane in ne odražajo stopnje ishemije. Danes velja, da vrednosti gleženjskega indeksa večje od 1,4 potrjujejo prisotnost mediokalcinoze. Ker mediokalcinoza pogosto koezistira z aterosklerotičnimi spremembami se pri oceni arterijske prekrvavitve bolnikov z mediokalcinozo poslužujemo dodatnih diagnostičnih metod kot je npr. merjenje perfuzijskih tlakov na palcu in izračun indeksa palec-nadlaht (*angl. toe-brachial index*) ali ultrazvočnega pregleda.

Na voljo imamo tudi različne metode slikovne diagnostike s katerimi lahko potrdimo prisotnost in ocenimo razsežnost kalcinacij v arterijski steni. Mediokalcinozo lahko potrdimo že na navadnih rentgenogramih, na katerih kalcijevi depoziti tvorijo značilen videz tirnic (*angl. railroad tracks*). Zlati standard za prikaz aterosklerotičnih plakov sta neinvazivni metodi kot sta računalniška tomografija (CT), pri kateri je ocena

hemodinamske pomembnosti zaradi artefaktov pogosto otežena, ter magnetna resonanca (MR), ki ponuja še boljši vpogled v strukturo plakov, ker poleg kalcinacij omogoča prikaz lipidnih oz. mehkotivnih komponent plaka.

Kot že omenjeno, CT angiografija ne omogoča zanesljivega ločevanja med mediokalcinozo in aterosklerozo. Zato uporabljamo kazalce, ki odražajo celotno breme kalcinacij v določenem arterijskem povirju. Uporaba takšnih kazalcev naj bi omogočila tudi oceno napredovanja kalcinacij in oceno učinkovitosti delovanja zdravil, ki se uporabljajo za preprečevanje pojava in napredovanja kalcinacij, vendar je njihova občutljivost in natančnost omejena, uporabnost za ta namen pa vprašljiva.

Približno $\frac{3}{4}$ vseh bolnikov s kritično ishemijo zaradi prizadetosti golenskih arterij ima napredovalo medikalcinozo medtem, ko so hemodinamsko pomembne zožitve, kot posledica aterosklerotičnega procesa, prisotne le pri $\frac{1}{4}$ preiskovancev (19). To je skladno s kliničnimi ugotovitvami, da je kritična ishemija kot posledica prizadetosti golenskih arterij najpogostejša pri bolnikih s SB ali napredovalo ledvično insuficienco, pri katerih je medikalcinoza najpogostejša in najbolj obsežna. CT angiografija ne omogoča zanesljivega ločevanja med mediokalcinozo in aterosklerozo, zato danes ocenjujemo celotno breme kalcinacij v žilni steni. Ocena tega bremena na vseh arterijah spodnjih okončin je zamudna, zato so poskusili odkriti področje, katerega stopnja kalcinacije omogoča oceno bremena kalcinacij na vseh arterijah spodnjih okončin. Izkazalo se je, da obseg kalcinacij golenskih arterij najbolje korelira s slabo prognozo bolnikov s PAB (20).

VPLIV MEDIOKACINOZE NA USPEH IN IZZID ZDRAVLJENJA PAB

Mediokalcinoza pomembno vpliva na izbiro načina in uspeh zdravljenja PAB. Prisotnost mediokalcinoze poveča tveganje za zaplete pri endovaskularnem zdravljenju (bolj pogoste disekcije arterij, neoptimalno razprtje stentov, slabša resorpcija zdravil pri uporabi z zdravili prevlečenih balonov), povezana je z večjo pojavnostjo ponovnih zožitev in močno omejuje možnosti in uspeh kirurškega revaskularizacijskega zdravljenja s konstrukcijo obvodov (20-22).

Mediokalcinoza torej predstavlja enega najbolj pomembnih dejavnikov povezanih s slabo prognozo bolnikov s PAB. Rezultati revaskularizacijskega zdravljenja kritične ishemije uda so slabši pri bolnikih z mediokalcinozo golenskih arterij, izboljšanje je le kratkotrajno in prevalenca amputacij višja (20). Meta analiza, ki je vključila 6500 bolnikov je pokazala, da prisotnost mediokalcinoze na arterijah pod nivojem kolena (dokazana bodisi na rentgenskih slikah ali z merjenjem gleženjskega indeksa) poveča tveganje za amputacijo več kot 2-krat (23).

Ne le prisotnost, temveč tudi obseg kalcinacij, je dober napovedni dejavnik slabe prognoze pri bolnikih s PAB. Bolniki s kritično ishemijo pogosto imajo obsežne kalcinacije v mediji, ki zajemajo celoten obseg arterijske stene, v primerjavi z enako starimi osebami brez PAB, pri katerih so kalcinacije točkaste (24). Poleg tega je prisotnost kalcinacij, ki zajemajo celoten obseg arterijske stene neodvisen napovedni dejavnik večje 10-letne umrljivosti in tveganja za amputacijo uda (25). Obseg kalcinacij korelira tudi s 30-dnevno in 6-mesečno umrljivostjo bolnikov s kritično ishemijo uda ne glede na način revaskularizacijskega zdravljenja (26).

ZAKLJUČEK

Nastajanje kalcinacij v intimi in mediji arterijske stene sta patofiziološko različna procesa, ki sicer lahko prizadane isti segment arterijske stene. Ateroskleroza in mediokalcinoza se prepletata na različnih nivojih: od patofiziološkega, kjer kalcinacije v mediji stimulirajo hiperplazijo intime in pojav aterosklerotičnih plakov, do kliničnega, kjer je prisotnost kalcinacij povezana s težjo klinično sliko PAB, omejenimi možnostmi zdravljenja, slabšim izidom zdravljenja, višjo stopnjo amputacij in večjo umrljivostjo bolnikov.

Zanekrat ni dokazov, da so kalcinacije v žilni steni reverzibilne, zato so terapevtski ukrepi usmerjeni v iskanje zdravil, ki lahko preprečijo nastanek in napredovanje kalcinacij. Glede na patofiziološke mehanizme njihovega nastanka so do danes bila preizkušena številna zdravila za zdravljenje osteoporoze, kronične ledvične bolezni, hiperlipidemije itn. Kljub obetavnim rezultatom na živalskih modelih zaenkrat ni dokazov o učinkovitosti pri ljudeh.

LITERATURA

1. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification: a neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978–93.
2. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial medial calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–40.
3. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European heart journal* 2004;35:1515–25.
4. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999;100:2168–76.
5. Johannemann A, Proia AD, Criscione-Schreiber L. Mönckeberg sclerosis with giant cells as a masquerade of giant cell arteritis. *Eur J Rheumatol* 2021;8: 105-8.
6. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan, CM. Osteochondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489–94.
7. Nguyen NT, Nguyen TT, Park KS. Oxidative Stress Related to Plasmalemmal and Mitochondrial Phosphate Transporters in Vascular Calcification. *Antioxidants* 2022;11:494.
8. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008;105:1643–51.
9. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1599–605.
10. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* 2005;23:64–71.
11. Al-Aly Z. Phosphate, oxidative stress, and nuclear factor-kb activation in vascular calcification. *Kidney Int* 2011;79:1044–7.
12. Huang M, Zheng L, Xu H, Tang D, Lin L, Zhang J, et al. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Mol Cell Cardiol* 2020;138:256–68.

13. Byon CH, Javed A, Dai Q, Kappes JC, Clemens TL, Darley-Usmar VM, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor runx2 by akt signaling. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 15319–27.
14. Kitauchi T, Yoshida K, Yoneda T, Saka T, Yoshikawa M, Ozano S, Hirao Y. Association between pentoside and arteriosclerosis in patients receiving hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:48–53.
15. Winlove CP, Parker KH, Avery NC, Bailey AJ. Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Exp Gerontol* 2004;39:249–54.
16. Chen W, Chen Y. Cardiometabolic Syndrome and Vascular Calcification. *Cardiometab Syndr J* 2022;2:1–21.
17. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism. *Int J Mol Sci* 2020;21: 2685.
18. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27.
19. Konijn LCD, Takx RAP, Mali WPTM, Veger HTC, van Overhagen H. Different Lower Extremity Arterial Calcification Patterns in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Compared with Asymptomatic Controls. *J Pers Med* 2021;11:493.
20. Kang IS, Lee W, Choi BW, Choi D, Hong MK, Jang Y, et al. Semiquantitative assessment of tibial artery calcification by computed tomography angiography and its ability to predict infrapopliteal angioplasty outcomes. *Journal of vascular surgery* 2016;64:1335–43.
21. Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, Lucatelli P, Wilderk A, Cirelli C. Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:898–907.
22. Tepe G, Beschoner U, Ruether C, Fischer I, Pfaffinger P, Noory E, et al. Drug-eluting balloon therapy for femoropopliteal occlusive disease: predictors of outcome with a special emphasis on calcium. *J Endovasc Ther* 2015;22:727–33.
23. Losurdo F, Ferraresi R, Ucci A, Zanetti A, Clerici G, Zambon A. Association of infrapopliteal medial arterial calcification with lower-limb amputations in high-risk patients: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med (London)* 2021;26:164–73.
24. Konijn LCD, Takx RAP, Mali WPTM, Veger HTC, van Overhagen H. Different Lower Extremity Arterial Calcification Patterns in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Compared with Asymptomatic Controls. *J Pers Med* 2021;11:493.
25. Konijn LC, Takx RA, de Jong PA, Spreen MI, Veger HT, Mali WP et al. Arterial calcification and long-term outcome in chronic limb-threatening ischemia patients. *Eur J Radiol* 2020;132:109305.
26. Megale A, Wolosker N, Kalil V, Nigro J, Wakisaka C, Dias B et al. Calcium Score Predicts Mortality After Revascularization in Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 2021;15266028211059911.

NOVOSTI V OBRAVNAVI BOLNIKOV S PLJUČNO EMBOLIJO

Marko Miklič

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Pojavnost pljučne embolije se v razvitih državah v zadnjih letih povečuje. Vzrok je staranje prebivalstva in daljše preživetje bolnikov s kroničnimi vnetnimi boleznimi ter malignomi. Kljub temu sočasno beležimo postopen upad stopnje umrljivosti bolnikov s pljučno embolijo. Slednje lahko pripišemo boljši dostopnosti diagnostičnih slikovnih metod, s katerimi večkrat odkrijemo tudi manjše asimptomatske pljučne trombembolizme, in hkrati bolj varnemu antikoagulacijskemu zdravljenju z neposrednimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili. Razvrstitev bolnikov glede na ogroženost za smrt je dodatno izboljšalo zdravljenje in zmanjšalo zaplete. Za najbolj ogrožene hemodinamsko nestabilne bolnike se priporoča sistemsko trombolitično zdravljenje, ki pa je povezano z nevarnimi hemoragičnimi zapleti. V zadnjem času so postale dostopne tudi interventne kateterske metode s katerimi lahko odstranimo trombe iz pljučnih arterij in s tem hitro dosežemo razbremenitev desnega prekata. Trdnih dokazov o večji koristi teh metod za preživetje bolnikov v primerjavi s trombolitičnim zdravljenjem še ni, podatki iz tujine pa kažejo na hitrejše okrevanje bolnikov po mehanski rekanalizaciji. Pri odločitvi o vrsti zdravljenja je tako ključna ustrezna izbira bolnikov. Prebolewniki imajo pogosto vztrajne težave z težko sapo in telesno manj zmogljivostjo, ki jim onemogočajo vrnitev na delo. Aktivno iskanje teh težav in multidisciplinarna obravnava bolnikov lahko izboljša kvaliteto življenja ter iz množice identificira posameznike s kronično trombembolično pljučno boleznijo.

Ključne besede: pljučna embolija, aspiracijska trombektomija, trombolitično zdravljenje.

UVOD

Pljučna embolija (PE) je tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi srčno-žilnih bolezni v razvitem svetu. Pojavnost bolezni je različna v evropskih državah in se giblje med 39-115/100.000 bolnikov, tako v Evropi kot v ZDA pa v zadnjih desetletjih postopno narašča (1). K temu doprinese predvsem staranje prebivalstva in daljše preživetje bolnikov z avtoimunimi, rakavimi in kroničnimi vnetnimi boleznimi. Po drugi strani je boljša tudi dostopnost do natančnih slikovnih diagnostičnih metod, kot je računalniška tomografija pljučnih arterij (CTPA), s katero tudi večkrat naključno odkrijemo pljučne trombembolizme. Zgodnja umrljivost bolnikov po PE je ocenjena na 4-10% in se v zadnjih letih postopno znižuje, prebolewniki pa so ogroženi tudi kasneje. Podatki kažejo, da v enem letu po PE umre do 20% bolnikov, 12-26% jih potrebuje ponovno hospitalizacijo (2). Četrtnina bolnikov se v letu dni ne vrne nazaj na delo, polovica ima vztrajne težave s težko sapo in telesno manj zmogljivostjo (3). Kljub velikemu odstotku bolnikov s vztrajnimi težavami po PE le pri okoli 2 % dokažemo razvoj kronične trombembolične pljučne hipertenzije (CTEPH) (1).

NOVOSTI V DIAGNOSTIKI PLJUČNE EMBOLIJE

Diagnostični pristop k bolniku s sumom na PE se kljub porastu pojavnosti bolezni ni bistveno spremenil. Diagnostika v prvi vrsti temelji na oceni predtestne klinične verjetnosti z uporabo validiranih točkovnikov, med katerimi priporočamo popravljeni Ženevski ali Wellsov točkovnik, dodatno pa nato opravimo meritev vrednosti D-dimerja in slikovno diagnostiko za dokončno izključitev PE. Pri hemodinamsko stabilnem bolniku z nizko predtestno verjetnostjo za PE in D-dimerjem pod prazno vrednostjo 500 µg/l lahko PE izključimo brez dodatnih slikovnih preiskav, v nasprotnem primeru se večinoma odločimo za CTPA. Pri hemodinamsko nestabilnem bolniku se pri diagnozi PE poslužujemo tudi ultrazvočne preiskave srca (1).

V izogib številnim nepotrebnim slikovnim preiskavam lahko pri starejših od 50 let za določanje prazne vrednosti D-dimerja uporabimo prilagojeno prazno vrednost (starost $\times$ 10 µg/l). Pri nosečnicah se lahko poslužimo tudi YEARS algoritma, kjer upoštevamo prisotnost treh kliničnih kriterijev in vrednosti D-dimerja. Ob odsotnosti vseh treh kliničnih kriterijev (znaki venske tromboze, hemoptiza, PE najbolj verjetna diagnoza) in vrednosti D-dimerja pod 1000 µg/l lahko brez dodatne CTPA izključimo PE. V primeru prisotnosti vsaj enega izmed naštetih kriterijev upoštevamo prazno vrednost D-dimerja < 500 µg/l, hkrati se svetuje tudi izključitev globoke venske tromboze z ultrazvočnim pregledom spodnjih okončin (4).

Bolnike s potrjeno PE razvrstimo glede na ogroženost za 30 dnevno umrljivost v skupino z visokim ($>10\%$ smrtnost), zmernim (2-10% smrtnost) ali nizkim tveganjem ($<2\%$ smrtnost). Bolnike z zmernim tveganjem glede na laboratorijske in slikovne označevalce obremenitve desnega prekata delimo še na skupino z zmerno visokim in zmerno nizkim tveganjem (Tabela 1). Slednja razvrstitev vodi nato tudi zdravljenje (1).

Tabela 1. Razdelitev bolnikov s pljučno embolijo glede na tveganje (umrljivost).

Tveganje za zgodnjo umrljivost		Dejavniki tveganja in točke			
		Šok ali hipotenzija	PESI razred III - IV ali sPESI ≤ 1	Prizadetost desnega prekata	Laboratorijski biooznačevalci
Visoko		+	(+)	+	(+)
Zmerno	zmerno visoko	-	+	oba pozitivna	
	zmerno nizko	-	+	en ali noben pozitiven	
Nizko		-	-	določanje ni nujno, če določena, oba negativna	

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU PLJUČNE EMBOLIJE

Temelj zdravljenja bolnikov s PE je antikoagulacijsko zdravljenje, ki ga potrebno pričeti čim prej. Hemodinamsko nestabilni bolniki potrebujejo še dodatno podporno zdravljenje in zgodnje reperfuzijo pljučnih arterij. Pri odpovedi desnega prekata se priporoča previdna tekočinska in dodatna vazopresorna podpora z noradrenalinom,

ki omogoča vzdrževanje zadostne prekrvitve organov. Ob vztrajno nizkem minutnem volumnu lahko z inotropnimi zdravili povečamo krčljivost srca. V primeru srčne in dihalne odpovedi nato prihaja v poštev tudi mehanska podpora z veno-arterijsko izven telesno membransko oksigenacijo (ECMO) ali z vstavitvijo črpalke Impella.

