

Strokovno srečanje

30. SODOBNA INTERNA MEDICINA

ZBORNIK PREDAVANJ

Strokovno srečanje

30. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Ljubljana, 13. decembra 2023

ZBORNIK PREDAVANJ

30. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Zbornik predavanj

Urednik: **Zlatko Fras**

Izšlo ob strokovnem srečanju

30. Sodobna interna medicina, Ljubljana, 13. decembra 2023

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: **Tiskarna Žnidarič, Kranj**

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.1/.4(082)

SODOBNA interna medicina (srečanje) (30 ; 2023 ; Ljubljana)

30. sodobna interna medicina : strokovno srečanje : zbornik predavanj : Ljubljana, 13. decembra 2023 / [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, 2023

ISBN 978-961-267-260-7
COBISS.SI-ID 176357635

STVARNO KAZALO

I. STROKOVNO ORGANIZACIJSKE TEME IN USPOSABLJANJE

Kurikulum specializacije iz interne medicine – osnutek predloga sprememb

Peter Radšel 12

Vloga in pomen geriatrične medicine ter pridobivanje kompetenc internistov s tega področja

Gregor Veninšek 18

II. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI - SPOROČILA USMERJENIH VSEM INTERNISTOM

Nova zdravila za akutno mieloično levkemijo namenjena zdravljenju starejših bolnikov, ki niso kandidati za agresivno zdravljenje s citostatiki in/ali presaditev krvotvornih matičnih celic

Matevž Škerget 26

Nove perspektive zdravljenja s testosteronom pri moških bolnikih s sladkorno bolezniyu tipa 2

Kristina Groti Antonić 31

Zdravljenje pljučne embolije izven bolnišnice

Gregor Tratar 35

Obrajava bolnika z naključno ugotovljenimi lezijami v jetrih, žolčevodu in trebušni slinavki

Jan Drnovšek 40

Poudarki iz novih slovenskih smernic za obrajanavo arterijske hipertenzije

Jana Brguljan Hitij, Amela Kabaklić, Petra Šinigoj 47

Vstavitev katetra za peritonealno dializo s strani nefrologa – naše prve izkušnje

Blaž Slonjšak, Bojan Knap, Jernej Pajek 55

III. KOLIKO, KAJ IN KJE PUBLICIRAMO ?

Zbirni pregled publicistične dejavnosti interne klinike univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2023 in pogled na vlogo in pomen znanstveno-raziskovalnih objav za razvoj stroke

Zlatko Fras 60

Zdravljenje s semaglutidom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov in debelostjo upočasni pozno fazo praznjenja želodca	68
Mojca Jensterle Sever, Andrej Janež	
Kirurški posegi pri bolnikih s hemofilijo A na emicizumabu – slovenska izkušnja	70
Saša Anžej Doma	
Kratkoročni izzidi zdravljenja pri bolnikih z IgA vaskulitisom	72
Alojzija Hočvar	
Povezanost izsledkov CT prsnega koša in biomarkerjev pri sarkoidozni	75
Zala Leštan Ramovš, Snežna Sodin-Šemrl, Katja Lakota, Saša Čučnik, Damjan Manevski, Rok Zbačnik, Mirjana Zupančič, Martin Verbič, Marjeta Terčelj	
Uporaba hemadsorpcijske kapsule CytoSorb pri zdravljenju kritično bolnih	78
Vanja Peršič, Alexander Jerman	
Učinek zdravljenja z alogenimi mezenhimskimi matičnimi celicami pri bolnikih s srčnim popuščanjem zaradi kronične ishemične dilatativne kardiomiopatije: raziskava SCIENCE	85
Sabina Frljak	
Obravnavna akutnega koronarnega sindroma med epidemijo Covid-19 v Sloveniji	88
Borut Jug	
IV. PUBLIKACIJE INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED MEDLINE - ZA LETO 2023	
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni	90
Klinični oddelek za gastroenterologijo	94
Klinični oddelek za hematologijo	96
Klinični oddelek za hipertenzijo	98
Klinični oddelek za intenzivno interno medicino	99
Klinični oddelek za kardiologijo	101
Klinični oddelek za nefrologijo	104
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo	106
Klinični oddelek za revmatologijo	107
Klinični oddelek za žilne bolezni	110
Center za klinično toksikologijo in farmakologijo	114
Internistična prva pomoč	115

SEZNAM AVTORJEV

- Asist. dr. Saša Anžej Doma, 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. Jana Brguljan Hitij, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Saša Čučnik, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Jan Drnovšek, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Sabina Frljak, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Damjan Grenc, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana

Doc. dr. Kristina Groti Antonić, Klinični oddelek za endokrinologijo,
dr.med., diabetes in bolezni presnove, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana;
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Alojzija Hočevar, dr.med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica
dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-
1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino,
Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000
Ljubljana

Prof. dr. Andrej Janež, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in bolezni presnove, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, Klinični oddelek za endokrinologijo,
dr. med., diabetes in bolezni presnove, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za
interno medicino, Medicinska fakulteta,
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Alexander Jerman, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna
klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Prof. dr. Borut Jug, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični
oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za
interno medicino, Medicinska fakulteta,
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Asist. dr. Amela Kabaklić, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr.
Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-
1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino,
Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000
Ljubljana

Prof.dr. Bojan Knap, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Doc. dr. Katja Lakota, mag.farm., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, SI-6000 Koper

Asist. dr. Damjan Manevski, mag. upor.stat., Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Zala Leštan Ramovš, dr.med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Prof. dr. Jernej Pajek, dr.med., Center za peritonealno dializo – Leoniče, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Vanja Peršič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 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; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Asist. Blaž Slonjšak, dr.med., Center za peritonealno dializo – Leoniče, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Prof.dr. Snežna Sodin-Šemrl, univ. Fakulteta za matematiko, naravoslovje in dipl. biol., informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, SI-6000 Koper

Dr. Petra Šinigoj, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Matevž Škerget dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Marjeta Terčelj, dr.med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo, 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

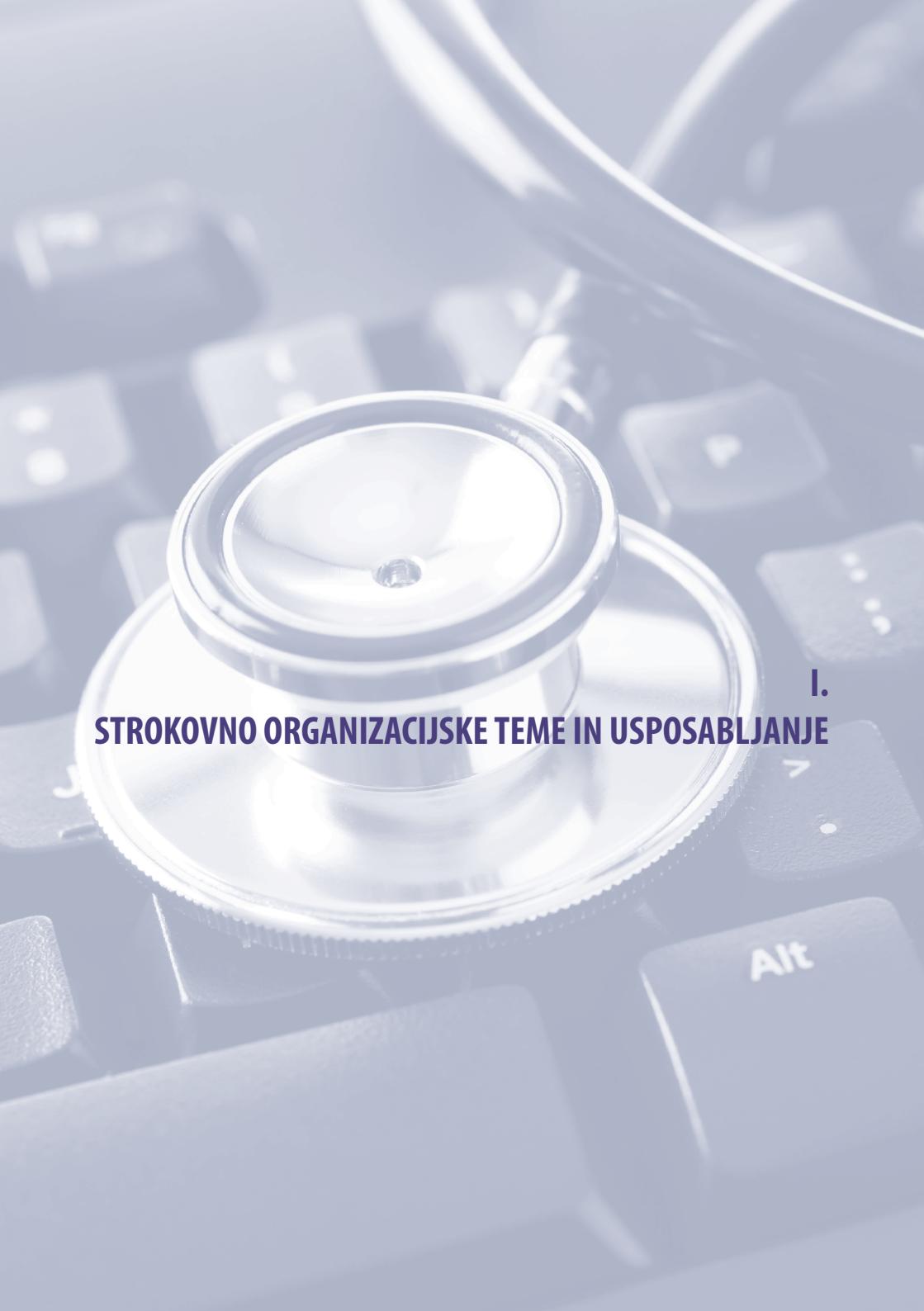
Doc. dr. Gregor Tratar, dr.med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univeritetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, SI-1000 Ljubljana

Martin Verbič, štud.med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Gregor Veninšek, dr.med., Center za geriatrično medicino, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana

Rok Zbačnik, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Asist. Mirjana Zupančič, univ.dipl.inž. Klinični inštitut za specialno laboratorijsko
med.biok., diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, SI-1525
Ljubljana

A black and white photograph showing a stethoscope lying across a dark computer keyboard. The keyboard keys are visible in the background, including the 'Alt' key in the bottom right corner. The lighting is dramatic, with strong highlights on the metallic parts of the stethoscope.

I.

STROKOVNO ORGANIZACIJSKE TEME IN USPOSABLJANJE

KURIKULUM SPECIALIZACIJE IZ INTERNE MEDICINE – OSNUTEK PREDLOGA SPREMEMB

Peter Radšel*

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

UVOD

Trenuten program specializacije iz interne medicine je bil sprejet leta 2000 in je bil razdeljen na tri dele:

- skupno deblo (v trajanju 2 let)
- nadaljevalni del (3 leta)
- izbirni del (1 leto)

V tem času je nastalo več programov usmerjenih internističnih specializacij, pomen specializacije iz interne medicine pa se je zmanjšal, na kar kaže tudi upad števila specialističnih izpitov iz interne medicine v Sloveniji (v zadnjih letih približno deset na leto).

Nov predlog kurikuluma sledi usmeritvam Evropske zveze zdravnikov specialistov (angl. UEMS). Izobraževanje ni podano le v času ampak so predlagane stopnje strokovnih in praktičnih kompetenc na posameznem področju. Dodatno so v kurikulumu opredeljena preverjanja znanja.

OPREDELITEV SPECIALIZACIJE

Interne medicina spada med osnovne medicinske discipline, je na bolnika osredotočena, temelji na z dokazi podprtji medicini in zajema poznavanje etičnih vrednot pri oskrbi bolnikov. Specializacija je učni in vzgojni proces, v katerem specializant pridobi kompetence, da je sposoben samostojno oskrbeti večino bolnikov z akutnimi in kroničnimi boleznimi notranjih organov. To je še posebej pomembno v luči staranje prebivalstva in posledično večanja števila bolnikov s kompleksnimi kroničnimi boleznimi. Specialist interne medicine je sposoben multidisciplinarno obravnave teh kompleksnih bolnikov, pogosto ima v tej obravnavi vodilno vlogo. Kompetence zajemajo diagnostiko, zdravljenje, rehabilitacijo in preprečevanje bolezni na področju interne medicine.

Specialisti interne medicine so zaradi širokega znanja in holističnega pristopa nosilci nekirurške dejavnosti v slovenskih bolnišnicah. Tako v bolnišnicah, kot tudi izven njih, so na sekundarnem, deloma pa tudi na terciarnem nivoju, nosilci zdravljenja tudi na usmerjenih vejah interne medicine (kardiologija, pneumologija, gastroenterologija, infekcijske bolezni, endokrinologija, hematologija, revmatologija, angiologija, geriatrija, onkologija, paliativna medicina). Specialisti interne medicine izvajajo zdravljenje pri hospitaliziranih bolnikih, izvajajo pa tudi ambulantno dejavnost, invazivne in neinvazivne diagnostične postopke za hospitalizirane in zunanje bolnike.

*nacionalni koordinator za specializacijo iz interne medicine

UČNI CILJI

V poteku specializacije se od specializanta pričakuje ustrezen napredovanje na naslednjih treh področjih:

- A. znanje;
- B. spretnosti;
- C. profesionalno vedenje.

A. Znanja.

Znanjem iz področja A se določi stopnja teoretične kompetence (TK), kjer se od kandidata pričakuje, da:

TK1. Pozna obravnavano področje na splošno.

TK2. Razume problematiko obravnavanega področja.

TK3. Smiselno uporablja znanje iz obravnavanega področja.

TK4. Pozna področje natančno in poglobljeno.

B. Spretnosti.

Spretnostim se določi stopnja praktične kompetence (PK), kjer se od kandidata pričakuje:

PK1. Vedeti (kandidat ima potrebno teoretično znanje o omenjeni spretnosti).

PK2. Videti (kandidat je poseg ali patologijo videl, razumel ter pri njenem zdravljenju sodeloval, npr. asistiral pri posegu).

PK3. Izvedba pod vodstvom mentorja (kandidat je sposoben izvesti poseg ali del posega pod vodstvom mentorja, npr. opravil del posega).

PK4. Samostojna izvedba ob prisotnosti ali dosegljivosti mentorja (kandidat je sposoben samostojno izvesti poseg in reševati glavne zaplete).

Nivo kompetenc znanja in spretnosti s posameznega področja je trenutno še v fazi usklajevanja.

C. Profesionalno vedenje.

Profesionalno vedenje kandidata se ocenjuje skozi celotno specializacijo. Vsako leto se izvede 360-stopinjsko ocenjevanje, ki je del letnega razgovora.

Določi se stopnja osebnostne kompetence (OK), kjer se od kandidata pričakuje OK za vsako izmed treh področij: komunikacija, timsko delo, profesionalizem. Glavni mentor ob vsakoletnem razgovoru s specializantom po posvetu z neposrednimi mentorji poda 360-stopinjsko evalvacijo kandidata, oceni kompetence mehkih veščin in predlaga morebitne izboljšave.

PROGRAM USPOSABLJANJA

Specializacija iz interne medicine traja 5 let, 3 leta t.i. skupnega debla za vse internistične stroke in 2 leti nadaljevalnega dela. Kandidat opravlja kroženje po v naprej določenem vrstnem redu:

Prvo leto: NUJNA STANJA V INTERNI MEDICINI

Urgentni center

Internistična enota intenzivne terapije

Delo z glavnim mentorjem

Tečaj dodatnih postopkov oživljanja

Tečaj uporabe ultrazvoka

Drugo leto: NAJPOGOSTEJŠA INTERNISTIČNA PATHOLOGIJA

Kardiologija

Pnevmostologija

Gastroenterologija

Geriatrija

Tečaj paliativne medicine

Tečaj toksikologije

Tretje leto: OSTALE INTERNISTIČNE VEDE

Nefrologija

Diabetes

Endokrinologija

Revmatologija

Hematologija

Angiologija

Dializa

Tečaj transfuziologije

Četrto in peto leto: NADALJEVALNI IN IZBIRNI DEL

Specializant izbere 8 od 12 modulov:

Kardiologija

Pnevmostologija

Gastroenterologija

Nefrologija

Endokrinologija/diabetologija

Revmatologija

Hematologija

Angiologija

Internistična EIT

Geriatrija

Toksikologija

Alergologija

Specializant izbere 2 od 3 modulov:

Nuklearna medicina / bolezni ščitnice

Infekcijske bolezni

Nevrologija

Obnovitveni ALS tečaj

Izbirni del traja 6 mesecev.

PREVERJANJE ZNANJA

Tekom specializacije mora kandidat pozitivno opraviti več kolokvijev, ki so pogoj za pristop k specialističnemu izpitu. Vsak kolokvij je potrebno opraviti najkasneje v dveh mesecih po zaključku kroženja posameznega sklopa usposabljanja.

Kolokvij iz nujnih stanj v IM (po prvem letu kroženja).

Kolokvij iz najpogosteje internistične patologije (po 2 letih kroženja). Po opravljenem kolokviju se pričakuje, da se specializant samostojno vključuje v delo v urgentni ambulanti in dežurni službi.

Kolokvij osnov interne medicine (po končanem skupnem deblu). Kolokvij je pogoj za prehod v specializacijo iz usmerjenih internističnih vej.

MERILA ZA AKREDITACIJO KROŽENJ

Pogoji za izvajanje programa specializacije:

- S strani Ministrstva za zdravje izdano pooblastilo.
- Zagotavljanje pridobivanja v kurikulumu opredeljenih praktičnih kompetenc (relativno število zahtevanih posegov glede na čas trajanja kroženja).
- Positivna ocena s strani krožečih specializantov.

3 nivoji izvajalcev:

1. nivo: UKC Ljubljana, UKC Maribor - polna pooblastila
2. nivo: regionalne bolnišnice - polna pooblastila z omejitvami glede na obseg dejavnosti na posameznem področju
3. nivo: zdravstveni domovi, zasebni izvajalci ambulantne internistične dejavnosti
- omejena pooblastila na področjih, na katerih lahko specializantu zagotovijo zadostno število posegov pri pridobivanju praktičnih kompetenc.

PREDLOGI ZA POGOJE ZA PRIDOBITEV POOBLASTILA

Glede na program usposabljanja:

1. leto:

URGENTNI CENTRI

Polna pooblastila (5 mesecev):

- vsaj 10.000 napotitev na internistično nujno pomoč (INP) oz. enoto za bolezni (EZB) na leto in hkrati zagotavljanje reševanja večine nujnih internističnih stanj vsaj v rednem delovnem času (zagotavljanje urgente koronarografije, intenzivne terapije, umetne ventilacije, urgente endoskopije prebavil, urgentske dializnega zdravljenja,...)

Delna pooblastila:

do 3 mesece:

- vsaj 4.000 napotitev na INP/EZB na leto in vsaj 3000 sprejemov na internistične oddelke
- do 1,5 meseca:
- vsaj 3.000 napotitev na INP/EZB na leto

INTERNISTIČNA INTENZIVNA TERAPIJA

Polna pooblastila (5 mesecev): Oddelka internistične intenzivne medicine v UKC Ljubljana in UKC Maribor

Delna pooblastila

Do 3 mesece: Internistični intenzivni oddelki v regionalni bolnišnicah:

- vsaj 8 postelj za internistične intenzivne bolnike
- vsaj 200 sprejemov na leto
- na voljo neposredni mentor, ki je specialist interne medicine in intenzivne medicine

Do 1 mesec: Intenzivne enote znotraj internističnih oddelkov v regionalnih bolnišnicah.

- neposredni mentorji specialisti interne medicine

2. do 5. let:

Izvajalci so lahko z vseh 3 nivojev.

Izvajalci s **3. nivoja** lahko pridobijo pooblastilo za 1 mesec, pri čemer morajo zagotoviti specializantu določeno število posegov s področja kroženja. O podelitev pooblastila individualno odloča akreditacijska komisija.

Izvajalci s **2. nivoja** lahko v celoti izvedejo program, če:

- izvajajo dejavnost s področja na usmerjeni enoti
- zagotovijo zahtevano število posegov
- imajo zadostno število neposrednih mentorjev

Vsaj 2 meseca izobraževanja mora specializant opraviti v regionalni bolnišnici.

Pri nekaterih področjih so v nadaljevanju lahko opredeljeni ožji kriteriji za akreditacijo.

IZBIRNI DEL

Vsaj 3 mesece mora specializant opraviti v terciarni ustanovi ali v tujini.

Do 3 mesece lahko opravi pri izvajalcih 2. nivoja.

1 mesec lahko opravi pri izvajalcih 3. nivoja.

Program predlaga glavni mentor, odobri ga nacionalni koordinator.

UPRAVLJANJE SPECIALIZACIJE IN SPREMLJANJE KAKOVOSTI IZVAJANJA

Upravljanje s potekom in nadzorom kakovosti specializacije prvenstveno poteka skladno z zahtevami ZZS. Za upravljanje specializacije iz interne medicine pa so še posebej pomembni aspekti:

- Število obravnav bolnikov, ki jih specializanti opravijo na posameznem kroženju.
- Objektivnost preizkusa znanja na tematskih kolokvijih po vsakem zaključenem sklopu.
- Doslednost upravljanja "povratnih informacij o doseženih učnih ciljih po vsakem kroženju".

- Redno in intenzivno sodelovanje med mentorircem in GM.
- Analiza rezultatov evalvacije kroženj specializantov.
- Analiza rezultatov ocen modulov iz strani specializantov.
- Vestno opravljanje letnih razgovorov in analiza le-the.
- 360 stopinjsko ocenjevanje.

Poglavitni način spremeljanja kakovosti specializacije je analiza poteka, ki ga opravi nacionalni koordinator (NK) in predлага ukrepe.

Enkrat letno, NK opravi analizo poteka specializacije. Analiza naj vsebuje:

- Osnovno statistiko (specializanti, mentorji).
- Pregledno analizo kolokvijev pred dežuranjem in razgovorov po kroženjih.
- Analizo ocen oddelkov, podanih iz strani specializantov.
- Pregled in analizo težav, ki se pojavljajo med kroženji specializantov ter predlagane ukrepe.
- Pregled ukrepov in načrtov upravljanja specializacije za naslednje leto.
- Razno.

Pri nadzoru kakovosti poteka specializacije se NK za kvalitativne aspekte obrne na Nadzornika kakovosti (NQ). Za imenovanje NK, GM in NM veljajo splošna aktualna določila pravilnika, ki ureja področje specializacij.

VLOGA IN POMEN GERIATRIČNE MEDICINE TER PRIDOBIVANJE KOMPETENC INTERNISTOV S TEGA PODROČJA

Gregor Veninšek

Center za geriatrično medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

S hitrim staranjem populacije se povečuje število ljudi s telesno in/ali duševno multimorbidnostjo, funkcionalnim pošanjem in krhkostjo. Svetovna zdravstvena organizacija že od leta 2015 poziva k ustreznim usposobljenostim delovne sile. Celovita geriatrična ocena je najbolj učinkovit način izvajanja zdravstvenih storitev za to populacijo, za nje izvajanje pa je potrebna ustreznna usposobljenost. Evropska strokovna združenja s področja geriatrične medicine so skupaj pripravila standarde podiplomskega usposabljanja na področju geriatrične medicine, ki opredeljujejo zahteve do tistih, ki se usposabljajo, do tistih, ki usposabljajo in do institucij, ki usposabljanje izvajajo. Zahteve za usposabljanje v geriatrični medicini definirajo temeljna znanja, ki jih mora posameznik skozi usposabljanje osvojiti teoretične in praktične veščine. Pomemben je spremenjen pristop k usposabljanju, ki ne temelji več na časovnih okvirih usposabljanja na specifičnih področjih, ampak na doseganju zahtevanih stopenj usposobljenosti na ključnih ciljih usposabljanja.

Ključne besede: specializacija iz geriatrične medicine, stopnje usposobljenosti, zaupane profesionalne aktivnosti, ključni cilji.

UVOD

Evropsko združenje zdravnikov specialistov (Union Europeene des Medicins Specialistes - UEMS) je nevladna organizacija, ki jo sestavljajo nacionalni predstavniki evropskih specialističnih organizacij. Cilj UEMS je zagotavljanje kakovostnega usposabljanja in razvoj standardov, ki to podpirajo. Leta 1994 je UEMS sprejel Listino o podiplomskem izobraževanju, ki ima 6 poglavij, od katerih je pet poglavij skupnih, šesto poglavje pa je specifično za posamezno medicinsko specializacijo. Zaradi staranja populacije je vedno večje število oseb z multimorbidnostjo, funkcionalnimi omejitvami in krhkostjo. Svetovna zdravstvena organizacija že od leta 2015 poziva k ustreznim usposobljenostim zdravstvenega osebja. Robustna znanstvena podpora izpostavlja celovito geriatrično oceno (CGO) kot najbolj učinkovit pristop k obravnavi te populacije. CGO je multidimenzionalen in interdisciplinaren diagnostični proces, ki se osredotoča na posameznikove bolezenske stanje, funkcionalne, psihološke in socialne zmožnosti z namenom izdelave koordiniranega in integriranega načrta obravnave in dolgotrajnega sledenja. Gre za ključno veščino na področju geriatrične medicine, ki je v večini držav samostojna specializacija, v preostalih pa je praviloma subspecializacija interne medicine. Evropska strokovna združenja s področja geriatrične medicine (UEMS-geriatrična sekcija, Evropsko združenje za geriatrično medicino, Evropska akademija za medicino staranja in Mednarodno združenje

za gerontologijo in geriatrijo Evropske regije) so soglasno podprla spodaj navedene minimalne zahteve za usposabljanje s področja geriatrične medicine v članicah Evropske skupnosti, ki se nanašajo na zahteve do tistih, ki se usposabljajo, do tistih, ki usposabljanje izvajajo in do ustanov, kjer usposabljanje poteka in so podrobnejše predstavljene spodaj.

USPOSABLJANJE NA PODROČJU GERIATRIČNE MEDICINE

Dostopnost do specialističnega usposabljanja mora izhajati iz potreb populacije po geriatrični oskrbi, ki mora biti dostopna v razumnem času, izvajati pa jo morajo strokovnjaki, ki ustrezeno obvladajo jezik, socialne in kulturne značilnosti okolja, v katerem delujejo. Ključni cilji pridobivanja znanja na področju geriatrične medicine je usposobljenost za:

1. Izvedbo celovite geriatrične ocene;
2. Diagnostiko in zdravljenje akutne bolezni pri stari osebi s kroničnimi boleznimi in telesno omejenostjo;
3. Zagotavljanje multidisciplinarno rehabilitacije stare osebe;
4. Načrtovanje kontinuirane obravnave krhke stare osebe po odpustu iz bolnišnice, vključno s koordinacijo servisov in skrbnikov;
5. Ocenjevanje potrebe po institucionalni dolgotrajni oskrbi;
6. Oceno in obravnavo starih oseb z geriatričnimi sindromi;
7. Specifične veščine na področju paliativne medicine, psihiatrije v starosti, farmakologija, ortogeriatrije in rehabilitacije;
8. Veščine s področja osnovnih raziskovalnih metod, etičnih principov v raziskovanju in sposobnost kritičnega sledenja medicinski literaturi, po možnosti vključenost v bazično in klinično raziskovanje;
9. Osnovne veščine, ki so potrebne za izboljševanje kakovosti lastnega dela.

Usposobljenost za navedena področja se pridobi skozi usposabljanje ali pa s specifičnimi izobraževanji. Ključno je, da je ob koncu usposabljanja oseba, ki se usposablja, sposobna postaviti diferencialno diagnozo, izvesti ustrezeno diagnostiko in postaviti diagnozo pri starejši osebi z atipično klinično sliko; da razpolaga z znanjem, veščinami in kompetencami za načrtovanje obravnave; da ima ustrezen pristop, ki posameznika postavlja v središče oskrbe, ustrezne komunikacijske veščine ter da je sposobna sodelovati z strokovnjaki z drugih strokovnih področij in drugih okolij z namenom varne in nepretrgane oskrbe ob prehodih med različnimi okolji.

Seznam ključnih znanj, ki jih mora pridobiti oseba, ki se usposablja:

1. Temeljna znanost in biologija staranja: proces normalnega staranja, vpliv staranja na različne organske sisteme in homeostazo, vpliv staranja na funkcionalno stanje, spremembe farmakokinetike in farmakodinamike pri starih osebah, krhkost, psihologija staranja, socialne teorije staranja, demografski trendi in državi in globalno, prepoznavanje in preprečevanje staromrzništva.
2. Celovita geriatrična ocena. Oseba na usposabljanju mora razumeti principe in jo ustrezeno uporabiti v različnih kliničnih okoliščinah, sposobna mora biti izbrati in uporabiti ustrezeno presejalno ali ocenjevalno orodje, izvesti objektivno oceno funkcionalnega stanja, omejenosti in izida rehabilitacije, razpoloženja in kognicije ter razumeti in upoštevati različne vloge članov multidisciplinarnega tima.

3. Sposobnost ocene in obravnave stanj, kjer je pogosta neznačilna klinična slika: padci in sinkopa, zmanjšana pokretnosti in telesna neaktivnost, inkontinenca, kognitivna okvara, demenca, delirij in spremembe vedenja, hujšanje, disfagija in neustrezna prehranjenost, dehidracija, izčrpanost in polifarmakoterapija.
4. Druge bolezni pri starih osebah. Oseba, ki se usposablja, mora biti sposobna opredeliti dejavnike tveganja, vzroke, patofiziologijo, klinične značilnosti, laboratorijske parametre, rezultate preiskav, zdravljenje, prognozo in preventivo za pogosta stanja pri starih osebah, kot so:
 - a. Bolečina v prsih, aritmije, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, bolezni zaklopk, srčno popuščanje.
 - b. Možganska kap in TIA.
 - c. Dispneja, hemoptiza, okužba dihal.
 - d. Disfagija, bruhanje, spremembe stolic, zlatenica.
 - e. Hipo in hiperglikemija, disfunkcija ščitnice in obščitnic.
 - f. Motnje elektrolitov, kronična ledvična bolezen, okužbe sečil, simptomi spodnjega urinarnega trakta.
 - g. Epilepsija, tremor, motnje zavesti, motnje gibanja, motnje govora.
 - h. Težave z vidom in sluhom.
 - i. Depresija, delirij, demenca, tesnoba, motnje spanja.
 - j. Srbenje, izpuščaji, gojenje razjede in preležanine, okužbe kože.
 - k. Okorelost, artralgije, artroze, osteoporoza.
 - l. Omotica, izčrpanost, slabokrvnost, vročinska stanja, zlorabe.
 - m. Hujšanje in neustrezna prehranjenost.
5. Farmakološko zdravljenje. Oseba, ki se usposablja, mora poznati indikacije, kontraindikacije, mehanizem delovanja, neželene učinke, interakcije z drugimi zdravili in alternative za zdravila, ki se pogosto uporabljajo pri starih osebah. Dodatno mora imeti osnovna znanja o interakcijah med zdravili, s hrano, o vplivu bolezni na farmakokinetiko, o potencialno neustreznih zdravilih in o neustreznih (prekomerni ali premajhni) uporabi zdravil.
6. Rehabilitacija. Oseba, ki se usposablja mora poznati principe geriatrične rehabilitacije, fizio in delovno terapevtske ukrepe, pripomočke in delovanje področnih rehabilitacijskih servisov. Poznati mora specifične zahteve rehabilitacije po kapi, pri boleznih srca in po ortopedskih posegih. Razumeti mora biopsihosocialne modele obravnavanja funkcionalnih omejitev, ki so posledica staranja in bolezni. Poznati mora ukrepe za preprečevanje in obravnavanje preležanin, globoke venske tromboze, kontraktur, funkcionalnih omejitev, sarkopenije in aspiracijske pljučnice.
7. Načrtovanje odpusta. Oseba, ki se usposablja, mora biti sposobna pojasniti:
 - a. Katere so ključne determinante uspešnega odpusta iz bolnišnice glede na prioritete in potrebe bolnika in skrbnika.
 - b. Kakšne so potrebe po oskrbi v domačem okolju.
 - c. Načrtovanje ukrepov znotraj multidisciplinarnega tima.
 - d. Kako vzpostaviti povezavo med različnimi ravnimi zdravstvenega varstva in socialnimi servisi.

- e. Kakšne so sistemske možnosti za socialno oskrbo, dnevno varstvo, pomoč pri negi in pomoč oskrbovalcu.
 - f. Zakonodajo s področja socialnega varstva in dolgotrajne oskrbe.
8. Etična in pravna vprašanja. Oseba, ki se usposablja, mora prepozнатi nacionalna medicinsko-pravna vprašanja, kot so:
- a. Ocena usposobljenosti in zmogljivosti ter »načelo najboljšega interesa«.
 - b. Klasična etična načela avtonomije, dobrotljivosti, neškodljivosti in pravičnosti.
 - c. Podeljevanje pooblastila.
 - d. Skrbništvo.
 - e. Vnaprej izražena volja in vnaprejšnje načrtovanje oskrbe.
 - f. Postopek ocene in zdravljenja po Zakonu o duševnem zdravju.
 - g. Zakonodaja o pacientovih pravicah, paliativni oskrbi, pomoči pri smerti (če obstaja).
 - h. Trenutni pravni okvir za obravnavo odraslih oseb z duševno prizadetostjo.
 - i. Postopki odločanja ob koncu življenja, npr. o zdravljenju, ki podaljšuje življenje, oživljanju ob zastoju srca in dihanja, o odstopu od oživljanja.
 - j. Postopek informiranega soglasja za zdravljenje, postopke in sodelovanje v znanstvenih raziskavah.
9. Upravljanje. Oseba, ki se usposablja, mora poznati:
- a. Strukture in način financiranja zdravstvenega sistema.
 - b. Okvir in način sodelovanja med zdravstvenim in socialnim varstvom.
 - c. Vloga nacionalnih in mednarodnih ustanov za vzpodbujanje izboljševanja kakovosti.
 - d. Pomen kliničnega upravljanja v geriatrični medicini.
 - e. Načela akreditacijskega procesa v državi usposabljanja.
 - f. Administrativne zadolžitve specialista.
 - g. Pritožbeni postopek.
10. Promocija zdravja. Oseba, ki se usposablja, mora poznati:
- a. Koristi zdravega življenjskega sloga, ki vključuje ustrezno prehrano, vnos tekočin, zmernost v uživanju alkohola in opustitev kajenja
 - b. Specifične ukrepe za preprečevanje bolezni in geriatričnih sindromov

Podrobni seznam ciljev usposabljanja

Minimalne zahteve po usposabljanje s področja geriatrične medicine v članicah Evropske skupnosti podrobno opredeljujejo in predvidevajo poznavanje 36 tem oziroma področij znanja, obvladanje 16 kliničnih in ne-kliničnih veščin in posedovanje 9 kompetenc, ki opredeljujejo sposobnost za opravljanje specialističnega dela. Napredek osebe, ki se usposablja, se vrednoti s spremeljanjem nivoja kompetentnosti na t.i. zaupanih profesionalnih aktivnostih (Entrusted professional activities). Nivoji kompetentnosti so naslednji:

1. Je opazoval.
2. Opravi s pomočjo.
3. Opravi v celoti, lahko da bo potreboval pomoč.
4. Opravi samostojno brez pomoči.
5. Lahko uči druge.

Kompetence se lahko v različnih državah razlikujejo v podrobnostih, spodaj navedene kompetence pa, temelječ na smernicah Ameriškega združenja za geriatrično medicino in Zveze direktorjev geriatričnih programov, zahteva tudi UEMS sekcija za geriatrično medicino. Za samostojno delo specialista geriatrične medicine mora ta biti sposoben:

1. Zagotavljati na bolnika osredotočeno oskrbo z namenom izboljšanja zmogljivosti in počutja.
2. Prioritetizirati in izvajati oskrbo starejših bolnikov upoštevajoč posameznikove cilje in vrednote, komorbidnosti in prognозa na z dokazi podprtto medicino.
3. Zagotoviti pomoč bolnikom in njihovim družinam pri razumevanju ciljev obravnave in sprejemanju odločitev.
4. Preprečevati, diagnosticirati in obravnavati geriatrične sindrome in stanja, ki se pogosto pojavljajo pri starih ljudeh.
5. Zagotoviti celovit pregled zdravil z namenom zvečanja koristi in zmanjšanja števila zdravil in neželenih učinkov le teh.
6. Zagotoviti paliativno zdravljenje in oskrbo ob koncu življenja.
7. Koordinirati prehode med nivoji in mesti oskrbe starih ljudi z multimorbidnostjo, ki jih obravnava več različnih izvajalcev.
8. Zagotoviti svetovanje in sočasno obravnavo z drugimi strokami.
9. Izvedbe t.i. družinskega sestanka
10. Učinkovito voditi multidisciplinarni tim strokovnjakov, ki obravnavata starega bolnika.
11. Učiti načela geriatrične oskrbe in s starostjo povezanih zdravstvenih stanj druge strokovnjake, bolnike, njihove svojce, druge izvajalce zdravstvene oskrbe in člane skupnosti.
12. Učinkovito delovati pri izboljševanju kakovosti z namenom izboljšanja varnosti in zdravstvenega izida.

Usposabljanje je zaključeno, ko pri vseh 12 kompetencah oseba na usposabljanju doseže stopnjo kompetentnosti 4 in pri 8 stopnjo kompetentnosti 5.

Organizacija usposabljanja, zaključek in lastnosti specialista geriatrične medicine

Usposabljanje na področju geriatrične medicine naj bi trajalo vsaj 5 let. V prvih dveh letih usposabljanja naj bi se pridobila temeljna znanja, veščine in kompetence s področja interne medicine. Program usposabljanja mora biti dovolj prilagodljiv, da se posamezniku zagotovi ustrezni strokovni razvoj in hkrati časovno, vsebinsko in v smislu doseganja kompetenc in načina ocenjevanja le teh natančno dokumentiran, s čimer se osebi omogoči, da ustrezno predstavi svoje usposabljanje, znanje, veščine in izkušnje, ko bo iskala zaposlitev.

