



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA, LJUBLJANA, LETNIK 68, APRIL 1999, str. 221–284, ŠT. 4

VSEBINA

STROKOVNI PRISPEVKI

Pravilnost uporabe pršil in inhalatorjev s prahom pri odraslih in otrocih na področju mariborske regije v letu 1997, Ž. Perdija, S. Primožič 221

Poklicna astma – prikaz dveh bolnikov s preobčutljivostjo na toluendiizocianat, Z. Remškar, E. Mušič 227

Trend zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka, M. Debevec, A. Debeljak, S. Vidmar 231

KAKOVOST V ZDRAVSTVU

Priporočila za odkrivanje in obravnavo nestabilne angine pectoris, B. Pust, M. F. Kenda 235

PREGLEDNI PRISPEVKI

Novosti v preiskavi pljučne funkcije, M. Fležar, J. Šorli, J. Milič-Emili 239

Ultrazvočna diagnoza prirojenih nepravilnosti ledvic pri plodu, I. Japelj, K. Pelkič, R. Kavalar 245

Molekularna biologija karcinoma jajčnika, I. But 251

Citiranost biomedicinskih revij, ki izhajajo v Sloveniji, Š. Adamič, D. Hristovski, A. Rožič-Hristovski, J. Dimec 255

RAZGLEDI

Medikohistorična rubrika 259

Zdravniški vestnik pred 60 leti 259

Nove knjige 260

Zdravniki v prostem času 262

V tej številki so sodelovali 225

Aktualna sporočila 265



Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, P. Dolenc

Izdajatelj/Publisher:

© Slovensko zdravniško društvo

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president),
I. Švab - Ljubljana (namestnik predsednika/vice-president),
J. Bedernjak - Murska Sobota, F. Dolšek - Novo mesto,
J. Drinovec - Ljubljana, M. Janko - Ljubljana, M. Jereb - Ljubljana,
I. Kapelj - Ljubljana, V. Kostevc-Zorko - Brežice, F. Košir - Ljubljana,
M. F. Kenda - Ljubljana, S. Levak-Hozjan - Velenje, V. Petrič - Kranj,
A. Prijatelj - Nova Gorica, P. Rode - Ljubljana, B. Šalamun - Koper,
Z. Turk - Maribor, F. Urlep - Gornji Grad, T. Vahtar - Trbovlje,
F. Verovnik - Slovenj Gradec, G. Voga - Celje, M. Žargi - Ljubljana

Uredniški odbor/Editorial Board:

B. R. Binder, Dunaj - Avstrija, B. Brinkmann, Münster - Nemčija, V. Dolenc,
D. Ferluga, S. Herman, S. Julius, Ann Arbor - ZDA, M. Jung, Zürich - Švica,
P. Kapš, D. Keber, M. Kordaš,
I. Krajnc, G. J. Krejs, Graz - Avstrija, G. Lešničar, M. Likar, J. Manfreda,
Winnipeg - Kanada, J. Milič, Montreal - Kanada,
A. P. Monaco, Harvard - ZDA, D. Pokorn, S. Primožič, M. Rode,
E. Ståhlberg, Uppsala - Švedska,
J. Šorli, J. Trontelj, B. Vrhovac, Zagreb - Hrvaška, B. Žekš

Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

E-mail: katarina.jovanovic@guest.arnes.si

Lektorja za slovenščino/Readers for Slovenian:

J. Faganel, T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

A. Snedec

Naslov uredništva in uprave/**Address of the Editorial Office and Administration:**

1000 Ljubljana, Komenskega 4, tel. (061) 317-868

Domača stran na Internetu/ Internet Home Page:

<http://vestnik.szd.si/>

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številk so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije

Po mnenju Urada vlade RS za informiranje št. 4/3-12-1388/95-23/294

šteje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje

6,5% davek od prometa proizvodov.

- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d.d., Ljubljana - Naklada 4100 izvodov

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health

- Printed by Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d.d., Ljubljana - Printed in 4100 copies

Strokovni prispevek/Professional article

PRAVILNOST UPORABE PRŠIL IN INHALATORJEV S PRAHOM PRI ODRASLIH IN OTROCIH NA PODROČJU MARIBORSKE REGIJE V LETU 1997

PATIENT ADHERENCE IN THE USE OF METERED DOSE INHALERS AND DRY POWDER INHALERS BY ADULTS AND CHILDREN IN MARIBOR AREA IN 1997

Željko Perdija¹, Stanislav Primožič²

¹ Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Slivniško Pohorje 7, 2208 Pohorje

² Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Prispelo 1998-07-17, sprejeto 1998-10-26; ZDRAV VESTN 1999; 68: 221-5

Ključne besede: inhalacijsko zdravljenje; inhalacijska zdravila; pršila; inhalatorji s prahom; komplanca; pravilna uporaba zdravil

Izvelec – Izhodišča. Inhalacijsko zdravljenje je pomembna in razširjena oblika zdravljenja obstruktivnih pljučnih bolezni. Prednosti tega načina zdravljenja so visoka koncentracija zdravila na mestu delovanja in manj sistemskih stranskih učinkov. Za učinkovito inhalacijsko zdravljenje je potrebno popolno sodelovanje bolnika, dobra seznanjenost zdravstvenega osebja in bolnika ter uporaba ustreznih inhalatorjev in podaljškov. Z raziskavo smo preverjali pravilno uporabo inhalatorjev in podaljškov. Ugotavljali smo vzroke za nepravilno uporabo in za slabo seznanjenost z inhalacijskim zdravljenjem. Spremljali smo razširjenost uporabe posameznih oblik inhalatorjev in inhalacijskih zdravil.

Metode. Anketirali smo vse bolnike oziroma starše otrok, zdravljene na pljučnem oddelku Splošne bolnišnice Maribor, v pljučnem dispanzerju Slovenska Bistrica, zasebni ordinaciji za splošno in družinsko medicino in alergološko-pulmološki ambulantni Kliničnega oddelka za pediatrijo Splošne bolnišnice v Mariboru. Vključili smo bolnike, ki so uporabljali inhalacijska zdravila v obdobju od marca do avgusta 1997. Pravilnost uporabe so ocenjevali pristojni zdravniki.

Rezultati. Med 164 anketiranimi bolniki je bilo 117 odraslih in 47 otrok oziroma njihovih staršev. Pri odraslih ugotavljamo, da jih 45% inhalatorjev ne uporablja pravilno, pri otrocih pa 26%. 70% odraslih je menilo, da so ustrezno seznanjeni z inhalacijskim zdravljenjem. Pripadajoči delež pri otrocih je bil 100%. Najpogostejši napaki pri uporabi pršil pri odraslih sta napačen začetni volumen pred začetkom inhalacije (50%) in prehitri vdih (57%). Pri otrocih je prav tako napačen volumen pred začetkom inhalacije (33%), enako pogosta napaka pa je zadrževanje sape pod 5 s. (33%). Pri uporabi inhalatorjev na prah je pri odraslih najpogostejša napaka prešlab vdih v 69%. Otroci te oblike zdravil niso uporabljali. Od inhalatorjev se največ uporabljajo pršila. To zdravilno obliko smo zasledili pri 59% odraslih in pri vseh otrocih. Uporaba podaljškov z ugentilom pri odraslih je redka (16%), pri otrocih zadovoljiva (68%). Uporabe inhalatorjev ter tehnike inhaliranja se je večina odraslih bolnikov (55%) in otrok (72%) naučila od medicinskih sester. Od inhalacijskih zdravil je bila

Key words: inhalation therapy; medicinal products for inhalation; metered dose inhalers; dry powder inhalers; patient compliance; correct use of medicines

Abstract – Background. Inhalation therapy is an important and widespread method of treatment of obstructive pulmonary diseases. Among its advantages one finds high concentration of the drug at the site of action and lowered frequency and intensity of systemic side effects. For an effective inhalation treatment, a high degree of patient adherence based on adequate education, appropriately trained medical and nursing staff, and the use of respective inhalers and spacers are necessary. In the present investigation, the degree of appropriate use of inhalers and spacers was studied. Reasons for the inappropriate use of medicines and for inadequate patient awareness of the inhalation therapy specifics were addressed. The usage distribution of particular forms of inhalers and inhalation medicines were surveyed.