Reperfuzijo pljučnih arterij lahko dosežemo z uporabo trombolitikov ali z mehanskimi metodami. Trombolitično zdravljenje je povezano s povečanim tveganjem krvavitve in je tako kontraindicirano pri bolnikih z anamnezo predhodne znotrajmožganske krvavitve, anamnezo prebolele ishemične možganske kapi v zadnjih 6 mesecih, nedavno utrpelo poškodbo glave, veliko poškodbo ali operacijo v zadnjih 3 tednih in pri bolnikih z malignomom centralnega živčnega sistema, aktivno krvavitvijo ter hemorasično diatezo (1). Povečano tveganje za krvavitev ob trombolitičnem zdravljenju je pri bolnikih s PE z visokim tveganjem večinoma sprejemljivo, saj je smrtnost teh bolnikov brez reperfuzije še večja. Pri bolnikih s PE z zmernim tveganjem pa raziskave niso dokazale jasne koristi sistemske trombolize za preživetje bolnikov. Zmanjša se tveganje za smrt zaradi PE, vendar na račun 2-3x večjega tveganja za smrtne in znotrajlobanjske krvavitve (5). Korist je bila sicer večja pri bolnikih s sistolnim krvnim tlakom < 110 mmHg, frekvenco dihanja > 20/minuto in pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Tveganje za krvavitev lahko zmanjšamo tudi z uporabo znižanega odmerka alteplaze (1mg/kg telesne teže do največ 50mg), ki se je v manjših raziskavah izkazal kot enako učinkovit kot polni odmerek (100mg).

Z napredkom interventnih katetrskih metod in uporabo aspiracijskih katetrov s širokimi odprtinami imamo sedaj na voljo tudi manj invazivni način mehanske odstranitve trombov iz pljučnih arterij. S katetrom lahko tudi dovajamo nizke odmerke trombolitika neposredno v pljučno arterijo. Rezultatov večjih randomiziranih raziskav, ki bi primerjale katetrsko metodo s sistemskim trombolitičnim zdravljenjem nimamo. Opravljenih je bilo več manjših raziskav, ki pa so večinoma opazovale le nadomestne klinične izide, kot je razmerje velikosti desnega in levega prekata ter znižanje pljučnih tlakov (6). Trdnih dokazov, da so te metode enako učinkovite kot sistemska tromboliza ali enako varne kot samo antikoagulacijsko zdravljenje tako še nimamo. Kljub temu pa številni podatki iz registrov in klinične prakse v tujini kažejo na hitrejšo popravo disfunkcije desnega prekata po PE in hitrejše okrevanje bolnikov.

Antikoagulacijsko zdravljenje je indicirano pri vseh bolnikih s PE pri katerih za slednje ni zadržkov. Uvedemo ga čimprej, pri bolnikih z zmerno ali visoko pred testno verjetnostjo že ob postavitvi kliničnega suma na PE. V tem primeru se priporoča uporaba nizkomolekularnega heparina, ki nudi hiter in stabilen učinek. Nefrakcioniran heparin uvedemo le hemodinamsko nestabilnim bolnikom ali bolnikom s hudo ledvično okvaro z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 30ml/minuto (1). Po hemodinamski stabilizaciji bolnika praviloma uvedemo peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Slednje se je z uporabo neposrednih peroralnih antikoagulacijskih zdravil močno poenostavilo, hkrati pa je za bolnika varnejše, saj je povezano s pomembno manj velikih krvavitev in za polovico manj intrakranialnih krvavitev (7). Zaviralci faktorja Xa so se izkazali učinkoviti in varni tudi pri bolnikih s PE ob raku, zadržani pa smo pri endoluminalnih malignomih prebavil, napredovali ledvični okvari, trombocitopeniji in v primeru pomembnih interakcij med zdravili (8).

Pri bolnikih s PE z nizkim tveganjem lahko razmislimo tudi o povsem ambulantnem zdravljenju, upošteva dodatne socialne in klinične okoliščine. Slednje se je pri skrbno izbranih bolnikih s PE izkazali kot varno in lahko pomembno razbremenijo bolnišnični zdravstveni sistem. Pri vseh bolnikih po preboleli PE je po vsaj 3 mesečnem antikoagulacijskem zdravljenju smiselno aktivno presajanje na vztrajne težave z namenom iskanja postPE sindroma in CTEPH (9). Slednja namreč močno poslabša prognozo bolnika in kvaliteto življenja. Bolnikom s potrjenim postPE sindromom nudimo psihološko podporo in spodbujamo telesno aktivnost, pri potrjeni CTEPH pa je na mestu dodatna pulmološka obravnava, kirurška pljučna endartektomija, znotrajžilna balonska dilatacija pljučnih arterij in/ali farmakološko zdravljenje z vazodilatatornimi zdravili.

ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov s PE zahteva izkušenega zdravnika z dobrim poznavanjem te bolezni. Razvrstitev bolnikov s PE glede na tveganje in novejši načini reperfuzijskega ter antikoagulacijskega zdravljenja omogočajo individualno prilagojeno in tako bolj učinkovito ter varno zdravljenje. Spremljanje bolnikov po PE in multidisciplinarna obravnava omogočata tudi dolgoročno optimalne rezultate.

LITERATURA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.
2. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JH. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:92–8.
3. Willich SN, Chuang L-H, van Hout B, Gumbs P, Jimenez D, Kroep S, et al. Pulmonary embolism in Europe – Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thromb Res* 2018;170:181-91.
4. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T et al, Artemis Study Investigators. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-49.
5. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
6. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ, et al; EXTRACT-PE Investigators. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:319-29.
7. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.
8. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1891-94.
9. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2022;43:183-9.



II. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI

NADALJEVANJE ZDRAVLJENJA PO USPEŠNEM OŽIVLJANJU

Peter Radšel

Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

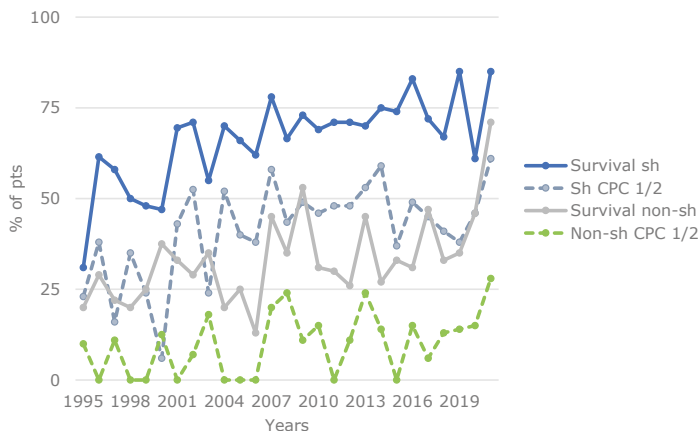
Preživetje po srčnem zastoju se je v zadnjih 20 letih povečalo tudi na račun strukturirane poreanimacijske oskrbe. Ključni elementi le-te so: hemodinamska stabilizacija, varna mehanska ventilacija, zdravljenje osnovne bolezni, najpogostejše akutnega koronarnega sindroma, uravnavanje telesne temperature - preprečevanje dodatne možganske okvare, preprečevanje epileptičnih napadov.

Ključne besede: poreanimacijski sindrom, poreanimacijsko zdravljenje, uravnavanje telesne temperature, akutni koronarni sindrom

UVOD

Poreanimacijsko zdravljenje je eden izmed členov verige preživetja pri bolnikih po srčnem zastoju. Ker se vsi členi postopoma izboljšujejo, se je preživetje bolnikov sprejetih v bolnišnico po srčnem zastoju v zadnjih 20 letih praktično podvojilo (1). Na sliki 1 je prikaz podatkov za osrednjeslovensko regijo.

Preživetje in nevrološki izhod bolnikov o p-OHCA



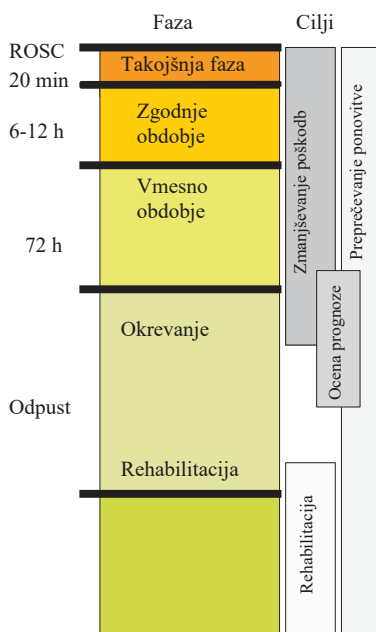
Legenda: p-OHCA - primarni zunaj bolnišnični srčni zastoj Survival sh - preživetje bolnikov z VF/VT, Sh CPC 1/2 - preživetje bolnikov z VF/VT in dobrim nevrološkim izidom, Survival non-sh - preživetje bolnikov s PEA/asistolijo, Non-sh CPC 1/2 - preživetje z dobrim nevrološkim izidom bolnikov s PEA/asistolijo.

Slika 1. Preživetje po zunaj bolnišničnem srčnem zastoju - podatki Kliničnega oddelka za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Pri večini bolnikov po oživljanju je v začetku moteno delovanje možganov, srca, prisoten je sistemski vnetni odgovor zaradi ishemije/reperfuzije, pojavljajo se zapleti osnovne bolezni, ki je vodila v srčni zastoj. Vse te težave imenujejo poreanimacijski sindrom (2). Težavnost poteka tega sindroma je odvisna od trajanja in vzroka srčnega zastoja. Bolniki s kratkotrajnim zastojem srca, ki se po vzpostavitvi spontane cirkulacije takoj zbudijo ponavadi preživijo brez vsakih zapletov omenjenega sindroma in imajo dobro dolgoročno prognozo (3).

Ishemija/reperfuzija celotnega telesa aktivira imunski odgovor in koagulacijsko pot in s tem prispeva k odpovedi več organov, poveča pa se tudi možnost za okužbe. Tako ima sindrom obdobja po srčnem zastoju podobne značilnosti kot sepsa (sepsis like syndrome), vključno z zmanjšanjem znotrajžilne prostornine in vazodilatacijo.

Glede na ukrepe in cilje zdravljenja lahko poreanimacijsko obdobje razdelimo na več obdobj, kar je prikazano na sliki 2.



Slika 2. Časovna opredelitev poreanimacijskega obdobja in cilji zdravljenja.

Osnovni cilji poreanimacijske oskrbe so:

- optimizacija srčne in pljučne funkcije
- transport bolnika do centra z možnostjo popolne oskrbe bolnika (invazivna srčna diagnostika, možnost nadzora možganske aktivnosti, zdravljenje z nadzorom telesne temperature)
- odkrivanje vzroka za srčni zastoj

Med tistimi bolniki, ki so bili sprva uspešno oživiljani na terenu in kasneje umrejo v bolnišnici, jih približno 70% umre zaradi možganske okvare.

Okvara možganov po srčnem zastoju se kaže kot globoka nezavest, epileptični krči, mioklonus in v najslabšem primeru kot možganska smrt. Na ishemijo so najbolj občutljivi predeli hipokampus, talamusa, možganske skorje in malih možganov. Pri nastanku okvare možgan po zastoju srca so vpleteni odpoved mikrocirkulacije, motnje v avtoregulaciji pretoka, povečana koncentracija ogljikovega dioksida, kisika, glukoze, povišana telesna temperatura in epileptični krči.

OSNOVI POREANIMACIJSKI UKREPI

Dihalna pot in dihanje

Bolnikom, ki so po uspešnem oživljanju nezavestni, moramo zavarovati dihalno pot z endotrahealno intubacijo in jih mehanično predihavati. Po oživljanju je pogost pljučni edem. Lahko je posledica slabšega delovanja levega prekata ali pa je posledica direktne poškodbe pljuč oz. delovanja pro-vnetnih citokinov (ALI, ARDS). Uporabljamo protektivni način ventilacije (dihalni volumen 6-8ml/kg telesne mase, ustrezen PEEP in FiO_2) (4).

Pri vseh bolnikih moramo opraviti rentgenogram prsnega koša. Ocenimo položaj endotrahealnega tubusa, ugotavljamo poškodbe, ki so nastale med oživljanjem (zlom reber, pnevmotoraks), plevralni izliv, vnetne infiltrate.

Hipoksemija in hiperkarbija (presežek CO_2 v krvi) povečujeta verjetnost za ponovni srčni zastoj in lahko prispevata k dodatni okvari možgan. Na drugi strani pa študije na kažejo na škodljiv učinek previsoke koncentracije O_2 v arterijski krvi (hiperoksemije) na nevrone, ki so bili pred tem izpostavljeni ishemiji. Pri vsakdanjem delu se moramo držati načela, da količino dodanega kisika prilagajamo glede na saturacijo hemoglobina v arterijski krvi (vzdržujemo jo med 94-98%) takoj, ko so možne zanesljive meritve (pulzni oksimeter / plinska analiza arterijske krvi). S pomočjo spremljanja pCO_2 ob koncu izdiha (end-tidal pCO_2) in plinskih analiz arterijske krvi vzdržujemo CO_2 v normalnih mejah. Hiperventilacija s posledično nižjim pCO_2 je škodljiva za možgane, saj znižuje pretok skozi možgansko žilje (1 kPa za 3-5%).

Krvni obtok

Ves čas po ROSC je potreben kontinuiran EKG nadzor, saj so motnje srčnega ritma v tem času pogoste. V bolnišnici je potreben nadzor cirkulacije z invazivnim merjenjem krvnega tlaka, zaradi možnosti hitrega ukrepanja in morebitne potrebe po vazopresorni terapiji potrebuje bolnik centralni venski kanal. Rutinska uporaba antiaritmikov se ni izkazala za učinkovito, je pa potrebno korigirati elektrolitske motnje (kalij, magnezij).

Moteno delovanje srca po zastoju srca z zmanjšanim minutnim volumnom je največkrat vzrok za hipotenzijo in motnje srčnega ritma. Osnovna obposteljna preiskava, ki nam veliko pove o delovanju srca, je ultrazvočna preiskava srca. Da nam informacije o polnjenosti srca (volumska ocena), sistolični funkciji obeh prekatov, delovanju zaklopk in tako usmerja naše zdravljenje. V večini primerov se miokardna disfunkcija popravi

po 24 urah, v prvih urah pa je ponavadi srce dobro odzivno na inotropno podporo.

Zdravljenje začnemo s tekočino (volumska optimizacija za doseganje ustreznega krvnega tlaka je energentsko najučinkovitejša), po potrebi dodajamo vazopresorje (prednost noradrenalin) in inotrope (dobutamin). Če to ni dovolj, moramo razmisliti o mehanski podpori. Intraaortna balonska črpalka rutinsko ni indicirana (5). Mehanska podpora levemu prekatu ali zunajtelesni krvni obtok prihajata v poštev le pri bolnikih, ki nimajo nevroloških okvar oziroma pri tistih, kjer lahko glede na okoliščine srčnega zastoja (npr. zastoj ob prisotnosti zdravstvenega osebja) pričakujemo nevrološko okrevanje.

Ciljni sistolični tlak naj bo ≥ 90 mmHg oz. srednji krvni tlak (MAP) ≥ 65 mmHg. Možganski edem s povišanim znotraj lobanjskim tlakom v obdobju po srčnem zastoju ni pogost, zato je možganski perfuzijski tlak odvisen od MAP.

Pri stabilnih bolnikih se pri zdravljenju orientiramo glede na arterijski tlak in urno diurezo (1 ml/kg/h), vrednosti laktata se morajo ustrezno zmanjševati. Pri hemodinamsko nestabilnih je potreben dodaten invazivni nadzor (pljučni arterijski kateter,...).

ZDRAVLJENJE OSNOVNE BOLEZNI

Ishemična bolezen srca – akutni koronarni sindrom je daleč najpogostejši vzrok za srčni zastoj. Pljučna embolija, odpoved dihanja, sepsa in zastrupitve so manj pogosti vzroki, ki pa prav tako potrebujejo takojšnje ustrezno zdravljenje (glej ustrezno poglavje).

Zdravljenje akutnega koronarnega sindroma

Registri in retrospektivne raziskave kažejo na dobrobit takojšnje koronarografije in revaskularizacije pri bolnikih po zastoju srca z dvigom spojnice ST v EKG (STEMI). Več randomiziranih raziskav v zadnjih letih pa je pokazalo, da rutinska urgentna koronarografija ne pripomore k izboljšanju prognoze pri bolnikih brez dviga spojnice ST (6). Pri teh bolnikih opravimo hitro invazivno diagnostiko le v primeru šoka oz. malignih motenj srčnega ritma.