Obdobjno ocenjevanje napredka naj bi potekalo ob nastopu dela programa, med izvajanjem in ob koncu. Namen ocenjevanja je preverjanje znanja, veščin, profesionalnega vedenja in etike. Priporočeno je dokumentiranje strukturiranega ocenjevanja, ki vključuje: ocenjevanje kliničnih veščin, izvajanje posegov, predstavitev primerov, 360° oceno (kolegi, ostalo osebje), ocene bolnikov, opazovanja učenja, izvajanja zaupanih profesionalnih aktivnosti. Klinična usposobljenost se ocenjuje z nadzorom nad kliničnim delom. Naloga osebe, ki je odgovorna za usposabljanje je, da

zazna neustrezen napredok in nudi nasvet oziroma druge aktivnosti. Evaluacija mora potekati vsaj na pol leta in mora vključevati informacije o profesionalnem vedenju osebe, ki se jih pridobi od neposrednih mentorjev, ostalega osebja, bolnikov in njihovih oskrbovalcev. Če napredok usposabljanja ni skladen s pričakovanji, se intenzivirata nadzor in svetovanje, če je potrebno, se ponovi del programa usposabljanja, v primeru, ko oseba na usposabljanju ni sposobna ali noče sodelovati v programu, pa se usposabljanje prekine.

Glede na minimalne zahteve za usposabljanje s področja geriatrične medicine v članicah Evropske skupnosti naj bi ob zaključku usposabljanja glavni mentor certificiral ustreznost usposobljenosti za zahtevane izide na podlagi objektivno dokumentiranega napredka. Pomembno je, da ocene v zadnjem letu usposabljanja dokazujejo posameznikovo usposobljenost za samostojno delo.

Po zaključenem usposabljanju je specialist geriater:

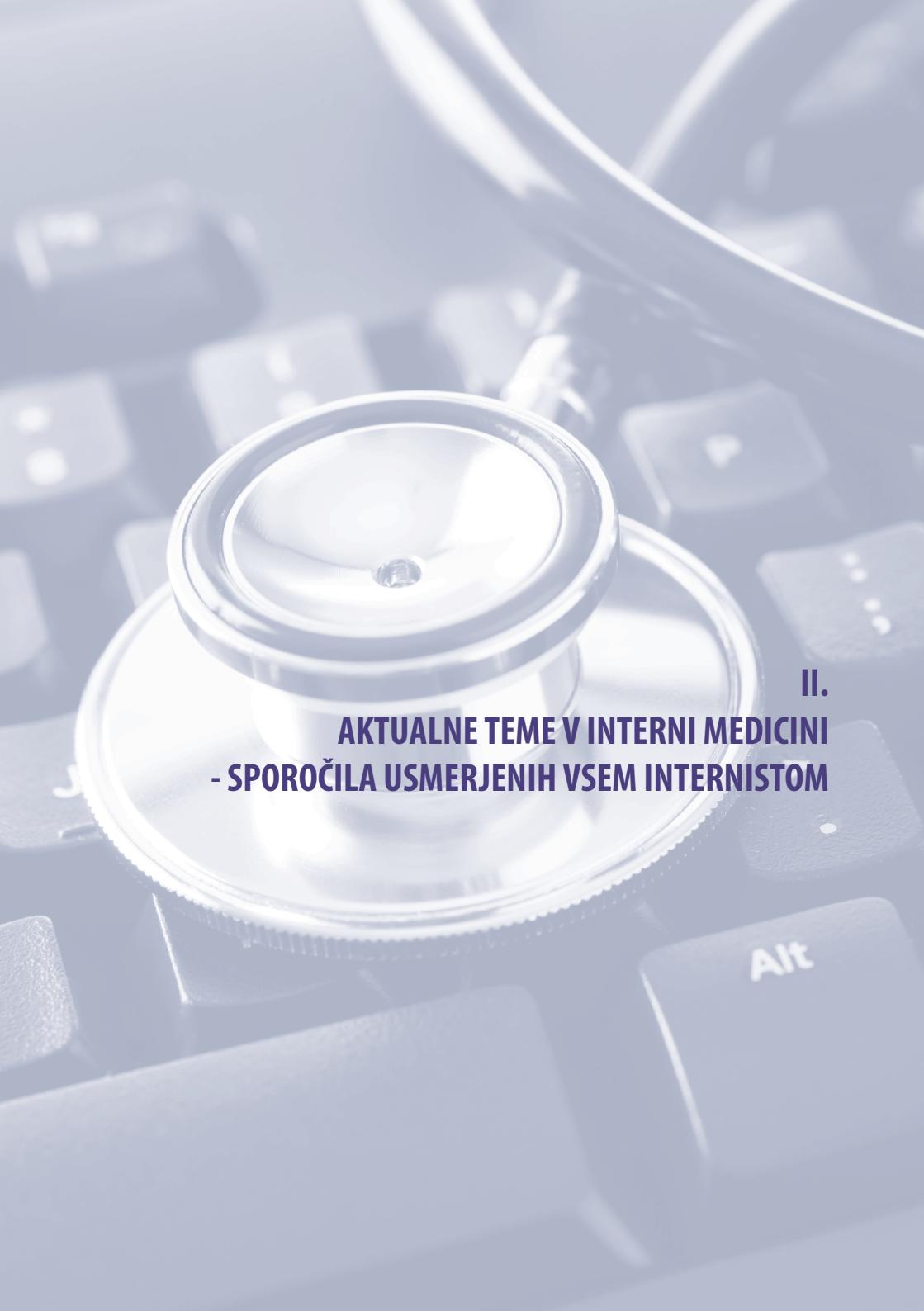
1. Usposobljen kot pluripotenten specialist in strokovnjak za bolezni številnih sistemov.
2. Usposobljen za pregled, načrtovanje in izvajanje oskrbe oseb z multimorbidnostjo, upoštevajoč telesne in kognitivne zmožnosti stare osebe.
3. Usposobljen za učinkovito komuniciranje z bolniki, njihovimi družinami in drugimi strokovnjaki.
4. Usposobljen za časovno in vsebinsko ustrezzo vključevanje drugih specialistov pri na bolnika osredotočeni oskrbi.
5. Usposobljen za izvajanje obravnave, ki temelji na dokazih.
6. Usposobljen za izvajanje cenovno učinkovite obravnave.
7. Razume naravo in stopnjo tveganj, s katerimi se sooča pri vsakdanjem delu.
8. Usposobljen da vzdržuje kakovost svoje usposobljenosti z zavedanjem pomena osebnega razvoja.
9. Usposobljen da deluje v multidisciplinarnem timu.
10. Usposobljen da zagotavlja klinično voditeljstvo.
11. Izkazuje predanost vseživljenjskemu učenju.
12. Vzpodbuja zdravje in blagostanje.
13. V osnovah javnega zdravja, ki se nanašajo na stare ljudi.
14. Sposoben učenja in zagotavljanja podpore osebam na usposabljanju.
15. Skozi profesionalizem izkazuje predanost zdravju in blagostanju posameznikov in skupnosti.

LITERATURA

1. Leipzig RM, Sauvigné K, Granville LJ, Harper GM, Kirk LM, Levine SA, et al. What is a geriatrician? American Geriatrics Society and Association of Directors of Geriatric Academic Programs end-of-training entrustable professional activities for geriatric medicine. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:924–9.
2. Ten Cate O. Entrustability of professional activities and competency-based training. *Med Educ* 2005;39:1176–7.
3. Roller-Wirnsberger R, Masud T, Vassallo M, Zöbl M, Reiter R, Van Den Noortgate N, et al. European postgraduate curriculum in geriatric medicine developed using an international modified Delphi technique. *Age Ageing* 2019;48:291–9.

30. SODOBNA INTERNA MEDICINA

4. Training Requirements for the Specialty of Geriatric Medicine European Standards of Postgraduate Medical Specialist Training. Dosegljivo 06.12.2023 na URL: <https://uemsgeriatricmedicine.org/www/aboutus.asp>.
5. Fisher JM, Masud T, Holm EA, Roller-Wirnsberger RE, Stuck AE, Gordon A, idr. New horizons in geriatric medicine education and training: The need for pan-European education and training standards. Eur Geriatr Med 2017;8:467–73.

A black and white photograph showing a stethoscope lying across a computer keyboard. The stethoscope's bell and chestpiece are positioned in the center, resting on the key area where the 'P' and 'Alt' keys are located. The background is slightly blurred.

II.

**AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI
- SPOROČILA USMERJENIH VSEM INTERNISTOM**

NOVA ZDRAVILA ZA AKUTNO MIELOIČNO LEVKEMIJO NAMENJENA ZDRAVLJENJU STAREJŠIH BOLNIKOV, KI NISO KANDIDATI ZA AGRESIVNO ZDRAVLJENJE S CITOSTATIKI IN/ALI PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

Matevž Škerget

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

IZVLEČEK

Kombinacije citostatikov se pogosto uporabljajo pri zdravljenju akutne mieloične levkemije. To zdravljenje ima svoje izzive, saj je povezano s številnimi neželenimi učinki in ni tako učinkovito pri biološko neugodnih oblikah bolezni, zlasti pri starejših bolnikih. V zadnjih letih je napredek v molekularni diagnostiki in razvoju tarčnih zdravil omogočil bolj učinkovito in varnejše zdravljenje starejših bolnikov. Trenutno se kot uveljavljeno zdravljenje pri starejših bolnikih z novo odkrito akutno mieloično levkemijo uporablja kombinacija azacitidina in venetoklаксa. Poleg tega se uporaba drugih tarčnih zdravil izkazuje kot koristna pri zdravljenju bolnikov z določenimi mutacijami v bolezni.

Ključne besede: akutna mieloična levkemija, tarčna zdravila, FLT3, IDH1, IDH2, BCL2.

UVOD

V zdravljenju akutne mieloične levkemije se že več let uspešno uporablja agresivno indukcijsko zdravljenje, ki vključuje kombinacijo antraciklina in citarabina. Na primer, daunorubicin se običajno uporablja 3 dni v kombinaciji s citarabinom 7 dni (DA 3 + 7). Konsolidacijsko zdravljenje se nato izvaja z visokimi odmerki citarabina (1). V zadnjih letih je k izboljšanju preživetja mlajših bolnikov pomembno prispevalo tudi napredno podporno zdravljenje in uporaba alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic.

Pri starejših bolnikih pa se zaradi njihove slabše telesne zmogljivosti in pogosto pridruženih kroničnih bolezni pogosto ne moremo odločiti za tako agresivno zdravljenje. Odločitev o možnosti agresivnega zdravljenja temelji na oceni krhkosti bolnika, ki je v večini primerov individualna in odvisna od izkušenj zdravnika ter kliničnega pregleda (2). Dodatne preiskave, kot so ultrazvok srca, spirometrija z difuzijsko kapaciteto za CO, in funkcionalni testi, na primer 6-minutni test hoje ali druge metode za oceno funkcionalnosti (Short Physical Performance Battery), se pogosto izvajajo za bolj celovito oceno bolnikovega stanja. V raziskavah se pogosto uporabljajo vključitveni kriteriji, ki določajo, kateri bolniki niso primerni za agresivno indukcijsko zdravljenje. Ti kriteriji običajno vključujejo starost nad 75 let, s stopnjo funkcionalnosti (ECOG) nad 2, okrnjenim srčnim delovanjem ($EF < 50\%$) in zmanjšano difuzijsko kapaciteto pod 65 %, ki jih večinoma opredeljujemo kot krhke in neprimerne za agresivno zdravljenje (2,3). K slabšemu izidu zdravljenja pri starejših bolnikih prispeva sama

narava bolezni. Starejši bolniki pogosto kažejo več neugodnih bioloških značilnosti bolezni v primerjavi z mlajšimi bolniki, kot je na primer kompleksen kariotip. Bolezen pri teh bolnikih je pogosteje posledica predhodnega mielodisplastičnega sindroma ali mieloproliferativne bolezni, lahko pa je tudi rezultat prejšnjega zdravljenja solidnega raka s kemoterapijo ali obsevanjem (2,4).

Poleg tega, da starejši bolniki pogosto ne prenašajo agresivne kemoterapije, je slabši izid zdravljenja posledica bioloških značilnosti njihove bolezni. Pri teh bolnikih agresivna kemoterapija običajno kaže nižjo učinkovitost, hkrati pa se stopnja umrljivosti zaradi samega zdravljenja povečuje. To poudarja nujnost prilagojenih terapevtskih pristopov in individualiziranega načrta zdravljenja, ki upošteva specifičnosti vsakega posameznega bolnika in značilnosti same bolezni (2,4).

Z novimi spoznanji in napredkom v laboratorijski diagnostiki zdaj bolje razumemo številne genetsko-molekularne spremembe ter njihov pomen pri aktivaciji znotrajceličnih poti in napovedovanju učinkovitosti zdravljenja. Razvoj tarčnih zdravil je omogočil bolj prilagojeno terapijo z manj neželenimi učinki ter povečal uspešnost, zlasti pri nekaterih neugodnih oblikah bolezni, ki niso odgovorile na ustaljeno zdravljenje s citostatiki. Številna zdravila so pokazala učinkovitost v zgodnjih fazah kliničnih raziskav in bodo v prihodnosti spremenila način zdravljenja te bolezni. V redni klinični praksi pa že uporabljamo hipometilacijska zdravila in zaviralce BCL2, IDH1, IDH2 ter FLT3.

KOMBINACIJA AZACITIDINA IN VENETOKLAKSA

Kombinacija azacitidina, hipometilacijskega zdravila, in venetoklaksa, zaviralca BCL2, je v kliničnih raziskavah pokazala dopolnjevalno delovanje (5). Zdravljenje poteka v več krogih po 28 dni, do napredovanja bolezni ali neželenih sopojavov. Azacitidine bolnik prejme dnevno v obliki podkožne injekcije, 7 dni zapored. Venetoklaks je v obliki tablet in ga bolniki prejemajo dnevno. V prvem krogu prejemajo venetoklaks do odsotnosti blastov v kostnem mozgu. V nadaljnjih krogih pa večinoma prejemajo v prilagojenem krajšem odmerku glede na celične vrednosti v venski krvi. Večina bolnikov zdravilo prejema 14 do 21 dni tekom vsakega 28 dnevnega kroga. V registracijski raziskavi Viale A je 66,4 % starejših bolnikov neprimernih za agresivno zdravljenje doseglo popolni odgovor ali popolni odgovor z nepopolno obnovitvijo celic v venski krvi (5). Zdravljenje so bolniki dobro prenašali s sprejemljivo, 7 % zgodnjo 30 dnevno umrljivostjo. Odgovori na zdravljenje so bili primerljivi tudi pri bolnikih z biološko neugodno obliko bolezni. Na žalost pri dolgoročnih rezultatih ni bilo vidnega platoja krivulje preživetja in zdravljenje ne omogoča ozdravitve bolezni (6).

Pozorni smo ob uvedbi zdravljenja in tekom prvega meseca zdravljenja. Venetoklaks smemo uvesti šele ob številu levkocitov pod $25 \times 10^9/L$. Za znižanje tumorske mase večinoma uporabljamo hidroksisečino ali nizke odmerke citarabina. Odmerek večamo postopno z rednimi kontrolami elektrolitov pred in po odmerku zdravila, saj obstaja možnost pojava sindroma tumorskega razpada. Večina bolnikov ima že ob diagnozi pomembne citopenije ali pa se le-te pojavijo med prvim krogom zdravljenja. Zaradi resne nevtropenije potrebujejo bolniki antibiotično in virostatsko

zaščito z levofloksacinom in valaciclovirjem. Zaradi pomembne interakcije z azolnimi antimikotiki, zlasti posakonazolom, ki močno zavira citokrom P450, je treba odmerek venetoklaksa ustrezno zmanjšati vsaj na četrtno. Prav tako so pomembne interakcije z zaviralci proteina P-gp, kot so amiodaron, karvedilol in verapamil (7). Najpomembnejši neželeni učinki vključujejo predvsem resno nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo. Pogoste so tudi okužbe. Ostali neželeni učinki, kot so slabost, izguba apetita in driska, so večinoma blagi in klinično nepomembni (5,7).

Učinkovitost zdravljenja ocenimo s citoškim pregledom kostnega mozga 21 dan (14 do 28 dni) zdravljenja. V kolikor v kostnem mozgu ne zasledimo več infiltracije zblastnimi celicami zdravljenje z venetoklaksom prekinemo, pričnemo podporno zdravljenje z G-SCF rastnim dejavnikom. Pri večini bolnikov pride do obnovitve krvne slike in remisije približno 7 dni po ukinitvi, ko nadaljujemo z naslednjim krogom zdravljenja (7). Kombinacija azacitidina in venetoklaka v Sloveniji predstavlja ustaljeno zdravljenje starejših bolnikov z akutno mieloično levkemijo.

KOMBINACIJA AZACITIDINA IN ZAVIRALCA IDH1

Pri 20 % bolnikov z akutno mieloično levkemijo se pojavi mutacija v genih za izocitrat dehidrogenazo IDH1 ali IDH2. Ta mutacija vodi do motenega delovanja encima in povečanega nastajanja onkometabolita 2-hidroksiglutarata, kar vodi v moteno diferenciacijo celic in levkemogenezo. Uporaba tarčnih zdravil, ki selektivno zavirajo delovanje mutiranega encima, omogoča povrnitev normalne celične homeostaze.

V raziskavah sta zaviralca IDH1, ivosidenib, in IDH2, enasidenib, pokazala dobre odgovore pri ponovljeni ali neodzivni bolezni (8,9). Pri številnih bolnikih so dosegli transfuzijsko neodvisnost. Zdravilo ivosidenib je odobreno tudi v kombinaciji z azacitidinom za starejše bolnike s prisotno mutacijo IDH1, ki niso primerni za agresivno zdravljenje (10).

Poleg pričakovanih stranskih učinkov pri starejši populaciji bolnikov z akutno mieloično levkemijo je pri 14 % bolnikov prišlo do sindroma dozorevanja. Ta sindrom se kaže z značilnimi simptomi, kot so težka sapa, povečana telesna temperatura, pljučni infiltrati, povečana telesna teža in akutna ledvična odpoved. Zdravimo ga s prehodno prekinjivo zdravljenja in uporabo kortikosteroidov. Sindrom se običajno pojavi 7 dni po začetku zdravljenja, z vrhuncem med 17. in 20. dnem (11). Odobritev te kombinacije pričakujemo v Sloveniji v letu 2024.

ZAVIRALCI FLT3

Mutacije v FLT3 se pojavijo pri 30 % bolnikov z novo odkrito akutno mieloično levkemijo. Ta mutacija vodi do nekontrolirane, trajne aktivacije receptorske tirozinske kinaze, kar posledično povzroči nekontrolirano rast levkemije. Zaviralci FLT3 so trenutno odobreni v kombinaciji z agresivno kemoterapijo pri mlajših bolnikih ter pri ponovljeni ali neodzivni bolezni (12).

Žal večja raziskava faze 3 ni pokazala koristi uporabe azacitidina in gilteritiniba pri starejših bolnikih z novoodkrito akutno mieloično levkemijo s FLT3 mutacijo (13). Na

rezultate nekaterih drugih raziskav še čakamo. Gilteritinib je pri bolnikih s ponovljeno ali neodzivno bolezniško pokazal večjo učinkovitost kot ustaljeno reševalno zdravljenje s kemoterapijo (14). V Sloveniji uporabljamo zdravilo midostavrin v kombinaciji z agresivno kemoterapijo pri mlajših bolnikih in gilteritinib pri ponovljeni ali neodzivni bolezni.

KAM GREMO ?

Napredek v diagnostiki in razvoju novih tarčnih zdravil je odprl nove možnosti zdravljenja starejših bolnikov, ki do sedaj niso imeli učinkovitih možnosti zdravljenja. Trenutno se kombinacija azacitidina in venetoklaksa uporablja kot standardno zdravljenje starejših bolnikov. Pri nekaterih bolnikih lahko ob izboljšanju telesne zmogljivosti nadaljujemo zdravljenje z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic in dosežemo ozdravitev. Zaradi večje učinkovitosti pri bolnikih z biološko neugodno bolezni pa se ta kombinacija vse bolj uporablja tudi pri mlajših bolnikih. Ti so sicer telesno sposobni za agresivno zdravljenje, vendar zaradi narave bolezni ne pričakujemo večje koristi od takšnega zdravljenja.

Kljub temu ostaja odprtih več vprašanj. Pri nekaterih bolnikih je prisotnih več mutacij, za katere so na voljo tarčna zdravila. Katero zdravilo izbrati? Ali lahko te bolnike učinkovito zdravimo zaporedno z različnimi tarčnimi zdravili ali je bolje uporabiti kombinacijo že ob ugotovitvi bolezni? Potejajo raziskave, kjer azacitidinu dodajamo dve tarčni zdravili. Na žalost pa dodajanje tarčnih zdravil povečuje tveganje za neželene učinke, kar lahko izniči osnovne prednosti takšnega zdravljenja. Verjetno bo potreben čas, da bomo razumeli najustreznejše in uravnoteženo zdravljenje.

LITERATURA

- Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2016;18: 1765-80.
- Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep* 2016;6:1-7.
- Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013;27: 997-9.
- Li F, Li N, Wang A, Liu X. Correlation Analysis and Prognostic Impacts of Biological Characteristics in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Clin Interv Aging* 2022;17:1187-97.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:617-29.
- Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat VA, Thirman MJ, Garcia JS, Fiedler W et al. Long-Term Follow-up of the Phase 3 Viale-a Clinical Trial of Venetoclax Plus Azacitidine for Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood* 2022;140:Suppl 1: 529-31.
- Maiti A, Konopleva MY. How We Incorporate Venetoclax in Treatment Regimens for Acute Myeloid Leukemia. *Cancer J* 2022;28:2-13.
- DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-98.

30. SODOBNA INTERNA MEDICINA

9. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-31.
10. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2022;386:1519-31.
11. Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, Ward AF, Przepiorka D, Charlau R, et al. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26:4280-8.
12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-64.
13. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, Lee JH, Heuser M, Naoe T, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+ AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood* 2022;140:1845-57.
14. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381:1728-40.

NOVE PERSPEKTIVE ZDRAVLJENJA S TESTOSTERONOM PRI MOŠKIH BOLNIKIH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPO 2

Kristina Groti Antonić

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

IZVLEČEK

Razširjenost funkcionalnega hipogonadizma pri moških po 40. letu starosti je 2,1–12,3 %. Približno polovica moških te starostne skupine s sladkorno boleznijo tipa 2 ima znižan celokupni testosterone. Najpogosteji etiološki dejavnik funkcionalnega hipogonadizma je debelost; 45 – 57,7 % moških z debelostjo ima funkcionalni hipogonadizem. Nezdravljen hipogonadizem je povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne in cerebrovaskularne bolezni, za nastanek sladkorne bolezni, anemije, znižane mineralne kostne gostote in za večjo pojavnost zlomov ter s povečano umrljivostjo. Obsežne raziskave učinkov testosterona v zadnjem obdobju potrjujejo, da ima zdravljenje s testosteronom ugodne učinke na presnovne parametre, glikemijo, telesno sestavo, anemijo, endotelno funkcijo, spolno funkcijo, mineralno kostno gostoto in kognitivno funkcijo. Nakazujejo tudi, da lahko zdravljenje s testosteronom pri moških z moteno toleranco za glukozo prepreči nastanek sladkorne bolezni, medtem ko pri moških z novoodkrito sladkorno boleznijo privede do regresije sladkorne bolezni v primerjavi z učinki spremembe življenjskega sloga, neodvisno od koncentracije testosterona v serumu, saj so pozitivne učinke testosterona potrdili pri populaciji z normalno ravnjo testosterona. Prepričljivi so tudi dokazi o kratko- in srednjeročni srčno-žilni varnosti zdravljenja s testosteronom, medtem ko na prepričljive dokaze o dolgoročni varnosti še čakamo. Te ugotovitve nakazujejo nov farmakološki pristop za preprečevanje sladkorne bolezni pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom, povezanim z debelostjo.

Ključne besede: hipogonadizem pri moških, testosteron, sladkorna bolezen tip 2, debelost, srčno-žilno tveganje.

UVOD

Razširjenost funkcionalnega hipogonadizma pri moških po 40. letu starosti je 2,1–12,3 % (1). Približno polovica moških te starostne skupine s sladkorno boleznijo tipa 2 (SB2), ki je tesno povezana z debelostjo, ima znižan celokupni testosterone. Najpogosteji etiološki dejavnik funkcionalnega hipogonadizma je debelost; 45 – 57,7 % moških z debelostjo ima funkcionalni hipogonadizem (2).

Nezdravljen hipogonadizem je povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne in cerebrovaskularne bolezni, za nastanek sladkorne bolezni, anemije, znižane mineralne kostne gostote in za večjo pojavnost zlomov. Nizke koncentracije testosterona prispevajo k sistemskemu vnetju, nastanku inzulinske odpornosti, dislipidemije in ateroskleroze. Nezdravljen hipogonadizem je povezan s povečano umrljivostjo (3).

Prvi ukrep pri zdravljenju funkcionalnega hipogonadizma je sprememba življenskega sloga: povečana telesna dejavnost in redukcija telesne teže. Kadar to ne zadeže, uvedemo nadomestno zdravljenje s testosteronom (NZT) (4).

NZT izboljša spolne simptome in presnovne parametre pri moških s hipogonadizmom z metabolnim sindromom (MetS) in/ali SB2 (5). V zadnjem obdobju je bilo objavljenih več rezultatov obsežnejših raziskav učinkov zdravljenja s testosteronom, ki skupaj z omenjenim nakazujejo nov farmakološki pristop za preprečevanje sladkorne bolezni pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom, povezanim z debelostjo.

VPLIV TESTOSTERONA NA PRESNOVNE PARAMETRE PRI MOŠKIH S HIPOGONADIZMOM

Zdravljenje s testosteronom izboljša urejenost glikemije, posamezne parametre MetS in spolne simptome pri moških s hipogonadizmom ter MetS in/ali SB2 (5,6). Izboljšanje je posledica neposrednega vpliva testosterona na zmanjšanje inzulinske odpornosti preko povečanja mišične mase ali preko zmanjšanja telesne teže in visceralne debelosti (7). Testosteron privede do povečanja deleža pustne telesne mase, česar z antidiabetičnimi zdravili ali z zdravili za zdravljenje debelosti ne moremo doseči (8).

Rezultati 8-letnega zdravljenja s testosteronom pri 316 moških z moteno toleranco za glukozo (MTG) in mejno znižano vrednostjo testosterona so pokazali, da NZT prepreči nastanek SB2, normalizira glukozo na tešče in HbA1c ter zniža tveganje srčno-žilnih dogodkov in umrljivosti v primerjavi z moškimi, ki ne prejemajo testosterona. Zdravljenje s testosteronom je tudi privedlo do izgube telesne mase, medtem ko se je v skupini nezdravljenih moških ta povečala (5).

Tudi 11-letno zdravljenje s testosteronom pri 823 moških s hipogonadizmom je privedlo do zmanjšanja telesne mase, obsega pasu in indeksa telesne mase, medtem ko se je v skupini nezdravljenih telesna masa povečala. V podskupini debelih moških je prišlo po NZT do izgube telesne mase za 20 %, kar je primerljivo z učinki bariatrične kirurgije (6).

VPLIV TESTOSTERONA NA PREPREČEVANJE IN REGRESIJO SLADKORNE BOLEZNI

V raziskavi T4DM pri 1007 moških brez hipogonadizma, z debelostjo in z visokim tveganjem za nastanek SB2, so preučevali ali zdravljenje s testosteronom izboljša koristi spremembe življenskega sloga v smislu preprečevanja ali remisije SB2. Po dveh letih je bila v skupini, ki je prejemala testosteron, razširjenost SB2 statistično značilno nižja v primerjavi s skupino, ki testosterona ni prejemala. Analiza podskupin je pokazala, da je pri moških z visokim tveganjem napredovanja MTG v SB2 zdravljenje s testosteronom znižalo tveganje za razvoj SB2 za 50 %, medtem ko je v skupini z izhodiščno novoodkrito SB2 v 50 % primerov privedlo do regresije SB2. V primerjavi s skupino, ki testosterona ni prejemala, so po dveh letih opažali izboljšanje telesne sestave, izgubo viscelarnega maščevja in povečanje mišične mase ter izboljšanje spolnih parametrov. V skupini, ki je bila zdravljena samo s spremembijo življenskega sloga, so opažali zmanjšanje mišične mase in povečanje viscelarnega maščobe. Ker preiskovanci niso imeli hipogonadizma, je učinek zdravljenja s testosteronom za preprečevanje SB2 verjetno neodvisen od izhodiščne koncentracije testosterona v serumu (9).

Ta učinek testosterona na SB2 in debelost še dodatno podpirajo zgodnji rezultati obsežne raziskave Združenja britanskih kliničnih diabetologov (ABCD) o pomanjkanju testosterona pri moških s SB2, ki kažejo, da zdravljenje s testosteronom izboljša urejenost glikemije, kar podpira ugotovitve preteklih raziskav. Iz sledke te skupine glede dolgoročne učinkovitosti še čakamo (10).

NEŽELENI SRČNO-ŽILNI DOGODKI IN UMRLJIVOST

Srčno-žilne bolezni so vodilni vzrok smrti na svetu. Nizka raven testosterona in visoka raven estradiola sta neodvisno povezani s srčno-žilnimi boleznimi in povečanim tveganjem za umrljivost (11).

Z namenom razjasnitve klinične dileme o srčno-žilni varnosti in učinkih NZT pri hipogonadnih moških je skupina raziskovalcev TESTES opravila sistematični pregled in analizo individualnih podatkov več kot 3400 pacientov iz kar 17 s placebom kontroliranih raziskav NZT pri moških z izhodiščno nizko koncentracijo testosterona ($\leq 12 \text{ nmol/l}$), izvedenih med letoma 1992 in 2018. Analiza individualnih podatkov pacientov omogoča bistveno bolj zanesljivo sklepanje kakor metaanalize, saj te temeljijo na agregatnih rezultatih raziskav. Ni nobenih dokazov, da bi zdravljenje s testosteronom pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom imelo vpliv na pojavnost srčno-žilnih ter cerebrovaskularnih zapletov, na pojavnost raka prostate ali na pojavnost tromboemboličnih dogodkov na krajsi in srednji rok (12), potrdili pa so pozitivne učinke testosterona na erektilno funkcijo in življensko kakovost ne glede na bolnikovo starost, debelost ali stopnjo znižanega testosterona (13).

Tudi nedavno objavljeni rezultati študije TRAVERSE za oceno dolgotrajnih srčno-žilnih dogodkov pri 5246 hipogonadnih moških, starih od 45 do 80 let, ki že imajo srčno-žilno bolezen ali visoko tveganje zanjo, so pokazali, da NZT ne privede do večjih srčno-žilnih zapletov v primerjavi s placebom (14).

ZAKLJUČEK

Študije so pokazale, da lahko zdravljenje s testosteronom učinkovito zmanjša maščobno maso, izboljša toleranco za glukozo in prepreči nastanek ali privede do regresije nedavno diagnosticirane SB2, kar zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke. Te ugotovitve nakazujejo nov farmakološki pristop za preprečevanje sladkorne bolezni pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom, povezanim z debelostjo.

Iz kliničnega vidika je pomembna dolgoročna varnost takega pristopa, kar zahteva nadaljnje preiskave. Pri tem je ključen previden in individualiziran pristop k zdravljenju s testosteronom, ob upoštevanju njegovih potencialnih koristi.

LITERATURA

1. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1067–75.
2. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 2016;4:62–7.
3. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050–8.
4. Bhushan S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44.
5. Yassin A, Haider A, Haider KS, Caliber M, Doros G, Saad F, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019;42:1104–11.
6. Saad F, Doros G, Haider KS, Haider A. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes* 2020;44:1264–78.
7. Dhindsa S, Ghannim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:82–91.
8. Yassin A, Saad F, Alwani M, Aboumarzouk OM, Al-Zoubi RM, Nettleship J, et al. The effects of long-term testosterone treatment on endocrine parameters in hypogonadal men: 12-year data from a prospective controlled registry study. *Aging Male* 2022;25:185–91.
9. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:32–45.
10. Jones H. t. Testosterone Replace Men Type 2 Diabetes Low HbA1c ABCD Worldw Audit. Poster presentation 704 at the Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2023.
11. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;169:725–33.
12. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022;3:e381–93.
13. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Wu F, Grossmann M, et al. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2023;4:e561–72.
14. Lincoff AM, Bhushan S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2023;389:107–17.

ZDRAVLJENJE PLJUČNE EMBOLIJE IZVEN BOLNIŠNICE

Gregor Tratar

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

IZVLEČEK

Že vrsto let je ambulantno zdravljenje bolnikov z vensko trombozo (VT) brez pljučne embolije (PE) standardna klinična praksa. Pri bolnikih s potrjeno PE pa moramo biti pri napotitvi na ambulantno zdravljenje previdnejši, saj je lahko tveganje za zaplete pri pomembnem deležu bolnikov s PE znatno povečano. Veljavne smernice dajejo jasna navodila za skrbno oceno tveganja pred napotitvijo na ambulantno zdravljenje, ki pa jih zdravniki v redni klinični praksi često ne upoštevajo. Izkušnje iz lastne klinične prakse kažejo, da kar tretjina bolnikov, ki jih usmerjio na ambulantno zdravljenje, sodi v skupino bolnikov, pri katerih smernice ne priporočajo ambulantnega vodenja. Kljub temu pa intenzivna usmerjena ambulantna obravnavna izkušenega tima lahko priponore k majhnemu tveganju za zaplete tudi pri bolj ogroženih bolnikih.

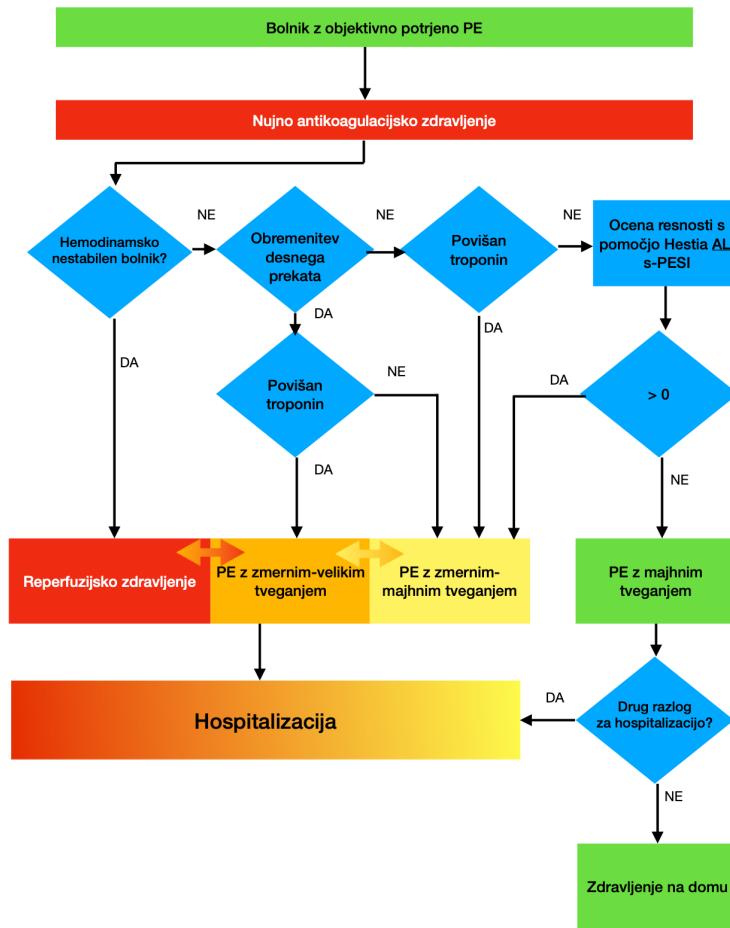
Ključne besede: pljučna embolija, ambulantno zdravljenje, ocena tveganja.

UVOD

Venski tombembolizmi (VTE), med katere štejemo vensko trombozo (VT) in pljučno embolijo (PE), niso redka bolezen. Ocenujejo, da za VTE zboli eden od tisočih prebivalcev letno (1), kar pomeni okrog 2000 bolnikov letno v Sloveniji. Pri približno polovici bolnikov s proksimalno VT sočasno potrdimo tudi PE, pri bolnikih s PE pa gre v dveh tretjinah primerov sočasno tudi za VT (2). Takojošnje antikoagulacijska zdravljenje dramatično zmanjša tveganje za ponovno VTE in smrtnost, zato je pri obravnavi teh bolnikov ključno. Pojav nizkomolekularnih heparinov (NMH) in kasneje neposrednih oralnih antikoagulantov (NOAK) je omogočil zdravljenje bolnikov z VTE na domu. Danes vemo, da je takšna obravnavna varna za večino bolnikov z VT (3). Pri bolnikih s PE pa smo bolj zadržani zaradi večjega tveganja za zaplete.

SMRTNOST PRI BOLNIKIH S PLJUČNO EMBOLIJO

Še danes je PE povezana z znatnim tveganjem za hude zaplete. Približno 10% bolnikov ob PE utripi nenadno smrt (4). Smrtnost bolnikov, ki razvijejo obstruktivni šok, je približno 30%, pri bolnikih, ki jih je bilo potrebno oživljati, pa je smrtnost večja od 70% (5). Smrtnost je tudi večja pri bolnikih z resnimi spremljajočimi boleznimi in znižano kardiopulmonalno rezervo. Neodvisna dejavnika, ki prav tako povečata tveganje za smrt, sta tudi obremenitev desnega prekata, ki jo prikažemo bodisi z ultrazvokom ali s CT-angiografijo, ter povišan troponin (6). S kombinacijo kliničnih značilnosti, morfološke ocene desnega prekata in biomarkerjev tako lahko razdelimo bolnike v skupino z velikim, zmernim ali majhnim tveganjem za smrt v 30 dneh od diagnoze (Slika 1) (7).



Slika 1. Priporočila za obravnavo bolnikov s potrjeno pljučno embolijo. Povzeto po (7). PE - pljučna embolija.

IZBOR BOLNIKOV S PLJUČNO EMBOLIJO, KI SO PRIMERNI ZA ZDRAVLJENJE NA DOMU

Klub napredkom na področju diagnostike in zdravljenja PE je še danes po svetu okrog 90% bolnikov s potrjeno PE sprejetih v bolnišnico. O učinkovitosti in varnosti zdravljenja teh bolnikov na domu imamo namreč relativno malo kvalitetnih podatkov. Dve meta-analizi sta nakazali, da je pri izbranih bolnikih s PE zdravljenje na domu učinkovito in varno, vendar je bila smrtnost tako zdravljenih bolnikov znatna (okrog 2%), poleg tega so bile zajete raziskave s heterogeno zasnovno in kriteriji za izbor bolnikov za zdravljenje na domu niso bili enotni, vključevale pa so tudi majhno število bolnikov (8, 9).