Methods. Questionnaire was prepared for adult patients and the parents of pediatric patients treated in the Pulmology department of the Maribor General Hospital, in Pulmologic Clinic Slovenska Bistrica, in a private general practice ambulatory care, and in Alergology-Pulmology Clinic of the Pediatric Clinical department at the Maribor General Hospital. The patients who were on inhalation drug therapy in the period of March 1997 to August 1997 were included. The appropriateness of the use of inhalation medicines was assessed by competent physicians.

Results. Among 164 participating patients, 117 were adults and 47 pediatric patients. In the adult and pediatric groups, 45% and 26% of the patients were not using the medicines appropriately, respectively. In the adult group, 70% of the patients were of the opinion that they were adequately informed about inhalation therapy. Respective part in pediatric group was 100%. Most frequent mistakes the adults were making were inadequate starting volume before inhalation (50%) and too rapid inhalation (57%). Mistakes made in the pediatric group were likewise inadequate volume before the inhalation (33%), and, with equal frequency, holding of breath below 5 seconds (33%).

In the use of dry powder inhalers in adults, most frequently made mistake was insufficient inspiration (69%). In the pedi-

v študiji najpogostejše predpisana kombinacija β -2 agonista in antiholinergika s kortikosteroidi.

Zaključki. Nepravilno uporabo inhalatorjev ugotavljamo pri odraslih bolnikih v 45%, predvsem pri starejših od 60 let. Delež napak je večji pri uporabi pršil. Vzroki so predvsem slaba seznanjenost bolnika z inhalacijskim zdravljenjem in uporaba neustreznih podaljškov. Pri otrocih je uporaba inhalatorjev ter seznanjenost o inhalacijskem zdravljenju zadovoljiva. To razlagamo z večjo motiviranostjo otrok oziroma njihovih staršev za ta način zdravljenja. Ocenjujemo, da je treba organizirati šole, kjer bi se bolniki in zdravstveno osebje, ki s temi bolniki dela, seznanjali s tem načinom zdravljenja, in učili pravilne uporabe inhalatorjev.

atric group, this form was not used. Among the inhalers, metered dose inhalers were the most frequently used form: 59% of the adult group and complete pediatric group used them. The use of spacers equipped with valve in the adult group is relatively minor (16%), and satisfactory in the pediatric group (68%). The use of the inhalers was taught to patients most frequently by the nurse, 55% and 72% in the adult and pediatric group, respectively. Among the various drugs, most frequently prescribed was the combination of β -2 agonist and anticholinergic with corticosteroids.

Conclusions. Inappropriate use of inhalers could be determined in the adult group in 45%, especially in the elderly subgroup above 60 yrs. The portion of mistakes appeared to be larger in the patients using the metered dose inhalers. The reasons for the inappropriate use were insufficient awareness of the patient about the specifics of the inhalation therapy, and the use of inappropriate spacers. In the pediatric group, the use of inhalers and the level of education about inhalation therapy appeared to be satisfactory. This can be attributed to a larger degree of motivation of children and their parents for this kind of treatment. The authors are convinced that relevant therapeutic schools or workshops should be organized, in which the patients and the health care staff involved in the inhalation therapy should be taught the facts and methods of inhalation therapy, including the correct use of the inhalers.

Uvod

Inhalacijsko zdravljenje ima v zadnjem desetletju zelo pomembno vlogo pri zdravljenju obstruktivnih pljučnih bolezni, vendar za optimalno učinkovitost zahteva popolno in aktivno sodelovanje bolnika. To dosežemo z dobro poučenostjo bolnikov o načinu izvajanja inhalacijskega zdravljenja in uporabi pršilnikov, hkrati pa z ustrezno svetovalno vlogo medicinskega osebja, ki sodeluje pri izvajanju inhalacijskega zdravljenja teh bolnikov.