Na sliki 3 so napisani ostali vzroki za srčni zastoj.

Pri bolnikih, pri katerih z urgentno koronarografijo ugotovimo akutno lezijo, je smiselna takojšnja PCI. Večžilna PCI pri bolnikih po srčnem zastoju ali v kardiogenem šoku ni indicirana (7). Kadar najdemo stabilno koronarno bolezen, je nadaljnje ukrepanje odvisno predvsem od prognoze bolnika. Pri zavestnih bolnikih, kjer je preživetje odlično, je potrebna popolna revaskularizacija (PCI ali CABG), pri večini nezavestnih bolnikov pa lahko z revaskularizacijo počakamo in se zanjo odločimo le v primeru nevrološkega okrevanja.

Neobstruktivna koronarna bolezen ali normalen koronarogram ne izključita popolnoma možnosti za ishemičen povod srčnemu zastoju, je pa verjetnost izjemno majhna. V teh primerih je potrebno ponovno razmisliti, ali ne obstaja ne-koronaren vzrok NSS in nadaljevati z ustreznimi preiskavami.

NEISHEMIČNI VZROKI ZA SRČNI ZASTOJ PRI BOLNIKI BREZ STE IN PREISKAVE ZA POTRDIČEV/IZKLJUČITEV

Neishemični vzroki:

- Sekundarni srčni zastoj
- Elektrolitsko-acidobazni
- GMAS
- Znana KMP z že opravljeno normalno koronarografijo
- Sindrom dolge QT dobe
- Kardiodepresorna zdravila
- Hipertrofična KMP
- Aritmogena displazija DV
- Intrakranialni dogodek
- Masivna pljučna embolija



Preiskave

- Heteroanamneza
- Pregled dokumentacije
- Klinični status
- Elektroliti, hemogram, encimi
- Nivo digoksina
- Kri in urin za toksikološko analizo
- Urgentni UZ srca
- CT glave
- CT angiografija

Legenda: KMP – kardiomiopatija; GMAS – Gerbezius-Morgagni-Adams-Stokes sindrom; DV – desni prekat.

Slika 3. Ne-koronarni vzroki za srčni zastoj in osnovne preiskave za potrditev diagnoze.

PREPREČEVANJE DODATNIH OKVAR

Nadzor telesne temperature

Več študij v preteklosti je pokazalo, da zmerna hipotermija po srčnem zastoju ščiti centralni živčni sistem pred dodatno reperfuzijsko okvaro in izboljša preživetje. Vrsto let smo bolnike podhlajali, sta pa zadnji dve veliki randomizirani raziskavi pokazali, da je vzdrževanje normotermije enakovredno blagi hipotermiji (8,9). Telesno temperaturo v normotermnem območju držimo 48 ur. V tem času so bolniki sedirani.

Preprečevanje epileptičnih krčev

Epileptične krče in/ali mioklonus ima 5 do 15% vseh odraslih bolnikov po uspešnem oživljanju, 10 do 40% pa v skupini bolnikov, ki ostanejo komatozni. Epileptični krči povečajo možganski metabolizem za 3-krat in tako povzročajo dodatno okvaro možganov. Krče moramo zaustaviti hitro z benzodiazepini, fenitoinom, natrijevim valproatom, propofolom ali barbiturati. Ni podatkov, ki bi podpirali profilaktično uporabo zdravil za preprečevanje epileptičnih krčev pri odraslih bolnikih po zastoj srca.

Upravljanje krvnega sladkorja (KS)

Višje koncentracije KS v obdobju po srčnem zastoju so povezane s slabšim izhodom bolnikov po zastoj srca. Huda hipoglikemija je prav tako povezana s povečano

smrtnostjo pri kritično bolnih. Nezavestni bolniki so najbolj ogroženi, saj hipoglikemijo težje zaznamo. Zaradi tega moramo KS pri bolnikih v obdobju po srčnem zastoju vzdrževati med 8 in 10 mmol/L.

OCENA PROGNOZE BOLNIKOV PO ZASTOJU SRCA

Polovica bolnikov, ki so bili sprejeti na intenzivne oddelke po zastoju srca izven bolnišnice in četrtna tistih, ki so doživeli zastoj srca v bolnišnici, umre zaradi nevroloških okvar. Preživeli imajo lahko trajno okvaro možganov, ki jo ocenjujemo po lestvici CPC (Cerebral Performance Category):

- 1 - dobra nevrološka in kognitivna sposobnost bolnika: luciden, dela zmožen, možen manjši psihološki deficit.
- 2 - zmerne možganske okvare: luciden, zmožen skrbeti zase, zmožen dela v prilagojenem okolju.
- 3 - huda nevrološka okvara: zavesten, odvisen od tuje pomoči in nege, možna paraliza ali demenca.
- 4 - koma ali vegetativno stanje.
- 5 - možganska smrt.

Veliko raziskav je bilo narejenih za ugotavljanje napovednikov slabe nevrološke prognoze, multimodalna nevroprognostikacija pa se zdi najnatančnejša (10). Z nevroprognostikacijo ponavadi pričnemo približno 72 ur po povrnitvi spontane cirkulacije, ko je tudi obdobje uravnavanja telesne temperature mimo in smo sedacijo lahko ukinili.

Nobeden od nevroloških znakov ni zanesljiv pri napovedi slabega izhoda (zenični, kornealni refleksi, itd)

Biokemični markerji

V Sloveniji rutinsko uporabljamo določitev nevronske specifične enolaze (NSE) 72 ur po ROSC. Vrednosti pod 30 ng/mL so povezane z dobro prognozo, vrednosti >70 ng/mL pa z visoko verjetnostjo napovedujejo slab nevrološki izhod. Specifičnost preiskave znižuje dejstvo, da je NSE povišana tudi pri hemolizi.

Elektrofiziološke diagnostične preiskave

Rutinsko snemamo elektroencefalogram 72 ur po srčnem zastoju oz. že prej, če sumimo na epileptične napade (tudi nekonvulzivne). Nekateri vzorci v EEG (kot so izbruh-tišina ali popolna odsotnost aktivnosti) dobro napoveduje slab nevrološki izhod. Preiskava somatosenzornih evociranih potencialov je prav tako zanesljiva po 72 urah. Če s stimulacijo medianega živca obojestransko ne izzovemo kortikalnega odgovora (val N20), je to slab napovednik izhoda za to skupino bolnikov (smrt ali CPC 3 ali 4, lažno pozitivnih 0.7%, 95% interval zaupanja: 0.1-3.7).

Slikovne diagnostične preiskave

Pri opredeljevanju prognoze nezavestnih bolnikov po zastoju srca so preizkusili številne slikovne diagnostične preiskave (magnetno resonanco, računalniško tomografijo,

SPECT, angiografijo, transkranični Doppler, preiskave s področja nuklearne medicine, NIRS). Še največ izkušenj imamo s CT preiskavo, ki ima v primeru vidnih strukturnih poškodb prav tako dobro napovedno vrednost za slabo prognozo.

CENTRI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV PO SRČNEM ZASTOJU

Na žalost smo tudi danes priča zelo velikim razlikam v preživetju bolnikov, ki so sprejeti v različne bolnišnice po zastoju srca. Nekaj podatkov kaže na to, da imajo bolniki v bolnišnicah, ki sprejmejo nad 50 bolnikov po srčnem zastoju letno, boljše preživetje, kot v tistih, ki sprejmejo do 20 žrtev srčnega zastojev letno. Iz velikih centrov poročajo o 50-60% preživetju bolnikov po primarnem srčnem zastoju, od tega je 80-90% bolnikov brez hujših nevroloških okvar (CPC 1 ali 2). Opazna je tudi indirektna povezava med razvojem prehospitalnega sistema na področju zastoja srca in boljšim izhodom bolnikov s STEMI v isti regiji. Smiselno je, da bi bolnike po zastoju srca zdravili le centri z večjim številom bolnikov.

LITERATURA

1. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218-26.
2. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118:2452-83.
3. Slapnik E, Rauber M, Kocjancic ST, Jazbec A, Noc M, Radsel P. Outcome of conscious survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2018;133:1-4.
4. Knafelj R. Nadzorovano predihavanje. Ljubljana: Društvo latros, društvo za napredek v medicini; 2018.
5. Thiele H, de Waha-Thiele S, Freund A, Zeymer U, Desch S, Fitzgerald S. Management of cardiogenic shock. *EuroIntervention* 2021;17:451-65.
6. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, et al. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-407.
7. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419-32.
8. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
9. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bělohlávek J, Callaway C, et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial-Rationale and design. *Am Heart J* 2019;217:23-31.
10. Cronberg T. New evidence supports multi-modal neuroprognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 2021;160:170-1.

KOGA NAPOTITI V NUJNO REVMAOLOŠKO AMBULANTO (IN KOGA NE)

Sonja Praprotnik, Katja Perdan Pirkmajer

*Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Med nujna revmatološka stanja, pri katerih je indicirana napotitev v nujno revmatološko ambulanto, sodijo sum na gigantocelični arteriitis, septični artritis in življenjska ogroženost oziroma ogroženost organa v sklopu vnetne revmatične bolezni. Poleg nujnih stanj pa je prednostna obravnava potrebna tudi pri: sumu na sistemsko vezivno-tkivno bolezen z možno prizadetostjo notranjih organov, vaskulitis, revmatično polimialgijo, poliartritis ter tudi neobvladan poliartrikularni protin. Našeta stanja načeloma ne predstavljajo indikacije za obravnavo v nujni revmatološki ambulanti, vendar pa bi moral bolnika, glede na mednarodna priporočila, revmatolog pregledati v roku štirih tednov in ker to v danih razmerah ni možno, opravimo pregled v nujni ambulanti. Naštevamo tudi stanja, kjer nujna napotitev ni potrebna.

Ključne besede: nujna revmatološka ambulanta, nujno stanje, napotitev

UVOD

Pri večini revmatoloških bolezni gre za kronično avtoimunsko dogajanje, ki lahko brez ustreznega zdravljenja vodi v nepopravljivo okvaro organskih sistemov in večjo umrljivost. V določenih primerih lahko revmatološka bolezen predstavlja tudi nujno stanje. O nujnem revmatološkem stanju govorimo, kadar revmatološka bolezen brez ustreznega in hitrega ukrepanja privede do smrti ali nepopravljive okvare organa (1).

V prispevku se bomo dotaknili priporočil, kdaj bolniki potrebujejo napotitev v nujno revmatološko ambulanto. Še posebej pa bomo izpostavili nekaj pogostih primerov, ko bolnik ne potrebuje obravnave v nujni revmatološki ambulanti.

NUJNA REVMAOLOŠKA STANJA

Med nujna revmatološka stanja, pri katerih je indicirana napotitev v nujno revmatološko ambulanto, sodijo sum na gigantocelični arteriitis, septični artritis in življenjska ogroženost oziroma ogroženost organa v sklopu vnetne revmatične bolezni (1).

Poleg nujnih stanj pa je prednostna obravnava potrebna tudi pri: sumu na sistemsko vezivno-tkivno bolezen z možno prizadetostjo notranjih organov, vaskulitis, revmatično polimialgijo, poliartritis ter tudi neobvladan poliartrikularni protin (1-5). Našeta stanja načeloma ne predstavljajo indikacije za obravnavo v nujni revmatološki ambulanti, vendar pa bi moral bolnika, glede na mednarodna priporočila, revmatolog pregledati v roku štirih tednov. Izbrani zdravnik bi moral ob sumu na eno izmed stanj, ki zahtevajo prednostno obravnavo, izdati napotnico s stopnjo nujnosti 3 (hitro) in na

napotnici natančno navesti klinični problem. Ker pa v Sloveniji zaradi prezasedenosti rednih ambulant takim bolnikom nismo sposobni zagotoviti pregleda v priporočenem roku štirih tednov, svetujemo, da vse zgoraj naštete bolnike, ki potrebujejo prednostno obravnavo, napotite v nujno revmatološko ambulantno.

KDO NE SODI V NUJNO REVMAATOLOŠKO AMBULANTO?

Velja, da v nujno revmatološko ambulantno ne sodijo naslednje skupine bolnikov:

1. *Bolniki z osteoartrozo brez pridružene vnetne revmatske bolezni*
Smernice zdravljenja osteoartrize, ki ne sodi med vnetne revmatske bolezni, so jasne (3). Ta bolezen ostaja večinoma v domeni zdravljenja izbranega zdravnika in, kadar je potreben kirurški poseg, tudi ortopeda.
2. *Bolniki s suhimi sluznicami brez znakov prizadetosti notranjih organov*
Suhost sluznic je izjemno neprijeten simptom, ki lahko močno vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja. Vendar ukrepi ostajajo večinoma simptomatski in pregled v nujni revmatološki ambulanti tega ne bo spremenil. Pri teh bolnikih zadostuje redna napotitev, pri čemer bo morebitna prednostna obravnava odvisna od podatkov, navedenih na napotnici (3).
3. *Bolniki z že postavljeno diagnozo generaliziranega kroničnega bolečinskega sindroma ali fibromialgije, oziroma s sumom nanju*
Oba navedena sindroma nista nevarna, saj neposredno ne ogrožata organskih sistemov ali življenja. Čeprav močno prizadene kakovost življenja bolnikov, torej nista nujno stanje. Potrebujeta celostno obravnavo s timskim pristopom, kar pri nas zagotavljajo na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Republike Slovenije-Soča.
4. *Bolniki z Raynaudovim fenomenom brez simptomov in znakov prizadetosti notranjih organov in brez kritične ishemije prstov*
Med bolniki z Raynaudovim fenomenom prevladujejo mlade ženske, ki so sicer zdrave (4). Potrebna pa je glede na pridruženo simptomatiko ustrezna napotitev s priloženimi osnovnimi laboratorijskimi preiskavami.
5. *Bolniki z akutnim monoartritisom, oligoartritisom ali poliartritisom, ki ni sumljiv za septični artritis*
V nujni revmatološki ambulanti se pogosto soočamo z bolniki, ki imajo nekajdnevno anamnezo otekanja sklepov, ob tem nimajo simptomov in znakov sistemske prizadetosti in še niti niso pričeli zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatikami (NSAR). Pri takšnih bolnikih je vedno potrebno pričeti zdravljenje z NSAR v terapevtskem odmerku in jih, v kolikor se ne odzovejo na to zdravljenje v 2 do 4 tednih, napotiti k revmatologu. Ob tem naj jim izbrani zdravnik izda napotnico pod hitro in na njej natančno navede klinični problem.
6. *Bolniki z vnetno bolečino v hrbtu*
Bolnik s pravo vnetno bolečino v hrbtu (1) potrebuje pregled pri revmatologu, vendar pa ne v nujni ambulanti in ne preden je pričel jemati NSAR. Navodila v tem primeru so enaka kot pri točki št. 4 (3).

7. *Bolniki s prisotnimi antifosfolipidnimi protitelesi ali drugimi laboratorijskimi odkloni brez znakov sistemske prizadetosti*
Bolniki s prisotnostjo protiteles ali npr. povišano hitrostjo sedimentacije in brez simptomov in znakov sistemske prizadetosti pregleda v nujni revmatološki ambulanti ne potrebujejo. Izbrani zdravnik jih lahko napoti pod stopnjo nujnosti hitro (3).
8. *Bolniki z morfeo ali drugo obliko lokalizirane skleroderme*
Lokalizirane oblike skleroderme praviloma ne prizadenejo drugih organskih sistemov. Njihovo zdravljenje je v domeni dermatologa. Napotitev v nujno revmatološko ambulanto pri teh bolnikih ni primerna (3).
9. *Bolniki s postavljeno diagnozo vnetne revmatične bolezni in nedavno uvedeno temeljno imunosupresivno terapijo.*
Če izbrani zdravnik ugotovi ob redni laboratorijski kontroli odklone, ki so lahko posledica imunosupresivnega zdravljenja, in ne gre za prizadetega bolnika, predlagamo pred napotitvijo v nujno revmatološko ambulanto posvet z lečečim revmatologom. Podoben pristop predlagamo tudi pri bolnikih s poslabšanjem že znane vnetne revmatične bolezni (najprej posvet). Pri bolnikih, ki so pravkar pričeli prejemati temeljna imunosupresivna zdravila pa je potrebno vedeti, da večina teh zdravil potrebujejo okvirno vsaj 2 do 3 mesece, preden privedejo do izboljšanja kliničnih težav. Zato pri že znanem bolniku s pravkar uvedeno imunosupresivno terapijo ponovni pregled v nujni ambulanti zaradi enakih težav, kot jih je imel pred pričetkom zdravljenja, ne bo doprinesel nič novega.