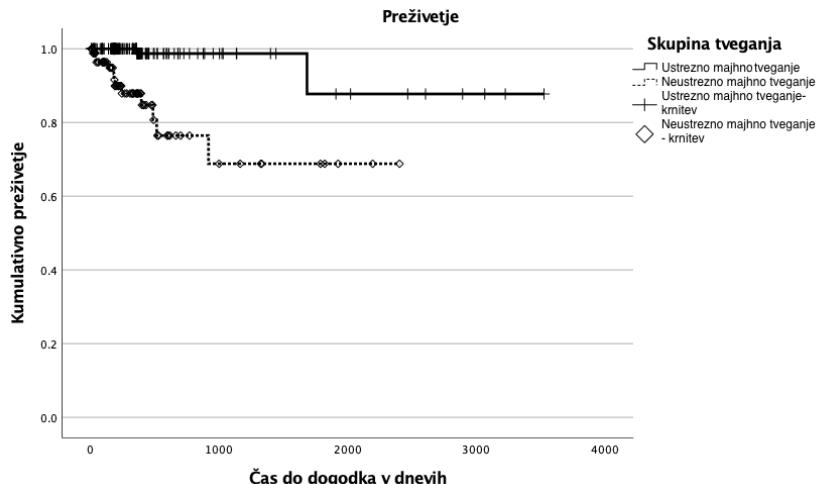
Med najbolje ovrednotenimi modeli, ki napovedujejo 30-dnevno smrtnost bolnikov s PE, je točkovnik PESI (angl. Pulmonary Embolism Severity Index) (10), ki pa je razmeroma zapleten za uporabo. Njegova poenostavljena različica s-PESI (angl. Simplified Pulmonary Embolism Severity Index, Tabela 1) lahko uspešno loči med bolniki z majhnim in povečanim tveganjem za 30-dnevno smrt (11). V raziskavi HESTIA je bilo zdravljenje na domu povezano z majhno smrtnostjo pri bolnikih, ki so jih izbrali s pomočjo robustnih kliničnih kriterijev, ki jih danes poznamo kot kriterije HESTIA (Tabela 2) (12). Veljavne smernice priporočajo, da so za zdravljenje na domu primerni le tisti bolniki s PE, ki so hemodinamsko stabilni, nimajo znakov obremenitve desnega prekata ali povišanega troponina, nimajo povečanega tveganja po kriterijih PESI, s-PESI ali HESTIA in nimajo drugih spremljajočih bolezni in stanj, ki bi zahtevali hospitalizacijo (7).

Tabela 1. s-PESI (angl. Simplified Pulmonary Embolism Severity Index). KT - krvni tlak; SaO₂ - saturacija s kisikom.

Kriterij
Starost > 80 let
Rak
Kronična bolezen pljuč ali srca
Frekvenca srca ≥ 110/min
Sistolični KT <100 mmHg
SaO ₂ <90%

Tabela 2. Kriteriji HESTIA. PE - pljučna embolija.

Kriterij
Hemodinamsko nestabilen bolnik
Potrebna tromboliza ali embolektomija
Aktivna krvavitev ali veliko tveganje za krvavitev
Potreba po nadomeščanju kisika več kot 24 ur
PE nastopila ob antikoagulacijskem zdravljenju
Bolečina, ki zahteva intavenske analgetike >24 ur
Medicinski ali socialni razlogi za hospitalizacijo
Očistek kreatininina
Huda jetrna okvara
Nosečnost
Znana heparinska imunska trombocitopenija v preteklosti



Slika 2. Kumulativno preživetje bolnikov s pljučno embolijo glede na skupino tveganja.

IZKUŠNJE IZ KLINIČNE PRAKSE

Zaradi obremenjenosti urgentnih centrov in pomanjkanja bolniških postelj vse več bolnikov z akutno PE usmerijo v ambulanto obravnavo neposredno po postavitvi diagnoze. Pri tem pa ni nujno, da odločitev temelji na preizkušeni strukturirani oceni tveganja. V Dnevni bolnišnici Kliničnega oddelka za žilne bolezni, ki je namenjena ambulantnemu zdravljenju bolnikov z VTE, smo v letih 2010 do 2019 zdravili 282 bolnikov s PE, kar je predstavljalo 12% vseh bolnikov s PE, ki smo jih v tem obdobju obravnavali na našem oddelku. 178 od teh bolnikov smo nato sledili v registru Trombo in so bili podatki na voljo za dodatno analizo. Odločitev glede napotitve bolnikov so zdravniki sprejeli na podlagi subjektivne ocene ter ocene obremenitve desnega prekata in nivoja troponina, ki so ju opravili pri pribl. dveh tretjinah bolnikov. Pri nobenem bolniku pa niso uporabili strukturirane ocene po kriterijih PESI, s-PESI ali HESTIA. Retrogradni izračun s-PESI je razkril, da je kar 32% bolnikov, ki so jih usmerili v ambulantno obravnavo, izpolnjevalo vsaj en kriterij točkovalnika s-PESI in so bili torej neustrezno ocenjeni kot bolniki z majhnim tveganjem. Kljub temu pa je bila smrtnost tudi v tej skupini bolnikov le 1,1% in ni bila pomembno večja kot v skupini z ustrezno ocenjenim majhnim tveganjem. Pomembno pa se je med skupinama razlikovala dolgoročna umrljivost, ki je bila večja v skupini z neustrezno ocenjenim majhnim tveganjem (Slika 2), mediano preživetje bolnikov v tej skupini pa je bilo 186 (110-418) dni. Število bolnikov s PE, ki so jih usmerili v ambulantno obravnavo, je skozi leta naraščalo, prav tako je naraščal delež bolnikov z neustrezno ocenjenim majhnim tveganjem (13).

ZAKLJUČEK

Podatki iz naše klinične prakse kažejo, da se - verjetno predvsem zaradi pomanjkanja posteljnih kapacitet v bolnišnicah - zdravniki vse pogosteje odločajo za ambulantno zdravljenje bolnikov s PE, ob tem pa le redko uporabijo strukturirano oceno tveganja. Tako je v ambulantno obravnavo usmerjen tudi pomemben delež bolnikov, ki glede na trenutno veljavna priporočila ne spadajo v skupino z majhnim tveganjem. Vendar pa usmerjena zgodnja in intenzivna ambulantna obravnavava, pri kateri sodeluje izkušena ekipa, vešča obravnave bolnikov z VTE, priomore k varnosti tovrstne obravnave tudi pri bolj ogroženih bolnikih. Več naporov je potrebno usmeriti v to, da bodo zdravniki v urgentnih centrih seznanjeni z veljavnimi priporočili in algoritmi ocene tveganja, da se bodo lahko odločali v največjo korist bolnikov.

LITERATURA

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I4-8.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I22-30.
- Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD003076.
- Belohlavek J, Dytrich V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:129-38.
- Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
- Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902-10.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019.
- Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E, Righini M, Rodger MA, Carrier M. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.
- Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
- Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
- Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-7.
- Tratar G, Batič A, Svetina K. Home Treatment of Patients with Pulmonary Embolism: A Single Center 10-Year Experience from Ljubljana Registry. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023;29:1076029623120329.

OBRAVNAVA BOLNIKA Z NAKLJUČNO UGOTOVLEJENIMI LEZIJAMI V JETRIH, ŽOLČEVODU IN TREBUŠNI SLINAVKI

Jan Drnovšek

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

IZVLEČEK

Naključno ugotovljene lezije jeter, žolčnih vodov in trebušne slinavke predstavljajo heterogeno skupino lezij, ki so običajno klinično asimptomatske. Med seboj se razlikujejo glede na izgled, etiologijo ter maligni potencial. Kljub temu, da so tovrstne lezije večinoma benigne narave, je potrebna njihova ustrezna prepoznavna in pravilna opredelitev. Njihova incidenca v svetovnem merilu narašča zaradi široke dostopnosti in dobre kvalitete slikovnih preiskav trebuha. Transabdominalni ultrazvok trebuha je ponavadi prva slikovna preiskava, ki jo nato, v kolikor ne moremo nesporno opredeliti benigne etiologije lezije, nadgradimo s superiornejšimi radiološkimi metodami kot sta računalniška tomografija ali magnetno resonančno slikanje. Pri obravnavi bolnikov z naključno ugotovljenimi lezijami jeter, žolčnega voda in trebušne slinavke namenimo posebno pozornost bolnikom z dejavniki tveganja za nastanek raka prebavil in zato potrebujejo redno spremeljanje.

Ključne besede: incidentalom, rak, jetra, biliarni sistem, pankreas.

UVOD

Asimptomatske lezije jeter, žolčnih vodov in trebušne slinavke predstavljajo heterogeno skupino lezij, ki so običajno ugotovljene naključno. Njihova prevalenca se je v zadnjih letih pomembno povečala zaradi dostopnosti in kakovosti slikovnih preiskav. Med seboj se razlikujejo po morfoloških značilnostih in etiologiji, čemer sledi pristop k njihovi obravnavi. Zaradi raznolikega malignega potenciala je ključna njihova pravilna opredelitev. Pri obravnavi bolnikov s tovrstnimi lezijami namenimo posebno pozornost bolnikom, ki imajo zaradi svoje osnovne bolezni povisano tveganje za nastanek raka prebavil in potrebujejo redno spremeljanje.

JETRNE LEZIJE

Asimptomatske jetrne lezije so pogosta naključna najdba radioloških preiskav trebuha (1). Njihova incidenca je v porastu v zadnjem desetletju zaradi široke dostopnosti in kvalitete slikovnih preiskav trebuha, predvsem transabdominalnega ultrazvoka (UZ) in računalniške tomografije (CT) (2). Naključno ugotovljene lezije jeter so pogoste, najdemo jih pri 10 % do 33 % vseh bolnikov, ki so opravili slikovno preiskavo zaradi kakršnih koli, nepovezanih vzrokov. Velika večina teh najdb je benigne etiologije (3). V diagnostiki jetrnih lezij je ključno poznavanje bolnikovih pridruženih bolezni, saj nam

te usmerijo diagnostični algoritem. Večina bolnikov z novoodkritimi jetrnimi lezijami namreč nima simptomov, prav tako tudi klinični pregled ponavadi posebnosti ne pokaže (4). Znaki in simptomi bolnikovih težav pa so lahko posledica osnovne jetrne bolezni (na primer jetrne ciroze) ali pa so z lezijo vzročno povezani (na primer razširjena maligna bolezen).

Prepoznavanje bolnikovih dejavnikov tveganja omogoča ustrezno usmerjanje diagnostičnih postopkov, predvsem v skupinah bolnikov, kjer obstaja velika verjetnost, da ima novoodkrita lezija maligno naravo (5). Bolniki z visokim tveganjem so starejši bolniki s pridruženimi jetrnimi boleznimi kot so jetrna ciroza, okužba s hepatitismom B in C, primarni sklerozirajoči holangitis, avtoimuni hepatitis ter bolezni jeter kot sta hemokromatoza in Wilsonova bolezen. V anamnezi usmerjeno povprašamo o škodljivem uživanju alkohola ter rabi androgenov, kontraceptivov in anabolikov. Pozorni smo na prisotnost komponent metabolnega sindroma in njemu pridruženih nealkoholnih steatohepatitis (6). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni ali se zdravijo zaradi raka, pomislimo, da gre za zasevke osnovne bolezni. Bolniki z nizkim tveganjem so običajno mlajši (<45 let), nimajo družinske obremenitev z rakom, znane jetrne bolezni ali zgoraj naštetih dejavnikov tveganja. V primerih, ko klinična anamneza ni znana in se zdi, da je tveganje za bolnika oziroma maligno naravo novougotovljene jetrne lezije nizko, je pomembno jasno navesti, da so morfološke značilnosti lezije skladne z benigno etiologijo, ki ne zahteva nadaljnje opredelitve (7).

Pri diagnostiki jetrnih lezij, ki jih ne moremo enoznačno opredeliti s transabdominalnim ultrazvokom, se poslužimo drugih slikovnih preiskav, predvsem CT in magnetno resonančnega slikanja (MR). Solidne lezije, večje od 10 mm, katerih benigne etiologije nismo nesporno potrdili, potrebujemo opredelitev s CT ali MR. UZ vodenega biopsija lezije je indicirana, kadar slikovne preiskave narave lezije ne pojasnijo (7).

Jetrni hemangiomi so najpogostejši benigni jetrni tumorji. Njihova prevalenca je ocenjena na 0,4 do 20 %, pogostejši so pri ženskah (8). Zelo redko povzročajo bolečine, zatrdlino v epigastriju, slabost ali bruhanje. Diagnozo je moč postaviti zgolj s slikovnimi preiskavami, kirurško zdravljenje pa je indicirano le pri velikih, simptomatskih hemangiomih. Glede na priporočila ameriškega združenja za gastroenterologijo slikovno sledenje klasičnih hemangiomov ni potrebno (9).

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je drugi najpogostejši benigni jetrni tumor s prevalenco med 0,3 in 3 %. FNH je pogostejša pri ženskah, navadno se pojavi med 40. in 60. letom (9); le redko povzroča simptome. Tipične lezije je mogoče jasno prepoznati z uporabo kontrastnih slikovnih preiskav. V nejasnih primerih je za razlikovanje FNH od adenoma priporočena biopsija, saj je obravnava adenomov pomembno drugačna. Asimptomatske FNH ne potrebujemo zdravljenja. Pri ženskah, ki uporabljajo oralno kontracepcijo je priporočeno spremljanje velikosti FNH enkrat letno prva tri leta po postavitvi diagnoze (10).

Jetrni adenomi so redki benigni jetrni tumorji s prevalenco okoli 0,01 %. Najpogosteje se pojavljajo pri ženskah po 30. letu, zlasti v povezavi z oralno kontracepcijo in prekomerno telesno težo (9); uporaba oralnih kontraceptivov, materničnih vsadkov, ki sproščajo hormone in anabolnih steroidov je po postavitvi diagnoze zato

kontraindicirana. Zaradi možnosti maligne transformacije ali krvavitve je priporočena resekcija adenomov, večjih od petih centimetrov. Manjše adenome je smiselno spremljati s CT ali MR vsakih 6–12 mesecev (9,10).

Jetrne ciste pri ultrazvočni preiskavi trebuha naključno najdemo pri 3–5 % preiskovancev. Enostavne ciste so navadno manjše od 1 cm. Večje lahko povzročajo simptome kot so tiščanje v epigastriju, zgodnjo sitost ali bolečine. Enostavne ciste je potrebno ločiti od biliarnih cistadenomov in ehinokoknih cist s pomočjo superiornejših slikovnih preiskav kot sta CT in/ali MR jeter. Nadaljnja opredelitev cističnih sprememb s CT je smiselna, kadar imajo zaskrbljujoče znake kot so neenakomerna zadebelitev stene, muralni noduli, septe znotraj ciste, kalcinacije ali drugi vključki. Asimptomatske enostavne ciste ne potrebujejo zdravljenja. Kadar večje ciste povzročajo simptome, je indicirana njihova oskrba, bodisi sklerozacija ali kirurška resekcija (11).

Rak jetrnih celic (angl. hepatocellular carcinoma, HCC) je najpogosteji primarni rak jeter, obolevnost za njim pa zadnja desetletja narašča tako v svetu, kot pri nas. HCC je peti najpogosteji rak in drugi najpogosteji vzrok smrti zaradi raka. Večina, skoraj 90 % bolnikov s HCC ima jetrno cirozo, ob čemer pa se pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom B in hemokromatozo HCC lahko pojavi še pred nastopom jetrne ciroze (12). Najpogosteji vzroki za nastanek HCC okužba z virusom hepatitis B in C so prekomerno uživanje alkohola in izpostavljenost aflatoksinu. Ciroza je najpomembnejši dejavnik tveganja za HCC ne glede na etiologijo ciroze, vendar, je incidencija višja v primeru posthepatične ciroze. Ob epidemiji debelosti in naraščajočo incidenco nealkoholnega steatohepatitisa, postaja omenjena entiteta čedalje pomembnejši dejavnik tveganja za nastanek HCC. Pri bolnikih z jetrno cirozo ali drugimi dejavniki tveganja, je indicirano UZ presejanje na HCC na 6 mesecev. Pri bolnikih z jetrno cirozo in lezijah, ki so večjimi od 10 mm ima CT s kontrastnim sredstvom osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze HCC. Ameriško združenje za radiologijo (American College of Radiology) je ustvaril sistem LI-RADS (iz angl. Liver Imaging Reporting and Data System), na podlagi katerega, lahko postavimo radiološko diagnozo HCC. Ta upošteva velikost lezije (< 10 mm, 10–19 mm, ≥ 20 mm), obarvanje v arterijski fazi (hiper, izo- ali hipovaskularnost), izgled izplavljanja KS, prisotnost obarvane kapsule okoli lezije in rast lezije (minimalno povečanje za 5 mm in ≥ 50 % povečanje premera lezije v ≤ 6 mesecih ali ≥ 100 % povečanje v ≤ 1 letu). V kolikor bolnik nima jetrna ciroza, je za opredelitev lezije, potrebna biopsija, enako tudi v primeru vsakega jetrne lezije v cirotičnih jetrih z nedognostičnim izvidom CT in/ali MR s kontrastnim sredstvom. Spremembe v cirotičnih jetrih, manjše od enega centimetra, terjajo spremljjanje z uporabo ene izmed slikovnih metod vsake 4 mesece, eno leto (13).

LEZIJE ŽOLČNIKA IN ŽOLČNIH IZVODIL

Dilatacija žolčnega voda. Skupni žolčni vod normalno prečno meri do 6 mm, čemer dodamo 1 mm za vsako dekado nad 60. letom starosti. Pri asimptomatskih bolnikih po holecistektomiji v preteklosti, z normalnim hepatogramom, smatramo skupni žolčni vod do premera 10 mm še primerno širok. V primeru suma na ekstrabiljarno obstrukcijo maligne ali benigne narave se poslužimo endoskopskega

ultrazvoka ali MR holangiopankreatikografije (MRCP). Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) je terapevtska metoda z namenom razrešitve obstrukcije, ne glede na njeno etiologijo (7,14).

Polipi žolčnika. Bolnike, pri katerih smo naključno odkrili polip žolčnika, velikosti 10 mm in več, napotimo k abdominalnemu kirurgu za predvideno holecistektomijo. Polipi žolčnika, velikosti do 9 mm, potrebujejo spremljanje in sicer prvič čez 6 mesecev, kasneje enkrat letno. V kolikor nimajo dinamike rasti, lahko njihovo sledenje verjetno opustimo po petih letih, saj je verjetnost maligne alteracije nizka. Polipi manjši od 5 mm in brez dinamike rasti, imajo glede na izsledke številnih tujih študij praktično nično tveganje za nastanek raka žolčnika. Posebno previdni smo pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom in polipi žolčnika, kajti ti so bistveno bolj ogroženi za nastanek raka žolčnika in jih zato ultrazvočno spremljamo na 6 mesecev, za holecistektomijo pa se odločimo prej (15).

Zadebelitev stene žolčnika. Normalna debelina stene žolčnika znaša 3 mm. Adenomiomatoza žolčnika je pogosta, benigna najdba, ki nastane zaradi proliferacije epitelja in/ali gladkih mišičnih vlaken v steni žolčnika. Adenomiomatozo ponavadi naključno odkrijemo pri ultrazvočnem pregledu abdomna, za potrditev diagnoze se poslužimo MR, ki je v tem primeru bolj občutljiv in specifičen kot CT (16).

Holangiokarcinom je rak žolčnih vodov, ki razmeroma redka oblika raka in predstavlja manj kot 1% vseh malignomov. Glede na anatomske lokalizacije razlikujemo intrahepatični, perihilarni (Klatskinov tumor) in ekstrahepatični holangiokarcinom. Intrahepatični holangiokarcinom predstavlja 15 % vseh primarnih intrahepatičnih tumorjev in je za hepatocelularnim karcinomom drugi najpogostejši primarni rak jeter. Holangiokarcinom ima na splošno zelo slabo prognозo, z visoko stopnjo ponovitve po operativnem in dopolnilnem kemoterapeutskem zdravljenju. Kljub razvoju kirurških tehnik in novih možnosti sistemskega zdravljenja je petletno preživetje nizko in znaša 5-10% (16).

LEZIJE PANKREASA

Pankreatične cistične neoplazme (PCN) predstavljajo heterogeno skupino cističnih lezij, ki so običajno ugotovljene naključno. Prevalenca PCN se je v zadnjem času pomembno povečala zaradi dostopnosti in kakovosti radioloških preiskav. Pri obravnavi in sledenju cističnih lezij pankreasa je ključna pravilna opredelitev, saj se njihov maligni potencial za nastanek raka trebušne slinavke pomembno razlikuje. Razlikujemo psevdociste, serozne cistične neoplazme, solidne psevdopapilarne neoplazme, cistične pankreatične nevroendokrine tumorje, mucinozne cistične neoplazme in intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (17).

Psevdociste so zaplet akutnega pankreatitisa. Nastanejo lahko v parenhimu trebušne slinavke ali ob njem. Sestavljene so iz propadlega tkiva, organizirane nekroze in vnetnih celic. Obdaja jih fibrozna ovojnica, brez pravega epitelija. Psevdociste nimajo malignega potenciala in zato ti bolniki ne potrebujejo spremljanja (17).

Serozne cistične neoplazme, znane tudi pod imenom serozni cistadenom, so skupek številnih mikrocist, ki jih obdaja kuboidni epitelij. Na slikovnih preiskavah je prisoten značilen izgled satovja (angl. honeycomb pattern). Pogosteje se pri ženskem spolu, predvsem med 50. in 70.letom starosti. Serozne cistične neoplazme praktično nimajo malignega potenciala, zato spremljanje ni potrebno. V kolikor zaradi svoje velikosti postanejo simptomatske (bolečina, vzrok pankreatitisa, biliarna ali gastrointestinalna obstrukcija) je indicirano kirurško zdravljenje (17).

Solidne psevdopapilarne neoplazme so delno cistične, delno solidne lezije, ki jih obdaja kuboidni epitel in fibrozna psevdokapsula. Pojavljajo se predvsem pri mlajših bolnicah. Zaradi zmernega malignega potenciala je indicirano kirurško zdravljenje, dolgoročno preživetje pa odlično (17,18).

Cistični pankreatični nevroendokrini tumorji predstavljajo približno 15 odstotkov vseh nevroendokrinskih neoplazem. Vzniknejo predvsem v področju glave trebušne slinavke pri starosti med četrto in šesto dekado. Na slikovnih preiskavah izstopa njihova hipervaskularnost, vendar se za razlikovanje od ostalih vrst PCN velikokrat poslužimo EUZ vodene punkcije lezije. Asimptomatske cistične nevroendokrine neoplazme imajo nižji maligni potencial kot solidne lezije in jih zato do velikosti 2 cm le spremljamo (17,18).

Mucinozne cistične neoplazme se pojavljajo pretežno pri bolnicah in sicer v srednjem starostnem obdobju. Na slikovnih preiskavah vidimo makrocistično lezijo, pogosto s kalcinacijami. Lezije, ki so večje od 3 cm oziroma imajo pridružene druge nevarnostne dejavnike, obravnavamo kot visoko rizične za maligno alteracijo (17,18).

Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) so najpogostejša vrsta PCN. Pojavljajo se v vseh segmentih trebušne slinavke, a najpogosteje jih najdemo v področju glave pankreasa, lahko so solitarne ali multiple. Glede na povezavo z pankreatičnim sistemom izvodil razlikujemo IPMN stranskih vodov, IPMN glavnega voda in IPMN mešanega tipa. Vse IPMN imajo maligni potencial, ki pa je odvisen od komunikacije z glavnim pankreatičnim vodom, njegovo dilatacijo, velikostjo lezije, hitrostjo rasti in prisotnostjo muralnih nodulov ali solidne komponente (17,18).

Enotnih smernic za obravnavo in spremljjanje PCN ni, obstajajo pa priporočila različnih delovnih skupin, ki pa se razlikujejo glede na intervale spremmljanja in obravnavo bolnikov z PCN. Kljub razlikam v priporočilih za sledenje PCN, so ta enotna glede nevarnostnih dejavnikov, ki so: prisotnost muralnega nodula ali solidne komponente, dilatacija glavnega pankreatičnega voda, velikost lezije 3–4 cm ali pozitiven citološki izvid tankoigelne EUZ vodene aspiracije vsebine ciste. Druga pomembna merila, ki jih je treba upoštevati, vključujejo hitro rast ciste (5 mm/leto), povisane ravni serumskega označevalca Ca 19-9, novonastalo sladkorno bolezen in akutni pankreatitis, za katerega domnevamo, da je etiološko povezan s cistično lezijo. Priporočila različnih združenj za sledenje pankreatičnih cist temeljijo na velikosti lezije ob njenem odkritju ob predpostavki, da ni prisotnih tveganih ali zaskrbljujočih znakov. Evropske smernice iz leta 2018 predlagajo MRI ali EUZ na 6 mesecev v prvem letu sledenja in nato enkrat letno, ob čemer se svetujeta tudi določitev serumskega označevalca Ca 19-9 in klinični pregled. Ameriška priporočila so zaenkrat edina, ki predlagajo opustitev spremmljanja v primeru

odsotnosti dinamike lezije po petih letih sledenja. Odločitev glede spremmljanja PCN mora biti premišljena, upoštevajoč vrsto lezije, starost bolnika, stanje splošne telesne zmožljivosti, njegove pridružene bolezni ter morebitne klinične posledice (17-19).

Rak trebušne slinavke. V pankreasu lahko vznike več vrst neoplazem, 85–90 % rakov predstavlja duktalni adenokarcinom, zato pod pojmom rak trebušne slinavke smatramo prav to obliko. Rak trebušne slinavke se najpogosteje pojavi pri starejših bolnikih. Začetna prezentacija je odvisna od lokacije tumorja. Tumorji korpusa in repa trebušne slinavke so navadno diagnosticirani v bolj napredovalih stadijih kot tumorji glave, kjer zaradi pritiska tumorske mase pride do obstrukcije skupnega žolčnega voda in/ali pankreatičnega voda. Pri bolnikih s simptomi, kot so hujšanje, bolečine, zlatenica in z UZ ugotovljene spremembe v trebušni slinavki, opravimo CT abdomna s kontrastnim sredstvom. V kolikor gre za resektabilen tumor, histološka potrditev pred operacijo ni potrebna. V kolikor je tumor mejno resektabilen oz. najdemo lokalno napredovalo bolezen, je potrebenopraviti EUZ vodeno biopsijo tumorja. V kolikor so že na CT vidni jetrni zasevki, opravimo biopsijo le teh, saj je patološka potrditev diagnoze pogoj za sistemsko kemoterapijo. Potrebno je poudariti, da je perkutana biopsija trebušne slinavke kontraindicirana pri potencialno resekabilnih tumorjih (20).

ZAKLJUČEK

Lezije jeter, žolčnega sistema in trebušne slinavke so pogosta naključna najdba opravljenih slikovnih preiskav trebuha. Pomembna je njihova pravilna opredelitev, pri nadaljnji obravnavi pa je potreben poznavanje bolnikovih pridruženih stanj in bolezni. Posebno pozornost namenimo bolnikom, ki imajo povišano tveganje za nastanek raka prebavil.

LITERATURA

1. Gore RM, Pickhardt PJ, Mortele KJ, Talamonti MS, Berland LL, Pandharipande PV, et al. Management of incidental liver lesions on CT: a white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1429–37.
2. Choi SH, Kwon HJ, Lee SY, Park HJ, Kim MS, Sohn JH, et al. Focal hepatic solid lesions incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. *Abdom Radiol* 2016;41:265–72.
3. Mayo Z, Kennedy S, Gao Y, Miller BJ. What is the clinical importance of incidental findings on staging CT scans in patients with sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2019;477:730–37.
4. Semaan A, Branchi V, Marowsky AL. Incidentally detected focal liver lesions – a common clinical management dilemma revisited. *Anticancer Res* 2016;36:2923–32.
5. Elnahal SM, Shinagare AB, Szymonifka J, Hong TS, Enzinger PC, Mamon HJ. Prevalence and significance of subcentimeter hepatic lesions in patients with localized pancreatic adenocarcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:89–94.
6. Fateen W, Ryder SD. Screening for hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2017;4:71–9.
7. Bird J, Brahm G, Fung C, Kirkpatrick I. Recommendations for the Management of Incidental Hepatobiliary Findings in Adults: Endorsement and Adaptation of the 2017 and 2013 ACR Incidental Findings Committee White Papers by the Canadian Association of Radiologists Incidental Findings Working Group. *Can Assoc Radiol J* 2020;71:437–47.

30. SODOBNA INTERNA MEDICINA

8. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986; 39:183–8.
9. Marrero JA, Ahn J, Reddy RK. Gastroenterology on behalf of the PPC of the AC of ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *American Journal of Gastroenterology* 2014;109:1328-42.
10. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441–54.
11. Mazza OM, Fernandez DL, Pekolj J, Pfaffen G, Sanchez Clariá R, Molmenti EP, et al. Management of nonparasitic hepatic cysts. *J Am Coll Surg* 2009;209:733–9.
12. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017 01;3:1683–91.
13. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines:Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69:182–236.
14. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: joint guidelines between the European society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR), European association for endoscopic surgery and other interventional techniques (EAES), International society of digestive surgery – European federation (EFISDS) and European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE). *Eur Radiol* 2017;27:3856–66.
15. Yoon JH, Cha SS, Han SS, Lee SJ, Kang MS. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings. *Abdom Imaging* 2006;31:555–63.
16. McArthur TA, Planz V, Fineberg NS, Berland LL, Lockhart ME. CT evaluation of common duct dilation after cholecystectomy and with advancing age. *Abdom Imaging* 2015;40:1581–6.
17. Buerlein R, Sham V. Management of pancreatic cysts and guidelines: what the gastroenterologist needs to know. *Ther Adv Gastrointest Endos* 2021;14:1–21.
18. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2018;113:464–79.
19. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789–804.
20. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatmentand follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:56–68.

POUDARKI IZ NOVIH SLOVENSKIH SMERNIC ZA OBRAVNAVO ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Jana Brkuljan Hitij^{1,2}, Amela Kabaklić^{1,2}, Petra Šinigoj¹

¹Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Prevalenca arterijske hipertenzije (AH) v Sloveniji je visoka in pri starejših prebivalcih nad 70 let ocenjujemo, da jo ima že vsak drugi prebivalec Slovenije. To pomeni, da se zdravniki zelo pogosto srečujemo z bolniki, ki imajo hipertenzijo. Smernice so vodilo v zdravljenju in predstavljajo tudi pregled vseh novosti in doganj na določenem področju. Zadnje evropske smernice so bile izdane leta 2018, zato smo bili zelo veseli novih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije. Na osnovi evropskih smernic, ki jih je napisalo 60 avtorjev smo naredili skupaj z več strokovnjaki različnih strok, ki jih povezuje hipertenzija, pregled za slovenski prostor in pripravili slovenske smernice. Zdravljenje AH mora biti individualno prilagojeno. Zdravimo ko je krvni tlak z zanesljivostjo izmerjen daljše obdobje nad 140/90 mmHg in skušamo pri večini populacije doseči vrednost 130/80 mmHg. Če je le možno, si pomagamo s samomertivimi krvnega tlaka doma ali celodnevnim spremeljanjem tlaka. Nefarmaloškim ukrepom sledi medikamentozno zdravljenje. Osnovnih pet skupin antihipertenzivov kot so zaviraliči konvertaze angiotenzina (ACEi), antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB), blokatorji beta (BB), kalcijski antagonisti (CCB), tiazidi in tiazidom podobni diuretiki kombiniramo v kombinirani tabletì že takoj ob začetku zdravljenja, če je le možno, sicer pa kasneje v postopku zdravljenja in doseganja ciljne vrednosti krvnega tlaka. Navedene so možne kombinacije in v določenih primerih tudi monoterapija, ki jih lahko uporabimo v posebnih skupinah bolnikov. Ne smemo pozabiti tudi novejših zdravil kot so to SGLT 2 inhibitorji, ARNI in nesteroidni MRA, ki jih moramo dodajati bolnikom glede na indikacije in ohranjanje ledvične funkcije in preprečevanje srčnega popuščanja. Poseben problem predstavlja odporna hipertenzija, kjer moramo najprej preveriti adherenco bolnika in nato poiskati primerno kombinacijo antihipertenzivov glede na fiziološke značilnosti bolnika. Ob tem si pomagamo tudi z blokatorji alfa, centralno delujočimi zdravili in vazodilatatorji. Pomembno skupino v zdravljenju predstavljajo starostniki, kjer moramo oceniti njihovo krhkost in ciljne vrednosti tlaka prilagoditi njihovemu stanju.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, smernice za zdravljenje, ciljne vrednosti krvnega tlaka.

UVOD

Angiotenzinogen je edini prekurzor peptidov angiotenzina in ima ključno vlogo pri patogenezi hipertenzije. Zilebesiran, RNA modifirajoče zdravilo, s podaljšanim trajanjem delovanja, zavira sintezo angiotenzinogena v jetrih. To je faza 1 pred kratkim opisane študije,

ki je uspešno preizkusila delovanje omenjene sestavine na znižanje krvnega tlaka (1).

A žal je to le novica, ki je še daleč od realnosti in vsakdanje klinične prakse, sigurno pa predstavlja veliko novost v antihipertenzivni terapiji prihodnosti. Do takrat nas v zdravljenju hipertenzije vodijo smernice, ki so bile pred kratkim izdane in prirejene za evropski prostor in na osnovi teh tudi s pomočjo 27 domačih strokovnjakov dogovorjene tudi za Slovenijo. Zadnje smernice so bile izdane leta 2018 in od takrat je bilo opravljenih kar nekaj študij, ki jih je vredno upoštevati pri nadaljnji obravnavi bolnikov s hipertenzijo, smernice temeljijo na njihovih dosežkih.

EPIDEMIOLOŠKA REALNOST

Podatki o prevalenci arterijske hipertenzije (AH) v Sloveniji so zelo pomanjkljivi. Na voljo imamo izsledke peščice populacijskih raziskav, na osnovi katerih je zaradi metodoloških omejitev nemogoče podati zanesljive zaključke. Upoštevajoč poročila iz tujine in karakteristike posameznih raziskav, sta se dejanskim številkom najverjetneje najbolje približali analiza ribniške cohorte za mlajši del populacije (prevalenca 9%) in analiza v sklopu CINDI za odraslo populacijo pod 65 let (prevalenca ~40%) (2). Ker pa se pojavnost hipertenzije po 65 letu močno poveča lahko tudi ocenjujemo, da je nad 65 let prevalenca 60%. To pomeni, da so obiski v ambulanti osebnega zdravnika zelo pogosto povezani z uravnavanjem krvnega tlaka in preprečevanjem in zdravljenjem njegovih posledic.

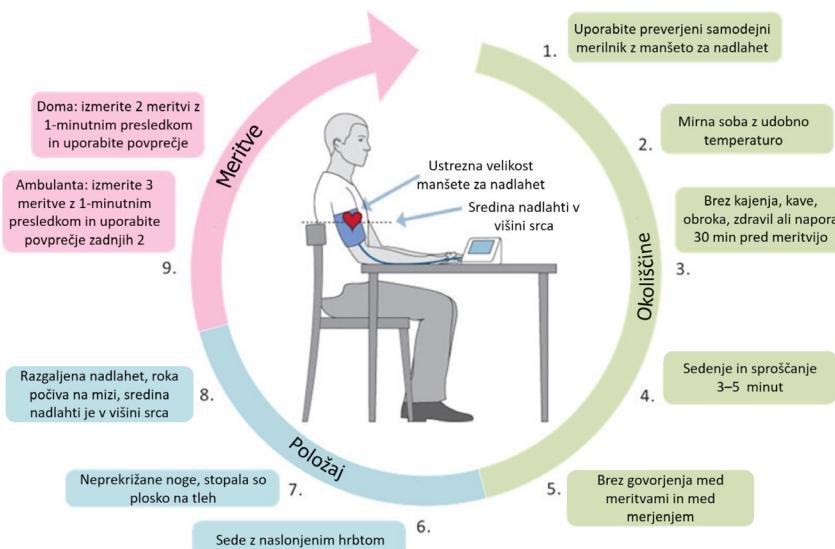
POSTAVITEV DIAGNOZE

Diagnozo hipertenzije potrdimo na podlagi več meritev krvnega tlaka v ambulanti, ki je še vedno zlati standard za merjenje KT. Razmejitvene vrednosti krvnega tlaka so ostale enake kot v prejšnjih smernicah. Pri hipertenziji poleg stopnje krvnega tlaka ocenjujemo tudi stopnjo hipertenzije glede na prizadetost tarčnih organov. Krvni tlak pri preiskovanju izmerimo v ambulanti s konvencionalnimi meritvami, samodejnim merjenjem brez prisotnosti opazovalca ter z metodami meritev zunaj ambulante. Na voljo imamo različne merilnike za krvni tlak, predvsem avskultacijske in samodejne oscilometrične z manšeto na nadlahti. Smernice ne priporočajo brezmašetnih merilnikov (3).

Razvrstitev krvnega tlaka v ambulanti in stopnje hipertenzije nam prikazuje tabela 1. Najpomembnejša komponenta v zdravljenju AH je višina krvnega tlaka, vendar pa nikakor ne smemo zanemariti tudi oceno prizadetost z hipertenzijo okvarjenih organov, ki nas usmerjajo pri diagnostiki in zdravljenju.

ZDRAVLJENJE

Ko se odločamo o izboru medikamentoznega zdravljenja imamo na razpolago pet osnovnih skupin antihipertenzivnih zdravil, ki jih med seboj nato kombiniramo. Ob tem se poslužujemo tudi dodatnih skupin zdravil, za kontrolo krvnega tlaka kot tudi preprečevanja in zdravljenja okvare tarčnih organov. Poleg petih osnovnih skupin ne smemo pozabiti tudi na zdravila z dokazanim učinkom na tarčne organe kot so to SGLT2 inhibitorji, ARNI in nesteroidne MRA.