ZAKLJUČEK

Če želimo zagotavljati ustrezno hitro obravnavo tistim, ki to najbolj potrebujejo, nujna revmatološka ambulanta ne sme postati le orodje za reševanje dolgih čakalnih dob. Na takšen način bolnik, ki je napoten v nujno ambulanto, in tega ne potrebuje, nima vedno koristi od napotitve. Potencialno pa lahko s pošiljanjem nenujnih bolnikov ogrozimo tiste, ki prednostno obravnavo res potrebujejo.

LITERATURA

1. Gašperšič N, Ambrožič A, eds. Žepna revmatologija Ljubljana: Društvo za razvoj revmatologije; 2019.
2. Hočevar A, Rotar Z, Jese R, Sodin Semrl S, Pizem J, Hawlina M, Tomsic M. Do early diagnosis and glucocorticoid treatment decrease the risk of permanent visual loss and early relapses in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3210.
3. Ambrožič A, Tomšič M, Praprotnik S, Hočevar A, Gašperšič N, Perdan-Pirkmajer K, et al. Strokovna priporočila za napotitev v revmatološko ambulanto. Ljubljana: Novartis Pharma Services, Podružnica v Sloveniji; 2019. p. 1-19.
4. Praprotnik S. Sistemske vezivnotkivne bolezni : sistemski lupus eritematosus. In: Gašperšič N, Ambrožič A, eds. Žepna revmatologija. Ljubljana: Društvo za razvoj revmatologije; 2019. p. 169-79.
5. Praprotnik S. Sistemska skleroza. In: Kremžar B, et al, eds. Intenzivna medicina: učbenik. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM); 2019. p. 699-701.

UGOTAVLJANJE VZROKOV ZA HOSPITALIZACIJE PACIENTOV ZARADI SLADKORNE BOLEZNI V SLOVENIJI: PREDSTAVITEV RAZISKAVE NIJZ

Vilma Urbančič Rovan^{1, 2}, Nevenka Kelšin³, Ivan Eržen^{2, 3}

¹Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ³Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana

IZVLEČEK

Z analizo rutinsko zbranih podatkov o bolnišničnih obravnavah v vseh slovenskih bolnišnicah v letih 2015-2019 smo želeli ugotoviti pogostnost hospitalizacij oseb s sladkorno boleznijo v primerjavi s tistimi brez nje, vzroke hospitalizacij ter morebitne razlike med regijami. V dodatno analizo smo zajeli opravljene posege (endovaskularne in kirurške revaskularizacije ter amputacije).

Ključne besede: sladkorna bolezen, hospitalizacija, amputacija

Bolniki s sladkorno boleznijo (SB) so sprejeti v bolnišnico tri- do štirikrat pogosteje kot tisti brez nje, trajanje hospitalizacije je običajno daljše, vzrok sprejema pa so v večini primerov pridružene bolezni. Prevalenca SB med hospitaliziranimi bolniki ni znana. Ocene se gibljejo med 12 in 25%, po nekaterih avtorjih celo do 40%.

Predmet naše raziskave je bilo število hospitalizacij pri osebah s SB v Sloveniji kot celoti in po posameznih regijah v letih 2015-2019, po spolu, starostnih skupinah, regiji stalnega bivališča, in tipu SB, ter glede na to to, ali je bila SB glavna diagnoza ali dodatna diagnoza. Ugotoviti smo želeli, kateri so glavni vzroki za hospitalizacije sladkornih bolnikov v Sloveniji, morebitne razlike med regijami in primerljivost naših rezultatov s tujino. V raziskavo smo zajeli rutinsko zbrane podatke iz zapisov o bolnišničnih obravnavah pacientov v vseh slovenskih bolnišnicah, ki so bili odpuščeni od 1.1.2015 do 31.12.2019.

V Sloveniji je bilo v obdobju od 2015-2019 letno povprečno 274.765 hospitalizacij, od tega je bila pri 2.594 (0,95%) SB navedena kot glavna diagnoza, pri 23.489 (8,5%) pa kot dodatna diagnoza. Povprečno je bilo tako v tem 5-letnem obdobju letno hospitaliziranih 26.073 oseb s SB oziroma 9,5% vseh hospitalizacij v opazovanem obdobju.

Rezultati potrjujejo, da so tudi v Sloveniji osebe s SB sprejete v bolnišnico tri- do štirikrat pogosteje od tistih brez nje. Več kot polovica bolnišničnih obravnav odpade na UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Celje, velika večina bolnikov ima SB tipa 2 ali tipa 1. Osnovni vzrok sprejema v bolnišnico praviloma ni bila neurejena glikemija ampak zapleti SB in pridružene bolezni. Hospitalnih obravnav, pri katerih je bila SB glavna diagnoza, je bilo v celotnem 5-letnem obdobju kar osemkrat manj kot tistih, pri katerih je bila SB dodatna diagnoza (12.970 proti 106.348). Tudi izidi zdravljenja med tema dvema skupinama so se močno razlikovali: med tistimi z glavno diagnozo SB je bil delež umrlih 1.5%, med tistimi z dodatno diagnozo SB pa kar 7%.

Med vzroki sprejema pri bolnikih z glavno diagnozo SB so prevladovali periferni žilni zapleti, drugi opredeljeni zapleti, več zapletov in očesni zapleti. Večino opravljenih postopkov pri teh bolnikih so predstavljali žilni (endovaskularni) postopki, male amputacije in ostali postopki (med njimi kirurška revaskularizacija).

Večina bolnikov, pri katerih je bila SB dodatna diagnoza, je bilo sprejetih zaradi bolezni obtočil (32.1%), sledijo jim bolezni dihal (11.5%) in neoplazme (9.6%). Tudi pri teh bolnikih so večino opravljenih postopkov predstavljali žilni postopki, sledijo pa jim diagnostični in ostali postopki, amputacij je bilo pri tej skupini zanemarljivo malo (0.81% postopkov velike amputacije, 2.46% male amputacije).

Med regijami obstajajo precejšnje razlike. Največ bolnišničnih obravnav z glavno diagnozo SB na 10.000 ljudi s stalnim prebivališčem v regiji je bilo na Koroškem (124.2), najmanj pa v Osrednjeslovenski (46.5), Gorenjski (43.2) in Obalno-kraški regiji (36.5), kar je najverjetneje odraz razlik v razpoložljivosti bolniških postelj po posameznih regijah. Pri bolnišničnih obravnavah, kjer je bila SB navedena kot dodatna diagnoza, prednjači Pomurska regija z 872 obravnavami na 10.000 oseb s stalnim prebivališčem v regiji, na repu pa so Primorsko-notranjska regija s 479, Osrednjeslovenska s 469 in Obalno-kraška s 409 na 10.000 oseb s stalnim prebivališčem v regiji.

Zanimiva je tudi statistika amputacij, ki smo jo v Sloveniji že dolgo pogrešali, saj registra amputacij še nimamo. Število amputacij pri osebah s SB je bilo v vseh opazovanih letih večje kot pri tistih brez nje, kar se ujema s splošno znanim dejstvom, da je tveganje za amputacijo pri sladkornih bolnikih nekajkrat večje kot pri osebah brez SB in da amputacije pri sladkornih bolnikih predstavljajo več kot polovico vseh netravnmatških amputacij. Absolutno letno število amputacij v Sloveniji kaže trend naraščanja - tako pri osebah s SB kot pri tistih brez nje. Preračunano na število sladkornih bolnikov pa je situacija stabilna, čeprav si z izboljševanjem ambulantne oskrbe diabetične noge že dolga leta prizadevamo, da bi ta trend obrnili navzdol.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Müller-Wieland D, Merkel M, Hamann A, Siegel E, Ottillinger B, Woker R, Fresenius K. Survey to estimate the prevalence of type 2 diabetes mellitus in hospital patients in Germany by systematic HbA1c measurement upon admission. *Int J Clin Pract* 2018;72: e13273.
2. Karamat MA, Raja UY, Manley SE, Jones A, Hanif W, Tahrani AA. Prevalence of undiagnosed type 2 diabetes in patients admitted with acute coronary syndrome: the utility of easily reproducible screening methods. *BMC Endocr Disord* 2017;17:3.
3. Russo MP, Elizondo CM, Giunta DH, Grande Ratti MF. Prevalence of hyperglycemia and incidence of stress hyperglycemia in hospitalized patients: A retrospective cohort. *Eur J Intern Med* 2017;43:e15-e17.
4. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
5. Association AD. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917-28.
6. Sladkorna bolezen v Sloveniji v sliki in številki za 2019. Dosegljivo 10.06.2022 na URL: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/sladkorna_bolezen_v_sloveniji_v_sliki_in_sdevilki_za_2019.pdf

BOLEZNI ZARADI SEŽIGA IN SOSEŽIGA ODPADKOV

Ana Mavrič¹, Andreja Kuček^{2,3}, Pia Vračko⁴, Miran Brvar¹

¹Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ³Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana; ⁴Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana

IZVLEČEK

Pri termični obdelavi odpadkov nastajajo zdravju škodljive snovi, ki se iz zraka nalagajo na površje in onesnažujejo površinske in podtalne vode ter tla. Preko zraka, vode, tal in hrane rastlinskega in živalskega izvora smo onesnaževalom izpostavljeni ljudje. Glavni rezervoar za akumulacijo težkih kovin in drugih (zlasti slabo razgradljivih) snovi predstavljajo zemljine. Epidemiološke raziskave kažejo, da je življenje v bližini sežigalnic lahko povezano z neugodnimi zdravstvenimi izidi, kot so večje pojavljanje rakavih obolenj (določenih vrst krvnih rakov, sarkomov...), neugodnimi izidi nosečnosti (prirojenimi boleznimi urogenitalne poti, srčnimi napakami pri plodu/novorojenčku...) in povečanim tveganjem za obolenja drugih organskih sistemov (dihal, krvžilnega sistema ...). Med občutljive populacijske skupine uvrščamo otroke, nosečnice in zaposlene v industriji termične obdelave odpadkov. Za nobeno sežigalnico ne moremo triditi, da je varna. Sežig mora predstavljati skrajno izbiro ravnanja z odpadki in mora biti izveden na način, ki predstavlja čim manjše tveganje za okolje in zdravje. Kot ključne ukrepe za zmanjševanje tveganj strokovna literatura navaja zaostrovanje okoljske zakonodaje, izbiro primernih postopkov za termično obdelavo odpadkov z uporabo sodobnih in učinkovitih sistemov za čiščenje dimnih plinov, izbiro primernih lokacij in tudi strog nadzor.

Ključne besede: sežig, sosežig, okoljska onesnaževala, zakonodaja.

UVOD

Ravnanje z odpadki zaradi možnih vplivov na zdravje in okolje predstavlja kompleksen javnozdravstveni izziv. Najbolj učinkovita strategija ravnanja z odpadki je preprečevanje njihovega nastajanja (1).

Toplotna obdelava odpadkov predstavlja izbiro za zmanjševanje velikosti odlagališč odpadkov in postaja vse bolj priljubljena zaradi pomanjkanja prostora na odlagališčih in hkratne proizvodnje (električne, toplotne) energije ob sežiganju odpadkov. Po drugi strani se pri toplotni obdelavi odpadkov v zrak sproščajo nevarne snovi, ki škodujejo okolju in zdravju ljudi in živali, hkrati pa se nevarne snovi sproščajo tudi v zemljo in vodo (2).

Med najpomembnejša onesnaževala sodijo ogljikov dioksid (CO₂), dušikovi oksidi (NO_x), žveplov dioksid (SO₂), ogljikov monoksid (CO), klorovodikova (HCl) in fluorovodikova (HF) kislina, spojine ogljika, med katerimi so med drugim policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH), (benzo(a)piren), benzen, dioksini, furani, težke kovine (živo srebro (Hg), titan (Ti), svinec (Pb), kadmij (Cd), krom (Cr), arzen (As), nikelj (Ni), vanadij (V) in talij (Tl)).(2).

Snovi v izpušnih se iz zraka nalagajo na površje, kjer onesnažujejo površinske in posledično podtalne vode ter zemljinjo. Preko vode, prsti, vrtnin in hrane živalskega izvora smo onesnaževalom izpostavljeni ljudje (3). Glavni rezervoar za akumulacijo težkih kovin in drugih (zlasti slabo razgradljivih) snovi predstavljajo zemljine (4).

Namen prispevka je predstaviti izbrane študije s področja vpliva sežigalnic odpadkov na okoliško prebivalstvo, predstaviti razlike med sežigom in sosežigom ter opozoriti na izzive termične obdelave odpadkov v slovenskem prostoru.

PREGLED LITERATURE S PODROČJA VPLIVA SEŽIGALNIC ODPADKOV NA ZDRAVJE OKOLIŠKEGA PREBIVALSTVA

V okviru pregleda literature smo podrobneje analizirali pet sistematičnih člankov s področja vpliva življenja v okolici sežigalnic odpadkov na zdravstveno stanje okoliškega prebivalstva. Avtorji so pregledali med 309 in 8924 izvlečkov. Na podlagi vključitvenih kriterijev so v končno analizo vključili med 14 in 93 ustreznih izvirnih znanstvenih del (5–9).

Največje pregledanih študij je proučevalo vpliv izpostavljenosti okoliškega prebivalstva na pojavnost in umrljivost zaradi rakavih obolenj. Avtorji ugotavljajo povezanost med življenjem v bližini sežigalnic in večjo pojavnostjo določenih krvnih rakov in malignih mezenhimskih tumorjev (5–7,9). Ocenjujejo tudi povezanost z rakom dojke (7), rakom pljuč (5–7,9) in raki gastrointestinalne poti (7). V nadaljevanju so predstavljeni primeri tovrstnih študij. Italijanska študija je preučevala 7 letno pojavnost sarkomov v Italiji in pokazala 3,3 krat večje tveganje za pojav sarkoma pri obeh spolih v okolici sežigalnic odpadkov, kar so pripisali predvsem večji izpostavljenosti dioksinom (10). Velika angleška študija, ki je preučila zdravstvene izide štirinajst milijonov ljudi živečih v okolici 72 sežigalnic komunalnih odpadkov je poleg raka pljuč in želodca ugotavljala odstopanja tudi pri raku jeter (11).

Na področju neugodnih izidov nosečnosti je število razpoložljivih študij manjše (5–9). Študije, ki so prepoznane kot bolj zanesljive, poročajo o možnosti resnih neugodnih zdravstvenih izidih (12). Primer takšne študije je francoska študija, ki je ocenila večje tveganje za pojav napak sečnih poti pri novorojencih. Ocenjujejo, da so najbolj ogroženi otroci mater, ki so v zgodnjem obdobju nosečnosti živele v neposredni okolici sežigalnic in uživale lokalno pridelano hrano. Vzrok za prirojene malformacije so povezali z izpostavljenostjo mešanici dioksinov in furanov (12). Ugotovitve imajo tudi znanstveno razlago. Dioksini se že v majhnih odmerkih vmešajo v endokrine poti preko interakcij s hormoni in receptorji rastnih faktorjev (tipičen primer je epidermalni rastni faktor), kar vpliva na razvijajoče se urinarne poti (13,14). Poleg večjega tveganja za razvoj malformacij urogenitalnih poti je možno ali verjetno z onesnaževali iz sežigalnic povezati tudi tveganje za mrtвороjenost otrok (6), spontani splav (6), prezgodnji porod (9), razvoj prirojenih malformacij otrok na splošno (6), razvoj prirojenih malformacij obraza in ustne votline (7) ter srca (9). Kljub majhnemu številu razpoložljivih študij, pomanjkljivosti v zasnovi raziskav, nekonsistentnih in tudi nasprotujočih si rezultatov, je zaradi razumevanja mehanizmov delovanja snovi v izpušnih sežigalnic na celice in tkiva in povezav s hudimi zdravstvenimi posledicami na področju reproduktivnih

motenj, potrebna velika previdnost pri dejavnosti termične obdelave odpadkov (8). Pri presoji varnosti naprav se je potrebno zavedati, da so poleg zaposlenih v sežigalnicah in sosežigalnicah, prav otroci in nosečnice najbolj ogrožene skupine za pojav neugodnih zdravstvenih izidov (9).

Od drugih zdravstvenih izidov, ki so se pojavljali v zaključkih opazovanih študij so avtorji navajali povečano splošno umrljivost (6), povečano splošno umrljivost pri ženskah (9) pojavnost kardiovaskularnih bolezni (6), bolezni dihal (6), kože (5,6), vpliv na zaostanke v razvoju otrok (6) in vpliv na duševno zdravje (6).