Slika 1. Priporočila za merjenje krvnega tlaka v ambulanti in doma. Uporabite samodejno elektronsko (oscilometrično) napravo, ki je neodvisno preverjena z uveljavljenim protokolom (www.stridebp.org)

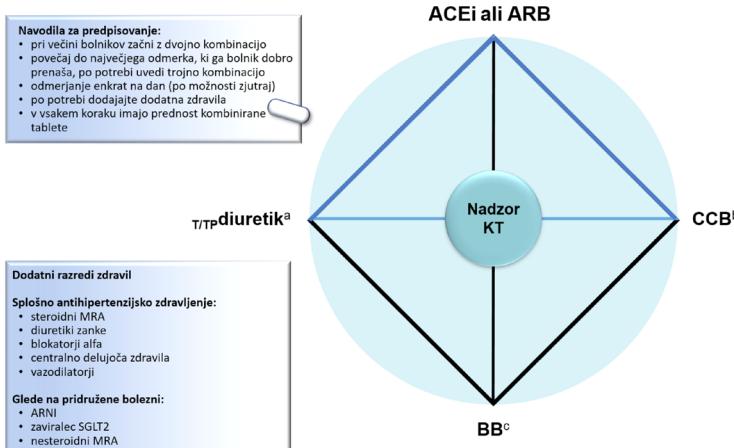
Tabela 1. Razvrstitev krvnega tlaka v ambulanti in stopnje hipertenzije.

Razvrstitev krvnega tlaka	Sistolični krvni tlak (mmHg)		Diastolični krvni tlak (mmHg)
Optimalen	<120	in	<80
Normalen	120–129	in/ali	80–84
Visoko normalen	130–139	in/ali	85–89
Hipertenzija 1. stopnje	140–159	in/ali	90–99
Hipertenzija 2. stopnje	160–179	in/ali	100–109
Hipertenzija 3. stopnje	≥180	in/ali	≥110
Izolirana sistolična hipertenzija ^a	≥140	in	<90
Izolirana diastolična hipertenzija ^a	<140	in	≥90

^aizolirano sistolično ali diastolično hipertenzijo uvrstimo v 1., 2. ali 3. stopnjo glede na vrednosti SKT in DKT v ustreznom razponu

Tabela 2. Kriteriji za opredelitev s hipertenzijo povzročene okvare organov

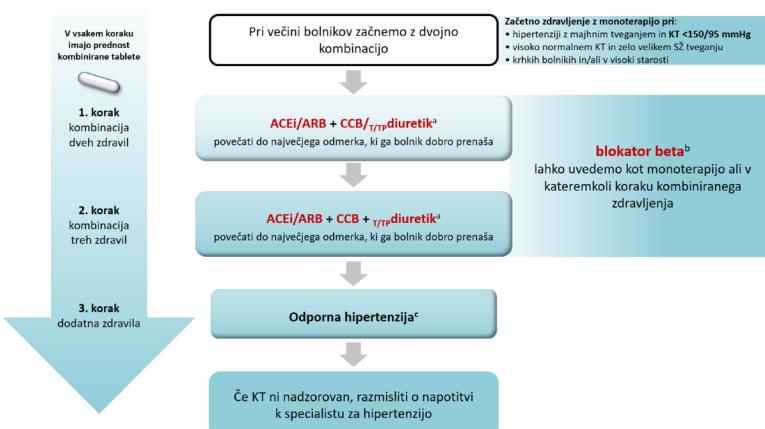
Preiskava	Patološke vrednosti
EKG (HLP)	SV1+ RV5 (Sokolow–Lyon) ≥ 35 mm R val v aVL ≥ 11 mm SV3+RaVL RaVL (Cornell voltage) > 28 mm (M), > 20 mm (Ž) LVH Cornell voltage ($+6$ mm in W) \times QRS duration (Cornell duration product) > 2440 mm
Ocena ledvic Delovanje Albuminurija Rezistenčni indeks	oGF < 60 mL/min/1,73 m ² Urin: albumin/kreatinin > 3 g/mol RRI $> 0,7$
Ehokardiografija (HLP)	LVH LVM/BSA (g/m ²) > 115 (M), > 95 (Ž) LVM/višina (g/m ² ,7) > 50 (M), > 47 (Ž) RWT $\geq 0,43$ LVDDiam/višina $> 3,4$ (M), $> 3,3$ (Ž) cm/m LV DD e' hitrost septalno < 7 cm, e' hitrost lateralno < 10 Razmerje E/e' > 14 LAV/BSA > 34 mL/m ² LAV/height ² $> 18,5$ (M), $> 16,5$ (Ž) mL/m ² LV GLS $< 20\%$
Ocena togosti aorte/velikih arterij (hitrost pulznega vala)	Brahialni pulzni tlak (> 60 let) > 60 mmHg Hitrost pulznega vala (PWV) (starost 60–70 let) > 18 m/s (starost 50–60 let) > 10 m/s
Ateroskleroza karotidnih arterij (UZ karotid)	Plak: IMT $\geq 1,5$ mm ali fokalno povečanje zadebelitev $\geq 0,5$ mm ali 50% debeline IMT IMT $\geq 0,9$ mm
Ateroskleroza koronarnih arterij CT srca	CT Referenčne vrednosti glede na spol in starost
PAB Gleženjsko-brahialni indeks	$< 0,9$
Očesno ozadje	Stopnja 3 in 4



Slika 2. Zdravila za zdravljenje AH in pridruženih obolenj.

Ko predpisujemo določeno zdravilo moramo upoštevati lastnosti zdravila in fiziološke lastnosti našega bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno.

Pri medikamentoznem zdravljenju moramo vedno slediti individualnemu pristopu k bolniku. V prvi vrsti moramo doseči ciljni krvni tlak. V večini primerov začnemo z kombinacijo dveh zdravil v kombinirani tablet in nato dodamo tretjo skupino zdravil. Če je le možno uporabimo majhne odmerke dolgo delujočih odmerkov in v prvi vrsti kombiniramo RAS inhibitorje in CCA (4).

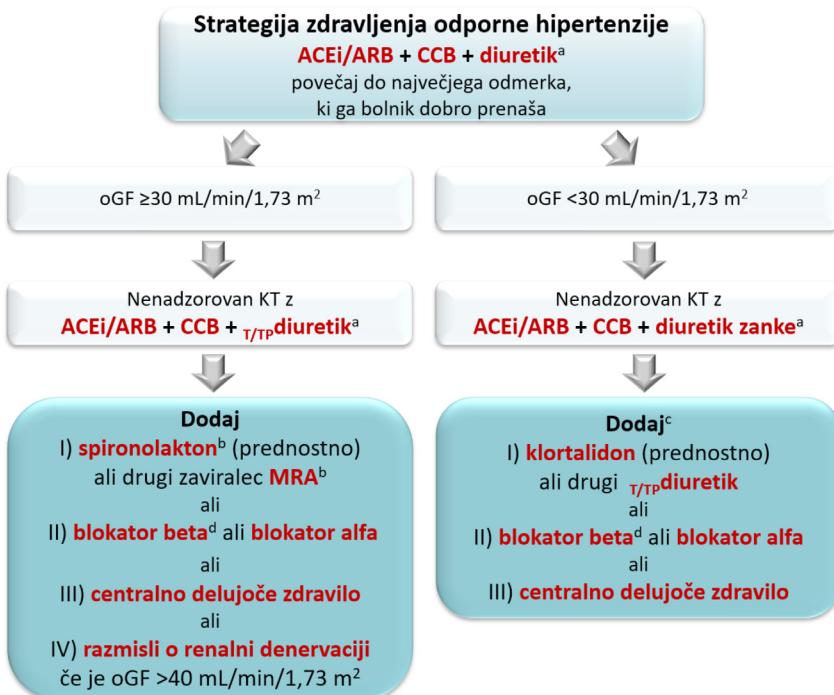


Slika 3. Osnovna shema zdravljenja arterijske hipertenzije.

Tabela 3. Kontraindikacije in previdnost pri predpisovanju zdravil.

Zdravilo	Kontraindikacije	Previdnost pri predpisovanju
ACEi	<ul style="list-style-type: none"> • nosečnost • pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost • predhodni angioedem • huda hiperkaliemija ($K > 5,5 \text{ mmol/L}$) • obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza na solitarni (funkcionalni) ledvici 	<ul style="list-style-type: none"> • ženske v rodni dobi brez zanesljive kontracepcije
ARB	<ul style="list-style-type: none"> • nosečnost • pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost • predhodni angioedem • huda hiperkaliemija ($K^+ > 5,5 \text{ mmol/L}$) • obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza na solitarni (funkcionalni) ledvici 	<ul style="list-style-type: none"> • ženske v rodni dobi brez zanesljive kontracepcije
Blokator beta	<ul style="list-style-type: none"> • Huda astma • SA ali AV blok višje stopnje • bradikardija (srčni utrip $< 60 / \text{min}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • astma • motena toleranca za glukozo • atleti in telesno aktivni bolniki
DHP-CCB		<ul style="list-style-type: none"> • tahiaritmija • srčno popuščanje (HFrEF, NYHA III do IV) • hudi edemi nog
ne-DHP-CCB (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> • SA ali AV blok višje stopnje • huda disfunkcija LP (iztisni delež LP $< 40\%$), HFrEF • bradikardija (srčni utrip $< 60 / \text{min}$) • kombinacija z zdravili, pri katerih bi preko P-gp ali CYP3A4 lahko prišlo do pomembne interakcije 	<ul style="list-style-type: none"> • zaprtje
T/TP diuretiki	<ul style="list-style-type: none"> • hiponatriemija • KLB zaradi obstruktivne uropatije • alergija na sulfonamide 	<ul style="list-style-type: none"> • putika • motena toleranca za glukozo • nosečnost • hiperkalcemija • hipokaliemija • onkološki bolniki z metastazami v kosteh
MRA	<ul style="list-style-type: none"> • hiperkaliemija ($K > 5,5 \text{ mmol/L}$) • oGF $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> • kombinacija z zdravili pri katerih bi preko P-gp ali CYP3A4 (pri eplerenonu) lahko prišlo do pomembne interakcije

Ko kljub številni terapiji ne dosežemo ciljnih vrednosti govorimo o odporni hipertenziji in sledimo naslednjemu algoritmu:



Slika 4. Strategija zdravljenja odporne hipertenzije. ^apri oGF > 45 mL/min/1,73 m² uvedi T/TP diuretik, pri oGF med 30 do 45 mL/min/1,73 m² razmisli o zamenjavi _{T/TP}diureтика z diuretikom zanke, pri oGF < 30 mL/min/1,73 m² uvedi diuretik zanke. ^bprevidnost pri uvajanju MRA pri oGF < 45 mL/min/1,73 m² ali K > 4,5 mmol/L. ^cMRA so pri oGF < 30 mL/min/1,73 m² kontraindicirani. ^dBB predpiši ob ustrezni indikaciji (pri stanjih pri katerih je uvedba BB zaželena) na katerikoli stopnji zdravljenja.

Legenda: ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator beta, CCB – kalcijev antagonist, KT – krvni tlak, K – kalij, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, oGF – ocena glomerulne filtracije, _{T/TP}diuretik – tiazidni/tiazidom podobni diuretik

STAROSTNIKI IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Zdravljenju starostnikov je posvečeno veliko pozornosti. Ponovno se poudarja individualen pristop, ocena kognitivnega in fizičnega stanja in temu primerne tudi ciljne vrednosti krvnega tlaka. Pri krhkih posamezniki se predlaga začeti z monoterapijo, pomembno pa je tudi merjenje KT predvsem na obeh rokah ob prvem pregledu in vedno tudi v stojecem položaju (5).

Za obvladovanje arterijske hipertenzije pri kronični ledvični bolezni 4. in 5. stopnje je novost v smernicah, da v tretjem koraku pri zdravljenju odporne hipertenzije v terapiji priporočajo klortalidon ali tiazid ali drugi tiazidom podobni diuretik.

ZAKLJUČEK

Nove smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije so povzete novosti kliničnih študij in dosežkov zadnjih petih let. Ciljne vrednosti krvnega tlaka so ostale enake 130/89mmHg. Priporočen individualen pristop k bolniku in uporaba kombiniranih tablet kadar je mogoče. Ob tem ne smemo pozabiti zdraviti tudi sladkorne bolezni in hiperlipidemije (6).

LITERATURA

1. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228-38.
2. Leban V, Knez J. Prevalenca arterijske hipertenzije v Sloveniji. In: Dolenc P, ed. XXXII. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana, 1.12.2023. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Sslovensko zdravniško društvo, 2023. p. 11-5.
3. Dolenc P. Definicija hipertenzije, merjenje krvnega tlaka. In: Dolenc P, ed. XXXII. strokovni sestanek
4. Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana, 1.12.2023. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Sslovensko zdravniško društvo, 2023. p. 77-89.
5. Brguljan Hitij J, Kopač Šokić M. Ali je potreben nov način medikamentoznega pristopa v zdravljenju hipertenzije v letu 2023? In: Dolenc P, ed. XXXII. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana, 1.12.2023. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Sslovensko zdravniško društvo, 2023. p. 103-12.
6. Kabaklić A, Filipič Babnik N. Obravnava starostnika s hipertenzijo. V In: Dolenc P, ed. XXXII. strokovni sestanek
7. Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana, 1.12.2023. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Sslovensko zdravniško društvo, 2023. p. 127-36.
8. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al., Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023; 41:1874–2071.

VSTAVITEV KATETRA ZA PERITONEALNO DIALIZO S STRANI NEFROLOGA – NAŠE PRVE IZKUŠNJE

Blaž Slonjšak, Bojan Knap, Jernej Pajek

Center za peritonealno in hemodializo Leonišče, Klinični oddelki za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Peritonealna dializa predstavlja eno izmed oblik nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi. Za izvajanje PD je ključnega pomena dobro delajoč kateter, ki ga lahko vstavimo na več načinov. Pri odločanju glede najboljšega načina vstavitve upoštevamo bolnikove značilnosti, izkušnje vstavljalca in zmogljivosti bolnišnice. V sklopu kliničnega oddelka za nefrologijo od leta 2022 vstavljamo peritonealne dializne katetre v lokalni anesteziji. V prispevku predstavljamo postopek vstavitve in naše dosedanje rezultate.

Ključne besede: peritonealna dializa, peritonealni kateter, nefrolog, vstavitev, lokalna anestezija.

UVOD

Pri peritonealni dializi (PD) večkrat dnevno vtočimo svežo dializno raztopino v peritonealno votlino in iztočimo dializat. Pri tem peritonej, ki obdaja peritonealno votlino, deluje kot polprepustna membrana, preko katere poteka ultrafiltracija in odstranjevanje topljencev (1). Za dostop do peritonealne votline uporabljamo peritonealni kateter (v nadaljevanju kateter), ki ga lahko vstavimo bodisi kirurško bodisi perkutano. Obstaja več različnih vrst katetrov, ki se razlikujejo glede na dolžino, preukriviljenost, število objemk in oblike konic katetra. Pri nas uporabljamo ravne silikonske katetre z dvema objemkama in zavito konico, čeprav dosedanje raziskave ne kažejo jasnih razlik med različnimi oblikami konic (2,3).

Pri odločitvi glede najprimernejšega načina vstavitve katetra je potrebno upoštevati bolnikove značilnosti, izkušnje vstavljalca katetra in zmogljivosti bolnišnice (4). Do nedavnega smo v UKC Ljubljana izvajali laparoskopske vstavitve v okviru kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo v splošni anesteziji, sedaj pa smo v okviru kliničnega oddelka za nefrologijo pričeli z vstavljanjem v lokalni anesteziji

NAŠE IZKUŠNJE

Z vstavljanjem katetrov smo pričeli julija 2022 v sodelovanju z doc. dr. Jurijem Janežem, dr.med., s kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo. Pri vseh bolnikih smo pred vstavitvijo opravili ambulantni pregled, vključno z ultrazvočnim pregledom trebušne stene, in se nato odločili glede optimalnega načina vstavitve.

Do sedaj smo poseg opravili pri 17 bolnikih s povprečno starostjo 53 let in povprečnim

indeksom telesne mase 25. Od tega je bilo 14 moških (82%), devet bolnikov (53%) predhodno še ni pričelo z nadomestnim zdravljenjem. Pri sedmih bolnikih smo poseg opravili v splošni anesteziji v operacijski dvorani pod mentorstvom abdominalnega kirurga, 10 katetrov pa smo samostojno vstavili v prostoru za posege KO za nefrologijo v lokalni anesteziji in blagi sedaciji.

VSTAVITEV PD KATETRA

Predoperativna ocena

Kandidate za peritonealno dializo napotimo na pregled v center za peritonealno in hemodializo Leonišče. Ob pregledu, ki vsebuje pregled dosedanje dokumentacije in natančno anamnezo, kjer smo pozorni predvsem na predhodne operacije v trebušni votlini, opravimo tudi klinični pregled, vključno z oceno kilnih izstopišč. S pomočjo šablone določimo predviden položaj notranje objemke in izstopišča katetra.

Pregled nadgradimo z ultrazvočnim pregledom trebušne stene na nivoju predvidenega položaja notranje objemke katetra. Ocenjujemo debelino podkožnega maščevja, debelino obeh premih trebušnih mišic (*musculus rectus abdominis*), debelino preperitonealnega maščevja, lociramo inferiorno epigastrično arterijo in ocenimo drsenje viscerarnega peritoneja.

V kolikor z opravljenim pregledom ne ugotovimo absolutnega zadržka (potreba po sočasni holecistektomiji, korekciji hernij ali adheziolizi; neugoden habitus bolnika oz. bolnice) se odločimo za vstavitev v lokalni anesteziji.

Vstavitev

Bolnike sprejmemo na klinični oddelek za nefrologijo dan pred predvideno vstavitvijo. Na dan posega so tešči, neposredno pred posegom izpraznijo mehur. Predoperativno profilatično prejmejo cefazolin 1000 mg i.v. (v primeru alergij se odločimo za amoksicilin s klavulansko kislino 1200 mg ali klimicin 500 mg ali ciprofloksacin 400 mg), dodatno tudi lorazepam 1 mg p.o. in 1000 mg paracetamola i.v..

Po prihodu v prostor za posege pripravimo sterilno operativno polje in apliciramo lokalno anestezijo z 2% lidokainom v področje kožnega reza, ki smo ga določili ob predoperativni oceni (ponavadi v paramediani liniji nekoliko infraumbilikano). Sledi kirurška preparacija do sprednje ovojnico preme trebušne mišice. Preden prekinemo sprednjo ovojnico apliciramo dodaten odmerek 2% lidokaina v premo trebušno mišico. Nato prekinemo sprednjo ovojnico in razmaknemo mišico, tako da si prikažemo zadnjo ovojnico, na katero nalega parietalni peritonej. Napravimo majhno incizijo v peritonej in nastavimo obodni šiv ter vstavimo kateter s pomočjo stilette. Delovanje katetra preverimo neposredno po vstavitvi in v kolikor le-ta dobro deluje zapremo peritonej. Nato napeljemo kateter skozi premo trebušno mišico, tako da notranja objemka v celoti leži znotraj mišice. Nadaljujemo s tunelizacijo katetra skozi podkožje in izpeljavo skozi izstopišče, pri čemer smo pozorni, da zunanjega objemka ne leži preblizu izstopišča (oddaljena mora biti vsaj 2 cm). Rano na mestu kožnega reza zapremo v dveh plasteh in na konec katetra namestimo titanjski stiček in transfer set.

Pooperativna ocena

Uspešnost vstavitve katetra ocenimo z rentgenogramom trebušnih organov v dveh projekcijah, ki ga opravimo bodisi isti dan po posegu ali pa najkasneje dan po posegu. Pri tem smo smo pozorni na ustrezen intraperitonealno lego, položaj konice katetra in morebitne zavoje v poteku katetra, ki bi lahko vplivali na njegovo delovanje. Delovanje katetra preverimo z izvedbo lavaže peritonealne votline, kjer ocenujemo morebiten upor pri prebrizgavanju katetra in hitrost praznenja peritonealne votline ter izgled izpirka. V primeru ustreznih lege in dobrega delovanja katetra ter odsotnosti morebitnih zgodnjih pooperativnih zapletov lahko bolnika odpustimo v domačo oskrbo z ustreznimi dietnimi navodili in navodili glede ravnanja s katetrom.

OCENJEVANJE DOSEDANJE USPEŠNOSTI

Trenutno veljavne smernice mednarodnega združenja za peritonealno dializo (ISPD) svetujejo ocenjevanje zapletov pri vstavitvi katetrov in njihovega delovanja vsaj enkrat letno pri čimer veljajo naslednja priporočila (5):

- ustrezeno delovanje več kot 95% katetrov pri laparoskopski vstavitvi in več kot 80% pri vseh ostalih oblikah vstavitve po 12 mesecih;
- manj kot 5% okužb iztopišča in/ali tunela znotraj 30 dni po vstavitvi;
- manj kot 5% peritonitisev znotraj 30 dni po vstavitvi;
- manj kot 1% poškodb notranjih organov ob vstavitvi;
- manj kot 1% krvavitev povezanih z vstavitvijo, kjer je potrebno zdravljenje s transfuzijo.

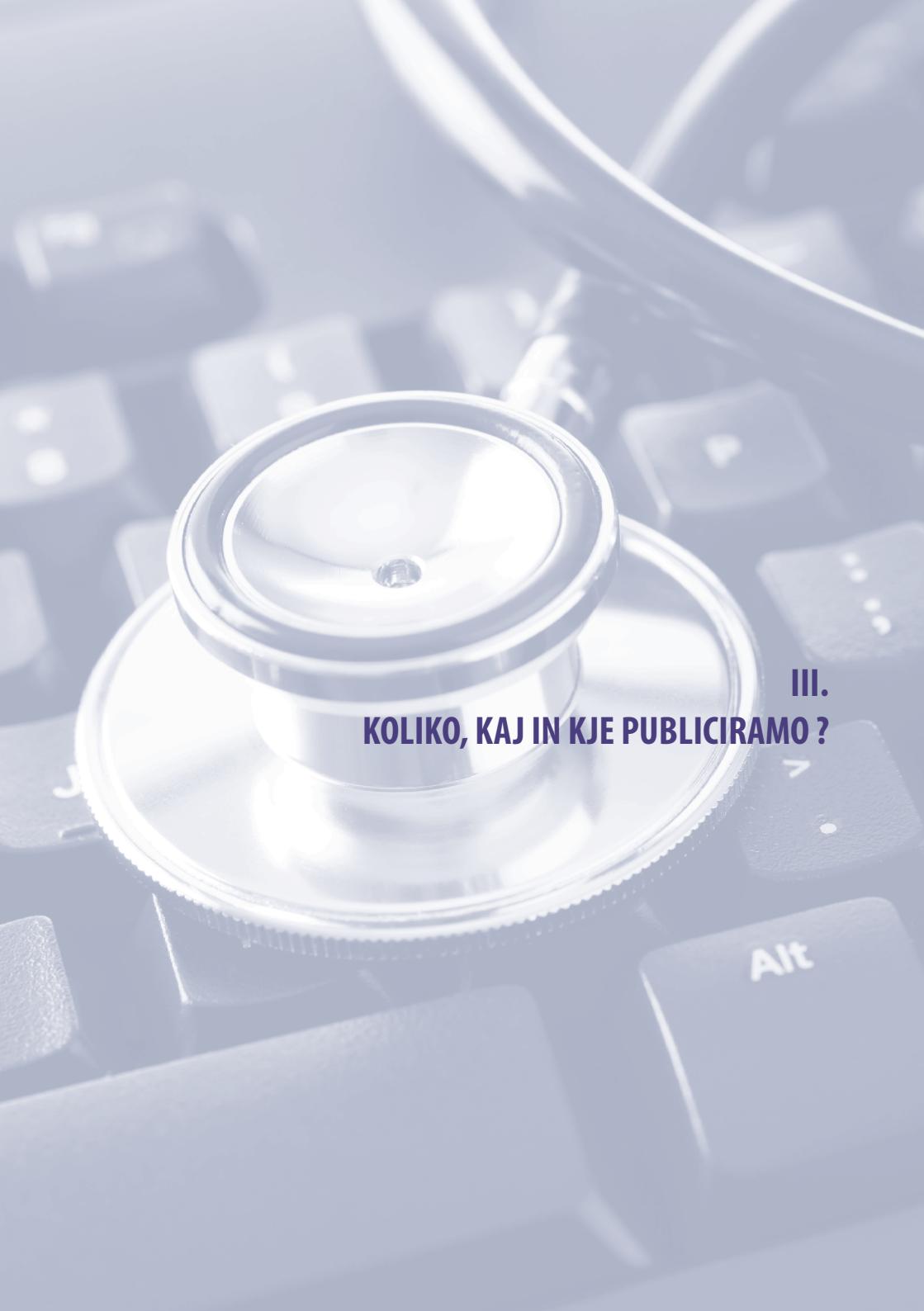
Med nobeno izmed vstavitev ni prišlo do pomembnejšega zapleta (hemodinamsko pomembna krvavitev ali perforacija votlega organa). Z opravljenim rentgenogramom trebušnih organov po vstavitvi, smo pri treh bolnikih dokazali neustrezeno lego konice katetra (izven male medenice), vendar so ti katetri dobro delovali, zato smo se odločili za konzervativnen pristop brez dodatnih posegov za korekcijo pozicije konice. Pri dveh bolnikih kateter ob prvem pregledu na naši ambulanti ni dobro deloval (moten je bil tako vtok kot iztok dializne raztopine). S konzervativnimi ukrepi smo pri enem izmed teh bolnikov uspeli vzpostaviti normalno delovanje katetra, pri drugem pa je bila potrebna laparoskopska korekcija pozicije katetra. Po naših podatkih pri nobenem izmed bolnikov v času od vstavitve katetra pa do danes ni prišlo do peritonitisa. Pri štirih bolnikih smo dokazali okužbo iztopišča katetra, ki pa se je razvila šele po več mesecih po pričetku izvajanja PD in po definiciji ne odraža zapleta povezanega z načinom vstavitve (6).

ZAKLJUČEK

Naši dosedanji rezultati kažejo, da je vstavitev peritonealnega dializnega katetra v lokalni anesteziji s strani nefrologa pri izbranih bolnikih varna in da so naši začetni rezultati v skladu s priporočili ISPD. Menimo, da ima takšna vstavitev določene prednosti pred vstavitvijo s strani abdominalnega kirurga, ki so predvsem organizacijske narave in s tem omogočajo lažji dostop izbranim bolnikom do tovrstnega nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi.

LITERATURA

1. Johnson RJ, et al, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. New York: Elsevier - OHCE, 2018. p. 1103-24.
2. Xie J, Kiryluk K, Ren H, Zhu P, Huang X, Shen P, et al. Coiled versus straight peritoneal dialysis catheters: a randomized controlled trial and meta analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:946-55.
3. Hagen SM, Lafranca JA, IJzermans JN, Dor FJ. A systematic review and meta-analysis of the influence of peritoneal dialysis catheter type on complication rate and catheter survival. *Kidney Int* 2014;85:920-32.
4. Crabtree JH, MingChow K. Peritoneal dialysis catheter insertion. *Sem Nephrol* 2017;37:17-29.
5. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M, et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int* 2019;39:414-36.
6. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992; a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.

A close-up photograph of a clear plastic stethoscope lying across a dark grey computer keyboard. The keyboard keys are visible in the background, including the 'Alt' key in the bottom right corner. The lighting is soft, creating a professional and somewhat somber atmosphere.

III.

KOLIKO, KAJ IN KJE PUBLICIRAMO ?

ZBIRNI PREGLED PUBLICISTIČNE DEJAVNOSTI INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA V LETU 2023 IN POGLED NA VLOGO IN POMEN ZNANSTVENO-RAZISKOVALNIH OBJAV ZA RAZVOJ STROKE

Zlatko Fras

Interne klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Poleg stalnega strokovnega razvoja, ki ob spreminjajoči se bolezenski obremenjenosti sodobne civilizacije in napredku zdravstvenih tehnologij pogojuje ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe, poteka na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (IK UKCL) tudi vrhunska pedagoško izobraževalna in znanstveno raziskovalna dejavnost. Ne glede na dejstvo, da se v slovenskem zdravstvu soočamo z naraščajočim pomanjkanjem delovne sile in finančnih sredstev, beležimo na IK UKCL kontinuirano izboljševanje količinskih in kazalnikov kakovosti znanstvene in strokovne produkcije. Število objav registriranih raziskovalcev IK UKCL v mednarodnih znanstveno – strokovnih revijah z recenzijo se je v obdobju med 2009 in 2023 povečalo na letni ravnini za tri- do štirikrat, tudi število citatov se je potrojilo. V letu 2023 smo v revijah s faktorjem vpliva, ki jih indeksira podatkovna zbirka PubMed / Medline, objavili skupno 242 člankov, v zadnjem letu beležijo prispevki, pri katerih smo (so)avtorji povprečno okoli 16.000 čistih citatov letno. Vodi nas prepričanje, da moramo v vseh usmerjenih vedah interne medicine, ki so zastopane na kliniki, tudi v prihodnje ohranjati in krepiti doseženo vrhunsko raven dela na področju akademske medicine, poleg obsežnih izobraževalnih dejavnosti tudi pri še bolj prepoznavnem izvajaju in objavah znanstveno-raziskovalnih projektov (z vodenjem in sodelovanjem v programih in projektih, ki jih podpira nacionalna agencija za raziskovalno dejavnost, terciarnih razvojno – raziskovalnih projektov ter vpletjenosti v mednarodne projekte in klinične raziskave).

Ključne besede: akademska medicina, raziskave in razvoj, znanstvene objave, citiranost.

OKVIRI DELOVANJA INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

Interne klinika (IK) predstavlja tako po obsegu dejavnosti, kot tudi po nivoju kakovosti storitev enega stebrov dejavnosti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL). IK UKCL obsega 13 strokovno-organizacijskih enot (SOE), med katerimi je 10 kliničnih oddelkov (endokrinologija, diabetes in bolezni presnove, gastroenterologija, hematologija, hipertenzija, intenzivna interna medicina, kardiologija, nefrologija, pljučne bolezni in alergije, reumatologija in žilna medicina), 2 centra (Center zageriatrično medicino in Center za klinično toksikologijo in farmakologijo) ter Internistična prva pomoč (IPP). Na kliniki je skupno 1.405 zaposlenih, med katerimi je 342 zdravnikov

(219 specialistov in 123 specializantov – med katerimi je okoli 60 ‐domačih‐). S svojimi SOE v tesnem sodelovanju z zdravstvenimi in socialnimi ter drugimi dejavnostmi primarne ravni IK izvaja celovito zdravstveno oskrbo internističnih bolnikov in jim – v okvirih mogočega, z viri omejenega okolja – nudi najkakovostnejšo raven zdravstvenih storitev in oskrbe. Na področju hospitalne dejavnosti obravnavamo leto okoli 22.000 bolnikov, v specialistično-ambulantni dejavnosti beležimo okoli 230.000 obiskov ter 136.000 diagnostičnih in terapevtskih posegov, letni prihodki IK obsegajo skupno okoli 165 mio €, kar predstavlja okoli 24 % delež v okviru celotnega UKCL.

Bolnikom in drugim uporabnikom zdravstvenih storitev s svojim znanjem, prizadevanjem in predanostjo ponuja IK UKCL najkakovostnejšo raven oskrbe, pri čemer je naš temeljni cilj ohranjanje, krepitev in izboljševanje njihovega zdravja, dobro počutje in zadovoljstvo z našimi uslugami. Zaposlenim in tistim, ki z nami strokovno/znanstveno sodelujejo oziroma se pri nas učijo/ usposabljajo, zagotavljamo po naših možnostih in močeh kar najboljše delovno okolje in pogoje, dostop do kakovostnih informacij in delo, ki jim omogočajo dopolnjevanje znanja in osebni strokovni razvoj.

VRHUNSKA KLINIČNA INTERNA MEDICINA, UČENJE IN RAZVOJNO DELO INTERNE KLINIKE UKCL

Že več desetletij je IK UKCL najbolj vrhunska in vsebinsko celovito zaokrožena ustanova za področje dejavnosti interne medicine v državi. Prepričani in zavezani smo, da moramo v njenih okvirih na področjih klinične dejavnosti tudi v prihodnje ohraniti koncept integralne obravnavne internističnega bolnika, na usmerjenih strokovnih področjih pa se poglobljeno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v okvir posamezne od njih. Kot edini v Sloveniji na različnih SOE IK opravljamo po dostopnih podatkih skupno okoli 150 zdravstvenih dejavnosti/storitev. Glede na nenehen razvoj medicinske stroke lahko po posameznih enotah evidentiramo še precej novih tovrstnih terciarnih medicinskih storitev v razvoju (npr. nove/izboljšane metode zdravstvene obravnavne, vodenje registrov posameznih bolezni, ipd.) (1).

Poleg stalnega razvoja za ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe ob spreminjačo se bolezenski obremenjenosti sodobne civilizacije in napredku zdravstvenih tehnologij, potekajo v okviru IK UKCL kontinuirano tudi znanstveno-raziskovalne in pedagoško izobraževalne dejavnosti. Klinika mora ohranjati vrhunsko raven akademske medicine, tako na področjih raziskav in razvoja (sodelovanje v projektih nacionalne javne agencije za raziskovalno dejavnost (ARRS), terciarnih R&R dejavnostih, ter mednarodnih, temeljnih in kliničnih raziskavah), kakor tudi izobraževanja (s sodelovanjem v fakultetnih programih Univerze v Ljubljani (UL), usposabljanjem specializantov vseh kliničnih strok ter negovalnega kadra v Sloveniji, pa tudi dejavnostih stalnega podiplomskega izobraževanja formiranih kadrov). Številni zaposleni so redni ali občasni sodelavci Katedre za interno medicino Medicinske fakultete UL. Na IK UKCL se nenehno usposablja veliko število zdravnikov – specializantov, saj imamo na nacionalni ravni pooblastilo za izvajanje celotnega programa specializacij iz interne medicine, gastroenterologije, hematologije, kardiologije in vaskularne medicine, nefrologije in revmatologije. Prednost klinike kot celovite univerzitetne institucije za področje interne medicine je, da se lahko specializant usposobi integralnega pristopa k bolniku, kar je ena

temeljnih značilnosti dela vseh usmerjenih internističnih strok.

ZNANSTVENO – RAZISKOVALNO DELO NA INTERNI KLINIKI UKCL

Na področju znanstveno-raziskovalnega dela dosegajo posamezne strokovne enote Interne klinike UKCL zavidljive rezultate. Na IK UCKL imamo registriranih (pri ARRS) skupno 374 raziskovalcev (med katerimi je več kot 100 tehničnih sodelavcev). Na osnovi znanstveno raziskovalnih kazalcev je bilo v zadnjih letih različnim kliničnim oddelkom dodeljenih več raziskovalnih projektov, ohranajo se raziskovalni programi, in nenazadnje tudi financiranje mladih raziskovalcev iz programa financiranja Javne agencije za raziskovalno dejavnost in inovacije Republike Slovenije (ARIS). V grobo podkrepitev navedenim dejstvom in nakazanim smerem razvoja so v tabeli 1 prikazani nekateri bistveni količinski kazalniki znanstvene dejavnosti Interne klinike UKCL in njihova dinamika v obdobju 2009 – 2023.

Tabela 1. Nekateri grobi kazalniki znanstveno - razvojne dejavnosti Interne klinike UKCL v obdobju 2009-2023 (viri: letna strokovna poročila SOE IK in UKC Ljubljana; podatkovna zbirka SICRIS).

ZNANSTVENA DEJAVNOST IK UKCL	2009	2014	2019	2022	2023
Programi / projekti ARRS	10	11	16	30	35
Terciarni projekti	30	34	44	63	61
Mednarodni projekti / študije¹	1	7	20	51	34
OBJAVE v revijah z IF v SCI (SICRIS 1.01, 1.02, 1.03)	68	92	176	299² (306³)	189² (242³)

¹vključeno je sodelovanje v mednarodnih projektih, raziskavah na pobudo raziskovalcev in v kliničnih preizkušanjih (vir: www.kclj.si, poročila Strokovno-organizacijskih enot Interne klinike (SOE IK) UKCL); ² – število objav zabeleženih v podatkovni zbirki COBISS (pregled 08.12.2023); ³ – število objav, o katerih so poročale SOE IK UKCL (november 2023).

KOLIKO IN KJE PUBLICIRAMO ZAPOSLENI NA IK UKCL, IN S KAKŠNIM ODMEVOM / VPLIVOM ?

Kliniki v akademskih ustanovah smo torej poleg zagotavljanja zdravstvene oskrbe pacientov (ki tako kot pri nas tudi vsepovsod drugod po svetu večini klinik prinese daleč največji delež prihodkov) že tradicionalno odgovorni tudi za t.i.m. akademsko delo - izobraževanje novih in novih generacij študentov medicine, usposabljanje specializantov, ter snavanje in izvajanje izvirnih temeljnih in aplikativnih biomedicinskih raziskav (2).

Že več desetletij je na zahodni polobli bolj ali manj temeljna "mantra" akademiske medicine zaobsežena v reku »objavljaj ali pogini« (iz angl. 'publish or perish'), ki uteleša filozofijo sledenja logični poti med raziskovalnimi prizadevanji, znanstvenim strokovnim znanjem do objave kakovostnih recenziranih publikacij ter zunanjega financiranja (3,4). V razvitih državah je po drugi svetovni vojni znatno povečanje vladnih sredstev za biomedicinske raziskave privedlo do izjemnih priložnosti za raziskovalce. Število znanstvenih revij in objavljenih rokopisov se je začelo hitro širiti, sočasno pa

je bilo klinikom vedno težje prepoznavati, katere izmed objavljenih ugotovitev so najbolj pomembne za njihovo prakso. Širjenje revij in člankov je vodilo tudi v razvoj avtomatiziranih bibliografskih orodij za indeksiranje podatkov znanstvenih publikacij (kot so npr. Medlars, Medline/PubMed, Science Citation Index) (5,6). Izdelane so bile številne bibliografske podatkovne zbirke, ki zajemajo različne podatke o publikacijah in ponujajo nešteto orodij za njihovo vrednotenje ter vpliv posameznega in skupin raziskovalcev. Pritisk, da se "vse pomembno" objavlja, skupaj z izpolnjevanjem pedagoških in strokovnih poklicnih obveznosti, je postal in ostaja za akademske klinike stalen vsakodnevni izliv. Dejstvo je namreč, da odgovorni, predvsem v razvitejšem delu sveta, tako ob ocenjevanju posameznikov kot tudi izražanju priznanja ter zagotavljanju podpore ustanovam, pripisujejo relativno (naj)večjo vrednost prav publicistični "produkтивnosti" in njeni kakovosti oziroma odmevnosti (7).