Pri obravnavi zdravstvenih tveganj življenja v bližini naprave za termično obdelavo odpadkov je v posebno kategorijo potrebno uvrstiti sosežigalnice. Če vzamemo v ožir cementarne za napravo za sosežig je poleg emisij zaradi sosežiga odpadkov potrebno upoštevati tudi vplive, ki jih ima cementarna na zdravje zaradi izpustov gorenja tradicionalnih goriv, izpuste ki nastanejo v proizvodnih procesih cementnih izdelkov (mletje, pakiranje), ter druge okoljske vplive (hrup, vibracije, prašenje, zaradi pridobivanja surovin iz kamnolomov, vpliv na degradacijo krajine, vpliv transporta surovin in cementnih izdelkov...) (15).

Sistematični pregledni članki s področja vpliva cementarn na zdravje okoliškega prebivalstva ugotavlja pozitivno povezanost med izpostavljenostjo cementarni in pojavnostjo respiratornih simptomov, emfizema, zmanjšano pljučno funkcijo in povečano umrljivostjo zaradi pljučnih bolezni (16). Takšne ugotovitve potrjuje tudi pregledni članek, ki proučuje nemaligne bolezni pri zaposlenih v cementni industriji (15). V nekaterih študijah so opazili povečano pojavljanje rakavih obolenj in povečano umrljivost za rakavimi boleznimi (16). Pregledni članek, ki je proučeval vpliv življenja v okolici cementarn na pojav bolezni kože pa je ugotavljal povečana tveganja za nekatere bolezni kože (17).

Sosežigalnice (tudi v Sloveniji) so žal še vedno podvržene manj strogim zahtevam glede dovoljenih izpustov snovi v zrak (manj stroge mejne vrednosti) in imajo ohlapnejša določila v povezavi z monitoringom (izračunavanje dnevnih povprečji). Tveganje za zdravje predstavljajo tudi prakse nadomeščanja surovin z recikliranimi odpadnimi materialov kot so leteči pepel, žlindra, leteči pepel in kotlovni prah iz peči na premog, žlindra iz plavžev ki preko cementnih izdelkov prehajajo v bivalno okolje, predstavljajo pa tudi možnost izpiranja v vodotoke (18–22).

KLJUČNI UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE OKOLJSKIH IN ZDRAVSTVENIH TVEGANJ POVEZANIH S SEŽIGOM ODPADKOV

Za nobeno sežigalnico ne moremo trditi, da je popolnoma varna (6). Miselnost, da so odpadki cenovno dostopen energent, je neustrezna in ne spodbuja k strateškemu zmanjševanju količine odpadkov in njihovi ponovni uporabi, pospešuje trajno izgubo strateško pomembnih surovin in povečuje tveganja za zdravje in okolje. Sežig mora predstavljati skrajno izbiro ravnanja z odpadki in mora biti izveden na način, ki predstavlja čim manjše tveganje za okolje in zdravje. Kot ključne ukrepe za zmanjševanje tveganj strokovna literatura navaja zaostrovanje okoljske zakonodaje,

izbiro primernih postopkov za termično obdelavo odpadkov z uporabo sodobnih in učinkovitih sistemov za čiščenje dimnih plinov, izbiro primernih lokacij in strog nadzor (5–8,16,17,23).



Slika 1. Shematski prikaz ključnih ukrepov za zmanjševanje okoljskih in zdravstvenih tveganj povezanih s sežigom odpadkov.

ZAKLJUČEK

Znanstvena literatura kaže, da je dejavnost sežiganja in sosežiganja odpadkov povezana z določenimi neugodnimi zdravstvenimi izidi, kot so večje pojavljanje določenih rakavih obolenj (na primer določenih vrst krvnih rakov, sarkomov), neugodnimi izidi nosečnosti in povečanim tveganjem za obolenja določenih organskih sistemov (dihal, krvožilnega sistema ...).

Sosežig v cementarni, ki zaradi razlik na področju dopustnih vrednosti emisij in načina monitoringa lahko predstavlja dodatna tveganja za zdravje okoliškega prebivalstva. Poleg tega je pri obravnavi cementarne z napravo za sosežig potrebno upoštevati tudi samostojna zdravstvena in okoljska tveganja zaradi uporabe tradicionalnih (fosilnih) goriv, pridobivanja surovin v kamnolomih, izpustov transportnih vozil in izpustov v tehnoloških postopkih pridobivanja cementsa.

Strateško gledano mora sežig predstavljati skrajno izbiro ravnanja z odpadki. Ključni ukrepi za zmanjševanje zdravstvenih in okoljskih tveganj so zaostrovanje okoljske zakonodaje, izbira primernih postopkov za termično obdelavo odpadkov z uporabo sodobnih in učinkovitih sistemov za čiščenje dimnih plinov, izbira primernih lokacij in strog nadzor.

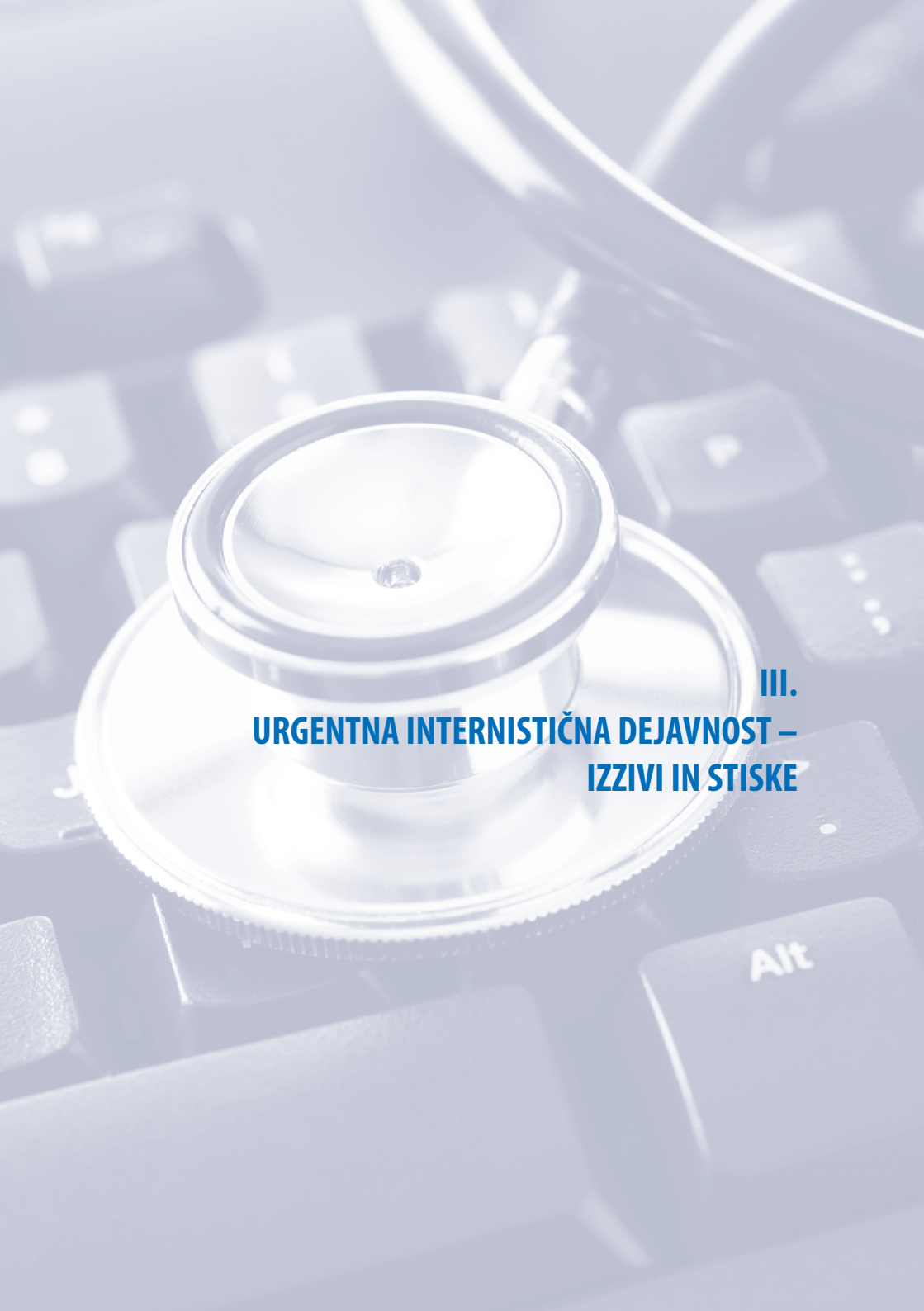
V Sloveniji je potrebno urediti področje termične obdelave odpadkov. Ključni ukrepi so uporaba termičnih postopkov za nujne nacionalne potrebe, uporaba tehnologij, ki omogočajo čim nižje izpuste v zrak, vodo in tla, dosledna uveljavitev zahtev Evropske komisije (t.i. BAT zaključkov) za sežigalnice, umeščanju naprav v prostor na podlagi

celovite presoje lokacij in izenačenje mejnih vrednosti in načina monitoriranja med sosežigalicami in sežigalicami.

LITERATURA

1. Senegačnik A. Sežig in sosežig odpadkov: osnovne značilnosti energetske izrabe odpadkov. In: Zbornik prispevkov. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za klinično toksikologijo; Univerzitetni klinični center Ljubljana - Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika; 2019. p. 9–25.
2. Brvar M. Nevarne snovi v dimu in pepelu pri sežiganju odpadkov. In: Zbornik prispevkov. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za klinično toksikologijo in Univerzitetni klinični center Ljubljana - Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika; 2019. p. 34–50.
3. Dodič-Fikfak M. Vpliv sežigalnic, sosežigalnic in termoelektrarn na zdravje delavcev in okoliških prebivalcev. In: Zbornik prispevkov. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za klinično toksikologijo in Univerzitetni klinični center Ljubljana - Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika; 2019. p. 54–61.
4. Wuana RA, Okieimen FE. Heavy Metals in Contaminated Soils: A Review of Sources, Chemistry, Risks and Best Available Strategies for Remediation. Montuelle B, Steinman AD, eds. ISRN Ecol 2011;2011:402647.
5. Negri E, Bravi F, Catalani S, Guercio V, Metruccio F, Moretto A, et al. Health effects of living near an incinerator: A systematic review of epidemiological studies, with focus on last generation plants. *Environ Res* 2020;184:109305.
6. Tait PW, Brew J, Che A, Costanzo A, Danyluk A, Davis M, et al. The health impacts of waste incineration: a systematic review. *Aust N Z J Public Health* 2020;44:40–8.
7. Mattiello A, Chiodini P, Bianco E, Forgione N, Flammia I, Gallo C, et al. Health effects associated with the disposal of solid waste in landfills and incinerators in populations living in surrounding areas: a systematic review. *Int J Public Health* 2013;58:725–35.
8. Ashworth DC, Elliott P, Toledano MB. Waste incineration and adverse birth and neonatal outcomes: a systematic review. *Environ Int* 2014;69:120–32.
9. Vinti G, Bauza V, Clasen T, Medlicott K, Tudor T, Zurbrugg C, et al. Municipal Solid Waste Management and Adverse Health Outcomes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4331.
10. Zambon P, Ricci P, Bovo E, Casula A, Gattolin M, Fiore AR, et al. Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population-based case-control study (Italy). *Environ Health Glob Access Sci Source* 2007;6:19–19.
11. Elliott P, Shaddick G, Kleinschmidt J, Jolley D, Walls P, Beresford J, et al. Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain. *Br J Cancer* 1996;73:702–10.
12. Cordier S, Lehebel A, Amar E, Anzivino-Viricel L, Hours M, Monfort C, et al. Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects. *Occup Environ Med* 2010;67:493–9.
13. Abbott BD, Birnbaum LS. Effects of TCDD on embryonic ureteric epithelial EGF receptor expression and cell proliferation. *Teratology* 1990;41:71–84.
14. Campion CM, Leon Carrion S, Mamidanna G, Sutter CH, Sutter TR, Cole JA. Role of EGF receptor ligands in TCDD-induced EGFR down-regulation and cellular proliferation. *Chem Biol Interact* 2016;253:38–47.
15. Nemer M, Giacaman R, Hussein A. Lung Function and Respiratory Health of Populations Living Close to Quarry Sites in Palestine: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:6068.
16. Raffetti E, Treccani M, Donato F. Cement plant emissions and health effects in the general population: a systematic review. *Chemosphere* 2019;218:211–22.

17. Rauf A, Mallongi A, Astuti R. Heavy Metal Contributions on Human Skin Disease near Cement Plant: A Systematic Review. *Open Access Maced J Med Sci* 2020;8:117–22.
18. Wang P, Hu Y, Cheng H. Municipal solid waste (MSW) incineration fly ash as an important source of heavy metal pollution in China. *Environ Pollut* 2019;252:461–75.
19. Garrabrants AC, Kosson DS, DeLapp R, van der Sloot HA. Effect of coal combustion fly ash use in concrete on the mass transport release of constituents of potential concern. *Chemosphere* 2014;103:131–9.
20. Xue Y, Liu X. Detoxification, solidification and recycling of municipal solid waste incineration fly ash: A review. *Chem Eng J* 2021;420:130349.
21. Borm P. Toxicity and occupational health hazards of coal fly ash (CFA). A review of data and comparison to coal mine dust. *Ann Occup Hyg* 1997;41:659–76.
22. Yin K, Ahamed A, Lisak G. Environmental perspectives of recycling various combustion ashes in cement production – A review. *Waste Manag* 2018;78:401–16.
23. Schnell M, Horst T, Quicker P. Thermal treatment of sewage sludge in Germany: A review. *J Environ Manag* 2020;263:110367.



III. URGENTNA INTERNISTIČNA DEJAVNOST – IZZIVI IN STISKE

DEJAVNOST INTERNISTIČNE PRVE POMOČI INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA – KOLIKO IN KAJ DELAMO

Hugon Možina^{1,2}, Zdenko Garašević³

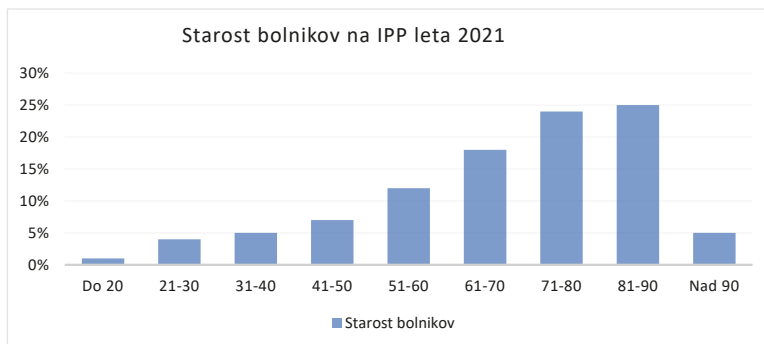
¹Internistična prva pomoč, Interna klinika, Centralni urgentni blok, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ³Center za klinične raziskave, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Staranje družbe je spremenilo epidemiologijo. S tem se je povečal pritisk starostnikov na celotni zdravstveni sistem. Tako je tudi delež starostnikov, ki jih obravnavamo v urgenci, vse večji. Predstavljene so osnovne in dodatne delovne obremenitve Internistične prve pomoči v številkah. Poudarjeni in sprotno komentirani so najpomembnejši podatki in skušajo z izkušnjami drugih razvitih zdravstvenih sistemov razložiti današnje težave delovanja Internistične prve pomoči.

UVOD

Pričakovana življenjska doba ob rojstvu se v Sloveniji postopoma podaljšuje. V letu 2019 je bila za ženske 84,4 leta, za moške pa 78,7 leta. Kar 429.855 (20%) prebivalcev Slovenije je starejših od 65 let (največ, 104.072 v Osrednjeslovenski regiji) (1). Ta pojav je značilen za ves razviti svet. Posledice takega staranja družbe so tudi izraziti epidemiološki premiki (sprememba prevalence in obolevnosti), porast zdravstvenih problemov in pritiska na zdravstveni sistem. Na urgenco pogostejše prihajajo tisti starejši z večjim številom predhodnih hospitalizacij, tisti živeči bližje urbanemu središču, tisti z nižjimi prihodki, z večjim številom predpisanih zdravil in tisti s kroničnimi boleznimi srca. Tisti, ki imajo družinskega zdravnika in tisti iz oddaljenih ruralnih okolij, po pomoč na urgenco prihajajo manj (2). Vse novejša raziskave na tem področju kažejo na naraščajoč priliv starajoče populacije na urgenco (do 20% starejših od 65 let) in ta skupina predstavlja skoraj 50% bolnikov na intenzivnih oddelkih (2, 3). Na Internistični prvi pomoči UKC Ljubljana (IPP) je **kar 63% bolnikov starejših od 65 let, 30% pa starejših od 80 let** (4, 5) (slika 1). Že leta 2011 je Britansko združenje za geriatrijo poročalo, da bolniki starejši od 65 let predstavljajo 60% vseh bolnišničnih sprejemov, 65% ležalnih dni in 70% ponovnih sprejemov preko urgenc (večina z dolgotrajnimi kroničnimi boleznimi), 55% obiskov pri družinskem zdravniku in 70% pregledov na urgenci ali v specialistični ambulanti (6). Stari bolniki so na urgenci obravnavani dlje od ostalih (3, 7).