Izjemni raziskovalni preboji v klinični medicini so redki, kar pa ne pomeni, da so manj odmevne medicinske raziskave nepotrebne. Raziskave, ki jih skupine medicinskih raziskovalcev objavljajo v kakovostnih mednarodnih znanstvenih revijah po obvezni predhodni recenziji neodvisnih strokovnjakov z istega področja (iz angl. 'peer review') in jih drugi raziskovalci navajajo kot vire v raziskavah (*citiranje raziskav*), so zagotovila, da so naši medicinski raziskovalci enakovredni igralci na mednarodni sceni. Dokazujejo, da obvladajo strogo znanstveno metodologijo preverjanja delovnih hipotez in da se ukvarjajo z relevantnimi problemi. To jim omogoča, da znajo brati članke kolegov tudi »med vrsticami«, da se na svojem področju zares dobro znajdejo in vedo, kako in kam se razvija vrhunska medicina (8).

V tabeli 2 so za zadnje pet- oziroma desetletno obdobje, 2013 – 2023, sumarično prikazani nekateri pomembni bibliometrični kazalci (produkije in odmevnosti, kot jih zaobsegajo in obdeluje podatkovna zbirka SICRIS) po SOE IK ter za kliniko kot celoto. Z doseženim smo lahko vsaj do neke mере zadovoljni, še zlasti, če upoštevamo, da si predvsem normativi in standardi za zagotavljanje zadostne kadrovske sestave – domnevno tudi za izvajanje poslanstva akademske medicine - v našem okolju še le utirajo pot. Kot je razvidno iz tabele 3 so – primerjalno med IK in UKCL – še nekoliko spodbudnejši podatki o odmevnosti objavljenih del, kolikor jih je mogoče razbrati in oceniti iz citiranosti objavljenih del po zbirkah WoS (World of Science) oziroma Scopus.

Posamezne strokovne enote IK UKCL že tradicionalno dobro sodelujejo tako z raziskovalnimi inštitucijami doma, kot tudi v tujini. To je še kako pomembno, saj se kot v osnovi izrazito v zdravstveno dejavnost usmerjen zavod soočamo predvsem s pomanjkanjem temeljne raziskovalne infrastrukture. Po drugi strani lahko na osnovi bogate klinične kazuistike, ki jo obravnavamo, ponudimo ogromno tudi z naše strani. Umestitev v širši zemljepisni prostor EU nam nalaga tudi nekatere druge potrebne prilagoditve, še zlasti uveljavljanje načel sistema zagotavljanja in izboljševanja kakovosti. Upati je, da bo v prihodnje kar največji del celovitega izboljševanja upravljanja kakovosti in dodatnega razmaha znanstveno-raziskovalne dejavnosti tudi posledica neizbežnih okoliščin vpetosti v širši evropski prostor. Tudi na področjih znanstveno-raziskovalnega dela in izobraževanja se kljub krizi, ali zaradi tega še bolj, širi spekter možnosti mednarodnega sodelovanja. Treba jih je izkoristiti. Kljub omejenim virom, zlasti kadrovskim.

Tabela 2. Nekateri bibliometrični kazalci za 5-letno obdobje (2018 – 2023), citranosti za 10-letno obdobje (2013 – 2023), ter znanstvene in strokovne uspešnosti v letu 2023; prikazano ločeno za strokovno-organizacijske enote Interni klinike (SOE IK), klinike kot celote (IK) in delež IK glede na Univerzitetni klinični center Ljubljana v celoti (UKCL). Podatki so povzeti po podatkovni zbirki SICRIS (Informacijski sistem o raziskovalnih dejavnosti v Sloveniji; URL: <https://www.sicris.si>; dostop 08.12.2023).

SOE IK (šifra raziskovalne skupine)	RR	točke	točke/ RR	kazalci 2018 - 2023				kazalci 2013 - 2023				kazalci 2023
				A''/ RR	A'	A ^{1/2}	C ₁₀	C ₁₀ / RR	h ₁₀	A ₁₋₂₀₂₃	Z ₂₀₂₃	
Ko za endokrinologijo, diabetes in presnevine bolezni (0312-023)	35	7260,97	207,46	1054,48	30,13	2919,41	4415,05	13330	386,57	54	5,15	1312,72
Ko za gastroenterologijo (0312-011)	37	5011,60	135,45	789,19	21,33	1489,40	2453,34	4058	10967	34	1,72	435,55
Ko za hematologijo (0312-043)	24	2525,42	105,23	226,37	9,43	680,98	1184,88	4204	175,17	29	1,00	269,77
Ko za hipertenzijo (0312-002)	11	243,42	22,13	83,36	7,58	145,39	152,62	7883	716,64	24	0,06	14,05
Ko za intenzivno interno medicino (0312-022)	25	2065,51	82,62	978,04	39,12	1257,31	1408,20	8033	321,32	37	0,38	117,18
Ko za kardiologijo (0312-035)	43	6131,09	142,58	1431,11	33,28	2292,22	3571,38	50094	164,98	45	2,19	597,23
Ko za nefrologijo (0312-024)	58	6160,33	106,21	423,39	7,30	2222,72	3122,72	4781	82,43	33	1,62	416,16
Ko za pljučne bolezni in alergijo (0312-045)	15	770,55	51,37	119,18	79,95	178,96	335,47	1417	94,47	17	0,21	56,64
Ko za revmatologijo (0312-006)	39	7917,35	203,01	1580,23	40,52	3983,87	5382,65	17168	440,21	57	5,18	1232,32
Ko za žilne bolezni (0312-001)	74	6719,64	90,81	577,19	7,80	2294,05	4000,78	57605	778,45	64	3,72	986,76
Center za zastrupitve (0312-047)	13	1051,91	80,92	12,19	0,94	245,14	387,17	911	70,08	18	0,46	126,96
INTERNA KLINIKA - skupaj	374	46170,57	122,60	7325,25	19,45	17834,06	26649,46	159075	453,70	127	8,52	5565,26
UKLjubljana - skupaj	1415	155258	109,72	15662,52	11,07	47375,22	81117,77	293971	207,75	183	9,27	18323,27
IK / UKCL	0,264	0,297	1,125	0,468	1,770	0,376	0,329	0,541	2,05	0,694	0,919	0,304
												0,285

Legenda: RR – število registriranih raziskovalcev; A'' – izjemni dosežki; A' – zelo kvalitetni dosežki; A^{1/2} – pomembni dosežki; C₁₀ – število čistih citatov zadnjih 10 letih (2013-23); h₁₀ – Hirschev indeks v zadnjih 10 letih (2013-23); A₁₋₂₀₂₃ – ocena glede na objave; Z₂₀₂₃ – točke znanstvene uspešnosti v letu 2023; S₂₀₂₃ – točke strokovne uspešnosti v letu 2023

Tabela 3. Prikaz citiranosti za 10-letno obdobje (2013 – 2023) za strokovno-organizacijske enote Interne klinike (SOE IK), klinike kot celote (IK) in delež glede na Univerzitetni klinični center Ljubljana v celoti (UKCL). Podatki so povzeti po podatkovni zbirki SICRIS (Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji; URL: <https://www.sicris.si>; dostop: 09.12.2023).

SOE IK	Baza	Povezani zapisi	RR*	Zapisi / RR	Čisti citati	Povprečje čistih citatov
KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove	WoS	435	35	12,43	12955	29,78
	Scopus	407	35	11,63	15475	38,02
KO za gastroenterologijo	WoS	245	37	6,62	8209	33,51
	Scopus	254	37	6,86	9443	37,18
KO za hematologijo	WoS	315	24	13,13	4631	14,70
	Scopus	287	24	11,96	5419	18,88
KO za hipertenzijo	WoS	64	11	5,82	3639	56,86
	Scopus	55	11	5,00	8260	150,18
KO za intenzivno interno medicino	WoS	248	25	9,92	8105	32,68
	Scopus	240	25	9,60	11926	49,69
KO za kardiologijo	WoS	552	43	12,84	33768	61,17
	Scopus	505	43	11,74	49358	97,74
KO za nefrologijo	WoS	563	58	9,71	5708	10,14
	Scopus	474	58	8,17	6905	14,57
KO za pljučne bolezni in alergijo	WoS	157	15	10,47	1573	10,02
	Scopus	148	15	9,87	2142	14,47
KO za revmatologijo	WoS	641	39	16,44	19510	30,44
	Scopus	500	39	12,82	22897	45,79
KO za žilne bolezni	WoS	615	74	8,31	37398	60,81
	Scopus	588	74	7,95	59654	101,45
Center za zastrupitve	WoS	105	13	8,08	840	8,00
	Scopus	94	13	7,23	1160	12,34
INTERNA KLINIKA - skupaj	WoS / Scopus	3174	374	8,49	159159	50,14
UKCL - skupaj	WoS / Scopus	7930	1415	5,60	294186	37,10
IK / UKCL	WoS / Scopus	0,40	0,26	1,79	0,54	1,35

*RR – število registriranih raziskovalcev

KRATEK POGLED IZVEN TRADICIONALNE METRIKE V PUBLICISTIKI

Številni dandanes menijo, da tradicionalna merila za kvantificiranje znanstvene produktivnosti na podlagi »štetja« (število objav, število citatov itd.) niso dovolj občutljivi oziroma specifični, da bi zadostili naraščajočim zahtevam po odgovornem vrednotenju kakovosti in prebojnosti opravljenega znanstveno raziskovalnega dela (9). Podatki in osnovne meritve posamezne objave so lahko prepričljivi, vendar pa nobena posamezna metrika ne zadostuje v celoti za merjenje uspešnosti, kakovosti ali vpliva avtorja oziroma avtorske skupine (10). So le eden od vidikov avtorjeve akademske in znanstveno-raziskovalne zgodbe. Drugi viri, naj naštejemo le nekatere, vključujejo podeljena priznanja in nagrade, patente in druge vrste intelektualne lastnine, uredništvo revij, dejavnosti svetovalnih odborov, dejavnosti učenja in mentorska prizadevanja, nenazadnje pa seveda tudi splošen ugled ustanove iz katere prihajajo.

V tem smislu je "digitalna revolucija" omogočila ustvarjanje bolj sofisticiranih podatkovnih zbirk in programskih orodij, ki zagotavljajo vpogled v raziskovalno produktivnost in vpliv, ki ga do nedavnega ni bilo mogoče dobiti. Izjemna konkurenca za financiranje biomedicinskih raziskav je privedla do razvoja sodobnejših merilnih orodij, ki natančneje kvantificirajo vpliv raziskav na širjenje znanja, njihovo sintetično vrednost in posledičen vpliv na izide izboljševanja (javnega) zdravja. V tem smislu pridobivajo na pomenu različne alternativne metrike, ki zanesljivo predstavljajo že v bližnji prihodnosti pomembne izzive tudi za nas, četudi se žal nanje še ne osredotočamo dovolj (11).

Vse pomembnejše je, da pri poročanju o znanstveni uspešnosti »presegamo številke« z ustvarjanjem pripovedi, ki zagotavlja kontekstualno ozadje za ponazoritev produktivnosti in akademskega vpliva. Prevladuje mnenje, da je v sodobnem, tekmovalem akademskem okolju ključnega pomena, da avtorji vzpostavljajo svojo prisotnost na različnih platformah avtorskih profilov, ter "presegajo številke" z upoštevanjem in uporabo sodobnih strategij za izboljšanje odkrivanja in razširjanja ter promocijo lastne "zgodbe" (9, 12).

ZAKLJUČKI

Vizija IK UKCL je ostati in se razvijati kot vrhunska sodobna zdravstvena institucija, ki bo po ponudbi in strokovnem znanju na področjih interne medicine kot celote, pa tudi na področjih t.i.m. "subspecializacij" primerljiva s podobnimi ustanovami v razvitem delu sveta. Na področjih klinične dejavnosti želimo, kolikor je najbolj mogoče, ohraniti koncept integralne zdravstvene oskrbe internističnega bolnika, na usmerjenih strokovnih področjih pa se specifično in podrobno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v ovin posamezne od ožjih vej interne medicine.

Klinika mora s stalnim strokovnim razvojem svojega kadrovskega potenciala poleg ponudbe in izvajanja najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe ohranjati vrhunsko raven svojega dela tudi na področjih raziskav in razvoja, kakor tudi izobraževanja in usposabljanja vseh profilov zdravstvenih delavcev. To je njen temeljno poslanstvo.

Kljud impresivnemu razvoju v zadnjem desetletju, ki se kaže z znatno in vztrajno rastjo količinskih kazalnikov publicistike, mora IK UKCL na področju znanstveno-raziskovalnega dela delovati še bolj povezano in koordinirano, tako navznoter, kot tudi navzven. Vloga organizacije in delovanja IK UKCL kot celote – in enega od stebrov integralnega UKCL – je omogočanje / zagotavljanje avtonomije svojim strokovnim enotam za doseganje kar najboljših možnih sinergijskih učinkov celotne stroke. Slednje je lahko zelo pomembno tako v smislu močnejših prizadevanj za pridobivanje zunanjih, tako nacionalnih, predvsem pa mednarodnih virov, npr. sredstev iz različnih skladov EU, pa tudi različnih (zlasti intervencijskih) kliničnih raziskav, ki jih podpirajo industrije z interesni na področju izboljševanja oziroma ohranjanja zdravja. Pri tem bomo pobudniki za intenzivnejše sodelovanje z za to področje zadolženimi obstoječimi službami UKCL (npr. Centrom za klinične raziskave), pa tudi z različnimi agencijami (v Sloveniji in v tujini), ki nam lahko ponudijo ustrezno pomoč in podporo.

LITERATURA

1. Fras Z. Vloga terciarne dejavnosti. In: Fras, ed. 21. Sodobna interna medicina. Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2019. p. 104–10.
2. Zver S, Blinc A, Fras Z. Univerzitetna bolnišnica – naš sopotnik ali nebudigatreba? Delo.si. Sobotna priloga. [Spletna izd.]. 22.02.2020. Dosegljivo 10.12.2022 na URL: <https://www.delo.si/sobotna-priloga/>
3. Wilson L. The Academic Man: A Study in the Sociology of a Profession. New York, NY: Oxford University Press; 1942.
4. Halperin EC. Publish or perish – and bankrupt the medical library while we're at it. Acad Med 1999;74:470–2.
5. Garfield E. Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. Science 1955;122:108–11.
6. Garfield E. The evolution of the Science Citation Index. Int Microbiol 2007;10:65–9.
7. Moed HF. Appropriate Use of Metrics in Research Assessment of Autonomous Academic Institutions. Schol Assessm Rep 2020;2:1.
8. Blinc A, Fras Z, Zver S. Če ne bomo skočili na vlak, bo zdravstvo zajela ledena doba. Delo.si. Sobotna priloga. [Spletna izdaja]. 3. 10. 2020. Dosegljivo 08.12.2023 na URL: <https://www.delo.si/sobotna-priloga/ce-ne-bomo-skocili-na-vlak-bo-zdravstvo-zajela-ledena-doba/>.
9. Carpenter CR, Cone DC, Sarli CC. Using publication metrics to highlight academic productivity and research impact. Acad Emerg Med 2014;21:1160–72.
10. De Rijcke S, Wouters, PF, Rushforth AD, Franssen TP, Hammarfelt B. Evaluation practices and effects of indicator use—a literature review. Res Eval 2016;25:161–9.
11. Haustein S. Grand challenges in altmetrics: heterogeneity, data quality and dependencies. Scientometrics 2016;108:413–23.
12. Bollen J, Van de Sompel H, Hagberg A, Chute R. A principal component analysis of 39 scientific impact measures. PloS One 2009;4:e6022.

ZDRAVLJENJE S SEMAGLUTIDOM PRI BOLNICAH S SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV IN DEBLOSTJO UPOČASNI POZNO FAZO PRAZNENJA ŽELODCA

Mojca Jensterle Sever^{1,2}, Andrej Janež¹

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

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZHODIŠČA

Semaglutid je humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1, ang. glucagon-like peptide-1), ki se že nekaj let uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, od leta 2021 pa je v obliki učinkovine, ki se aplicira podkožno enkrat tedensko, odobren tudi za zdravljenje debelosti (FDA 2021, EMA 2022). Klinične raziskave so potrdile, da zmanjšuje apetit, povečuje občutek sitosti, podaljšuje občutek polnosti po zaužitem obroku in posledično povzroči, da zaužijemo manj kalorij. Kot zdravilo za debelost učinkuje predvsem centralno, neposredno na centre za uravnavanje energije in apetita. Periferni vpliv na praznjenje želodca je bil potrjen predvsem za krakodelujuče analoge GLP-1, medtem ko vpliv dolgodeljuočega semaglutida na praznjenje želodca v kliničnih raziskavah ni bil jasno dokazan. Poročali so, da nima nobenega učinka na praznjenje želodca ali pa da zakasni praznenje želoda zgolj v prvi uri po zaužitju hrane, ne da bi vplival na pozno obdobje praznjenja želodca. Zaključki teh raziskav so večinoma temeljili na ocenjevanju praznjenja želodca s testom absorpcije paracetamola. Test absorpcije paracetamola ima veliko omejitve, primeren je za ocenjevanje kinetike tekočin, netočen pa je za oceno praznjenja želodca v zapozneli fazи.

CILJ

Z uporabo scintigrafije smo ocenili učinek semaglutida 1,0 mg na pozno obdobje praznjenja želodca po zaužitju trdega obroka.

METODE

Izvedli smo enojno slepo, s placebom nadzorovano raziskavo pri 20 ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in debelostjo (povprečna starost 35 [32,3-40,8] let, indeks telesne mase 37 [30,7-39,8] kg/m²), randomiziranih na 12- tedensko zdravljenje s semaglutidom 1,0 mg s.c. enkrat tedensko ali placebom. Praznjenje želodca smo ocenili po zaužitju z radiofarmakom označenega koloida [^{99m}Tc] v palačinki, s scintigrafijo z zaporednim statičnim in dinamičnim slikanjem pred in po intervenciji. Ocena praznjenja želodca je bila pridobljena z zaporednimi slikanji preostale aktivnosti [^{99m}Tc] v določenih časovnih intervalih v 4 urah po zaužitju solidnega obroka.

REZULTATI

Od izhodiščnih vrednosti do konca raziskave je semaglutid povečal vsebino zadrževane želodčne vsebine za 3,5 % v prvi uri, 25,5 % v drugi urah, 38,0 % v tretji uri in 30,0 % v 4. uri po zaužitju radioaktivno označenega trdrega obroka. Štiri ure po zaužitju je semaglutid v želodcu zadržal 37 % trdnega obroka v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bil v tem času želodec že prazen ($P=0,002$). Čas, potreben za izpraznitve polovice radioaktivno označenega obroka iz želodca, je bil v skupini s semaglutidom značilno daljši kot v skupini s placebom (171 min vc. 118 min; $P<0,001$). Zgornja meja normale za zadrževanje hrane v želodcu pri zdravih osebah v štirih urah znaša največ 10 % obroka, zadrževanje več kot 30 % trdrega obroka v tem časovnem obdobju pa je že opredeljeno kot nefiziološko »počasno« praznjenje želodca.

ZAKLJUČKI

Semaglutid je pri ženskah s PCOS in debelostjo značilno podaljšal 4-urno praznjenje želodca po zaužitju solidnega obroka. Rezultati naše raziskave, ki se razlikujejo od predhodnih raziskav s testom absorbkcije paracetamola, poudarjajo pomen izbire ustrezne metodologije in zavedanja metodoloških omejitev pri interpretaciji raziskovalnih rezultatov. Spodbujajo nadaljnje raziskovanje perifernih mehanizmov, s katerimi bi dolgodeljuoči semaglutid, zlasti v odmerku 2,4 mg/teden, lahko prispeval k zmanjšanju vnosa hrane.

Ključne besede: debelost, semaglutid, praznjenje želodca, PCOS, scintigrafija.

Prispevek je razširjen povzetek objave:

Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, Janez A. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. Diabetes Obes Metab 2023;25:975-84.

KIRURŠKI POSEGI PRI BOLNIKIH S HEMOFILIJO A NA EMICIZUMABU – SLOVENSKA IZKUŠNJA

Saša Anžej Doma

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

IZVLEČEK

Profilaktično zdravljenje z emicizumabom je postalo učinkovit, enostaven in vse pogostejši način preprečevanja krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A. Za operativne posege pa ta zaščita običajno ni dovolj visoka, zato moramo v tem času bolnikom dodajati faktor (F)VIII oz. FVII pri bolnikih, ki imajo inhibitorje proti FVIII. Možnosti laboratorijskega spremljanja učinka samega zdravila in dodatnih zdravil v času operacij so se v zadnjih letih sicer izpopolnile, še vedno pa so bolj zapletene kot pri bolnikih, ki prejemajo samo FVIII. Perioperativno zdravljenje bolnikov s hemofilijo A na emicizumabu tako še vedno predstavlja izziv. V članku prikazujemo potek operacij pri vseh bolnikih, zdravljenih z emicizumabom v UKC Ljubljana. Analizirali smo 12 kirurških posegov, ki so bili med avgustom 2019 in julijem 2022 opravljeni na 8 bolnikih. Šlo je za bolnike s težko obliko hemofilije A, eden je imel inhibitorje. Naše izkušnje so ugodne, posegi so vsi potekli brez pomembnejše krvavitve ali trombotičnega zapleta.

Ključne besede: emicizumab, faktor VIII, faktor VII, ekvivalent aktivnosti.

Emicizumab uporabljam v Sloveniji od leta 2018. Odobren je za bolnike s hemofilijo A težke in srednje težke stopnje, z ali brez inhibitorjev. V primerjavi s koncentrati FVIII, ki imajo razpolovno dobo 12-19 ur in se zato aplicirajo večkrat tedensko, ima emicizumab razpolovno dobo okrog 1 meseca, kar pomeni, da si večina bolnikov zdravilo injicira na 2 tedna (1). Za razliko od FVIII, ki zahteva intravenozno apliciranje, je emicizumab v obliki subkutane injekcije. Bolniki, ki se zdravijo z emicizumabom, imajo fenotip lahke hemofilije. Zato običajno nimajo spontanih krvavitev, še vedno pa lahko zakrvavijo v primeru poškodb ali ob operativnih posegih. Takrat jim je potrebno dodati FVIII, če gre za bolnika brez inhibitorjev proti FVIII, pri tistih z inhibitorji, pa dodajamo rekombinantni faktor VII (NovoSeven)(2).

Laboratorijsko spremljanje pri zdravljenju z emicizumabom je drugačno, kot smo ga navajeni pri bolnikih s hemofilijo, ki se zdravijo s (samo) pripravki faktorja VIII. Emicizumab povzroča lažno normalen APTČ (3), učinkovitost profilakse pa ugotavljamo z merjenjem koncentracije emicizumaba v plazmi. Ob operativnih posegih smo v prvih letih uporabe tega zdravila uporabljali metodo določanja ekvivalenta FVIII v plazmi s kromogeno metodo s humanimi reagenti (CSA-H), glede na tedanja priporočila. Kasneje se je izkazalo, da je ustreznejša meritev dodanega FVIII s kromogeno metodo z govejimi reagenti (CSA-B) (4,5). Slednja je pri nas postala rutinsko dostopna šele letos.

V skoraj 3-letnem obdobju smo analizirali vse operativne posege, ki so bili izvedeni pri bolnikih na terapiji z emicizumabom. Trije manjši posegi so vključevali operacijo

katarakte, cistoskopsko litotripsijsko (oboje elektivno) in perkutano koronarno intervencijo zaradi akutnega miokardnega infarkta (urgentni poseg). Devet večjih posegov (5 urgentnih, 4 elektivni) je vključevalo štiri osteosinteze, nekrektomijo kroničnega osteomielitisa z arthrodezo gležnja, dve podkolenski amputaciji, totalno endoprotezo kolena in namestitev ventrikulostome po spontani intraventrikularni krvavitvi. Le-ti so bili izvedeni pri 5 bolnikih, med njimi je bil eden z inhibitorji proti FVIII. Pri bolnikih brez inhibitorjev smo FVIII odmerjali glede na meritve ekvivalenta FVIII v plazmi s CSA-H. Pri enem bolniku smo vzorce zmrznili in naknadno pomerili še z metodo CSA-B, ki glede na sedanja priporočila pravilnejše izmeri dodani FVIII. Rezultati so sicer pokazali dobro korelacijo obeh vrednosti, s tem, da je bila CSA-H meritev za 0.26 E/mL višja. Pri bolnikih z inhibitorji se podobno kot pri bolnikih, ki niso na emicizumabu, NovoSeven odmerja brez laboratorijskega merjenja (6).

Večjih krvavitev, trombotičnih dogodkov ali novih inhibitorjev FVIII nismo ugotovljali. Naše izkušnje kažejo, da je tudi pri bolnikih s hemofilijo A, ki se profilaktično zdravijo z emicizumabom, mogoče kirurške posege izvajati varno.

LITERATURA

- Yoneyama K, Schmitt C, Portron A, Kialainen A, Kotani N, Jaminion F, et al. Clinical pharmacology of emicizumab for the treatment of hemophilia A. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;16:775-90.
- Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al. Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A. *Hamostaseologie* 2020;40:561–71.
- Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv* 2020;4:2111-8.
- National Hemophilia Foundation Masac Document 268—Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-Kwh (Hemlibra®) for Hemophilia a with and without Inhibitors 2022. Dosegljivo 27.11.2023 na URL: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf
- Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost* 2019;119:1084-93.
- Rener K, Anžej Doma S, Fink M, Podgornik H, Prelöžnik Zupan I. Management and Outcomes of Invasive Procedures in Individuals with Hemophilia A on Emicizumab Prophylaxis: A Single Center Experience. *Hematol Rep* 2023;15:597-607.

KRATKOROČNI IZZIDI ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKIH Z IgA VASKULITISOM

Alojzija Hočvar

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

IZVLEČEK

IgA vaskulitis je pri odraslih še vedno pogosto spregledana in slabo opredeljena bolezen. Namen naše raziskave sledenja je bil izboljšati razumevanje IgA vaskulitisa pri odraslih in s tem prispevati h kvalitetnejši obravnavi oziroma oskrbi teh bolnikov.

Ključne besede: IgA vaskulitis pri odraslih, sledenje, relapsi umrljivost.

IgA vaskulitis (IgAV) uvrščamo med imunsko-kompleksne vaskulitise drobnega žilja, za katerega so histološko značilni prevladajoči depoziti IgA v vneti žilni steni, klinično pa prizadetost kože, sklepov, prebavil in ledvic. (1) IgAV je najpogosteji vaskulitis otrok, vendar tudi pri odraslih bolezen ni redka. Pojavnost bolezni pri odraslih v Sloveniji ocenjujemo na 5 primerov na 100.000 prebivalcev (2). Kljub temu pa so tako klinične značilnosti kot zdravljenje in dolgoročna prognoza bolezni pri odraslih v primerjavi s pediatrično populacijo slabo poznani oziroma opredeljeni. Redke, praviloma retrospektivne raziskave na majhnih kohortah bolnikov so pokazale, da imajo odrasli v primerjavi z otroki hujšo prizadetost kože in tudi ledvic v času akutne prezentacije, in da je samoomejujoč potek kakršnega vidimo običajno pri otrocih v odrasli dobi redek. Odrasli imajo poleg tega tudi dolgoročno slabšo prognozo, predvsem zaradi napredovanje ledvične prizadetosti (3). V retrospektivni francoski raziskavi je po 15-letnem spremeljanju skoraj 40 % odraslih bolnikov razvilo zmerno do hudo ledvično insuficienco in le 20 % jih je ohranilo normalno ledvično delovanje (4). V večji kitajski raziskavi, omejeni sicer le na bolnike s histološko potrjenim IgAV nefritisom so ugotovili 4,6-odstotno stopnjo napredovanja v končno ledvično bolezen (5). Dejavniki, povezani s slabo ledvično prognozo, so bili v obeh študijah podobni: izhodiščna proteinurija in ledvična insuficiencia ter histološko stopnja interstičske fibroze in glomerulne skleroze so napovedovali slab ledvični izid (4,5). Zanimivo je, da so nedavno poročali, da tudi minimalne nepravilnosti v urinu ob diagnozi IgAV napovedujejo večje tveganje za dolgoročno ledvično okvaro (6). Kar zadeva ponovitve IgAV, so ti prav tako pogosti pri odraslih. Gazel in sod. je v retrospektivni multicentrični raziskavi poročali o 15-odstotni stopnji ponovitve bolezni v času 15-mesečnega sledenja (11), Kang in sod. pa so zabeležili 20-odstotno stopnjo ponovitve bolezni (6). Poleg tega so Batu in sod. ugotovili, da je vztrajna hematurija dejavnik, povezan s ponovnimi zagoni bolezni pri odraslih (7). Na neugodno dolgoročno prognozo odraslih bolnikov z IgAV kažejo tudi raziskave preživetja. Raziskava iz ZDA je pri bolnikih starejših od 50 let, pokazala sedemkratno povečanje umrljivosti v primerjavi s splošno populacijo (8). Poleg tega je nedavna avstralska študija pokazala, da so pridružene

bolezni napovedovale prezgodnjo smrt pri hospitaliziranih bolnikih z IgAV (9).

Ocena prognoze bolnikov z IgAV v Sloveniji je bila cilj raziskave (10), ki jo bomo predstavili v predavanju. Pokazali bomo rezultate prospektivnega povprečno 3-letnega sledenja skupine odraslih bolnikov s histološko potrjenim IgAV.

Našo skupino je sestavljalo 265 bolnikov (156 (58,9%) je bilo moških, mediana starost 61 (44,6; 74,2) let). Izhodiščno je poleg kožne prizadetosti imelo 38,9 %, 29,8 %, 44,5 % bolnikov prizadetost sklepov, prebavil in ledvic. Na začetku je 189 (71,3%) bolnikov prejemalo sistemski glukokortikoide, 32 (12,1 %) bolnikov pa dodaten imunomodulator.

Med spremljanjem je bolezen pri 42 (15,8 %) bolnikih relapsirala. Recidivi IgAV so bili pogosteji pri mlajših (HR 1,03 (95 % CI 1,01; 1,05) in tistih ki izhodiščno niso potrebovali zdravljenja s sistemskim glukokortikoidom (HR 3,70 (95 % CI 2,0; 6,7)). Čeprav je več kot polovica naših bolnikov doživelna v času spremljanja le eno ponovitev bolezni, se je pri precejšnjem številu bolnikov bolezen ponovila pogosteje. Štiri ali več ponovitev bolezni smo zabeležili pri 20 % bolnikov. Le 50 % ponovitev bolezni pri odraslih, ki so se ponovile < 4-krat, je bilo omejenih na kožo. V preostalih primerih so bile zabeležene različne kombinacije z ledvičnimi, gastrointestinalnimi in sklepnnimi simptomi, kar kaže na to, da se je potrebno z bolniki temeljito pogovoriti in pregledati tudi ob ponovitvi bolezni.

Tekom sledenja je 74 (27,9 %) bolnikov imelo stalno patološko analizo urina in pri 41 (15,5 %) bolnikih smo ob koncu sledenja zabeležili znatno ($\geq 20\%$) zmanjšanje glomerulne filtracije. Pri 2 bolnikih se je razvila končna ledvična odpoved. Dejavniki, povezani s trajno nenormalno analizo urina, so bili odsotnost sklepnih simptomov v okviru IgAV (prizadetost sklepov vidimo značilno pogosteje pri mlajših bolnikih) in izhodiščno imunomodulatorno zdravljenje. Slednje posredno kaže na težjo bolezen. Z upadom glomerulne filtracije sta bila značilno povezana že obstoječa kronična ledvična bolezen (HR 3,71 (95 % CI 1,74; 7,92) in srčno popuščanje (HR 2,50 (95 % CI 1,16; 5,67)).

Osemintirideset (18,1 %) bolnikov je med spremljanjem umrlo. Smrt enega bolnika je bila povezana s ponovitvijo IgAV, pri preostalih bolnikih so bili najpogosteji vzroki smrti bolezni srca in ožilja, rak in okužbe (pri 16 (33,3 %), 6 (12,5 %) in 6 (12,5 %) bolnikih). Ostali bolniki so umrli zaradi drugih in neznanih razlogov. Petletno preživetje naše populacije bolnikov je bilo 78-odstotno (95 % CI 74 %; 83 %), in desetletno preživetje 65-odstotno (95% CI 59%; 72%). Primerjava umrljivosti med kohorto IgAV in splošno slovensko populacijo usklajeno po starosti in spolu je pokazala značilno večjo umrljivost v kohorti IgAV, s standardiziranim razmerjem umrljivosti 1,4 (95 % CI 1,14; 1,71). Do prekomernih smrti je prišlo predvsem v prvih dveh letih spremljanja. Dejavniki tveganja, povezani s povečano umrljivostjo pri IgAV, so bili starost bolnika (HR 1,09 (95 %CI 1,06; 1,13)), obsežnejša kožna purpura (t.j. purpura nad pasom) (HR 2,14 (95 % CI 1,13; 4,06)) in znano srčno popuščanje (HR 7,37 (95 % CI 3,74; 14,54)). Povezava med razsežnostjo kožnih sprememb in preživetjem ni presenetljiva, saj smo že predhodno dokazali, da imajo bolniki z obsežnimi kožnimi spremembami pogosteje prizadetost prebavil in ledvic pri IgAV in tudi težjo visceralno prizadetost (10).

Če povzamemo, z raziskavo smo dobili boljši vpogled v potek IgAV pri odraslih, kar bo omogočilo kvalitetnejšo obravnavo bolnikov v UKC Ljubljana.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. Hočevič A, Rotar Z, Ostrovšnik J, Jurčić V, Vizjak A, Dolenc Voljč M, et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. *Br J Dermatol* 2014; 171:524-7.
3. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006;47:993-1003.
4. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.
5. Huang X, Wu X, Le W, Hao Y, Wu J, Zeng C, et al. Renal Prognosis and Related Risk Factors for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: A Chinese Adult Patient Cohort. *Sci Rep* 2018;8:5585.
6. Baumrún E, Azzawi S, St John J, Hoang MP, Chen S, Bay CP, et al. Prognostic implications of normal or minimal urinary findings on long-term renal impairment in adults with Henoch-Schönlein purpura. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1393-9.
7. Gazel U, Colak S, Sari A, Cansu DÜ, Yazıcı A, Cefle A, et al. Damage assessment in adult IgA vasculitis. Cross-sectional results of a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38: Suppl 124:155-60.
8. Kang Y, Park JS, Ha YJ, Kang MI, Park HJ, Lee SW, Lee SK, Park YB. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci* 2014;29:198-203.
9. Villatoro-Villar M, Crowson CS, Warrington KJ, Makol A, Ytterberg SR, Koster MJ. Clinical Characteristics of Biopsy-Proven IgA Vasculitis in Children and Adults: A Retrospective Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1769-80.
10. Nossent J, Raymond W, Isobel Keen H, Preen D, Inderjeeth C. Morbidity and mortality in adult-onset IgA vasculitis: a long-term population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;61:291-8.
11. Hočevič A, Ostrovšnik J, Jurčić V, Tomšič M, Rotar Ž. Short-term outcome of patients with adult IgA vasculitis: a single-center experience. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1210307.
12. Hočevič A, Tomšič M, Jurčić V, Perdan Pirkmajer K, Rotar Ž. Predicting gastrointestinal and renal involvement in adult IgA vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:302.

POVEZANOST IZSLEDKOV CT PRSNEGA KOŠA IN BIOMARKERJEV PRI SARKOIDOZI

Zala Leštan Ramovš¹, Snežna Sodin-Šemrl², Katja Lakota^{2,3}, Saša Čučnik^{3,4}, Damjan Manevski⁵, Rok Zbačnik⁶, Mirjana Zupančič⁷, Martin Verbič⁸, Marjeta Terčelj^{1,*}

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije (FAMNIT), Univerza na Primorskem, Koper; ³Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ⁴Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; ⁵Institut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

⁶Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ⁷Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ⁸Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Sarkoidoza je redka in klinično izredno heterogena sistemsko granulomatozna vnetna bolezen pretežno mladih odraslih. Najpogosteje prizadane pljuča in limforetikularni sistem, kjer tvori značilne nekazeozne granulome (1). Bolezen je lahko asimptomatska, poteka v obliki akutnega vročinskega obolenja, ali prezentira z nespecifičnimi simptomi kašla, utrujenosti in zadihanosti ob naporu. Heterogena je tudi radiološka slika bolezni. Potek intratorakalne sarkoidoze je nepredvidljiv, z možnostjo spontane ozdravitve ali kronične fibrozirajoče bolezni z nepovratno okvaro organa (2). Heterogenost in nepredvidljivost sarkoidoze otežuje obravnavo bolnikov in odločitev o uvedbi zdravljenja (3).

Znatni naporji so bili vloženi v raziskave diagnostičnih, prediktivnih in prognostičnih serumskih biomarkerjev bolezni. Med najbolj raziskanimi so biomarkerji z visoko diagnostično občutljivostjo, kot so hitotriozidaza (CTO) in reaktant akutne faze serumski amiloid A (SAA) (4,5). V pomoč sta biomarkerja Th1/Th17 bolezni kemokin CXCL9 (monokin, ki ga inducira interferon-γ) in CXCL10 (z interferonom-γ-induciran protein 10). Potencialno prognostično vrednost za napoved progresivne bolezni imajo protein surfaktanta D (SP-D), CC kemokinski ligand 18 (CCL18) in tumorski antigen 15.3 (CA 15.3) (6,7).

Rezultati študij biomarkerjev so inkonsistentni, kar bi lahko razložili s heterogenostjo vzorcev prizadetosti pljuč pri sarkoidozi, bolj kot na klasičnem rentgenogramu prsnega koša (RTG pc) vidnih na visokoresolucijski računalniški tomografiji (HRCT). Namen naše raziskave je bil potrditi ali se značilni HRCT vzorci sarkoidoze ujemajo z opaženimi razlikami v serumskih ravneh SAA in serumskih označevalcev granulomatoznega vnetja ter pljučne intersticijalne bolezni in ali bi zato lahko v obravnavi bolezni zasedli pomembnejše mesto kot tradicionalni stadiji bolezni po Scaddingu, ki temeljijo na RTG pc (8).

Ravni serumskih biomarkerjev pri 79 zaporednih bolnikih ob postavitvi diagnoze intratorakalne sarkoidoze smo primerjali s kontrolno skupino 56 zdravih krvodajalcev. Analiza je bila izvedena glede na Scaddingove RTG stadije, značilnosti HRCT (povečane intratorakalne bezgavke, perilimfatični ali peribronhovaskularnih infiltrati, lezije videza mlečnega stekla ali fibroza) in obseg bolezni. Serumski koncentracije CXCL9, CXCL10, CTO in CCL18 so bile pri vseh bolnikih s sarkoidozo statistično pomembno povečane

v primerjavi s kontrolno skupino. Ravni serumskega CA15.3 so bile statistično pomembno povečane pri vseh bolnikih s intersticijsko pljučno prizadetostjo v sklopu sarkoidoze. Serumska koncentracija SAA je bila nad normalo povečana le pri bolnikih z lezijami gostote mlečnega stekla, medtem ko so bile serumske koncentracije SP-D statistično pomembno povečane pri bolnikih z fibrozo pljuč. Od vseh vključenih biomarkerjev sarkoidoze sta le SP-D in CA15.3 pokazala pomembno korelacijo z obsegom intersticijske bolezni.

Slikovne preiskave že dolgo veljajo za diagnostično in prognostično orodje pri intratorakalni sarkoidizi. Vendar pa radiološka diagnostika sarkoidoze še vedno temelji na RTG pc in petih stadijih bolezni, ki jih je Scadding postavil že leta 1961 (8–10). Scaddingov sistem se dobro obnese pri identifikaciji ekstremov sarkoidoze, vendar pa HRCT omogoča zgodnejšo prepoznavo in boljše razlikovanje parenhimskih lezij ob bistveno boljši konkordanci med odčitovalci (10). Tudi v naši študiji se je izkazalo, da je HRCT bolj občutljiv kot RTG pc za diskretne intersticijske nepravilnosti. Poleg tega HRCT uspešno identificira 11 bolnikov s pljučno fibrozo (za razliko od enega, ki je kot pljučna fibroza opredeljen glede na RTG pc).

Breme bolezni in zdravljenja sarkoidoze poudarja pomen boljšega razumevanja te večplastne bolezni. Kljub temu v dobi, usmerjeni v fenotipizacijo bolezni, radiološka razvrstitev sarkoidoze še naprej temelji na RTG pc. Naše znanje o osnovnih razlikah, ki vodijo do HRCT vzorca intratorakalne prizadetosti pri sarkoidizi in zlasti o njihovih možnih prognostičnih posledicah, ostaja nepopolno. V tem članku smo pokazali, da imajo bolniki z intratorakalno sarkoidozo in različnimi HRCT vzorci (limfadenopatijo, perilimfatičnimi/peribronhovaskularnimi infiltrati, lezijami gostote mlečnega stekla ali pljučno fibrozo) osnovne razlike in serumskih označevalcih granulomatoznega vnetja in pljučne intersticijske bolezni, ki presegajo Scaddingove RTG stadije. Stratifikacija bolnikov glede na radiološke in biokemične značilnosti bi omogočila bolj homogeno izbiro bolnikov za nadaljnje prognostične študije.

LITERATURA

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65.
2. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018;6:389–402.
3. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Resp J* 2021;58:2004079.
4. Harlander M, Salobir B, Zupančič M, Dolensk M, Bavčar Vodovnik T, Terčelj M. Serial chitotriosidase measurements in sarcoidosis – Two to five year follow-up study. *Respir Med* 2014;108:775–82.
5. Sack GH. Serum amyloid A – a review. *Mol Med* 2018;24:46.
6. Ramos-Casals M, Retamozo S, Sisó-Almirall A, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, Brito-Zerón P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:391–405.
7. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol* 2020;11:1443.

8. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. Br Med J 1961;2:1165–72.
9. Papiris SA, Kolilekas L, Rivera N, Spanos M, Li G, Gokulnath P, et al. From Karl Wurm and Guy Scadding's staging to 18F-FDG PET/CT scan phenotyping and far beyond: perspective in the evading history of phenotyping in sarcoidosis. Front Med (Lausanne) 2023;10:1174518.
10. Culver DA, Baughman RP. It's time to evolve from Scadding: Phenotyping sarcoidosis. Eur Resp J 2018;51:1800050.

Ključne besede: sarkoidoza, biomarkerji, visokoločljivostna računalniška tomografija (HRCT).

UPORABA HEMADSORPCIJSKE KAPSULE CYTOSORB PRI ZDRAVLJENJU KRITIČNO BOLNIH

Vanja Peršič, Alexander Jerman

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

IZVLEČEK

V zadnjih desetletjih se za zdravljenje septičnega šoka in nekaterih drugih šokovnih stanj, ki vodijo do t.i. citokinskega viharja uveljavljajo tudi adsorptivne metode. Ena od adsorpcijskih kapsul, ki neselektivno odstranjuje molekule velikosti od 5-60 kDa, je CytoSorb. Glede na naše izkušnje je pri zdravljenju šokiranih bolnikov s SIRS s CytoSorbom opaziti hiter upad IL-6 in izboljšanje hemodinamskih kazalcev ter nižjo opazovano umrljivostjo v primerjavi s pričakovano, nismo pa potrdili razlike v dinamiki koncentracije IL-6, laktata in vnetnih kazalcev, potrebe po vazoaktivni podpori z noradrenalinom ali smrtnosti med skupinama bolnikov, zdravljenih s CytoSorbom ali brez. Jasnih dokazov o boljšem preživetju bolnikov, zdravljenih s hemadsorptivnimi metodami, (trenutno) ni, zato ostaja hemadsorpcija zaenkrat še vedno poskusno dopolnilno zdravljenji septičnega šoka pri kritično bolnih, najpogosteje v kombinaciji z eno od dializnih metod.

Ključne besede: hemodializa, hemoperfuzija, hemadsorpcija, citokini, dopolnilno zdravljenje.

UVOD

Prekomerno in neuravnoteženo sproščanje citokinov se lahko pojavi v času sistemskoga vnetnega odziva telesa kot odgovor na različne dražljaje ali stanja (npr. zdravila, vnetja različnih etiologij...). Gre za t.i. citokinski vihar, ki pogosto vodi do refraktarne hipotenzije in večorganske odpovedi z visoko smrtnostjo. Hemoperfuzija je eden od načinov odstranjevanja topljencev (tudi citokinov) iz telesa s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka. Temelji na principu adsorpcije, kjer se topljenci povratno ali nepovratno vežejo na selektivne ali neselektivne materiale oz. adsorbense, ki se nahajajo v hemadsorpcijskih kapsulah ali membranah. Citokini so torej ena od tarčnih snovi, katerih presežek želimo odstraniti iz telesa, zato hemoperfuzijski postopki predstavljajo eno od možnosti dopolnilnega zdravljenja bolnikov s citokinskim viharjem. CytoSorb je adsorpcijska kapsula, ki je sestavljena iz biokompatibilnih polistirenih polimernih zrn s porami in kanalčki, kamor se ujamejo in adsorbirajo hidrofobne molekule velikosti od 5-60 kDa, medtem ko se zelo majhni topljenci v pore ne ujamejo, večje sestavine krvi ali plazme pa zrnca obidejo.

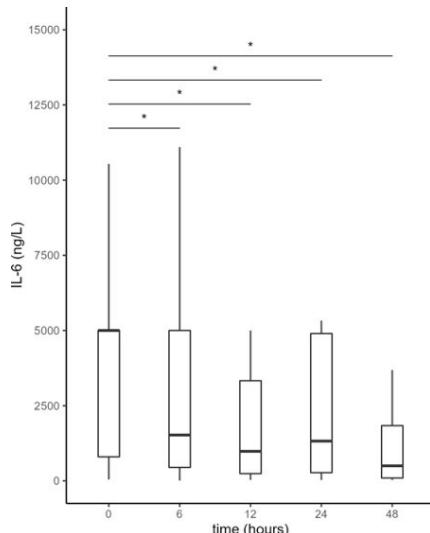
UPORABA CYTOSORB KAPSULE V UKC LJUBLJANA

Leta 2017 smo v soglasju z intenzivistji določili osnovne pogoje za zdravljenje s CytoSorbom in od 01.01.2017 do 31.10.2019 v šestih enotah intenzivne terapije zdravili 147 bolnikov. Zdravljenje s CytoSorbom smo pričeli pri bolnikih:

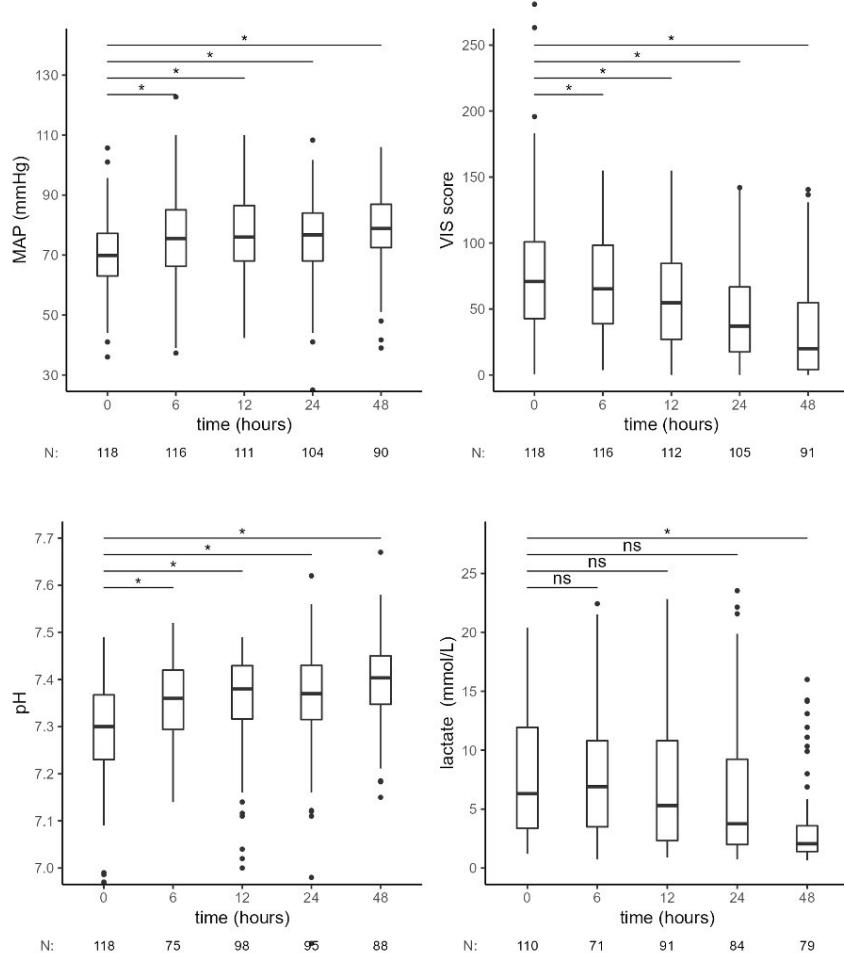
- a) v dveh urah od postavitve diagnoz: hitropotekajoča oz. fulminantna meningokokcemijska, nekrozantni fasciitis, sindrom toksičnega šoka ali hitropotekajoča sepsa pri bolnikih po splenektomiji,
- b) v 6-12 urah (vmesno »stabilizacijsko« obdobje) pri bolnikih: v refraktarnem septičnem šoku po 6 urah standardnega zdravljenja (tekočine, vazoaktivna podpora); s sistemskim vnetnim odgovorom (SIRS, angl. »systemic inflammatory response syndrome«) ob akutnem pankreatitisu; s hudimi opekleinami ali z refraktarnim šokom po srčnem zastaju po 6 urah standardnega zdravljenja, kjer okvara miokarda ni predstavljala glavnega vzroka šoka.

Konec leta 2022 smo v Journal of Clinical Medicine objavili naše rezultate uporabe CytoSorba kot dopolnilnega zdravljenja pri kritično bolnih s SIRS (1). Zasnovali smo retrospektivno raziskavo, v katero smo vključili 118 bolnikov s SIRS različne etiologije (69 % zaradi septičnega šoka, 16 % zaradi poreanimacijskega šoka, 6 % zaradi akutnega pankreatitisa, 9 % zaradi drugih stanj). CytoSorb kapsulo smo vezali pred dializno membrano v dializni krog, izvajali smo regionalno antikoagulacijo s 3 % natrijevim citratom, postopki so potekali v obliki kontinuirane ali intermitentne metode. Povprečna dolžina posameznega postopka je bila 12.0 (IQR 8.0-14.1). Želeli smo preveriti časovni potek koncentracij provnetnega citokina interlevkin 6 (IL-6) med zdravljenjem s CytoSorbom in vpliv zdravljenja s CytoSorbom na klinične kazalce (krvni tlak in vazoaktivni indeks – VIS, angl. »vasoactive-inotropic score«). Dokazali smo statistično pomemben upad IL-6 (Slika 1) in VIS s porastom pH in srednjega arterijskega tlaka od 6 ure zdravljenja dalje, medtem ko je znižanje laktata postalo statistično pomembno po 48 urah zdravljenja s CytoSorbom (Slika 2). Podobne rezultate smo beležili tudi v podskupini bolnikov s septičnim šokom. Opazovana umrljivost v enotah intenzivne terapije in bolnišnična umrljivost sta bili nižji od pričakovanih umrljivosti glede na točkovnika SOFA (61% vs. 79%, $p = 0.005$) in APACHE II (64% vs. 78%, $p = 0.031$).

Glavna ugotovitev naše raziskave je bila, da je uporaba hemoadsorpcije pri šokiranih bolnikih s SIRS povezana s hitrim upadom IL-6 in izboljšanjem hemodinamskih kazalcev ter nižjo opazovano umrljivostjo v primerjavi s pričakovano.



Slika 1. Serumska koncentracija interlevkina 6 (IL-6) od začetka zdravljenja s CytoSorbom do 48 ur po začetku zdravljenja. Vrednosti so predstavljene kot mediana, interkvartilni razpon. Primerjava je narejena s parnim Wilcoxonovim testom. Vrednost $p < 0.0120$ je statistično pomembna in označena z *.
Legenda: »time (hours)« – čas (ure)



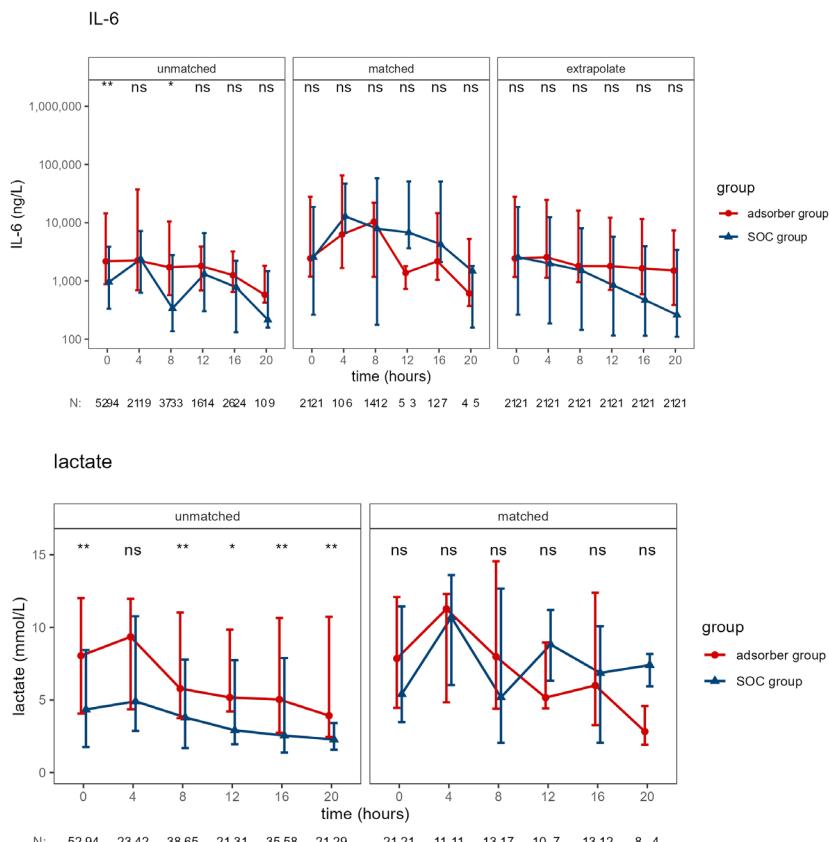
Slika 2. Hemodinamski in laboratorijski kazalci od začetka zdravljenja s CytoSorbo do 48 ur po začetku zdravljenja. Vrednosti so predstavljene kot mediana, interkvartilni razpon. Primerjava je narejena s parnim Wilcoxonovim testom. Vrednost $p < 0.0120$ je statistično pomembna in označena z *.

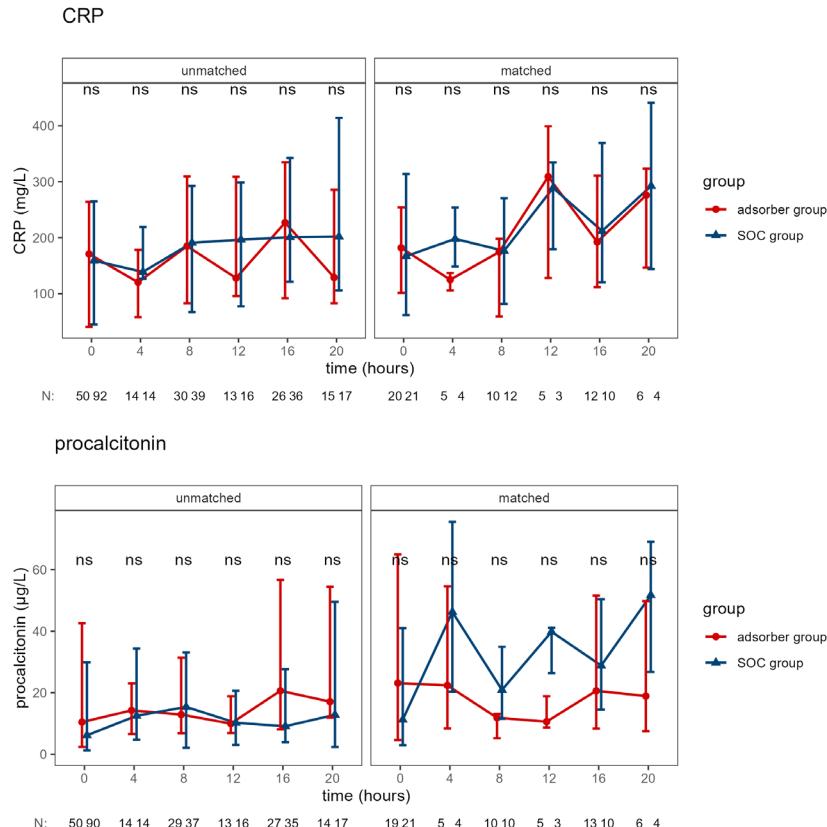
Legenda: MAP – »mean arterial pressure«, srednji arterijski tlak; VIS – »vasoactive-inotropic score«, vazoaktivni indeks; ns – »not significant«, statistično nepomembno; »time (hours)« – čas (ure).

L. 2023 smo v Scientific Reports objavili primerjalno študijo primerov s kontrolami (»matched case-control study«) o učinkovitosti CytoSorba pri kritično bolnih (2). Raziskavo smo zasnovali kot retrospektivno. Preverili smo vse kritično bolne med 01.01.2017 do

31.10.2019 na Kliničnem oddelku za intenzivno interno medicino (skupno 3865 bolnikov), ki so imeli v času hospitalizacije določeni vsaj dve vrednosti IL-6 v primerenem časovnem razmiku. Razdelili smo jih v skupini z (52 bolnikov) in brez (94 bolnikov) dopolnilnega zdravljenja s CytoSorbom. Skupini smo primerjali in glede na pomembne razlike izvedli ujemanje (»matching«) glede na spol, zunajtelesno membransko oksigenacijo, nadomestno zdravljenje z dializo, srednji arterijski tlak, potrebo po noradrenalinu, laktat in IL-6 ob času T0. Na podlagi ujemanja smo v končni skupini uvrstili po 21 bolnikov zdravljenih s CytoSorbom oz. brez. Dodatno smo s pomočjo ekstrapolacije izračunali manjkajoče vrednosti za predhodno določene časovne točke.

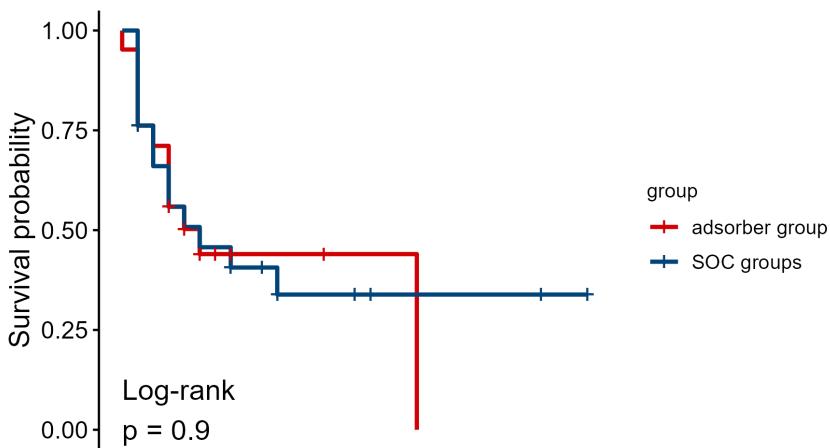
V končni analizi med skupinami ni bilo pomembnih razlik v časovnem poteku IL-6, laktata, CRP in prokalcitonina ter potrebe po noradrenalinu (Slika 3). Dvodnevna umrljivost in umrljivost na oddelku za intenzivno nego ter ocenjeno preživetje po Kaplan-Meierju sta bili prav tako primerljivi (Slika 4).





Slika 3. Časovni potek interlevkina-6 (IL-6), laktata, C-reaktivnega proteina (CRP) in prokalcitonina v neujemajočih se in ujemajočih se skupinah ter (za IL-6) ekstrapolirani podatki za ujemajočo se skupino. Vrednost $p < 0.05$ je statistično pomembna in označena z *.

Legenda: »time (hours)« – čas (ure), »adsorber group« – skupina, zdravljena z adsorberjem, »SOC group« – »standard of care«, skupina, zdravljenja na klasičen način, IL-6 – interlevkin-6, CRP – C-reaktivni protein, »unmatched« - neujemajoče skupine, »matched«. – ujemajoče skupine, »extrapolate« - ekstrapolirani podatki.



Slika 4. Kaplan-Meier krivulja preživetja po ujemajočih se skupinah in primerjava krivulj z log-rank testom.

Legenda: »survival probability« – preživetje, »time« – čas, »adsorber group« – skupina, zdravljenja z adsorberjem, »SOC group« – »standard of care«, skupina, zdravljenja na klasičen način.

ZAKLJUČEK

Zunajtelesno odstranjevanja citokinov z neselektivnim, od koncentracije odvisnim odstranjevanjem z uporabo hemadsorptivne kapsule CytoSorb predstavlja eno od možnosti dopolnilnega zdravljenja kritično bolnih s citokinskim viharjem. Jasnih dokazov o boljšem preživetju bolnikov, zdravljenih z hemadsorpcijo, zaenkrat nimamo. Kljub temu se nekatere izmed njih vsaj poskusno uporabljajo v klinični praksi. Glede na naše izkušnje smo pri zdravljenju šokiranih bolnikov s SIRS s CytoSorbs potrdili hiter upad IL-6 in izboljšanje hemodinamskih kazalcev ter nižjo opazovano umrljivostjo v primerjavi s pričakovano. Ugotovitve pa ne odražajo nujno klinične učinkovitosti CytoSorba, saj glede na rezultate druge raziskave nismo potrdili razlike v dinamiki koncentracije IL-6, laktata in vnetnih kazalcev, potrebe po vazoaktivni podpori z noradrenalinom ali smrtnosti med bolniki, ki smo jim poleg standardnega zdravljenja dodali CytoSorb, in ujemajočimi kontrolami bolnikov, ki so bili zdravljeni po standardem protokolu brez uporabe CytoSorba.

Naša opažanja so skladna z zadnjimi preglednimi podatki, ki kažejo na potencialno škodljivost nekritične uporabe CytoSorba (3).

LITERATURA

1. Persic V, Jerman A, Malgaj Vrecko M, Berden J, Gorjup V, Stecher A, Lukic M, Jereb M, Taleska Stupica G, Gubensek J. Effect of CytoSorb Coupled with Hemodialysis on Interleukin-6 and Hemodynamic Parameters in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* 2022;11:7500.
2. Jerman A, Gubenšek J, Berden J, Peršič V. A matched case-control study on the effectiveness of extracorporeal cytokine adsorption in critically ill patients. *Sci Rep* 2023;13:13464.
3. Heymann M, Schorer R, Putzu A. Mortality and adverse events of hemoabsorption with CytoSorb® in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022;66:1037-50.

UČINEK ZDRAVLJENJA Z ALOGENIMI MEZENHIMSKIMI MATIČNIMI CELICAMI PRI BOLNIKIH S SRČNIM POPUŠČANJEM ZARADI KRONIČNE ISHEMIČNE DILATATIVNE KARDIOMIOPATIJE: RAZISKAVA SCIENCE

Sabina Frljak

Klinični oddelki za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Raziskava SCIENCE je potekala v sklopu projekta Horizon 2020 in je bila zasnovana kot evropska, multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava faze II, ki je preučevala varnost in učinkovitost transendokardialne presaditve alogenih mezenhimskeh matičnih celic v primerjavi s placebom pri bolnikih s srčnim popuščanjem s kronično ishemično dilatativno kardiomiopatijo (HFrEF). Vključevala je bolnike med 30 in 80 letom s kronično ishemično HFrEF, oslabljenim iztisnim deležem levega prekata (LVEF), simptomatskim srčnim popuščanjem, in povišanim plazemskim NT-proBNP na optimalnem farmakološkem zdravljenju srčnega popuščanja, z izčrpanimi možnostmi revaskularizacije. Bolniki so prejeli intramiokardno enkraten odmerek alogenih mezenhimskeh matičnih celic zdravih donorjev (CSCC_ASC) ali placebo. Primarni opazovani dogodek je bila sprememba v končnem sistoličnem volumnu levega prekata (LVESV) ocjenjenem z ehokardiografijo 6 mesecev po transplantaciji matičnih celic. Raziskava SCIENCE je pokazala, da je zdravljenje z transendokardialno presaditvijo alogenih mezenhimskeh matičnih celic pri bolnikih z ishemično dilatativno kardiomiopatijo varno, zdravljenje pa ni vplivalo na v naprej zastavljene opazovane dogodke in ni izboljšalo srčne funkcije ali kliničnih simptomov pri tej skupini bolnikov.

Ključne besede: ishemična dilatativna kardiomiopatija, srčno popuščanje, alogene mezenhimske matične celice.

UVOD

Bolniki z ishemično dilatativno kardiomiopatijo imajo kljub napredku v zdravljenju slabo prognozo in kvaliteto življenga (1). Transmiokardna transplantacija mezenhimskeh matičnih celic bi lahko predstavljala nov pristop v zdravljenju te skupine bolnikov. V zadnjem desetletju so bile pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo in refraktarno angino izvedene številne manjše randomizirane študije z različnimi populacijami matičnih celic, ki so pokazale, da je takšno zdravljenje varno, podatki o klinični učinkovitosti pa so bili nasprotujuči (2,3).

METODE

Namen raziskave SCIENCE je bil preučiti varnost in učinkovitost transendokardialne presaditve alogenih matičnih celic v primerjavi s placebom pri bolnikih z kronično ishemično dilatativno kardiomiopatijo (HFrEF). Zasnovana je bila kot randomizirana, evropska, multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava faze II v sklopu projekta Horizon2020 (4). Potekala je v centrih na Danskem, Poljskem, Nizozemskem, v Nemčiji, Avstriji in Sloveniji. Registrirana je na ClinicalTrial.gov (NCT02673164).

Raziskava je vključevala bolnike med 30 in 80 letom s kronično ishemično HFrEF, oslabljenim iztisnim deležem levega prekata (LVEF <45%), simptomatskim srčnim popuščanjem (NYHA razred II–III), in plazemskim NT-proBNP >300 pg/ml (>35 pmol/L). Prejemali so najviše možne odmerke zdravil za srčno popuščanje v skladu s smernicami Evropskega združenja za kardiologijo in niso bili kandidati za dodatne revaskularizacijske posege.

Bolnički so intramiokardno prejeli enkraten odmerek alogenih mezenhimskih matičnih celic pridobljenih iz maščevja zdravih donorjev (CSCC_ASC) ali placebo v razmerju 2:1. Za vsak posamezen center je bila s strani Cardiology Stem Cell Centre (CSCC) na Danskem, kjer so proizvedli viale s pripravki matičnih celic napravljena randomizacija. Viale so bile hranejne lokalno do zdravljenja bolnikov, ki so prejeli pripravek matičnih celic (110×10^6 CSCC_ASCs v 5 ml CryoStor) ali 5 ml fiziološko raztopino (placebo) v obliki injekcij transendokardialno v viabilni del miokarda levega prekata. Kateterizacijo srca smo opravili po ustaljenem protokolu: s pomočjo kartografije levega prekata (NOGA, Cordis Corp., Diamond Bar, CA, ZDA) smo določili območja hiberniranega miokarda in v ta področja s pomočjo igelnega katetra (Myostar, Cordis Corp., Diamond Bar, CA, ZDA) transenokardialno vbrizgali po 0.3 ml raztopine matičnih celic. Postopek smo ponovili 20 -krat.² Bolnički smo 24 ur po posegu opazovali v enoti intenzivne terapije in jih po 48 h odpustili. Sledili smo jih 12 mesecev po posegu: ob vključitvi, po 1, 3, 6 in 12 mesecih smo opravili klinični pregled, opredelili telesno zmogljivost s pomočjo 6 – minutnega testa hoje, odvzeli kri za biomarkerje in opravili ultrazvočni pregled srca. Bolnički so izpolnili vprašalnik o kvaliteti življenja (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in EQ-5D- Questionnaire). Vse slikovno gradivo, rezultate laboratorijskih preiskav in vprašalnikov smo shranili v centralno elektronsko bazo podatkov in jih analizirali ob koncu spremmljanja. Analiza slikovnih preiskav je potekala sočasno v dveh neodvisnih ehokardiografskih laboratorijih.

Primarni opazovani dogodek je bila spremembra v končnem sistoličnem volumnu levega prekata (LVESV) ocenjenem z ehokardiografijo 6 mesecev po transplantaciji matičnih celic (5).

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 133 simptomatskih bolnikov z ishemično HFrEF. Rezultati raziskave so pokazali, da je bilo zdravljenje z CSCC_ASCs varno brez z zdravilom povezanih resnih stranskih učinkov v 3 – letnem obdobju sledenja. Med opazovanima

skupinama v času sledenja ni bilo statistično pomembne razlike v spremembni LVESV (0.3 ± 5.0 ml, $p = 0.945$) (5). Prav tako v primerjavi s placebom ni bilo pomembnih sprememb v sekundarnih opazovanih dogodkih: končnem diastoličnem volumunu levega prekata – LVEDV (-2.0 ± 6.0 ml, $p = 0.736$) in LVEF ($-1.6 \pm 1.0\%$, $p = 0.119$) (5); funkcionalni razred NYHA se je izboljšal v obeh skupinah glede na izhodišče, v nobeni skupini pa v prvem letu ni bilo pomembnih sprememb v 6-minutnem testu hoje, NT-proBNP, C-reaktivnem proteinu ali kvaliteti življenja (5).

ZAKLJUČEK

Raziskava SCIENCE je pokazala, da je zdravljenje z transendokardialno presaditvijo alogenih mezenhimskih matičnih celic pri bolnikih z ishemično dilatativno kardiomiopatijo varno, ni pa izboljšalo strukture in delovanja srca, biokemičnih kazalcev srčnega popuščanja, vnetja, telesne zmogljivosti in kliničnega izhoda zdravljenja.

LITERATURA

1. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. Lancet 2017;390:1981–95.
2. Fernández-Avilés F, Sanz-Ruiz R, Climent AM, Badimon L, Bolli R, Charron D, et al.; TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes) Writing Group; Authors/Task Force Members. Chairpersons, Basic Research Subcommittee, Translational Research Subcommittee, Challenges of Cardiovascular Regenerative Medicine Subcommittee, Tissue Engineering Subcommittee, Delivery, Navigation, Tracking and Assessment Subcommittee, Clinical Trials Subcommittee, Regulatory and Funding Strategies Subcommittee, Delivery, Navigation, Tracking and Assessment Subcommittee. Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. Eur Heart J 2017;38:2532–46.
3. Gyöngyösi M, Pokushalov E, Romanov A, Perin E, Hare JM, Kastrup J, et al. Meta-analysis of percutaneous endomyocardial cell-therapy in patients with ischemic heart failure by combination of individual patient data (IPD) of ACCRUE and publication-based aggregate data. J Clin Med 2022;11:3205.
4. Paitazoglou C, Bergmann MW, Vrtovec B, Chamuleau SAJ, van Klarenbosch B, Wojakowski W, et al.; SCIENCE Investigators. Rationale and design of the European multicentre study on Stem Cell therapy in IschEmic Non-treatable Cardiac disease (SCIENCE). Eur J Heart Fail 2019;21:1032–41.
5. Qayyum AA, van Klarenbosch B, Frljak S, Cerar A, Poglajen G, Traxler-Weidenauer D, ..., Vrtovec B, et al. Effect of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stromal cell treatment in chronic ischaemic heart failure with reduced ejection fraction – the SCIENCE trial. Eur J Heart Fail 2023;25:576–87.

OBRAVNAVA AKUTNEGA KORONARNEGA SINDROMA MED EPIDEMIJO COVID-19 V SLOVENIJI

Borut Jug

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

Epidemija koronavirusne bolezni 19 (COVID-19) je vplivala na delovanje zdravstvenih sistemov, vključno z oskrbo srčno-žilnih bolezni. V prispevku smo ocenili vpliv epidemije COVID-19 na kakovost osrkbe bolnikov z akutnim koronarnim sindromom v Sloveniji.

Vključili smo podatke o vseh bolnikih, ki so bili v slovenskih bolnišnicah hospitalizirani med 1.1.2015 in 1.6.2021 zaradi akutnega koronarnega sindroma – tj. zaradi srčnega infarkta z dvigom veznice ST (STEMI) ali brez njenga (NSTEMI) ozziroma zaradi nestabilne angine pectoris. Podatke smo pridobili z združevanjem podatkovnih zbirk o hospitalizacijah, posegih (revaskularizacijah), sekundarni preventive (izdaji zdravil na recept) ter umrljivosti in rehospitalizacijah, ki jih zbira Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Analizo smo izvedli z metodo prekinjene časovnice (segmentni regresijski model) za bolnišnično in 30-dnevno umrljivost, revaskularizacijske posege in sekundarno preventivo z zdravili.

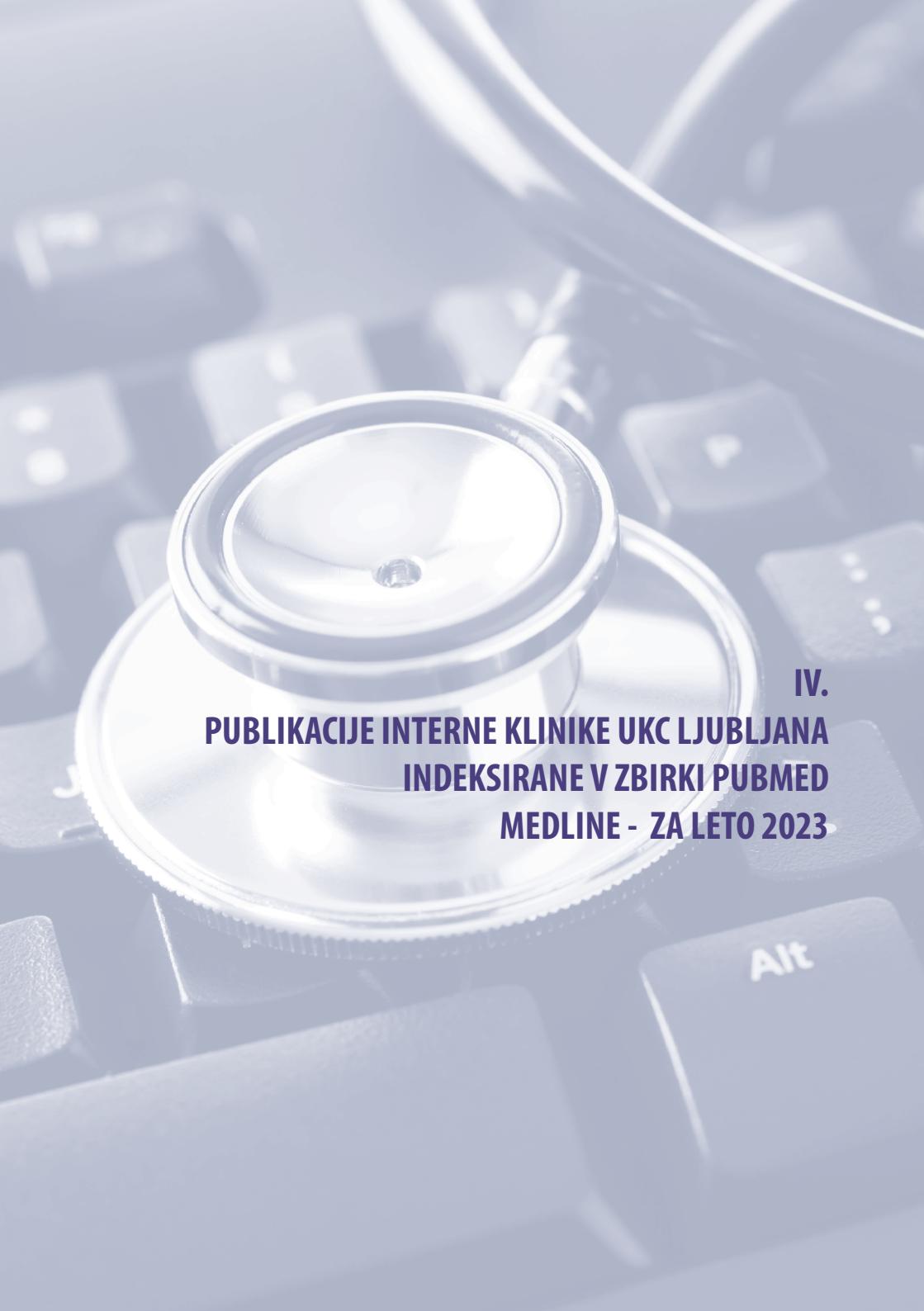
Vključili smo podatke za 21.001 bolnikov: 7.057 bolnikov s prvo diagnozo STEMI; 7.649 bolnikov s prvo diagnozo NSTEMI; 6.295 bolnikov s prvo diagnozo nestabilna angina pectoris. Število hospitalizacij zaradi STEMI je tekom opazovanega obdobja ostale stabilno ne glede na epidemijo COVID-19 (92 bolnikov na mesec; +1 na mesec, $p = 0.783$), medtem ko bil izbruh epidemije povezan s statistično značilnim upadom števila hospitalizacij za NSTEMI (81 bolnikov na mesec; -21 na mesec, $p = 0.015$) ozziroma nestabilno angino pectoris (47 bolnikov na mesec; -28 na mesec $p = 0.025$).