Slika 1. Zastopanost obravnavanih bolnikov na IPP UKCL po starostnih skupinah. Starejših od 65 let je že 63% (15.200), starejših od 80 let pa že 30%.

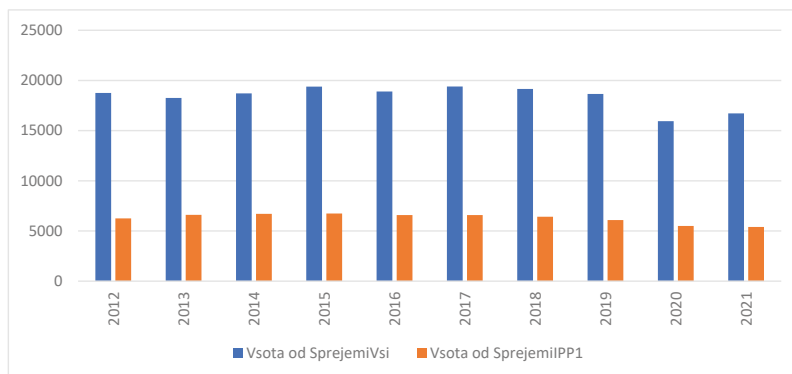
OSTALI OSNOVNI NUMERIČNI PODATKI, KI NAM KROJIMO DEJAVNOST

V letu 2021 je bilo pregledanih 25.398 bolnikov, občutno več kot v zadnjih letih (2018 pregledanih 23.508, 2019 pregledanih 23.996, 2020 pa 22.332 bolnikov). Malo manj kot tretjina bolnikov (28%) spada v triažni skupini z največjim tveganjem (tabela 1). Po pregledu je bilo leta 2021 v bolnišnice sprejetih 7.906 bolnikov (sprejetih 71 bolnikov manj kot 2020 in 1218 manj kot leta 2019), 17.563 bolnikov je bilo odpuščenih domov/ poslanih v druge ambulante (v letu prej 13.346).

Tabela 1. Število bolnikov v posameznih triažnih skupinah. Razporejeni so glede na ogroženost (Manchesterska triažna lestvica).

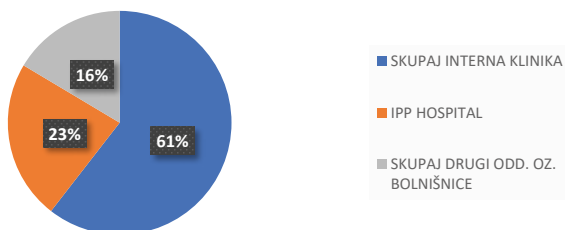
Leto	Takojšnji	Zelo nujni	Nujni	Standardni	Neurgentni
2021	125	7545	16838	666	15
2020	159	6306	14939	575	10
2019	280	6414	16024	1140	14

Število bolnikov, ki jih lahko sprejmemo na Interno kliniko postopoma pada že od leta 2015, izraziteje v zadnjih letih, ko se je pomembno zmanjšalo tudi celokupno število hospitalizacij na Interni kliniki (IK) (slika 2). Ostale bolnike skušamo oskrbeti na IPP ali pa jih z veliko truda in velikim časovnim bremenom premestiti v druge bolnišnice (slika 3).



Slika 2. Prikazano je število vseh hospitalizacij na IK in število bolnikov, ki so na IK sprejeti iz IPP. Od leta 2015 je število padlo za 1340 bolnikov.

Delež sprejemov iz IPP na IK in druge enote UKCL ali druge bolnišnice



Slika 3. V lanskem letu je delež sprejemov na IK 61%, 16% jih namestimo izven IK, 23% hospitalizacij bolniki začnejo v 24-urni bolnišnici IPP (38% teh bolnikov je bilo odpuščenih domov).

Povprečna čakalna doba na pregled zdravnika je na IPP znašala v lanskem letu 2 uri in 8 minut (2020: 1 ura in 14 minut). Podaljšanje gre na račun povečanega priliva bolnikov, spremenjenih poti v zvezi s COVID-19 in čakanjem na PCR izvide. Do zaključka je pri bolnikih v povprečju trajalo 6 ur in 46 minut (leto prej 6 ur in 43 minut), do sprejema na klinične oddelke IK pa so čakali v povprečju 8 ur in 18 minut (v letu 2020 8 ur in 46 minut). Delež povratnikov na IPP v 30 dneh od pregleda se je postopoma zmanjševal (2020 le 3,4% vseh bolnikov), letos pa je nekoliko narasel (3,9%). To je v največji meri posledica povečanega pritoka bolnikov in hkrati zmanjšane možnosti za njihovo namestitve v bolnišnici (slika 2).

Problem podaljševanja obravnave, zlasti starejših bolnikov, v okviru urgentnih oddelkov pesti številne zdravstvene sisteme razvitih družb. Obsežna policentrična raziskava (138

bolnišnic z urgentnimi oddelki), ki jo je opravila NHS v Angliji, je pokazala, da so časi čakanja in obravnave na urgenci odvisni od zasedenosti bolnišnic. Od 85% zasedenosti pa do 92% zasedenosti bolnišnice, za vsak dodaten procent zasedenosti, čas obravnave linearno naraste za 9%, od tam naprej pa je odvisnost tega pojava skoraj eksponentna (7). Neposreden vpogled v povprečne dnevne čakalne čase za angleške urgence najdemo na spletu (8) in gibljejo se med 270 in 320 minutami. Na Irskem starejši bolniki pogosto čakajo na hospitalizacijo preko 24 ur (9).

NAJPOMEMBNEJŠE DODATNE DELOVNE IN ČASOVNE OBREMENITVE

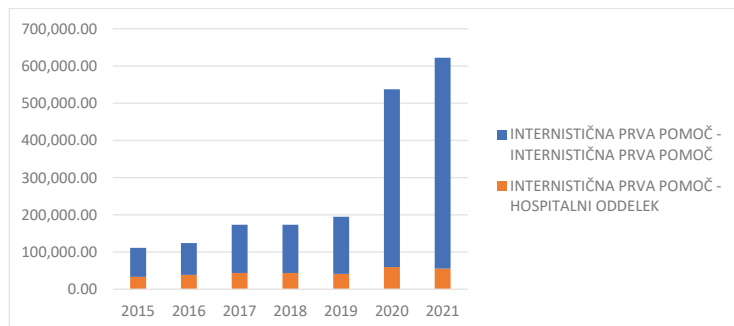
Slikovna diagnostika

- V ambulantah IPP je bilo 2021 opravljenih 2.050 usmerjenih ultrazvočnih preiskav (1.834 usmerjenih UZ srca, 70 FAST, 234 UZ pljuč), leta 2020 pa 1.900. Dodatnih 115 usmerjenih UZ srca in 95 UZ pljuč je bilo opravljenih v 24-urni bolnišnici.
- RTG inštitut je za nas opravil 1.216 UZ abdomna (7% UZ sečil).
- V lanskem letu je bilo izvedenih 15.288 RTG p.c., 2.365 RTG abdomna, 1461 CTA pljučnih arterij, 38 CTA koronarnih arterij, 222 CTA aorte in njenih vej, 235 CT glave, 211 CT abdomna in toraksa. Skupaj 2.167 CT preiskav. Sami nismo merili za koliko časa CT preiskave podaljšajo obravnavo, je pa večina teh preiskav nujnih (CTA pljučni arterij, CT glave, CTA aorte).

Mikrobiološke preiskave

Zaradi sledenja sodobnim smernicam, povečevanja števila bolnikov s hudimi infekti in pa zaradi epidemije COVID-19, se je v zadnjih letih delovno in finančno breme na tem področju močno povečalo (slika 4). Več kot 50% vseh seps najdemo pri bolnikih starejših od 65 let. Starostniki iz DSO imajo seps 7 krat pogosteje od ostalih starostnikov (14% : 1.9%), pljučnica je 5. najpogostejši vzrok smrti pri starejših od 65 let (12).

V lanskem letu so na Mikrobiološki inštitut MF za IPP napravili 3.704 hemokultur, 2.179 urinokultur, 1.953 Gramski razmazov, 156 kulturacij gliv, 148 respiratornih panelov, 512 določanj antigena *Legionelle pneumoniae* v urinu, 483 določanj antigena *Streptococcus pneumoniae* v urinu in 3.612 neposrednih dokazovanj nukleinske kisline koronavirusa SARS CoV2 (še enkrat toliko v laboratoriju UKCL). Z omenjenimi preiskavami so bili izvedeni tudi antibiogrami, , po potrebi MIK. Navedene so le najpogostejše preiskave, vse pa zahtevajo pravočasen odvzem in pravilno hranjenje in transport kužnin, kar je velika delovna obremenitev za negovalno osebje in seveda podaljšuje obravnavo pri nas.

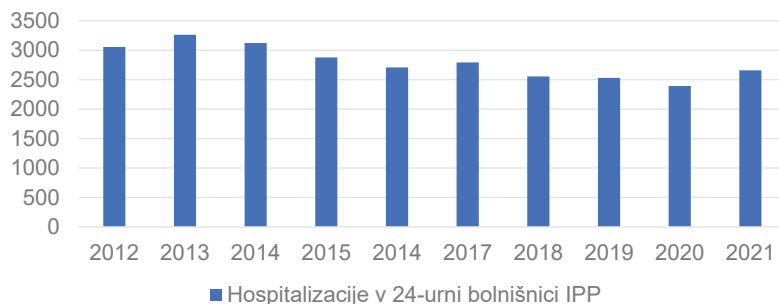


Slika 4. Prikazano je hitro naraščanje stroškov v EUR za mikrobiološke preiskave (IMI), kar posredno prikazuje naraščanje delovnih obremenitev IPP v zvezi z bolniki z infekti. Niso upoštevani stroški za dokazovanje SARS CoV2 v laboratoriju Pediatrične klinike.

Problem bolnikov z multirezistentnimi bakterijami

IPP je močno obremenjen z obravnavo bolnikov koloniziranih z multirezistentnimi bakterijami. Zaradi tega težavo natančno spremljamo. Problem je v odtoku teh bolnikov, saj se vsi oddelki in bolnišnice izogibajo sprejemu takih bolnikov. V lanskem letu smo jih obravnavali 191 (v 40% MRSA). Povprečen čas obravnave koloniziranih bolnikov na IPP je bil 2,1 dan. Kar 138 (72%) teh bolnikov smo zdravili v 24-urni bolnišnici (38 bolnikov 5 dni ali več). Povprečna ležalna doba teh je bila 3,1 dan. Zaradi tega se je možnost namestitve hudo bolnih v 24-urno bolnišnico IPP dodatno zmanjšala (slika 5), kar je velik problem, saj se je število monitoriziranih postelj na IK skrčilo.

Število hospitalizacij v 24-urni bolnišnici IPP



Slika 5. Število hospitaliziranih bolnikov v 24-urni bolnišnici IPP po letih je v upadu. V lanskem letu je bilo 38% teh bolnikov odpuščenih domov.

Breme odločitve o zdravljenju ob koncu življenja

V UKC Ljubljana smo oktobra 2016 oblikovali dokument Mnenje konzilija o nadaljevanju zdravljenja in paliativni oskrbi ob koncu življenja. Dosegljiv je v Enotnem dokumentacijskem sistemu UKCL in se smiselno spreminja. Vprašanje o smiselnosti in škodljivosti nadaljnjih korakov zdravljenja ob poslabšanju bolnikovega stanja je v skupini starih polimorbidnih bolnikov vsakodnevno prisotno in predstavlja vse večje breme (slika 6). Ob bolniku je potrebno sestaviti konzilij 3 specialistov (včasih takoj ob prihodu). V konzilij skušamo smiselno vključiti specialista ustreznega področja (specialist intenzivne medicine, kardiolog, hematolog, gastroenterolog...). Običajno se najbolj izkušeni član konzilija pogovori s sorodniki, najprej po telefonu, na to pa, če je le mogoče, v živo. Ocenjujemo, da smo v letu 2020 za to pomembno dejavnost porabili 763 ur (31,8 dni). Menim, da je potrebno v dokument dodati preprosto oceno krhkosti bolnika, potrebna bodo redna izobraževanja na tem področju za vse, ki delamo v urgenci (5).



Slika 6. Število opravljenih konzilijev o nadaljevanju zdravljenja in paliativni oskrbi ob koncu življenja (MKZKŽ) na IPP UKCL v zadnjih 6 letih.

ZAKLJUČKI

Število pregledanih bolnikov na IPP postopoma narašča, dodatno nihanje dotoka bolnikov je povzročila epidemija COVID-19. Dve tretjini bolnikov spada v kategorijo starostnikov. Obravnava starejših bolnikov v okviru urgentnega oddelka je daljša, zahteva več zdravstvenih ukrepov in nege, več je »povratnikov«, bolnikov, ki se v krajšem obdobju ponovno vračajo v obravnavo, kar še povečuje obremenitve zdravstvenega sistema. Vsi poznamo pogosto uporabljano opozorilo, da »otroci niso majhni odrasli«. Tudi posebne lastnosti starejših bolnikov zahtevajo od zdravnika drugačen pristop. Dva pomembna principa, ki jih uporabljamo pri pediatrični populaciji sta pomembna tudi na tem področju medicine: stari bolniki so bolj ranljivi in simptomi pri njih manj izraziti in specifični. Pri mlajšem bolniku je teža osnovne bolezni glavni kazalnik prognoze. Pri starostniku pa ta povezava ni tako jasna.

Vsem, ki delamo v nagnetenem in hrupnem okolju urgentnega oddelka, je jasno, da to okolje ni primerno za starostnike in zdi se, da bi morali biti prostori, oprema,

število osebja in obravnava prilagojena tej skupini. Izjemno so povečane obremenitve negovalnega osebja (3, 6, 8). Prav zaradi tega spoznanja so že leta 2013 American college of emergency physicians, The American geriatrics society, Emergency nurses association in Society for academic emergency medicine pripravile prve smernice za obravnavo starostnika v okviru urgentnih oddelkov (ang. The geriatric emergency department guidelines), ki priporočajo tako število osebja, načrtovanje prostorov, opreme in dajejo usmeritve za posebnosti pristopa k tej ogroženi skupini bolnikov. Povezavo na celotne smernice (42 strani) najdete v uvodniku pripravljalne skupine (12). Predvidena obnovljena izdaja smernic do sedaj še ni bila pripravljena.

Zahvala. Za dodaten trud pri zbiranju podatkov o slikovni diagnostiki se zahvaljujem administrativni sodelavki ge. Aleksandri Petrič, za potrpežljivost z avtorjem, zbiranje in obdelavo podatkov o mikrobioloških preiskavah in hospitalizacijah pa tajnici IPP, ge. Nadiji Amarin Juteršek.

LITERATURA

1. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Zdravstveni statistični letopis 2020. Dosegljivo 10.05.2022 na URL: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2020>
2. Dufour I, Chouinard MD, Dubuc N, Beaudin J, Lafontaine S, Hudon C. Factors associated with frequent use of emergency-department services in a geriatric population: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2019; 19: 185–94.
3. Erazo AM. The elderly in the emergency department. In: D'Onofrio G, Sancarolo D, Greco A, eds. *Gerontology*. London: IntechOpen; 2018. p. 85–99. Dosegljivo 10. 05. 2022 na URL: <https://www.intechopen.com/chapters/60164>
4. Možina H, Brvar M. Strokovno poročilo Internistične prve pomoči. Letna poročila UKC Ljubljana za leta 2016 - 2020. Dosegljiva 10. 05. 2022 na URL: https://www.kclj.si/index.php?dir=/strokovna_javnost/poslovanje_ukcl
5. Možina H. Breme odločitev o zdravljenju ob koncu življenja na Internistični prvi pomoči. In: Fras Z, ur. *Zbornik prispevkov*: 25. Sodobna interna medicina; 2021 Jun 16; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Interna klinika; 2021. p. 110–3.
6. McCabe JJ, Kennelly SP. Acute care of older patients in the emergency department: strategies to improve patient outcomes. *Open Access Emerg Med* 2015; 7: 45–54.
7. Lessard S. Elderly face longer bed wait times in hospitals. *CanMedAJ* 2008; 178: 18-9.
8. Paling S, Lambert J, Clouting J, González-Esquerré J, Auterson T. Waiting times in emergency departments: exploring the factors associated with longer patient waits for emergency care in England using routinely collected daily data. *Emerg Med J* 2020; 37:781–6.
9. Emergency department average waiting times. Dosegljivo 10. 06. 2022 na URL: <https://www.nidirect.gov.uk/articles/emergency-department-average-waiting-times>
10. O'Brien A. Hospital waiting times for elderly halve during pandemic. Dosegljivo 10. 06. 2022 na URL: <https://www.thetimes.co.uk/article/hospital-waiting-times-for-elderly-halve-during-pandemic-nfd2q22bk>
11. Thomas T, Yoshikawa, Bernardo J. Reyes, Ouslander JG. Sepsis in Older Adults in Long-Term Care Facilities. *Challenges in Diagnosis and Management*. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67: 2234 - 39.
12. Carpenter CR, Bromley M, Caterino JM, Chun A, Gerson LW, Greenspan J, et all. Optimal older adult emergency care: introducing multidisciplinary geriatric emergency department guidelines from the American college of emergency physicians, American geriatrics society, Emergency nurses association, and Society for academic emergency medicine. *JAGS* 2014; 62: 1360–3.

SPLOŠNA NUJNA MEDICINSKA POMOČ LJUBLJANA – DEL URGENTNEGA CENTRA LJUBLJANA

Mateja Škufca Sterle

Splošna nujna medicinska pomoč Ljubljana, Zdravstveni dom Ljubljana

IZVLEČEK

Splošna nujna medicinska pomoč je enota Zdravstvenega doma Ljubljana, ki je že od samega začetka leta 1978 locirana v prostorih urgence Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Poleg dela v ambulantni ekipe nujne medicinske pomoči izvajajo tudi nujne intervencije na terenu in neodložljive hišne obiske. Prednosti te lokacije so za tiste bolnike, ki potrebujejo nujno medicinsko pomoč, nedvomne. Hkrati pa umeščenost Splošne nujne medicinske pomoči v prostore UKC Ljubljana povzroča tudi težave in nas sploh v trenutnih težavah v primarnem zdravstvu in pomanjkanju družinskih zdravnikov postavlja pred nove izzive.

Ključne besede: splošna nujna medicinska pomoč, urgentni center

SNMP NEKOČ

Splošna nujna medicinska pomoč (SNMP) je nastala po zaslugi prim. Cirila Armeni, ki se je leta 1977 zaposlil v ZD Ljubljana (1). S skupino somišljenikov je pripravil dokument »Osnutek organizacije in vsebine NMP osnovnega zdravstva odrasle populacije in njeno vključitev v celotni kompleks urgentne medicine mesta«. Program je predvidel ukinitve nočne, nedeljske in praznične dežurne službe v vseh enotah ZDL in umestitev SNMP v prostore urgence Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC Ljubljana). In tako je bila leta 1978 ustanovljena enota SNMP. Hkrati je v tistem času prišlo do odločitve, da ZD Ljubljana v svoji sestavi ne bo imel reševalne postaje, temveč so zaposleni sodelovali z reševalci Reševalne postaje Ljubljana, ki je del UKC Ljubljana. Sprva so se v delo na SNMP vključevali izključno zdravniki iz enot ZD Ljubljana, postopno pa so se oblikovale stalne ekipe, ki so delale na SNMP in opravljale hišne obiske, zdravniki iz enot ZD Ljubljana pa so se še naprej vključevali v dežurno službo.

Leta 1988 je prof. Kambič v Zborniku XXIV. podiplomskega tečaja iz kirurgije predstavil rezultate ankete, ki je bila opravljena med zdravniki travmatoloških oddelkov iz vse Slovenije, in je pokazala, da je oskrba hudo poškodovanih na terenu slaba. To in podobne izkušnje v tujini so pripeljale do pobude sodelovanja zdravnika pri oskrbi ogroženih bolnikov na terenu, kar se je realiziralo leta 1992 (1).

Analize so v obdobju 1993-1997 pokazale, da se je preživetje hudo poškodovanih v prometnih nesrečah povečalo (1). So pa izkušnje tudi pokazale, da prisotnost zdravnika samo po sebi ne pomeni povečanega preživetja bolnikov, v kolikor zdravnik ne upošteva osnovnih principov oskrbe poškodovancev na terenu (nepotrebno podaljševanje časa do prihoda v bolnišnico pri poškodovancih s hudimi notranjimi

krvavitvami, ki jih na terenu ne moremo kontrolirati). Zato smo leta 2009 iz tujine k nam prenesli standardiziran in sistematičen pristop k poškodovancu (International Trauma Life Support), ki je prilagojen našemu okolju.

V zadnjih letih se je prehospitalna nujna medicinska pomoč (NMP) bliskovito razvijala, številni posegi in postopki so se iz bolnišnice prenesli na teren (endotrahealna intubacija, relaksanti, številna druga nova zdravila). Na določenih področjih smo orali ledino v našem prostoru (RSI na terenu, uvedba protokola za inducirano ohlajanje bolnikov po uspešni reanimaciji zaradi primarnega srčnega zastoja, izvedena prva amputacija spodnje okončine v ne-vojnih razmerah leta 2004...). Leta 2008 je bila v Sloveniji vpeljana specializacija iz urgentne medicine, ki je nivo znanja urgentnih zdravnikov dvignila in hkrati povečala zanimanje za urgentno medicino.

Leta 2015 je Ministrstvo za zdravje (MZ) objavilo nov pravilnik (2) in metodologijo dela (3) v novoustanovljenih urgentnih centrih v Sloveniji, ki je predvidelo tudi prenos dejavnosti SNMP v UKC Ljubljana. S strani zdravstvene politike še vedno visi v zraku odločitve in realizacija morebitnega prenosa, saj kljub podpisu namere prenosa med ZDL in MZ leta 2016 še vedno ni pravne osnove za prenos, niti jasne politične odločitve, ali bo do prenosa sploh prišlo.

V zadnjih letih je bilo potrebno zaradi vedno večjih obremenitev in sočasnega dela na več deloviščih hkrati delo na SNMP reorganizirati (uvedba srečevalnega sistema NMP po vzoru razvitih evropskih sistemov NMP, vključitev v dispečersko službo zdravstva, ločitev delovišč, digitalizacija procesov...).

SNMP DANES

SNMP je danes pomembna učna baza za študente Medicinske fakultete v Ljubljani in zdravstvenih fakultet, za zdravnike sekundarije, specializante urgentne in družinske medicine ter medicinske sestre. Naše osnovno poslanstvo zajema:

1. Izvajanje nujnih intervencije na terenu.

Zdravnik sodeluje pri vseh intervencijah na terenu, kjer je njegova prisotnost potrebna (hude poškodbe, srčni zastoji....) (sliki 1 in 2). Intervencije se izvajajo z reanimobilom. Število nujnih intervencij se je zaradi reorganizacije dela v zadnjih treh letih nekoliko znižalo (uvedba srečevalnega sistema NMP), v letu 2021 je bilo opravljenih 2046 nujnih intervencij (tabela 1)(4). Največ intervencij je zaradi različnih bolezni, letno opravimo 150-200 kardiopulmonalnih reanimacij. Povprečen dostopni čas je 12 minut (NMP Ljubljana pokriva MOL in vse primestne občine, zagotavlja pa tudi pomoč okolnim NMP), povprečen čas trajanja intervencije pa 48 minut.

2. Izvajanje neodložljivih hišnih obiskov.

Neodložljive hišne obiske izvaja zdravnik skupaj z medicinsko sestro z namenskim vozilom (vozilo urgentnega zdravnika -VUZ) (slika 3). Obisk zdravnika na bolnikovem domu je indiciran pri oskrbi paliativnih bolnikov, pri starostnikih in nepokretnih bolnikih, za izvajanje posegov, ko obravnava v urgentni ambulanti ni indicirana (menjav katetrov, NGS). Med epidemijo covid-19 smo skušali čim več starejših

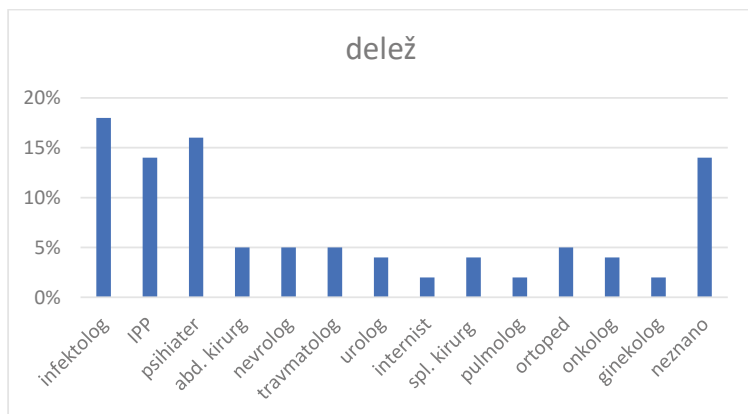
bolnikov obravnavati na domu in tako zmanjšati število bolnikov na urgenci in s tem možnost prenosa okužbe. Približno 10% bolnikov je s hišnega obiska bilo napotenih na sekundarno raven (največ na IPP, k infektologu in psihiatru) (podatek za obdobje januar-marec 2022) (graf 1).



Sliki 1 in 2. Nujni intervenciji ekipe NMP Ljubljana.



Slika 3. Vozilo urgentnega zdravnika (VUZ).



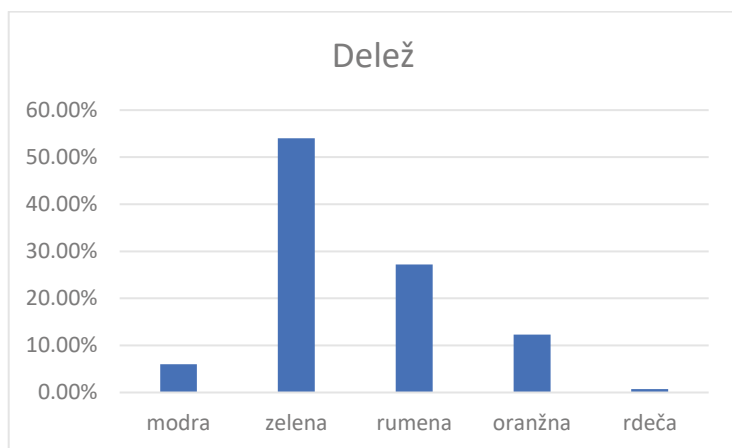
Graf 1. Nujne napotitve bolnikov k specialistu iz hišnih obiskov.

3. Ambulantno delo.

V ambulantni obravnavamo vse bolnike, ki pridejo na urgenco brez napotnice izbranega ali drugega zdravnika (izjema so bolniki s poškodbami, ki niso starejše od 24 ur). V letu 2021 smo pregledali rekordnih 48.621 bolnikov (v času dežurne službe 61,4%, ob delovnihkih podnevi pa 38,6%). Število bolnikov je sicer v zadnjih 10 letih stalno nekoliko naraščalo. Izjema je bilo le leto 2020, ko je bilo zaradi covida število obravnav manjše. V zadnjem letu pa beležimo izrazit skok. Razlog je verjetno večplasten, od težav v primarnem zdravstvu in pomanjkanju družinskih zdravnikov do iskanja bližnjic do specialistov ali lažjega iskanja zdravstvene pomoči, iskanja drugega mnenja in izsiljevanje storitev, ki jim po njihovem mnenju ali glede na podatke iz spleta pripada.

Značilnosti ambulantnih obravnav (obdobje januar-marec 2022):

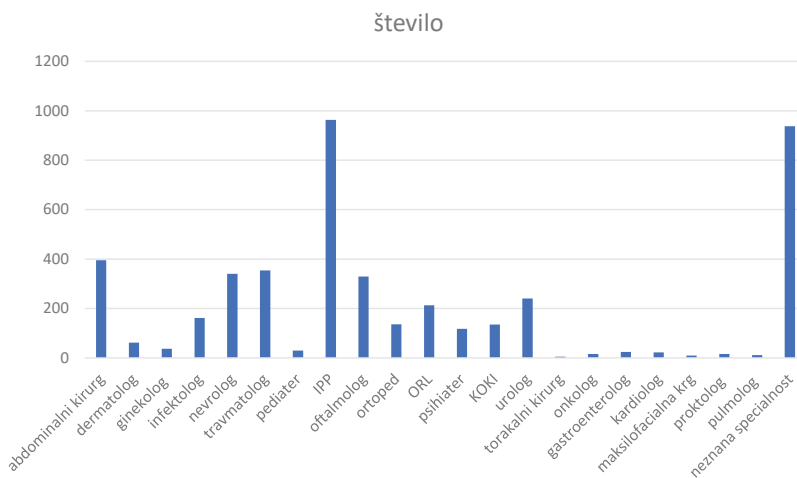
- 13.192 ambulantnih obravnav, moški in ženske enako zastopani
- Triažne kategorije so prikazane na grafu 2. V e-triaži niso zabeleženi vsi bolniki, ker je bil del bolnikov pripeljan direktno v ambulantno mimo triaže (covid, ogroženi bolniki, ki so jih najavili reševalci) in zato niso vključeni v analizo.



Graf 2. Triažne kategorije bolnikov, obravnavanih v ambulantni SNMP (del najbolj nujnih bolnikov manjka, ker pridejo z reševalci v ambulantno mimo triaže).

- Povprečen čas od vpisa do zaključka obravnave je 121 minut.
- 4.739 (35.6%) bolnikov je bilo napotenih k specialistu z njuno napotnico (največ na IPP (963 bolnikov), sledijo nevrologija, travmatologija in abdominalna kirurgija, redkeje infektolog, ORL, psihiater in urolog) (graf 3).
 - o Na IPP so napoteni internistični bolniki (akutna poslabšanja), ki predvidoma potrebujejo hospitalizacijo
 - o Na IPP so napoteni infektološki bolniki zaradi nesprejemanja infektoloških bolnikov na Infekcijski kliniki (med epidemijo vsi ne-covidni bolniki)
 - o Preko IPP potekajo dogovorjeni sprejemi na različne oddelke (hemato,

- gastroenterologija...)
- o Na IPP so napoteni tudi bolniki, ko napotni zdravnik ne ve, kaj bi (napotitve »za vsak slučaj«)
 - o Več napotnic za enega bolnika!
- Na SNMP je bilo v omenjenem obdobju kar 29% bolnikov od drugod (imajo bivališče drugje) in 2% tujcev (dnevne migracije, študenti, begunci, azilanti, turisti, iskanje bližnjic in »boljših« urgenc).



Graf 3. Nujne napotitve bolnikov iz ambulante SNMP k specialistom.

Tabela 1. Statistični podatki SNMP (povzeto iz letnih poročil 2010-2021)(4).

Leto	ambulantna obravnava	neodložljivi hišni obiski	nujne intervencije na terenu	SKUPAJ
2010	35.167	1.967	3.093	40227
2011	35.451	1.967	2.623	40041
2012	35.636	2.220	2.623	40479
2013	36.198	2.700	2.915	41813
2014	34.979	2.527	3.178	40684
2015	37.173	3.755	2.904	43832
2016	39.608	4.485	2.764	46857
2017	40.126	5.575	2.685	48386
2018	42.639	3.953	2.346	48938
2019	43.370	3.762	1.757	48889
2020	37.898	2.065	1.769	41732
2021	48.621	3.077	2.046	53744

IZZIVI IN TEŽAVE

- Umestitev dežurne službe izven urgentnega centra v neposredno bližino
- Naraščajoče obremenitve v ambulantni
 - o Težave na primarnem nivoju
 - o Odsotnost turistične ambulante v Ljubljani
- Podvajanje storitev in dvojno (trojno) čakanje v vrstah za pregled
 - o Dogovorjene klinične poti
 - o Optimizacija procesov (direktne napotitve (torakalna kirurgija...), pomoč specialistov drugih strok, konziliarni pregledi)
- Ambulanta SNMP ni financirana, izjema je zgolj enota za hitre preglede. Enota za bolezni je del UKC (po Splošnem dogovoru je to IPP skupaj z nevrološko in infektološko urgentno ambulanto).
 - o Finančna izguba ZDL
- Obvladovanje varnostnih tveganj
 - o Ambulanta: prosto dostopna vsakomur kadarkoli, nadzora nad vstopajočimi ni (razen med epidemijo)
 - o Zagotavljanje varnosti na terenu (prometne nesreče (slika 4 in 5), agresivni bolniki – psihiatrični bolniki, odvisniki od prepovedanih substanc, nepredvidljive situacije)



Sliki 4 in 5. Prometna nesreča reševalnega motorja in VUŽa.