V stabilni kohorti bolnikov s STEMI smo nato analizirali delež bolnikov, ki so umrli med hospitalizacijo, delež bolnikov, ki so jim opravili revaskularizacijski poseg, ter delež bolnikov, ki je prejel optimalno sekundarno preventivo (dvojno protitrombotično zaščito, blokator beta, zdravilo za zniževanje krvnih maščob ter zaviralec ACE oz. blokator angiotenzinskih receptorjev v 30 dneh po odpustu pri bolnikih, ki niso umrli v opazovanem obdobju). Izbruh epidemije ni vplival bolnišnično umrljivost (0,1 %, [95%CI] -0,9 %, 1,1 %, $p = 0,815$) ali revaskularizacijske posege (0,29 %, [95%CI] -1,5 %, 2,1 %, $p = 0,755$), je pa pomembno upadel trend v optimalni sekundarni preventivi z zdravili (-0,12 %, [95%CI] -0,23 %, -0,01 %, $p = 0,034$).

V Sloveniji so hospitalizacije za STEMI ostale stabilne med epidemijo COVID-19, medtem ko je število hospitalizacij za NSTEMI in zlasti za nestabilno angina pectoris signifikantno upadlo. Pri bolnikih s STEMI sta bolnišnična umrljivost in delež bolnikov z revaskularizacijskim posegom ostala nespremenjena, medtem ko smo v deležu ustreznih sekundarnih preventive z zdravilu zaznali trend upadanja.

LITERATURA

1. Furlan T, Bijec J, Bonča PD, Ograjenšek I, Jug B. Impact of the COVID-19 pandemic on acute coronary syndrome hospital admission and management in Slovenia. Open Heart 2023;10:e002440. doi:10.1136/openhrt-2023-002440.



IV.

**PUBLIKACIJE INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA
INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED
MEDLINE - ZA LETO 2023**

KLINIČNI ODDELEK ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN BOLEZNI PRESNOVE

Predstojnik: **prof.dr. Andrej Janež, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-023): **prof.dr. Andrej Janež, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 35

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023:

1. Dema H, Videtič Paska A, Kouter K, Katrašnik M, **Jensterle M, Janež A**, Oblak A, Škodlar B, Bon J. Effects of Mindfulness-Based Therapy on Clinical Symptoms and DNA Methylation in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and High Metabolic Risk. *Curr Issues Mol Biol* 2023;45:2717-37. doi: 10.3390/cimb45040178. (IF=2.97)
2. Đekić D, Bojić M, **Janež A**, Klobučar S, Hadžimušović IG, Ković T, Mihalevska S. Effectiveness and Safety of iGlarLixi in People with Type 2 Diabetes in Adriatic Region Countries: ENSURE-ADR, a Real-World Study. *Diabetes Ther* 2023;14:1217-29. doi: 10.1007/s13300-023-01407-3. (IF=3.80)
3. **Jensterle M, Ferjan S**, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, **Janež A**. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:975-84. doi: 10.1111/dom.14944. (IF=6.40)
4. **Volčanšek Š, Lunder M, Janež A**. Health-Related Quality of Life Assessment in Older Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Healthcare (Basel)* 2023;11:2154. doi: 10.3390/healthcare11152154. (IF=2.80)
5. **Janić M, Jovanović M, Janež A, Lunder M**. Efficacy, safety, and patient satisfaction with oral semaglutide: first single-centre clinical experience. *J Int Med Res* 2023;51:3000605231211402. doi: 10.1177/03000605231211402. (IF=1.60)
6. Navodnik MP, **Janež A**, Žuran I. The Effect of Additional Treatment with Empagliflozin or Semaglutide on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus-ENDIS Study. *Pharmaceutics* 2023;15:1945. doi: 10.3390/pharmaceutics15071945. (IF=6.52)
7. Giglio RV, Patti AM, Rizvi AA, Stoian AP, Caccio M, Papanas N, **Janež A**, Sonmez A, Banach M, Sahebkar A, Rizzo M. Advances in the Pharmacological Management of Diabetic Nephropathy: A 2022 International Update. *Biomedicines* 2023;11:291. doi: 10.3390/biomedicines11020291. (IF=4.70)
8. **Janež A, Herman R, Poredos P, Mikhailidis DP, Blinc A, Sabovic M, Studen KB, Jezovnik MK, Schernthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle Sever M**. Cardiometabolic Risk, Peripheral Arterial Disease and Cardiovascular Events in Polycystic Ovary Syndrome: Time to Implement Systematic Screening and Update the Management. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Sep 27. doi: 10.2174/0115701611269146230920073301. (IF=3.52)
9. **Herman R, Janež A, Mikhailidis DP, Poredos P, Blinc A, Sabovic M, Bajuk Studen K, Schernthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle Sever M**. Growth Hormone, Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease: Exploring the Spectrum from Acromegaly to Growth Hormone Deficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Nov 13. doi: 10.2174/0115701611269162231106042 956. (IF=3.52)
10. Pantea Stoian A, Bica IC, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, ..., **Janež A**, ..., et al; Cardiometabolic Panel of International Experts on Syndemic COVID-19 (CAPISCO). New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Ther* 2023 Sep 26. doi: 10.1007/s13300-023-01465-7. (IF=3.80)

11. Popovic DS, Papanas N, Koufakis T, Kotsa K, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, ..., Janez A, ..., et al. Glucometabolic Perturbations in Type 2 Diabetes Mellitus and Coronavirus Disease 2019: Causes, Consequences, and How to Counter Them Using Novel Antidiabetic Drugs - The CAPISCO International Expert Panel. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023;131:260-7. doi: 10.1055/a-2019-1111. (IF= 2.42)
12. Rosta L, Menyhart A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, ..., Janez A, ..., et al. Telemedicine for diabetes management during COVID-19: what we have learnt, what and how to implement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1129793. doi: 10.3389/fendo.2023.1129793. (IF=6.00)
13. Herman R, Sikonja J, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *Int J Mol Sci* 2023;24:3140. doi: 10.3390/ijms24043140. (IF=5.60)
14. Hropot T, Herman R, Janez A, Lezaic L, Jensterle Sever M. Brown Adipose Tissue: A New Potential Target for Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Int J Mol Sci* 2023;24:8592. doi: 10.3390/ijms24108592. (IF=5.60)
15. Salmen T, Serbanouli LI, Bica IC, Serafinceanu C, Muzurović E, Janez A, et al. A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 5;24(11):9760. doi: 10.3390/ijms24119760. (IF= 5.60)
16. Patoulas D, Popovic DS, Stoian AP, Janez A, Sahebkar A, Rizzo M. Effect of semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of head-to-head, phase 3, randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2023;37:108529. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108529. (IF=3.00)
17. Mastnak L, Herman R, Ferjan S, Janež A, Jensterle Sever M. Prolactin in Polycystic Ovary Syndrome: Metabolic Effects and Therapeutic Prospects. *Life (Basel)* 2023;13:2124. doi: 10.3390/life13112124. (IF=3.25)
18. Bica IC, Stoica RA, Salmen T, Janež A, Volčanšek Š, Popovic D, Muzurovic E, Rizzo M, Stoian AP. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors on Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Steatohepatitis and Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1136. doi: 10.3390/medicina59061136. (IF=2.94)
19. Mainas G, Nibali L, Ide M, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, ..., Janez A, et al; CArdiometabolic Panel of International Experts on Syndemic COVID-19 (CAPISCO). Associations between Periodontitis, COVID-19, and Cardiometabolic Complications: Molecular Mechanisms and Clinical Evidence. *Metabolites* 2022;13:40. doi: 10.3390/metabo13010040. (IF=5.58)
20. Jensterle M, Rizzo M, Janež A. Semaglutide in Obesity: Unmet Needs in Men. *Diabetes Ther* 2023;14:461-5. doi: 10.1007/s13300-022-01360-7. (IF=3.80)
21. Jensterle Sever M, Janež A, Vipotnik Vesnaver T, Debeljak M, Breznik N, Trebušak Podkrajšek K, Herman R, Fliers E, Battelino T, Avbelj Stefanija M. Case Report: Multiple prolactinomas in a young man with Kallmann syndrome and familial hypocalciuric hypercalcemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1248231. doi: 10.3389/fendo.2023.1248231. (IF=6.05)
22. Alonso N, Albaghla OME, Azfer A, Larraz-Prieto B, Berg K, Riches PL, Ostanek B, Kocjan T, Marc J, Langdahl BL, Ralston SH. Genome-wide association study identifies genetic variants which predict the response of bone mineral density to teriparatide therapy. *Ann Rheum Dis* 2023;82:985-91. doi: 10.1136/ard-2022-223618. (IF=28.0)
23. Naruse M, Murakami M, Katabami T, Kocjan T, Parasiliti-Caprino M, Quinkler M, et al. International multicenter survey on screening and confirmatory testing in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2023;188:Ivac002. doi: 10.1093/ejendo/Ivac002. (IF=6.55)
24. Rossi PG, Bagordo D, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M,, Kocjan T,, et al. Unilaterally Selective Adrenal Vein Sampling for Identification of Surgically Curable Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2023;80:2003-13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21247. (IF=8.30)

25. Pilz S, **Kocjan T**, Theiler-Schwetz V, Trummer C. Primary aldosteronism 2.0: an update for clinicians on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2023;133:16585. doi: 10.20452/pamw.16585. (IF=5.21)
26. Anagnostis P, Mikhailidis DP, Blinc A, **Jensterle Sever M**, Ježovník MK, Schernthaner GH, et al. The Effect of Menopause and Menopausal Hormone Therapy on the Risk of Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2023;21:293-6. doi: 10.2174/0115701611263345230919122907. (IF=3.52)
27. Blinc A, Schernthaner GH, Poredos P, Anagnostis P, **Jensterle Sever M**, Studen KB, et al. Testosterone and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2023;21:297-303. doi: 10.2174/1570161121666230809143023. (IF=3.52)
28. Studen KB, Gabersek S, Zaletel K, Blinc A, Sabovic M, Schernthaner GH, ..., **Jensterle Sever M**, et al. Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Nov 10. doi: 10.2174/0115701611271284231105063148. (IF=3.52)
29. **Munda A**, Mlinaric Z, Jakin PA, **Lunder M**, **Pongrac Barlovic D**. Effectiveness of a comprehensive telemedicine intervention replacing standard care in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Acta Diabetol* 2023;60:1037-44. doi: 10.1007/s00592-023-02099-8. (IF=4.08)
30. **Munda A**, Indihar BŠ, Okanovič G, Zorko K, Steblovník L, **Pongrac Barlovič DP**. Maternal and Perinatal Outcomes During the COVID-19 Epidemic in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes. *Zdr Varst* 2022;62:22-29. doi: 10.2478/sjph-2023-0004. (IF=1.50)
31. Fačkovcová L, **Pongrac Barlovic D**, Brož J. Glucose variability in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Hemodial Int* 2023;27:475-6. doi: 10.1111/hdi.13089. (IF=1.54)
32. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, **Štotl I**, **Urbančič-Rovan V** (927), et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44(28):2544-2556. doi: 10.1093/euroheartj/ehad260. (IF=39.30)
33. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančič-Rovan V**, Xu ZR, Peters EJG. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev* 2023 Oct 1:e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687. (IF=8.10)
34. Peters EJG, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančič-Rovan V**, Xu ZR, Senneville É. Interventions in the management of diabetes-related foot infections: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2023 Oct 10:e3730. doi: 10.1002/dmrr.3730. (IF=8.10)
35. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančič-Rovan V**, Xu ZR, Peters EJG. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2023 Sep 16:e3723. doi: 10.1002/dmrr.3723. (IF=8.10)
36. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančič-Rovan V**, Xu ZR, Peters EJG. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). *Clin Infect Dis* 2023 Oct 2:ciad527. doi: 10.1093/cid/ciad527. (IF=8.10)
37. Boutari C, Kokkorakis M, Stefanakis K, Valenzuela-Vallejo L, Axarloglou E, **Volčanšek Š**, Chakhtoura M, Mantzoros CS. Recent research advances in metabolism, clinical and experimental. *Metabolism* 2023;149:155722. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155722. (IF=13.93)
38. **Groti Antonić K**, Antonić B, Caliber M, Dhindsa S. Men, testosterone and Covid-19. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023 Jul 27. doi: 10.1111/cen.14952. (IF=3.52)
39. Brinar S, **Skvarča A**, Gašpirc B, Schara R. The effect of antimicrobial photodynamic therapy on periodontal disease and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig* 2023;27:6235-44. doi: 10.1007/s00784-023-05239-0. (IF=3.60)

40. Garcia-Altes A, McKee M, Siciliani L, Barros PP, Lehtonen L, Rogers HL, Kringos DS, **Zaletel J**, De Maeseneer J. Understanding public procurement within the health sector : a priority in a post-COVID-19 world. *Health economics, policy and law* 2023;18: 172-85. doi: 10.1017/S1744133122000184. (IF=2.51)
41. Gorasso V, Morgado JN, Charalampous P, Pires SM, Haagsma JA, Santos JV, ..., **Zaletel J**, et al. Burden of disease attributable to risk factors in European countries: a scoping literature review. *Arch Public Health* 2023;81:116. doi: 10.1186/s13690-023-01119-x. (IF=2.73)
42. Štajer K, Kovač N, **Šikonja J**, Mlinarič M, Bertok S, Breclj J, et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1 deficiency and a systematic literature review. *Mol Genet Metab Rep* 2023;36:100986. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.100986. (IF=2.08)
43. Uršič T, Kogoj R, **Šikonja J**, Jevšnik Virant M, Petrovec M. A simplified nasopharyngeal swab collection procedure for minimizing patient discomfort while retaining sample quality. *Front Public Health* 2023;11:1066934. doi: 10.3389/fpubh.2023.1066934. (IF=6.46)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	1.601
- Scopus (CI)	1.935

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	11.520
- Scopus (CI)	13.462
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	54

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA GASTROENTEROLOGIJO

Predstojnik: **prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-011): **prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 37

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Djinbachian R, Pohl H, Rex DK, Levenick JM, Pleskow DK, Wallace MB, ..., **Gavrič A**, von Renteln D. Thermal ablation after endoscopic mucosal resection of large colorectal polyps: not only the margins, but also the base? Gut 2023 Oct 10:gutjnl-2023-331057. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331057. (IF=24.5)
2. **Gavrič A**, Krajc M, **Strnisa L**, Gavrič AU, **Plut S**. MSH3-related adenomatous polyposis in a patient with the negative family history of colorectal polyps. Gastroenterol Hepatol 2023;S0210-5705(23)00393-X. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.08.006. (IF=65.1)
3. **Strnisa L**, **Plut S**, **Golob S**, **Gavrič A**. Endoscopic resection of a large symptomatic duodenal lipoma. Gastroenterol Hepatol 2023 Mar 24:S0210-5705(23)00067-5. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.03.004. (IF=65.1)
4. **Plut S**, **Hanzel J**, **Gavrič A**. COVID-19-associated colitis. Gastrointest Endosc 2023;98:130-1. doi: 10.1016/j.gie.2023.01.046. (IF=7.7)
5. Anjie SI, **Hanzel J**, Gecse KB, D'Haens GR, Brandse JF. Anti-drug antibodies against anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease: an evaluation of possible strategies. Scand J Gastroenterol 2023 Nov 14:1-7. doi: 10.1080/00365521.2023.2278424. (IF=1.83)
6. Vermeire S, **Hanzel J**, Löwenberg M, Ferrante M, Bossuyt P, Hoentjen F, et al; LOVE-UC study group. Early versus Late Use of Vedolizumab in Ulcerative Colitis: Clinical, Endoscopic, and Histological Outcomes. J Crohns Colitis 2023 Nov 2;jcad179. doi: 10.1093/ecco-jcc/jcad179. (IF=6.13)
7. Solitano V, Ma C, **Hanzel J**, Panaccione R, Feagan BG, Jairath V. Advanced Combination Treatment With Biologic Agents and Novel Small Molecule Drugs for Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (NY) 2023;19:251-63. (IF=0.91)
8. Purg D, **Hanzel J**, **Strniša L**, **Plut S**, **Finderle S**, Ocepek A, **Sever N**. An unusual case of severe gastrointestinal bleeding. Z Gastroenterol 2023 Sep 26. doi: 10.1055/a-2172-9437. (IF= 2)
9. **Hanzel J**, Ma C, De Silva TA, Alphonsus L, Guizzetti L, Crowley E, Singh S, Jairath V. Approval Timelines for Advanced Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease: A Comparison Between the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration. Inflamm Bowel Dis 2023 Aug 17:izad168. doi: 10.1093/ibd/izad168. (IF=7.29)
10. **Hanzel J**, Solitano V, Zou L, Zou GY, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. A comparison of treatment effect sizes in matched phase 2 and phase 3 trials of advanced therapeutics in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Clin Transl Gastroenterol 2023 Aug 14. doi: 10.14309/ctg.0000000000000629. (IF=4.40)
11. **Hanzel J**, Ma C, Jairath V. Mirikizumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. Immunotherapy 2023;15:1199-208. doi: 10.2217/imt-2023-0012. (IF=2.88)
12. Vuyyuru SK, Shackleton LM, **Hanzel J**, Ma C, Jairath V, Feagan BG. Targeting IL-23 for IBD: Rationale and Progress to Date. Drugs 2023;83:873-91. doi: 10.1007/s40265-023-01882-9. (IF=10.5)

13. Alphonsus L, De Silva TA, Ma C, MacDonald JK, **Hanzel J**, Beaton M, Bessisow T, Kayal M, Sedano R, Singh S, Jairath V. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials: Medical therapies for the treatment and prevention of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;58:268-82. doi: 10.1111/apt.17568. (IF=3.17)
14. **Hanzel J, Drobne D.** Editorial: golimumab dosing intensification effective in ulcerative colitis with no need for therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57:1469-70. doi: 10.1111/apt.17439. (IF=3.17)
15. **Novak G, Sever N, Hanžel J, Koželj M, Kurent T, Smrekar N, Drobne D, Zidar N.** Biopsies from ulcer edge yield higher histological activity scores than biopsies from non-ulcerated mucosa in active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35:553-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000002543. (IF=4.1)
16. **ENIGMA CODE collaborators.** Development of a core descriptor set for Crohn's anal fistula. *Colorectal Dis* 2023;25:695-706. doi: 10.1111/codi.16440. (IF=3.92)
17. Resál T, Bacsur P, Keresztes C, Bálint A, Bor R, Fábián A, ..., **Drobne D**, ..., et al; TFB Study Group; Molnár T. Real-Life Efficacy of Tofacitinib in Various Situations in Ulcerative Colitis: A Retrospective Worldwide Multicenter Collaborative Study. *Inflamm Bowel Dis* 2023 Aug 5:izad135. doi:10.1093/ibd/izad135. (IF=7.29)
18. Ribaldone DG, Vieujean S, Julsgaard M, Armandi A, Zingone F, Savarino E, ..., **Drobne D**, Chaparro M. Non-hepatic Solid Organ Transplant in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An ECCO CONFER Multicentre Case Series. *J Crohns Colitis* 2023;17:1097-102. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad030. (IF=6.13)
19. Albhesh A, Bannon L, Sharar Fischler T, Truyens M, Vavricka SR, Tepes K, ..., **Drobne D**, ..., et al. Comparison of Short- and Long-Term Effectiveness between Anti-TNF and Ustekinumab after Vedolizumab Failure as First-Line Therapy in Crohn's Disease: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* 2023;12:2503. doi:10.3390/jcm12072503. (IF=3.9)
20. Jukic T, **Drobne D**, Pusavec S, Ihan A, Stubljar D, Starc A. Comparison of 3 Enzyme-Linked Immunoassay Methods to Evaluate Serum Concentrations of Infliximab and Antibodies to Infliximab in 32 Patients with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Med Sci Monit* 2023 Feb 18;29:e939084. doi: 10.12659/MSM.939084. (IF=3.39)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	388
- Scopus (CI)	469

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	3.259
- Scopus (CI)	3.944
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	34

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA HEMATOLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Samo Zver, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-043): **prof. dr. Samo Zver, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 24

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Pirc Marolt T, Kramar B, Vovk A, **Podgornik H**, Šuput D, Milisav I. Therapeutic Dosage of Antipsychotic Drug Aripiprazole Induces Persistent Mitochondrial Hyperpolarisation, Moderate Oxidative Stress in Liver Cells, and Haemolysis. *Antioxidants (Basel)* 2023;12:1930. doi: 10.3390/antiox12111930. (IF=7.68)
2. Dobaja Borak M, Grcic D, Reberšek K, **Podgornik H**, Leonardi A, Kurtović T, Halassy B, Križaj I, Brvar M. Reversible and transient thrombocytopenia of functional platelets induced by nose-horned viper venom. *Thromb Res* 2023;229:152-4. doi: 10.1016/j.thromres.2023.07.005. (IF=10.41)
3. Klamroth R, Ay C, De Moerloose P, Fontana P, Windyga J, Astermark J,, **Zupan Preložnik I**. Applicability of the European Society of Cardiology Guidelines on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia A - A modified Delphi consensus by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2023;29:21-32. doi: 10.1111/hae.14674. (IF=4.27)
4. Bodó I, Amjne I, Boban A, Bumbea H, Kulagin A, Lukina E,, **Zupan Preložnik I**, et al. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther* 2023;40:2752-72. doi: 10.1007/s12325-023-02510-4. (IF=4.60)
5. Bombač Tavčar L, Iorio A, Hrobat H, Gornik L, Vidmar Šimic M, Pečlin P, **Preložnik Zupan I**, Kavšek G, Lučovnik M. Impact of postpartum anaemia treatment with intravenous ferric carboxymaltose, intravenous ferric derisomaltose or oral ferrous sulphate on maternal fatigue : a randomized clinical trial. *Authorea* 2023 Jan 28:1-18.
6. **Drnovšek E, Anžej Doma S, Kristan A, Debeljak N, Prežnik Zupan I**. Obravnava bolnikov z neklonsko eritrocitozo = Management of patients with non-clonal erythrocytosis. *Zdrav Vest* 2023;92:173-81. (IF=0.13)
7. **Grasič Lunar K, Rupnik E, Sever M, Preložnik Zupan I**. Prehranska obravnava bolnikov s hematološko maligno boleznjijo = Nutritional care for patients with hematological malignancy. *Zdrav Vest* 2023;92:1-9. (IF=0.13)
8. Hermans C, Astermark J, Carvalho M, Dolan G, d'Oiron R, Fontana P,, **Preložnik Zupan I**. Prevalence of COVID-19 related hospitalizations and mortality in adults aged ≥40 years with haemophilia: A survey from Europe. *Haemophilia* 2023;29:913-6. doi: 10.1111/hae.14761. (IF=4.27)
9. **Preložnik Zupan I, Rener K, Anžej Doma S**. Treatment satisfaction and limitations in haemophilia A, with a focus on factor VIII product storage conditions : patients' perspectives and challenges. *Drugs Ther Persp* 2023;39:71-80. (IF=1.08)
10. **Rener K, Anžej Doma S, Fink M, Podgornik H, Preložnik Zupan I**. Management and Outcomes of Invasive Procedures in Individuals with Hemophilia A on Emicizumab Prophylaxis: A Single Center Experience. *Hematol Rep* 2023;15:597-607. doi: 10.3390/hematolrep15040062. (IF=0.29)
11. Frol S, Pretnar Oblak J, Šabovič M, Kermér P, **Sever M**. Treatment of Acute Ischaemic Stroke and Concomitant Multiple Arterial Splanchnic Thromboses in a Patient with Immune Thrombocytopenia on Thrombopoietin Agonist: A Case Report. *Neuro Int* 2023;15:1191-9. (IF=2.17)

12. Waszczuk-Gajda A, Gras L, de Wreede LC, Sirait T, Illes A, Ozkurt ZN, ..., **Sever M**, et al. Safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients-The DIADEM study from the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2023;58:424-9. doi: 10.1038/s41409-023-01915-7. (IF=5.17)
13. Kastritis E, Beksac M, **Zver S**, et al. Disease characteristics and treatment outcomes of myeloma patients *HemaSphere* 2023;7:Suppl 3:e736172e. (IF=9.10)
14. **Skerget M, Skopec B, Zver S, Podgornik H.** Amplification of Chromosome 1q Predicts Poor Overall Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *J Hematol* 2023;12:109-13. doi: 10.14740/jh1137. (IF=1.20)
15. Ošep AB, Brelj E, **Škerget M**, Savšek L. An unforeseen reality: Hemophagocytic lymphohistiocytosis following alemtuzumab treatment for a multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2023;228:107675. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107675. (IF=1.89)
16. Efficace F, Cannella L, Thomas X, Yuksel MK, Trisolini SM, Saveria C, ..., **Skerget M**, et al; Lifestyle Behaviors and Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Acute Myeloid Leukemia: An International Survivorship Study By the Gimema, EORTC Quality of Life and Leukemia Groups. *Blood* 2023;142:Suppl 1:3801. (IF=22.11)
17. **Anžež Doma S**, Doma A. Lymphoplasmacytic lymphoma relapse presenting as isolated multifocal subcutaneous adipose tissue infiltrates on 18F-FDG PET/CT. *Acta Radiol Open* 2023;12:20584601231173052. doi: 10.1177/20584601231173052. (IF=1.70)
18. **Skopec B**, Bussel JB. Should dexamethasone alone or in combination be the initial steroid for adult ITP: Still a relevant question. *Br J Haematol* 2023;200:15-22. doi: 10.1111/bjh.18398. (IF=8.62)
19. **Skerget M, Skopec B, Zver S, Podgornik H.** Amplification of Chromosome 1q Predicts Poor Overall Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *J Hematol* 2023;12:109-13. doi: 10.14740/jh1137. (IF=1.20)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

-	WoS (CI)	402
-	Scopus (CI)	463

Obdobje 2013-2023

-	WoS (CI)	3.597
-	Scopus (CI)	4.167
-	h_{10} -index (WoS/Scopus)	29

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA HIPERTENZIJO

Predstojnik: **doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-002): **doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 11

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071. doi: 10.1097/JHJ.0000000000003480. (IF=4.78)
2. Asayama K, Stolarz-Skrzypek K, Yang WY, Hansen TW, **Brguljan-Hitij J**, Odili AN, Li Y, Staessen JA. What did we learn from the International Databases on Ambulatory and Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome? *Hypertens Res* 2023;46:934–49. doi: 10.1038/s41440-023-01191-4. (IF=5.53)
3. Brguljan-Hitij J, McNally R, Šinigoj P, Hornstrup BG, Oppelaar M, Lovic D. ESH Summer School 2022: great experience for participants and an important achievement for ESH organization. *J Hypertens* 2023;41:365–8. doi:10.1097/JHJ.0000000000003333. (IF=4.78)
4. Chori BS, An DW, Martens DS, Yu YL, Gilis-Malinowska N, Abubakar SM, ..., **Brguljan-Hitij J**, et al; UPRIGHT-HTM Investigators. Urinary proteomics combined with home blood pressure telemonitoring for health care reform trial-First progress report. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023;25:521–33. doi: 10.1111/jch.14664. (IF=2.89)
5. Burnier M, **Brguljan-Hitij J**, Algharably EAE, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Egan B, Oparil S, Kreutz R. Women's health, cardiovascular risk and hypertension: the perspective still needs to improve. *Blood Press* 2023;32:2193648. doi: 10.1080/08037051.2023.2193648. (IF=1.80)
6. Cauwenberghs N, Verheyen A, Sabovčík F, Ntalianis E, Vanassche T, **Brguljan-Hitij J**, Kuznetsova T. Serum proteomic profiling of carotid arteriopathy: A population outcome study. *Atherosclerosis* 2023;385:117331. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117331. (IF=5.30)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

-	WoS (CI)	847
-	Scopus (CI)	1.353

Obdobje 2013-2023

-	WoS (CI)	3.315
-	Scopus (CI)	7.881
-	h_{10} -index (WoS/Scopus)	24

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO

Predstojnik: **doc. dr. Peter Radšel, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-022): **akad. prof. dr. Marko Noč, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 25

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. **Kordis P, Bozic Mijovski M, Berden J, Steblownik K, Blinc A, Noc M.** Cangrelor for comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention: the CANGRELOR-OHCA study. *EuroIntervention* 2023;18:1269-71. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00675. (IF=7.73)
2. Zeymer U, Alushi B, **Noc M**, Mamas MA, Montalescot G, Fuernau G, Huber K, Poess J, de Waha-Thiele S, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, Lauten A, Thiele H. Influence of Culprit Lesion Intervention on Outcomes in Infarct-Related Cardiogenic Shock With Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1165-76. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.029. (IF=27.21)
3. Franco D, **Goslar T, Radsel P**, De Luca N, Mancusi C, Barbato E, **Noc M.** Coronary disease in refractory cardiac arrest undergoing resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023;12:260-6. doi: 10.1093/ejhacc/zuad012. (IF=4.77)
4. **Golicnik A, Berden J, Goslar T, Gorjup V.** High fidelity ECMO simulation: a reality check with reality-use of simulation in ECMO teaching program. *J Artif Organs* 2023;26:36-44. doi: 10.1007/s10047-022-01336-1. (IF=1.39)
5. **Golicnik A, Zivanovic I, Gorjup V, Berden J.** Same but Different-ECMO in COVID-19 and ARDS of Other Etiologies. Comparison of Survival Outcomes and Management in Different ARDS Groups. *J Intensive Care Med* 2023;38:635-42. doi: 10.1177/08850666231157286. (IF=3.14)
6. Pareek N, Roymaier C, Smith M, **Kordis P**, Cannata A, Nevett J,, **Noc M**, Byrne J, MacCarthy P, Shah AM. A machine learning algorithm to predict a culprit lesion after out of hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv* 2023;102:80-90. doi:10.1002/ccd.30677. (IF=2.30)
7. Aldous R, Roy R, Cannata A, Abdrazak M, Mohanan S, Beckley-Hoelscher N,, **Kordis P**,, **Noc M**, Patel S, Auzinger G, Gruchala M, Shah AM, Byrne J, MacCarthy P, Pareek N. MIRACLE₂ Score Compared With Downtime and Current Selection Criterion for Invasive Cardiovascular Therapies After OHCA. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:2439-50. doi: 10.1016/j.jcin.2023.08.010. (IF=11.08)
8. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA,, **Goslar T**, Feistritzer HJ, Pöss J, Kirchhof E, Ouarrak T, Schneider S, Desch S, Freund A; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2023;389:1286-97. doi: 10.1056/NEJMoa2307227. (IF=176.08)
9. Franco D, **Goslar T, Radsel P**, Luca N, Esposito G, Izzo R, Tesorio T, Barbato E, **Noc M.** Coronary features across the spectrum of out-of-hospital cardiac arrest with ST-elevation myocardial infarction (CAD-OHCA study). *Resuscitation* 2023;109981. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109981. (IF=6.25)
10. Lorusso R, De Piero ME, Mariani S, Di Mauro M, Folliquet T, Taccone FS, et al; EuroECMO-COVID Study Group. In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2023;11:151-62. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00403-9. (IF=76.2)
11. Pham T, Heunks L, Bellani G, Madotto F, Aragao I, Bednarek G, et al; WEAN SAFE Investigators. Weaning from mechanical ventilation in intensive care units across 50 countries (WEAN SAFE): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2023;11:465-76. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00449-0. (IF=76.2)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	664
- Scopus (CI)	780

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	5.499
- Scopus (CI)	7.899
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	37

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA KARDIOLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Bojan Vrtovec, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-035): **prof. dr. Bojan Vrtovec, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 43

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

- Qayyum AA, van Klarenbosch B, **Frlijak S**, Cerar A, Poglajen G, Traxler-Weidenauer D, ..., **Vrtovec B**, et al; SCIENCE Investigators. Effect of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stromal cell treatment in chronic ischaemic heart failure with reduced ejection fraction - the SCIENCE trial. Eur J Heart Fail 2023;25:576-87. doi:10.1002/ejhf.2772. (IF=18.17)
- Pöhl G, Altenberger J, Comín-Colet J, Delgado JF, Fedele F, García-González MJ, ..., **Vrtovec B**, et al; LeoDOR Investigators. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period: The multinational randomized LeoDOR trial. Eur J Heart Fail 2023 Aug 27. doi:10.1002/ejhf.3006. (IF=18.17)
- Landes U, Hochstadt A, Manevich L, Webb JG, Sathananthan J, Sievert H, ..., **Bunc M**, et al. Treatment of late paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: prognostic implications. Eur Heart J 2023;44:1331-1339. doi: 10.1093/euroheartj/ehad146. (IF=39.30)
- Mrak M**, **Pavšič N**, **Žižek D**, Ležaić I, **Bunc M**. Effect of Coronary Sinus Reducer Implantation on Aerobic Exercise Capacity in Refractory Angina Patients - A CROSSROAD Study. J Cardiovasc Dev Dis 2023;10:235. doi: 10.3390/jcdd10060235. (IF=4.42)
- Rheude T, Costa G, Ribichini FL, Pilgrim T, Amat Santos IJ, De Backer O, ..., **Bunc M**, ..., **Steblovnik K**, et al. Comparison of different percutaneous revascularisation timing strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. EuroIntervention 2023;19:589-99. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00186. (IF=6.20)
- Vitez L**, **Bunc M**, Jug B. The Effects of Exercise Training on Exercise Capacity and Vascular Function after Transcatheter Aortic Valve Implantation - A Pilot Study. J Cardiovasc Dev Dis 2023;10:343. doi: 10.3390/jcdd10080343. (IF=4.42)
- Mihailović PM**, **Žižek D**, **Vitez L**, **Holc P**, Klokočník T, **Bunc M**. Case report: A complex case of valve-in-valve TAVI and left bundle branch pacing for severe aortic regurgitation with partially corrected type A aortic dissection and low ejection fraction. Front Cardiovasc Med 2023;10:1206811. doi: 10.3389/fcvm.2023.1206811. (IF=5.85)
- Ambrožič J**, **Cvijić M**. Patterns of progression of secondary mitral regurgitation: new findings and old challenges. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023;24:e48. doi: 10.1093/ehjci/jeac248. (IF=9.13)
- Škafar M**, **Ambrožič J**, **Toplišek J**, **Cvijić M**. Role of Exercise Stress Echocardiography in Pulmonary Hypertension. Life (Basel) 2023;13:1385. doi: 10.3390/life13061385. (IF=3.25)
- Tilz RR, Schmidt V, Pürerfellner H, Maury P, Chun KRJU, Martinek M, ..., **Antolič B**, et al. A worldwide survey on incidence, management, and prognosis of oesophageal fistula formation following atrial fibrillation catheter ablation: the POTTER-AF study. Eur Heart J 2023;44:2458-69. doi: 10.1093/euroheartj/ehad250. (IF=39.30)
- Debrezeni D, Janosi K, Bocz B, Turcsan M, Lukacs R, Simor T, **Antolič B**, et al. Zero fluoroscopy catheter ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med 2023;10:1178783. doi: 10.3389/fcvm.2023.1178783. (IF=5.85)
- Ünlü S, Bézy S, **Cvijic M**, Duchenne J, Delcroix M, Voigt JU. Right ventricular strain related to pulmonary artery pressure predicts clinical outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023;24:635-42. doi: 10.1093/ehjci/jeac136. (IF=9.13)

13. Cvijic M, Rib Y, Danojevic S, Radulescu CI, Nazghaidze N, Vardas P. Heart failure with mildly reduced ejection fraction: from diagnosis to treatment. Gaps and dilemmas in current clinical practice. *Heart Fail Rev* 2023;28:767-80. doi: 10.1007/s10741-022-10267-1. (IF=4.65)
14. Neglia D, Liga R, Gimelli A, Podlesnikar T, Cvijić M, Pontone G, et al; EURECA Investigators. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. *Eur Heart J* 2023;44:142-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehac640. (IF=39.30)
15. Jurov I, Toplišek J, Cvijić M. Prediction of Maximal Oxygen Consumption in Cycle Ergometry in Competitive Cyclists. *Life (Basel)* 2023;13:160. doi: 10.3390/life13010160. (IF=3.25)
16. Jurov I, Cvijić M, Toplišek J. Predicting VO₂max in competitive cyclists: Is the FRIEND equation the optimal choice? *Front Physiol* 2023;14:987006. doi: 10.3389/fphys.2023.987006. (IF=4.76)
17. Duchenne J, Larsen CK, Cvijić M, Galli E, Aalen JM, Klop B, et al. Mechanical Dyssynchrony Combined with Septal Scarring Reliably Identifies Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Clin Med* 2023;12:6108. doi: 10.3390/jcm12186108. (IF=4.96)
18. De Luca G, Algohary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Zimbakov Z, Cercek M, et al. SARS-CoV-2 Positivity, Stent Thrombosis, and 30-day Mortality in STEMI Patients Undergoing Mechanical Reperfusion. *Angiology* 2023;74:987-996. doi: 10.1177/00033197221129351. (IF=3.30)
19. De Luca G, Manzo-Silberman S, Algohary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Busljetik O, Cercek M, et al. Gender Difference in the Effects of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion and 30-Day Mortality for STEMI: Results of the ISACS-STEMI COVID-19 Registry. *J Clin Med* 2023;12:896. doi: 10.3390/jcm12030896. (IF=4.96)
20. De Luca G, Algohary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Busljetik O, Cercek M, et al. Age-Related Effects of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion and 30-Day Mortality for STEMI: Results of the ISACS-STEMI COVID-19 Registry. *J Clin Med* 2023;12:2116. doi: 10.3390/jcm12062116. (IF=4.96)
21. Pavsic N, Zbancnik R, Berden P, Kacar P, Dolenc J, Stalc M, Guzic Salobir B, Prokšelj K. The association between myocardial ischemia and myocardial dysfunction in adult patients with systemic right ventricle - A single centre multimodality study. *Int J Cardiol* 2023;384:31-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.04.022. (IF=3.50)
22. Pavsic N, Kacar P, Dolenc J, Prokšelj K. One-minute sit-to-stand test in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A single-center prospective study. *Hellenic J Cardiol* 2023;S1109-9666(23)00111-2. doi: 10.1016/j.hjc.2023.06.006. (IF=5.80)
23. Brida M, Balint HO, Bence A, Panfile E, Prokšelj K, Kačar P, Lebid IH, et al; Study Group on Adult Congenital Heart Disease in Central and South-Eastern Europe. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease: Contemporary management and related outcomes in Central and South-Eastern European region. *Int J Cardiol* 2023;377:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.012. (IF=3.50)
24. Ovsenik A, Podbregar M, Lakič N, Brešar M, Boškoski P, Verdenik I, Fabjan A. Neurovascular coupling in severe aortic valve stenosis. *Brain Behav* 2023;13:e3155. doi: 10.1002/brb3.3155. (IF=3.41)
25. De Filippo O, Cammann VL, Pancotti C, Di Vece D, Silverio A, Schweiger V, ..., Poglajen G, et al. Machine learning-based prediction of in-hospital death for patients with takotsubo syndrome: The InterTAK-ML model. *Eur J Heart Fail* 2023 Jul 31. doi: 10.1002/ejhf.2983. (IF=18.17)
26. Tzeis S, Brusich S, Manola Š, Kojić D, Pernat A, Asvestas D, et al. Ablation of residual potentials along the circumferential line reduces acute pulmonary vein reconnection. *Hellenic J Cardiol* 2023 Jul-Aug;72:1-8. doi: 10.1016/j.hjc.2023.03.001. (IF=5.80)
27. Rauber M, Manninger M, Eberl AS, Scherr D. Zero-fluoroscopy ablation with multielectrode pulse field ablation system: Case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 2023 Oct 27. doi: 10.1111/pace.14860. (IF=1.80)