ZAKLJUČEK

SNMP je že od ustanovitve dalje del urgence UKC Ljubljana. Poleg nujnih intervencij na terenu in neodložljivih hišnih obiskov v ambulantni obravnava vse bolnike, ki pridejo na urgenco brez napotnice in nimajo sveže poškodbe. Umeščenost v UKC omogoča hitro in učinkovito NMP pri tistih bolnikih, ki so življenjsko ogroženi. V zadnjih letih se naglo večja število bolnikov, ki preko urgentnih ambulant poskušajo priti do najrazličnejših storitev (vzrok so dolge čakalne dobe, pomanjkanje družinskih zdravnikov, lagodnost bolnikov, samodijagnoze s pomočjo interneta in posledično različne zahteve bolnikov). V prihodnjih letih nas poleg učinkovitejšega sodelovanja med enotami, optimizacije procesov na urgenci in zagotovitve ustreznih finančnih virov čaka še precej izzivov, predvsem kako obvladovati vsako leto večje pritiske na urgenco in zagotoviti varnost vseh deležnikov.

LITERATURA

1. Aplenc P. 30 letnica delovanja SNMP – rast in razvoj službe. In: Vajd R, Rajapakse R. Strokovni simpozij ob 30 letnici delovanja Splošne nujne medicinske pomoči v Ljubljani. Splošna nujna medicinska pomoč, ZD Ljubljana; 2008. p. 7-9.
2. Pravilnik o službi nujne medicinske pomoči (Uradni list RS, št. 81/15 in 93/15-popr.). Dosegljivo 10.6.2022 na URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11992>.
3. Ministrstvo za zdravje (2015a). Enotna metodologija organizacije urgentnih centrov v Republiki Sloveniji (delovno gradivo). Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2015.
4. Letna poročila Zdravstvenega doma Ljubljana.

URGENTNI KIRURŠKI BLOK V ŠTEVILKAH

Uroš Tominc

Urgentni kirurški blok, Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Urgentni kirurški blok (UKB) je dej Centralnega urgentnega bloka UKC Ljubljana. Na leto v UKB pomoč poišče cca. 75 tisoč poškodovancev in bolnikov z akutnim kirurškim obolenjem. Dobrih 12% teh bolnikov potrebuje nadaljnjo bolnišnično obravnavo. Povprečen čas obravnave v UKB znaša manj kot 4 ure, kar v razvitem svetu velja za zlati standard obravnave v urgentnih centrih. Po prenovi UKB bo obravnavala v sodobnih prostorih še kvalitetnejša, a to bo možno le ob ustrezni kadrovski politiki.

Ključne besede: urgentna kirurška obolenja, epidemija in kirurška urgenca, trajanje urgentne obravnave.

Urgentni kirurški blok (UKB) je del Centralnega urgentnega bloka (CUB) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki je pričel delovati leta 1976. Centralni urgentni blok združuje tri samostojne organizacijske enote: Splošna nujna medicinska pomoč (SNMP), ki je enota Zdravstvenega doma Ljubljana, Internistična prva pomoč (IPP), ki je enota Interne klinike UKCL in Urgentni kirurški blok, ki je enota Kirurške klinike. UKB je samostojna enota Kirurške klinike od leta 1999, pred tem pa je bila del KO za travmatologijo. V UKB izvajamo urgentno specialistično ambulantno dejavnost in predstavljamo pomemben del bolnišnične nujne medicinske pomoči. Vsako leto v UKB pomoč poišče približno 75.000 poškodovancev in bolnikov z akutnim kirurškim obolenjem. Gre za eno največjih kirurških urgenc v evropskem prostoru. V letu 2019 smo kot zadnja enota urgentnega bloka UKC Ljubljana pričeli s prenovo prostorov, ki smo jo zaradi kompleksnosti in potrebi po sočasnem delovanju UKB razdelili v tri faze. Prva faza prenove je bila zaključena marca 2020. Predvidoma bomo s prenovo nadaljevali jeseni 2022 in jo povsem zaključili do konca leta 2023. V UKB bomo tako pridobili preko 3000 m² novih sodobno opremljenih prostorov za nadaljevanje kvalitetne in strokovne oskrbe naših poškodovancev in bolnikov.

Tabela 1. Profil zaposlenih v UKB ob zaključku 2021.

zdravnik specialist	0,5
zdravniki specializanti urg. medicine	9
zdravniki sekundariji/obvezni del sekundariata	24
diplomirane medicinske sestre	50,5
srednje medicinske sestre	31
bolničarke	7
zdravstvena administracija	35,5
SKUPAJ	157,5

Ob koncu leta 2021 je bilo v UKB zaposlenih 157 oseb (tabela 1). Redno zaposleni (diplomirane medicinske sestre, zdravstveni tehniki, zdravstvene administratorke in bolničarke) so razporejeni v 12-urno izmensko delo. Delo v UKB opravljajo še zdravniki specialisti in specializanti različnih kirurških strok v različnih oblikah dela (redno delo, nadurno delo, neprekinjeno zdravstveno varstvo). V UKB so zaposleni tudi zdravniki sekundariji (obvezni del sekundariata), ki v času sekundariata krožijo po različnih urgentnih enotah UKCL.

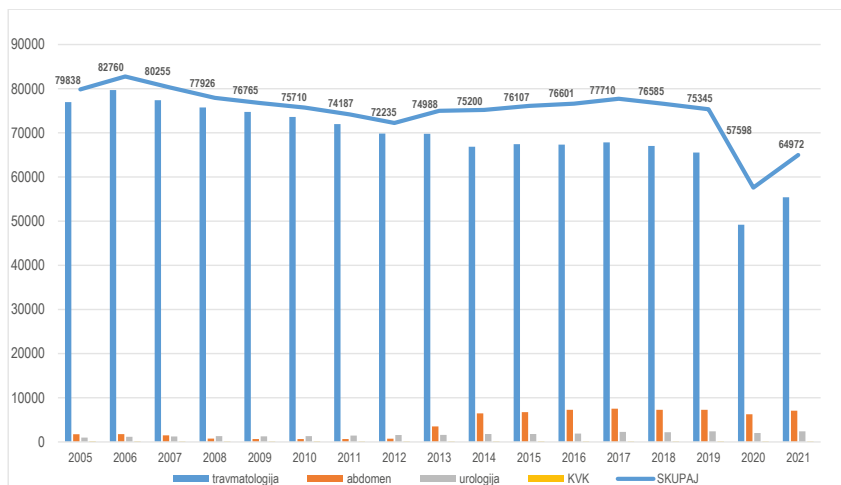
Po zaključeni prvi (od treh) fazi prenove UKB bolnike in poškodovance trenutno obravnavamo tako v prenovljenih prostorih kot v starih (neustreznih) prostorih. Oskrba bolnikov in poškodovancev poteka v:

- dveh triažnih ambulantah, kjer paciente ustrezno triažo po Manchesterskem triažnem sistemu in opravimo administrativni vpis,
- v štirih ambulantah za lažje poškodovance,
- v večjem »trauma bay-u« za oskrbo težjih poškodovancev, kjer lahko naekrat obravnavamo in nadzorujemo do 14 poškodovancev,
- v štirih ambulantah za obravnavo akutnih abdominalnih, uroloških in kardiovaskularnih bolnikov,
- dveh prostorih za manjše aseptične operativne posege.

Pri oskrbi poškodovancev in bolnikov redno in tesno sodelujemo z ostalimi službami znotraj Centralnega urgentnega bloka in izven njega. Delovanje UKB tako ne bi bilo možno brez ustrezne diagnostične podpore, ki jo zagotavlja Klinični inštitut za radiologijo (KIR) tako v prostorih CUB (RTG slikanje, ultrazvočne preiskave) kot v prostorih KIR. Neposredno je naše delo odvisno od Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok. Oddelek za urgentno anesteziološko dejavnost predstavlja glavni pogon oskrbe življenjsko ogroženih poškodovancev in kirurških bolnikov, obenem pa zagotavljajo anesteziološko podporo za vse ostale naše poškodovance in bolnike.

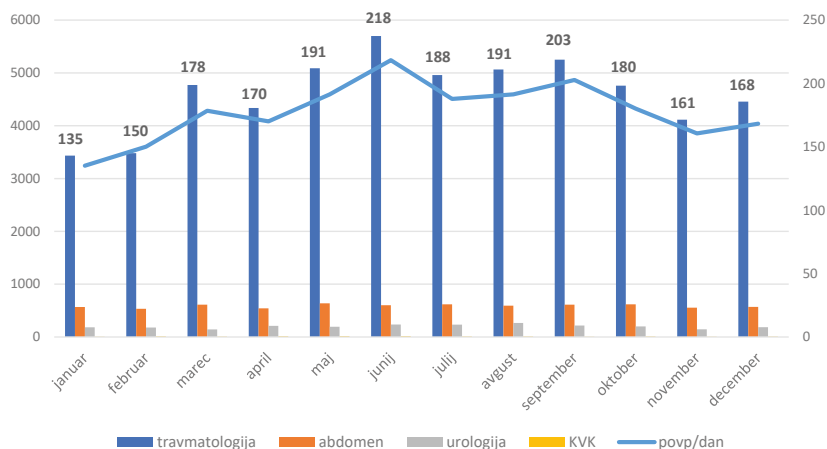
Naše delo je tudi neposredno povezano z ortopedskimi tehnologiji, ki imajo svoje prostore v UKB ter z ostalimi podpornimi službami (Operacijskim blokom, Urgentnim laboratorijem, Službo za premstvo bolnikov, ...).

V UKB letno obravnavamo cca. 75000 poškodovancev in bolnikov (Slika 1). Poškodovanci, ki so utrpeli poškodbo znotraj 24-ih ur lahko obiščejo UKB brez predhodnega obiska svojega zdravnika in napotnice izbranega osebnega zdravnika. V UKB pogosto sprejemamo tudi poškodovance premeščene iz drugih bolnišnic, saj ti poškodovanci potrebujejo ustrezno oskrbo terciarnega centra. Bolniki z akutnim kirurškim obolenjem pa so v UKB napoteni (iz Službe nujne medicinske pomoči, Internistične prve pomoči, od osebnih oz. družinskih zdravnikov, iz drugih zdravstvenih ustanov – predvsem regijskih bolnišnic).



Slika 1. število obravnavanih bolnikov v UKB od leta 2005 do leta 2021.

Pri številu poškodovancev opazamo določeno sezonsko razporeditev preko leta, saj je število višje v pomladnih in poletnih mesecih, število ostalih akutnih kirurških bolnikov pa je približno konstatno preko celotnega leta (slika 2).



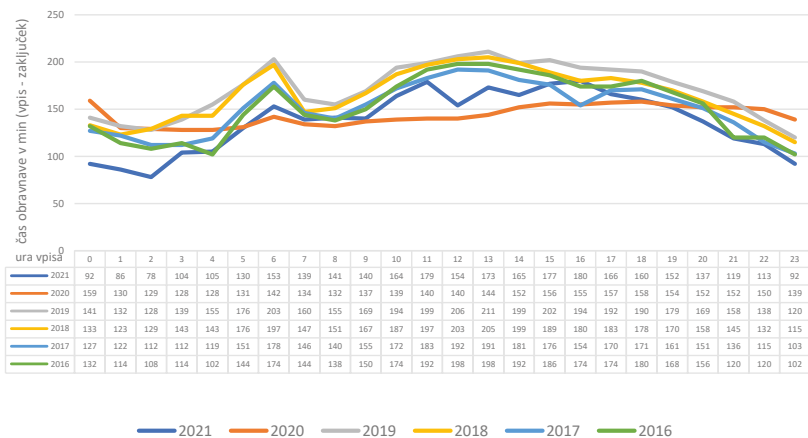
Slika 2. Skupno št. obravnav v ambulantah UKB in dnevno povprečje po mesecih v letu 2021.

Večina poškodovancev in bolnikov obišče UKB v času med 10. uro dopoldan in 21. uro zvečer. Zaradi časa obravnave pa UKB zapustijo v večini do 2h zjutraj (slika 3). Celokupno število in odstotek vseh bolnikov in poškodovancev po Manchesterski triažni lestvici v letu 2021 je bil sledeč:

takojšnji	322	0,50%
zelo nujni	1359	2,09%
nujni	20410	31,41%
standardni	41091	63,23%
nenujni	1014	1,56%
brez triažne oznake	535	0,82%
ostali - konziliarni pregledi	255	0,39%

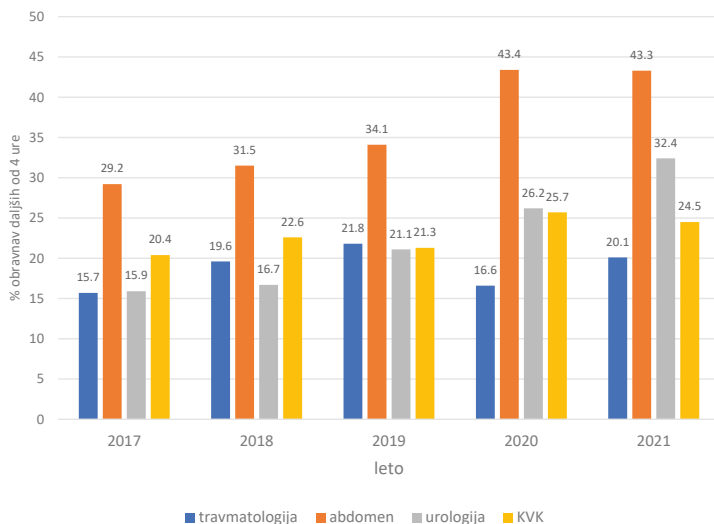
Zaradi epidemije Covid-19 smo, predvsem v letu 2020, opazili upad celokupnega števila pregledanih poškodovancev in bolnikov. Glavnina razlike v primerjavi s predhodnimi leti je v zeleni triažni kategoriji in kategoriji brez triaže – teh bolnikov je bilo leta 2020 25 % manj kot leto poprej. Leta 2021 pa je bilo v zeleni triažni kategoriji le še 16 % manj v primerjavi z letom 2019. V ostalih triažnih kategorijah bistvenega odstopanja v primerjavi s preteklimi leti nismo ugotavljali.

Povprečen čas obravnave bolnika v UKB (od vpisa do zaključka obravnave) je v zadnjih 5 letih med 2 in 3 urami (slika 3). V letu 2021 je ta čas znašal 137 minut. Najkrajši čas obravnave je bil pri bolnikih in poškodovancih vpisanih med 23. uro ter 4. uro zjutraj (100 minut), najdaljši pa med 10. uro in 19. uro (166 min).



Slika 3. Povprečno trajanje obravnave vseh triažnih kategorij v minutah glede na uro vpisa.

Z optimizacijo določenih delovnih procesov smo čas obravnave v UKB uspeli malenkost skrajšati. Trenutni povprečni čas obravnave poškodovancev je precej pod 4 urami, ostaja pa relativno visok delež bolnikov z akutnim abdominalnim ali urološkim obolenjem, katerih obravnava traja več kot 4 ure. Delež bolnikov, pri katerih je čas obravnave daljši od 4 ur je prikazan na sliki 4.



Slika 4. Odstotek poškodovancev in bolnikov, katerih obravnava je trajala več kot 4 ure.

Leta 2021 je bilo od vseh pregledanih bolnikov na nadaljnjo obravnavo v bolnišnico sprejetih 7985 bolnikov in poškodovancev, kar predstavlja dobrih 12 % vseh obravnavanih pacientov. Takšen delež sprejetih pacientov smo opazili tudi v preteklih letih. Med samo obravnavo v UKB je v letu 2021 življenje izgubilo 7 ljudi.

Po zaključeni prenovi preostalega dela UKB bomo delovni proces ponovno preučili in prilagodili. Prenovljeni prostori bodo omogočili obravnavo več bolnikov hkrati, zato bomo potrebovali tudi več usposobljenih kadrov. Ključni cilj našega oddelka je, da so obravnave opravljene kakovostno in strokovno, za realizacijo le tega pa je potreben motiviran kader, ustrezna delovna sredstva, ustrezni delovni pogoji in ustrezna dostopnost. Urgentni oddelki so večinoma odraz stanja zdravstvenega sistema.