28. Kordis P, Bozic Mijovski M, Berden J, **Steblovník K**, Blinc A, Noc M. Cangrelor for comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention: the CANGRELOR-OHCA study. *EuroIntervention* 2023;18:1269-71. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00675. (IF=6.20)
29. Sotler T, **Šebeštjen M**. PCSK9 as an Atherothrombotic Risk Factor. *Int J Mol Sci* 2023;24:1966. doi: 10.3390/ijms24031966. (IF=5.60)
30. Levstek T, Karun T, Rehberger Likozar A, **Šebeštjen M**, Trebušak Podkrajšek K. Interplay between microRNAs, Serum Proteinase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9), and Lipid Parameters in Patients with Very High Lipoprotein(a) Treated with PCSK9 Inhibitors. *Genes (Basel)* 2023;14:632. doi: 10.3390/genes14030632. (IF=4.14)
31. Likozar AR, **Šebeštjen M**. Predictors of functional and morphological arterial wall properties in coronary artery disease patients with increased lipoprotein (a) levels before and after treatment with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Cardiovasc Ultrasound* 2023;21:15. doi: 10.1186/s12947-023-00313-9. (IF=2.26)
32. Sernek B, Kamnikar R, **Sebestjen M**, Boc A, Boc V. Smoking and Diabetes Attenuate Number of CD34+ Haematopoietic Stem Cells in Peripheral Blood of Patients with Advanced Peripheral Artery Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24:15346. doi: 10.3390/ijms242015346. (IF=5.60)
33. Šinkovec M, Trobec R, Kamenski T, Jerman N, Meglič B. Hemodynamic responses to low-level transcutaneous auricular nerve stimulation in young volunteers. *IBRO Neurosci Rep* 2023;14:154-9. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.01.010. (IF=0.60)
34. Topalović M, Jan M, Kalinšek TP, Žižek D, Štublar J, Rus R, Kuhelj D. Zero-Fluoroscopy Catheter Ablation of Supraventricular Tachycardias in the Pediatric Population. *Children (Basel)* 2023;10:1513. doi: 10.3390/children10091513. (IF=2.84)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	3.510
- Scopus (CI)	5.748

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	30.397
- Scopus (CI)	45.789
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	45

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA NEFROLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Miha Arnol, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-024): **prof.dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 58

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Belčič T, Mlinšek G, Oblak M, Kandus A, Buturović-Ponikvar J, Hawlina S, Milanez T, Kojc N, Frelih M, **Arnol M**. Transmission of pancreatic adenocarcinoma by a single multiorgan donor to two kidney transplant recipients. *Front Med* 2023;10:1142611. doi: 10.3389/fmed.2023.1142611. (IF=5.06)
2. Boennik R, Kramer A, Tuinhout RE Savoye E, Asberg A, Idrizi A,..., **Arnol M**, et al. Trends in kidney transplantation rate across Europe: study from the ERA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1528-39. doi: 10.1093/ndt/gfac333. (IF=6.10)
3. Boennik R, Kramer A, Vanholder RC, Mahillo B, Massy ZA, Bušić M,..., **Arnol M**, et al Factors influencing kidney transplantation rates: a study from the ERA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1540-51, doi: 10.1093/ndt/gfad001. (IF=6.10)
4. Boennik R, Kramer A, Masoud S, Rodriguez-Benot A, Helve J, Bistrup C, **Arnol M**, et al. International comparison and time trends of first kidney transplant recipient characteristics across Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1-11. doi: 10.1093/ndt/gfad189. (IF=6.10)
5. Prelevic V, Juric I, Bevc S, Marcun Varda N, Alekovic Halilovic M, Mesic E,..., **Arnol M**, et al. Association of multiple retinal nodular hamartomas and »confetti« skin lesions with end-stage renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2023;55:477-82. doi: 10.1007/s11255-022-03352-9. (IF=2.27)
6. Noordzij M, Meijers B, Gansevoort RT, Covic A, Duivenvoorden R, Hilbrands LB, ..., **Arnol M**, et al. Strategies to prevent SARS-CoV-2 transmission in hemodialysis centres across Europe: lessons for the future. *Clin Kid J* 2023; 16: 662-75, doi: 10.1093/ckj/sfac253 (IF=5.86)
7. **Bezeljak N**, Kojc N, **Veceric Haler Z**, **Arnol M**, Boštjančič E. Tissue miRNA profile is associated with acute tubular necrosis, rejection phenotypes and BK polyomavirus-associated nephropathy in human kidney allografts. *Nephron* 2023;147. <https://doi.org/10.1159/000534072> (IF=3.46)
8. **Gubenšek J**. The role of apheresis and insulin therapy in hypertriglyceridemic acute pancreatitis-a concise review. *BMC Gastroenterology* 2023;23:341. doi: 10.1186/s12876-023-02957-3 (IF=2.85)
9. **Gubenšek J**. The role of ultrasound examination in the assessment of suitability of calcified arteries for vascular access creation - Mini review. *Diagnostics* 2023;13:2660. doi: 10.3390/diagnostics13162660 (IF=3.99)
10. Jerman A, **Gubenšek J**, Berden J, **Peršič V**. A matched case-control study on the effectiveness of extracorporeal cytokine adsorption in critically ill patients. *Sci Rep* 2023;13:13464. doi: 10.1038/s41598-023-40719-z (IF=5.00)
11. **Bogataj Š**, Pajek J, Slonjšak B, Peršič V. Prevalence of impaired physical mobility in dialysis patients: a single-centre cross-sectional study. *J Clin Med* 2023;12:6634. doi: 10.3390/jcm12206634 (IF=4.96)
12. **Bogataj Š**, Pajek M, Kurnik Mesarič K, Kren A, **Pajek J**. Twelve weeks of combined physical and cognitive intradialytic training preserves alertness and improves gait speed : a randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2023;35:2119-26. doi: 10.1007/s40520-023-02511-x. (IF=4.48)

13. Kren A, **Bogataj Š**. The impact of intradialytic cognitive and physical training program on the physical and cognitive abilities in end-stage kidney disease patients: a randomized clinical controlled trial. *Brain Sci* 2023;13:1228. doi: 10.3390/brainsci13081228. (IF=3.33)
14. Radenković M, Lazić A, Stanković D, Cvetković M, Đordić V, Petrović M, ..., **Bogataj Š**, et al. Effects of combined plyometric and shooting training on the biomechanical characteristics during the made jump shot in young male basketball players. *Int J Environ Res Pub Health* 2023;20:343. doi: 10.3390/ijerph20010343. (IF=4.61)
15. **Kurnik Mesarič K, Pajek J**, Logar Zakrajsk B, **Bogataj Š**, Kodrič J. Cognitive behavioral therapy for lifestyle changes in patients with obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13:1-10. doi: 10.1038/s41598-023-40141-5. (IF=5.00)
16. Trajković N, Mitić P, Barić R, **Bogataj Š**. Editorial: effects of physical activity on psychological well-being. *Front Physiol* 2023;13:1121976. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1121976. (IF=4.76)
17. **Kurnik Mesarič K**, Damjanac Ž, Debeljak T, Kodrič J. Effectiveness of psychoeducation for children, adolescents and caregivers in the treatment of eating disorders: a systematic review. *Eur Eating Dis Rev* 2023;1-17. doi: 10.1002/erv.3028. (IF=5.36)
18. Swen JJ, Wouden CH, Marison LEN, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, ..., **Mlinšek G**, ..., et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet* 2023;401:347-56. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. (IF=168.90)
19. Pawlowitz-Szlarska E, Vanholder R, Sever M, Tuglular S, Luyckx V, Eskardt KU, ..., **Škoberne A**, et al. Distribution, preparedness and management of Ukrainian adult refugees on dialysis - an international survey by the Renal Disaster Relief Task Force of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:2407-15. doi: 10.1093/ndt/gfad073. (IF=6.10)
20. Tuglular L, Luyckx V, Vanholder R, **Škoberne A**, Wiecek A, Nistor I, et al. Lessons learned during the war in Ukraine: a report from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1960-8. doi: 10.1093/ndt/gfad053. (IF=6.10)
21. Sukru Sever M, Vanholder R, Luyckx V, Eckhardt KU, Kolesnyk N, Wiecek A, ..., **Škoberne A**, et al. Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:56-65, doi: 10.1093/ndt/gfac247. (IF=6.10)
22. Macuh M, Levec J, Kočki N, **Knap B**. Dietary intake, body composition and performance of professional football athletes in Slovenia. *Nutrients* 2023;15:82. doi: 10.3390/nu15010082. (IF=6.71)
23. **Knap B, Večerić-Haler Ž**. Diet patterns, nutrition status and physical activity in patients on peritoneal dialysis. *Int J Nephrol Kid Fail* 2023;8:1-4. doi: 10.16966/2380-5498.233. (IF=0.87)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	508
- Scopus (CI)	661

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	3.938
- Scopus (CI)	4.737
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	33

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJE

Predstojnik: **doc.dr. Matevž Harlander, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-045): **doc. dr. Matevž Harlander, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 15

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Principe S, Richards LB, Hashimoto S, Kroes JA, Van Bragt JJMH, Vijverberg SJ, ..., Škrat S, ..., et al. Characteristics of severe asthma patients on biologics: a real-life European registry study. ERJ Open Res 2023;9:00586-2022. doi: 10.1183/23120541.00586-2022. (IF=4.60)
2. Ainsworth B, Chatburn E, Bansal AT, Fulton O, Hamerlijnck D, Coleman C, ..., Škrat S, ..., et al. What bothers severe asthma patients most? A paired patient-clinician study across seven European countries. ERJ Open Res 2023;9:00717-2022. doi: 10.1183/23120541.00717-2022. (IF=4.60)
3. Kroes JA, Alfonso-Cristancho R, Bansal AT, Berret E, Bieksiene K, Bourdin A, ..., Škrat S, ..., et al. Evaluation of real-world mepolizumab use in severe asthma across Europe: the SHARP experience with privacy-preserving federated analysis. ERJ Open Res 2023;9:00745-2022. doi: 10.1183/23120541.00745-2022. (IF=4.60)
4. Leštan Ramovš Z, Sodin-Šemrl S, Lakota K, Čučnik S, Manevski D, Zbačnik R, Zupančič M, Verbič M, Terčelj M. Correlation of the High-Resolution Computed Tomography Patterns of Intrathoracic Sarcoidosis with Serum Levels of SAA, CA 15.3, SP-D, and Other Biomarkers of Interstitial Lung Disease. Int J Mol Sci 2023;24:10794. doi: 10.3390/ijms241310794. (IF=6.21)
5. Mlakar P, Lestan D, Gužič – Salobir B. Vloga desnostranske srčne kateterizacije pri obravnavi bolnikov s pljučno hipertenzijo pregled tematike in prikaz izkušenj Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana = The role of right heart catheterisation in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - overview and experiences from Department for pulmonary diseases and allergy, University Medical Centre Ljubljana. Zdrav Vest 2023;92:31-42. (IF=0.13)
6. Perdan – Pirkmajer K, Hočevar A, Praprotnik S, Tomšič M, Osolnik K, Holc I, Pahor A, Svenšek K, Lestan D, Rotar Ž. Mnenje posvetovalnega sestanka revmatologov in pulmologov glede obravnave bolnika s prizadetostjo pljučnega intersticija v sklopu vnetnih revmatičnih bolezni = The consensus opinion of rheumatologists and pulmonologists on the management of interstitial lung disease in the context of inflammatory rheumatic diseases. Zdrav Vest 2023;92:267-74. (IF=0.13)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	105
- Scopus (CI)	136

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	1.019
- Scopus (CI)	1.396
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	17

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA REVMATOLOGIJO

Predstojnik: **doc.dr. Žiga Rotar, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-006): **doc. dr. Katja Lakota, mag.farm**

Število registriranih raziskovalcev: 39

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Krieckaert CL, van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Mélédo G, Balsa A, Böhm P, **Čučnik S**, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. Ann Rheum Dis 2023;82:65–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222155. (IF=27.40)
2. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F, ..., **Rotar Z**, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question - data from the JAK-pot collaboration of registries. Ann Rheum Dis 2023;82:175–81. doi: 10.1136/ard-2022-222835. (IF=27.40)
3. Dejaco C, Ponte C, Monti S, Rozza D, Scirè CA, Terslev L, ..., **Hočevar A**, et al. The provisional OMERACT ultrasonography score for giant cell arteritis. Ann Rheum Dis 2023;82:556–64. doi: 10.1136/ard-2022-223367. (IF=27.40)
4. Vogrinč D, Gregorič Kramberger M, Emeršič A, **Čučnik S**, Goričar K, Dolžan V. Genetic Polymorphisms in Oxidative Stress and Inflammatory Pathways as Potential Biomarkers in Alzheimer's Disease and Dementia. Antioxidants (Basel) 2023;12:316. doi: 10.3390/antiox12020316. (IF=7.68)
5. Linde L, Ørnbjerg LM, Rasmussen SH, Love TJ, Loft AG, Závada J, ..., **Rotar Z**, **Tomšič M**, et al. Commonalities and differences in set-up and data collection across European spondyloarthritis registries - results from the EuroSpA collaboration. Arthritis Res Ther 2023;25:205. doi: 10.1186/s13075-023-03184-7. (IF=5.61)
6. **Brezovec N**, **Perdan-Pirkmajer K**, Burja B, **Rotar Ž**, Osredkar J, Sodin-Šemrl S, **Lakota K**, **Čučnik S**. Disturbed Antioxidant Capacity in Patients with Systemic Sclerosis Associates with Lung and Gastrointestinal Symptoms. Biomedicines 2023;11:2110. doi: 10.3390/biomedicines11082110. (IF=4.76)
7. **Krošel M**, Moser L, Houtman M, Frischić J, **Tomšič M**, Distler O, Hoffmann MH, Ospelt C, Klein K. Bromodomain Protein Inhibitors Reorganize the Chromatin of Synovial Fibroblasts. Cells 2023;12:1149. doi: 10.3390/cells12081149. (IF=7.67)
8. **Ogrič M**, **Švec T**, **Poljšak KM**, **Žigon P**, **Hočevar A**, **Čučnik S**. Verification, implementation and harmonization of automated chemiluminescent immunoassays for MPO- and PR3-ANCA detection. Clin Chem Lab Med 2023 Oct 24. doi: 10.1515/cclm-2023-0764. (IF=8.49)
9. Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, Rasmussen A, Li X, Olsson P, ..., **Praprotnik S**, ..., **Perdan-Pirkmajer K**, et al; Sjögren Big Data Consortium. Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study. EClinicalMedicine 2023;61:102062. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102062. (IF=17.03)
10. **Hočevar A**, **Ostrovrsnik J**, Jurčič V, **Tomšič M**, **Rotar Ž**. Short-term outcome of patients with adult IgA vasculitis: a single-center experience. Front Med (Lausanne) 2023;10:1210307. doi: 10.3389/fmed.2023.1210307. (IF=5.06)
11. **Ogrič M**, **Švec T**, **Poljšak KM**, **Lakota K**, Podovšovnik E, Kolopp-Sarda MN, **Hočevar A**, **Čučnik S**. Insights into the immunological description of cryoglobulins with regard to detection and characterization in Slovenian rheumatological patients. Immunol Res 2023 Nov 23. doi: 10.1007/s12026-023-09434-9. (IF=4.49)

12. **Ogrič M, Žigon P, Sodin-Semrl S, Zlatković-Švenda M, Zdravković M, Ovuka M, Švec T, Lakota K, Radšel P, Rotar Ž, Čučnik S.** Longitudinal Analysis of Antiphospholipid Antibody Dynamics after Infection with SARS-CoV-2 or Vaccination with BNT162b2. *Int J Mol Sci* 2022;24:211. doi: 10.3390/ijms24010211. (IF=5.60)
13. Suljič A, Hočevar A, Jurčič V, Bolha L. Evaluation of Arterial Histopathology and microRNA Expression That Underlie Ultrasonography Findings in Temporal Arteries of Patients with Giant Cell Arteritis. *Int J Mol Sci* 2023;24:1572. doi: 10.3390/ijms24021572. (IF=5.60)
14. Peskar D, Kuret T, Lakota K, Erman A. Molecular Profiling of Inflammatory Processes in a Mouse Model of IC/BPS: From the Complete Transcriptome to Major Sex-Related Histological Features of the Urinary Bladder. *Int J Mol Sci* 2023;24:5758. doi: 10.3390/ijms24065758. (IF=5.60)
15. Leštan Ramovš Z, Sodin-Šemrl S, Lakota K, Čučnik S, Manevski D, Zbačnik R, Zupančič M, Verbič M, Terčelj M. Correlation of the High-Resolution Computed Tomography Patterns of Intrathoracic Sarcoidosis with Serum Levels of SAA, CA 15.3, SP-D, and Other Biomarkers of Interstitial Lung Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24:10794. doi: 10.3390/ijms241310794. (IF=5.60)
16. Vogrinc D, Gregorič Kramberger M, Emeršič A, Čučnik S, Goričar K, Dolžan V. The Association of Selected GWAS Reported AD Risk Loci with CSF Biomarker Levels and Cognitive Decline in Slovenian Patients. *Int J Mol Sci* 2023;24:12966. doi: 10.3390/ijms241612966. (IF=5.60)
17. Ørnberg LM, Rugbjerg K, Georgiadis S, Rasmussen SH, Lindström U, Pavelka K, ..., Tomšič M, ..., Rotar Ž, et al. One-Third of European Patients With Axial Spondyloarthritis Reach Pain Remission With Routine Care Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment. *J Rheumatol* 2023;50:1009-19. doi: 10.3899/jrheum.220459. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36455943. (IF=5.35)
18. Michelsen B, Østergaard M, Nissen MJ, Ciurea A, Möller B, Ørnberg LM, ..., Rotar Ž, ..., Tomšic M, et al. Differences and similarities between the EULAR/ASAS-EULAR and national recommendations for treatment of patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis across Europe. *Lancet Reg Health Eur* 2023;33:100706. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100706. (IF=20.90)
19. Morfopoulou S, Buddle S, Torres Montagut OE, Atkinson L, Guerra-Assunção JA, Moradi Marjaneh M, et al; DIAMONDS Consortium; PERFORM Consortium; ISARIC 4C Investigators; Srpič A (sodelavec pri raziskavi). Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature* 2023;617(7961):564-73. doi: 10.1038/s41586-023-06003-w. (IF=69.50)
20. Ho A, Orton R, Tayler R, Asamaphan P, Herder V, Davis C, et al; DIAMONDS Consortium; ISARIC4C Investigators; Srpič A (sodelavec pri raziskavi). Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *Nature* 2023;617(7961):555-63. doi: 10.1038/s41586-023-05948-2. (IF=69.50)
21. Linde L, Ørnberg LM, Brahe CH, Wallman JK, Di Giuseppe D, Závada J, ..., Rotar Ž, Tomšič M, et al. Second and third TNF inhibitors in European patients with axial spondyloarthritis: Effectiveness and impact of the reason for switching. *Rheumatology (Oxford)* 2023 Sep 20:kead494. doi: 10.1093/rheumatology/kead494. (IF=5.50)
22. Linde L, Ørnberg LM, Georgiadis S, Rasmussen SH, Lindström U, Askling J, ..., Rotar Ž, Tomšič M, et al. Predictors of DAPSA28 remission in patients with psoriatic arthritis initiating a first TNF-inhibitor: results from 13 European registries. *Rheumatology (Oxford)* 2023:kead284. doi: 10.1093/rheumatology/kead284. (IF=5.50)
23. De Miguel E, Macchioni P, Conticini E, Campochiaro C, Karalilova R, Monti S, ..., Hočevar A. Prevalence and characteristics of subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2023:kead189. doi: 10.1093/rheumatology/kead189. (IF=5.50)
24. Hellandam P, van de Sande MGH, Ørnberg LM, Klausch T, Eklund KK, Relas H, ..., Rotar Ž, Tomšič M, et al. Sex differences in the effectiveness of first-line tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis; results from the EuroSpA Research Collaboration Network. *Arthritis Rheumatol* 2023 Nov 16. doi: 10.1002/art.42758. (IF=15.48)

25. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, ..., **Hočvar A**, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 2023;ard-2022-223429. doi: 10.1136/ard-2022-223429. (IF=27.40)
26. **Hočvar A, Ambrožič A, Tomšič M.** Correspondence on: 'What comes after the lockdown? Clustering of ANCA-associated vasculitis: single-centre observation of a spatiotemporal pattern'. Ann Rheum Dis 2023;82(6):e146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220290. (IF=27.40)
27. **Hočvar A, Tomšič M, Perdan Pirkmajer K.** Application of a cancer risk stratification tool to a cohort of inflammatory myopathy patients in daily practice-a single-centre experience. Rheumatology (Oxford) 2023;62:e309-e310. doi: 10.1093/rheumatology/kead197. (IF=5.50)
28. **Perdan – Pirkmajer K, Hočvar A, Praprotnik S, Tomšič M, Osolnik K, Holc I, Pahor A, Svenšek K, Lestan D, Rotar Ž.** Mnjenje posvetovalnega sestanka revmatologov in pulmologov glede obravnave bolnika s prizadetostjo pljučnega intersticija v sklopu vnetnih revmatičnih bolezni = The consensus opinion of rheumatologists and pulmonologists on the management of interstitial lung disease in the context of inflammatory rheumatic diseases. Zdrav Vestn 2023; 92:267-74. (IF=0.13)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	1.572
- Scopus (CI)	1.871

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	14.642
- Scopus (CI)	16.999
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	57

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

KLINIČNI ODDELEK ZA ŽILNE BOLEZNI

Predstojnik: **prof. dr. Borut Jug, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-001): **prof.dr. Mirza Šabovič, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 74

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Anagnostis P, Mikhailidis DP, **Blinc A**, Jensterle M, Ježovnik MK, Schernthaler GH, Antignani PL, Studen KB, **Šabovič M, Poredos P**. The Effect of Menopause and Menopausal Hormone Therapy on the Risk of Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2023;21:293-6. doi: 10.2174/0115701611263345230919122907. (IF=3.52)
2. Studen KB, Gaberscek S, Zaletel K, **Blinc A, Sabovic M**, Schernthaler GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle M, Mikhailidis DP, **Poredos P**. Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Nov 10. doi: 10.2174/011570161271284231105063148. (IF=3.52)
3. **Blinc A**, Schernthaler GH, **Poredos P**, Anagnostis P, Jensterle M, Studen KB, Antignani PL, Mikhailidis DP, **Šabovič M**. Testosterone and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2023;21:297-303. doi: 10.2174/1570161121666230809143023. (IF=3.52)
4. **Boc V, Kozak M, Eržen B, Božič Mijovski M, Boc A, Blinc A**. Prognostic Factors for Restenosis of Superficial Femoral Artery after Endovascular Treatment. *J Clin Med* 2023;12:6343. doi: 10.3390/jcm12196343. (IF=4.96)
5. Bosanac J, Straus L, **Novaković M, Košuta D, Božič Mijovski M, Tasič J, Jug B**. HFpEF and Atrial Fibrillation: The Enigmatic Interplay of Dysmetabolism, Biomarkers, and Vascular Endothelial Dysfunction. *Dis Markers* 2022;2022:9539676. doi: 10.1155/2022/9539676. (IF=3.46)
6. Di Stolfo G, Pacilli MA, Seripa D, De Luca G, Urbano M, Coli C, ..., **Poredos P**, et al. Involvement of APOE in Incidence of Revascularization in Patients Affected by Peripheral Arterial Disease: A Prospective Study from Southern Italy. *J Clin Med* 2023;12:5178. doi: 10.3390/jcm12165178. (IF=4.96)
7. Frol S, Hudnik LK, Sernek LP, **Šabovič M**, Šurlan Popovič K, Pretnar Oblak J. Recurrent Strokes in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Direct Oral Anticoagulant Agents. *Angiology* 2023;74:344-50. doi: 10.1177/00033197221108394. (IF=3.30)
8. Frol S, Oblak JP, **Šabovič M**, Kermér P. Andexanet Alfa to Reverse the Effect of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *CNS Drugs* 2023;37:477-87. doi: 10.1007/s40263-023-01006-7. (IF=6.50)
9. Frol S, Sernek LP, Hudnik LK, **Šabovič M**, Oblak JP. Idarucizumab Reversal of Dabigatran in Patients with Acute Ischemic Stroke and Intracranial Hemorrhage: Comparison with Non-idarucizumab-Treated Patients. *CNS Drugs* 2021;35:233-42. doi: 10.1007/s40263-021-00792-2. (IF=6.50)
10. Frol S, **Šabovič M**, Oblak JP. Apixaban for the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Single-Centre Experience and Systematic Review of the Literature. *CNS Drugs* 2023;37:133-41. doi: 10.1007/s40263-022-00981-7. (IF=6.50)
11. Frol S, **Šabovič M**, Popovič KŠ, Oblak JP. Revascularization outcomes following acute ischemic stroke in patients taking direct oral anticoagulants: a single hospital cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:194-202. doi: 10.1007/s11239-020-02168-7. (IF=4.00)
12. Herman R, Janez A, Mikhailidis DP, **Poredos P, Blinc A, Sabovic M**, Bajuk Studen K, Schernthaler GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle M. Growth Hormone, Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease: Exploring the Spectrum from Acromegaly to Growth Hormone Deficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Nov 13. doi: 10.2174/0115701611269162231106042956. (IF=3.52)

13. Janež A, Herman R, **Poredos P**, Mikhailidis DP, **Blinc A**, **Sabovic M**, Studen KB, Jezovnik MK, Schernthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle M. Cardiometabolic Risk, Peripheral Arterial Disease and Cardiovascular Events in Polycystic Ovary Syndrome: Time to Implement Systematic Screening and Update the Management. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Sep 27. doi: 10.2174/0115701611269146230920073301. (IF=3.52)
14. **Jug B**. Heart failure with reduced ejection fraction and low blood pressure: Overcoming another barrier to guideline-directed medical therapy? *Int J Cardiol* 2023;372:83-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.007. (IF=3.50)
15. Kambic T, **Božič Mijovski M**, **Jug B**, Hadžić V, Lainščak M. Insulin resistance, lipids and body composition in patients with coronary artery disease after combined aerobic training and resistance training: a randomised, controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:47. doi: 10.1186/s13098-023-01017-w. (IF=4.80)
16. Kambic T, **Božič Mijovski M**, **Jug B**, Hadžić V, Lainščak M. Anabolic and Inflammatory Response to High- and Low-Load Resistance Training in Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2023;43:307-9. doi: 10.1097/HCR.0000000000000783. (IF=3.70)
17. Kambic T, **Jug B**, Piepoli MF, Lainščak M. Is blood flow restriction resistance training the missing piece in cardiac rehabilitation of frail patients? *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:117-22. doi: 10.1093/eurjpc/zwac048. (IF=8.53)
18. Kambic T, **Novaković M**, Lainščak M. Home-Based, Walking Exercise Behavior Change Intervention vs Usual Care for Adults With Peripheral Artery Disease. *JAMA* 2022;328:584. doi: 10.1001/jama.2022.9750. PMID: 35943477. (IF=157.38)
19. **Košuta D**, **Novaković M**, **Božič Mijovski M**, **Jug B**. The Correlation between the Triglyceride-Glucose Index and Coagulation Markers in Patients with Recent Acute Myocardial Infarction. *Dis Markers* 2022;2022:6206802. doi: 10.1155/2022/6206802. (IF=3.46)
20. Lunder M, Janić M, **Šabovič M**. Treating Arterial Ageing in Patients with Diabetes: From Mechanisms to Effective Drugs. *Int J Mol Sci* 2021;22:2796. doi: 10.3390/ijms22062796. (IF=6.21)
21. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, **Šabovič M**. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:153. doi: 10.1186/s12933-018-0797-6. (IF=8.95)
22. Novak P, Novak A, **Šabovič M**, **Kozak M**. Prophylactic Dose of Dalteparin in Pregnant Women With History of Venous Thromboembolisms and/or Thrombophilia: Real-World Data. *Angiology* 2023;74:783-9. doi: 10.1177/0003197221126244. (IF=3.30)
23. **Novaković M**, Rajkovič U, **Košuta D**, **Tršan J**, **Fras Z**, **Jug B**. Effects of Cardiac Rehabilitation and Diet Counselling on Adherence to the Mediterranean Lifestyle in Patients after Myocardial Infarction. *Nutrients* 2022;14:4048. doi: 10.3390/nu14194048. (IF=6.71)
24. **Nikolajević J**, Araiee N, Liew A, Abbasnia S, Fazeli B, **Sabovic M**. The Role of MicroRNAs in Endothelial Cell Senescence. *Cells* 2022;11:1185. doi: 10.3390/cells11071185. (IF=7.67)
25. **Nikolajević J**, **Šabovič M**. Inflammatory, Metabolic, and Coagulation Effects on Medial Arterial Calcification in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24:3132. doi: 10.3390/ijms24043132. (IF=—)
26. Poropat Flerin T, **Božič Mijovski M**, **Jug B**. Association between Lipoprotein Subfractions, Hemostatic Potentials, and Coronary Atherosclerosis. *Dis Markers* 2022;2022:2993309. doi: 10.1155/2022/2993309. (IF=3.46)
27. **Poredoš P**, Poredoš P, **Cevc M**, Fareed J, **Boc V**. Revascularization of Peripheral Arteries in Patients with Intermittent Claudication Decreases Inflammatory Biomarkers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023 Jan-Dec;29:10760296231176815. doi: 10.1177/10760296231176815. (IF=3.51)

28. **Poredoš P**, Scherthaner GH, **Blinc A**, Mikhailidis DP, Antignani PL, Anagnostis PG, Jensterle M, Studen KB, **Šabović M**, Jezovnik MK. Endocrine Disorders and Peripheral Arterial Disease: A Series of Reviews. *Curr Vasc Pharmacol* 2023;21:147-8. doi: 10.2174/1570161121666230516141319. (IF=3.52)
29. **Poredos P**, Scherthaner GH, **Blinc A**, Mikhailidis DP, Jensterle M, Anagnostis P, Antignani PL, Studen KB, **Šabović M**, Ježovnik MK. Endocrine Disorders and Peripheral Arterial Disease - A Series of Reviews Cushing Syndrome-Cortisol Excess. *Curr Vasc Pharmacol* 2023 Nov 30. doi: 10.2174/0115701611272145231106053914. (IF=3.52)
30. **Poredos P**, **Kozak M**, Antignani PL, Jezovnik MK. From varicose veins to venous thromboembolic events. *Int Angiol* 2023;42:254-9. doi: 10.23736/S0392-9590.23.04948-9. (IF=1.40)
31. **Poredos P**, Čífková R, Marie Maier JA, Nemcsik J, **Šabović M**, **Jug B**, Ježovnik MK, Scherthaner GH, Antignani PL, Catalano M, **Fras Z**, Höbaus C, Nicolaides AN, Paraskevas KI, Reiner Ž, Wohlfahrt P, Poredoš P, **Blinc A**. Preclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Do we have a consensus about the role of preclinical atherosclerosis in the prediction of cardiovascular events? *Atherosclerosis* 2022;348:25-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.030. (IF=6.85)
32. **Poredoš P**, **Šabović M**, **Božič Mijovski M**, **Nikolajević J**, Antignani PL, Paraskevas KI, Mikhailidis DP, **Blinc A**. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers, DNA Polymorphisms, MicroRNAs and Personalized Medicine for Patients with Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:12054. doi: 10.3390/ijms231912054. (IF=6.21)
33. Pintaric K, Salapura V, Snoj Z, Vovk A, **Božič Mijovski M**, Vidmar J. Assessment of short-term effect of platelet-rich plasma treatment of tendinosis using texture analysis of ultrasound images. *Radiol Oncol* 2023;57:465-72. doi: 10.2478/raon-2023-0054. (IF=4.21)
34. Rojnik T, Sedlar N, Turk N, Kastrin A, Debeljak M, **Božič Mijovski M**. Comparison of antithrombin activity assays in detection of patients with heparin binding site antithrombin deficiency: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13:16734. doi: 10.1038/s41598-023-43941-x. (IF=5.00)
35. Vitez L, Bunc M, **Jug B**. The Effects of Exercise Training on Exercise Capacity and Vascular Function after Transcatheter Aortic Valve Implantation-A Pilot Study. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10:343. doi: 10.3390/jcd10080343. (IF=4.42)
36. Vitez L, Starc V, **Jug B**, Bunc M. Improved Endothelial and Autonomic Function after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Cardiovasc Med* 2023;24: 140. doi.org/10.31083/j.rcm2405140. (IF=4.43)
37. Virtužnik R, Kaučič A, **Blinc A**, Vidmar J, Serša I. Comparing CT and MR Properties of Artificial Thrombi According to Their Composition. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1802. doi: 10.3390/diagnostics13101802. (IF=3.99)
38. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, Scheres LJ, van Haaps TF, Ewington L, Tewary S, Goddijn M, Middeleldorp S..., et al, **Kozak M** (927); ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023;402(10395):54-61. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1. (IF=168.9)
39. Jakše B, **Fras Z**, Fidler Mis N. Vegan Diets for Children: A Narrative Review of Position Papers Published by Relevant Associations. *Nutrients* 2023;15:4715. doi: 10.3390/nu15224715. (IF=6.71)
40. **Fras Z**, Jakše B, Kreft S, Malek Ž, Kamin T, Tavčar N, Fidler Mis N. The Activities of the Slovenian Strategic Council for Nutrition 2023/24 to Improve the Health of the Slovenian Population and the Sustainability of Food: A Narrative Review. *Nutrients* 2023;15:4390. doi: 10.3390/nu15204390. (IF=6.71)
41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al (**Fras Z** – reviewer); ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. doi: 10.1093/euroheartj/ehad195. (IF=39.30)
42. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Aijan RA, Antunes MJ, et al (**Fras Z** – reviewer); ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140. doi: 10.1093/euroheartj/ehad192. (IF=39.30)

43. Vahedian-Azimi A, Beni FH, **Fras Z**, Banach M, Mohammadi SM, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Effects of statins on the incidence and outcomes of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2023;19:952-64. doi: 10.5114/aoms/159992. (IF=3.80)
44. Kaplon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, et al, (**Fras Z** – collaborator); on behalf of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Hyponatraemia and changes in natriaemia during hospitalization for acute heart failure and associations with in-hospital and long-term outcomes - from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1571-83. doi: 10.1002/ejhf.2873. (IF=18.17)
45. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (**Fras Z** – collaborator). Diminishing benefits of urban living for children and adolescents' growth and development. *Nature* 2023;615(7954):874-83. doi: 10.1038/s41586-023-05772-8. (IF=69.50)
46. Banach M, Penson PE, Farnier M, **Fras Z**, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis* 2023;79:2-11. doi: 10.1016/j.pcad.2023.03.001. (IF=9.10)
47. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, Fazio S, **Fras Z**, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2023;44:1408–17. doi: 10.1093/eurheartj/ehad144. (IF=39.30)
48. Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al (**Fras Z** – collaborator); International Lipid Expert Panel (ILEP). Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res* 2023;189:106679. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106679. (IF=9.30)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	6.018
- Scopus (CI)	11.073

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	34.083
- Scopus (CI)	55.469
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	64

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

CENTER ZA KLINIČNO TOKSIKOLOGIJO IN FARMAKOLOGIJO

Predstojnik: **prof.dr. Miran Brvar, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-047): **prof.dr. Miran Brvar, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 13

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Dobaja Borak M, Grec D, Reberšek K, Podgornik H, Leonardi A, Kurtović T, Halassy B, Križaj I, Brvar M. Reversible and transient thrombocytopenia of functional platelets induced by nose-horned viper venom. Thromb Res 2023;229:152-154. (IF=10.41)
2. Dobaja Borak M, Babić Ž, Čaganova B, Grec D, Karabuva S, Kolpac Z,, Brvar M. Viper envenomation in Central and Southeastern Europe: a multicentre study. Clin Toxicol (Phila) 2023;61:656-64. (IF=3.74)
3. Verbič MD, Brvar M, Kos MK. Adverse drug reactions in the ambulatory internal patients at the emergency department: Focus on causality assessment and drug-drug interactions. Acta Pharm 2023;73:195-210. (IF=3.30)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	99
- Scopus (CI)	126

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	676
- Scopus (CI)	884
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	17

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

INTERNISTIČNA PRVA POMOČ

Predstojnik: **doc. dr. Hugon Možina, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 1

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2023

1. Košir M, **Možina H**, Podbregar M. Skeletal muscle oxygenation during cardiopulmonary resuscitation as a predictor of return of spontaneous circulation: a pilot study. Eur J Med Res 2023;28:418. doi: 10.1186/s40001-023-01393-z. (IF=4.89)

II. CITIRANOST*

Leto 2023

- WoS (CI)	4
- Scopus (CI)	8

Obdobje 2013-2023

- WoS (CI)	75
- Scopus (CI)	100
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	6

*povzeto po SICRIS, 08.12.2023