Večina bolnikov s kroničnimi obstruktivnimi pljučnimi boleznimi se redno ali občasno zdravi z inhalacijsko terapijo, kar je v skladu s sodobno medicinsko doktrino, vendar se pri tem pojavljajo številne težave. Osnovni problem je aktivno sodelovanje bolnika, kar je še posebno težko doseči pri mlajših otrocih ter starejših bolnikih. Nadzor nad tem načinom zdravljenja je izven medicinske ustanove praktično nemogoč, seznanjenost bolnikov s tem načinom zdravljenja pa je pogosto zelo slaba, občasno tudi napačna.

Posledice nepravilne uporabe inhalatorjev so slab bronhodilatatorni učinek inhalatornih zdravil (1). Zaradi tega se pogosto pojavijo poslabšanja obstruktivne pljučne bolezni, slabša je vodljivost teh bolnikov, večje je število hospitalizacij, poveča se potreba po uporabi sistemskih zdravil, le-ta pa imajo praviloma več stranskih učinkov. Pomemben je tudi farmakoeonomski vidik, saj je neracionalno inhalacijsko zdravljenje drago.

Inhalacijsko zdravljenje izvajamo na tri osnovne načine. Najpogostejše se uporabljajo inhalatorji, ki jih delimo na pršila oziroma aerosole za dozirano inhalacijo (angleško Metered Dose Inhalers, MDI) in inhalatorje s prahom (angleško Dry Powder Inhalers, DPI). Tretja oblika so nebulizatorji oziroma meglilniki, ki delujejo s pomočjo ultrazvoka ali komprimiranega zraka in so zaradi cene večinoma rezervirani za zdravstvene ustanove. Cilj ali namen je pri vseh enak. Zdravilo razpršijo v trdne delce ali kapljice velikosti 2–5 mikronov, ki se z vdihovanjem vnesejo na periferijo dihalnih poti (2, 3). Da bi zdravilo dostavili na periferijo dihalnih poti, je potrebna pravilna tehnika inhaliranja.

Za pravilno tehniko inhaliranja pri uporabi pršil mora biti razdalja med pršilom in usti najmanj 4 cm, začetni pljučni volumen pred vdihom mora biti na nivoju funkcionalne rezidualne kapacitete, sprožitev pršila mora biti na začetku vdiha, inspiratorni pretok mora biti manjši od 60 l/min, na koncu vdiha pa je treba zadržati sapo vsaj 10 sekund, pri mlajših otrocih vsaj 5 sekund (4, 5). Tehniko inhaliranja lahko precej izboljšamo z uporabo podaljškov, ki se nastavijo na pršilo.

Pri uporabi inhalatorjev s suhim prahom, ki se aktivirajo z vdihom, je za optimalno razporeditev zdravila na periferijo dihalnih poti treba ustvariti pljučni pretok od 30–120 l/min, odvisno od vrste inhalatorja (8, 9). Pretok mora pri večini teh inhalatorjev biti nad 60 l/min (10, 11).

Prednosti inhalacijske terapije so lokalno delovanje na sluznico dihalnih poti, visoka koncentracija na mestu delovanja, zelo malo stranskih učinkov tudi pri visokih odmerkih, hitro delovanje ter hitro izločanje učinkovine. Pomanjkljivosti inhalatorjev izhajajo iz dejstva, da zahtevajo popolno in aktivno sodelovanje bolnika.

Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšen delež odrasle in otroške populacije bolnikov na inhalacijskem zdravljenju ne zna uporabljati inhalatorjev in kateri so vzroki za to. Ob tem smo ugotavljali tudi seznanjenost bolnikov s tovrstnim zdravljenjem, razširjenost uporabe ter stopnjo pravilnosti uporabe posameznih oblik inhalatorjev, podaljškov in učinkovin.

Bolniki in metode

V raziskavo smo vključili vse bolnike, zdravljene z inhalacijsko terapijo na pljučnem oddelku Splošne bolnišnice Maribor, Pljučnem dispanzerju Slovenska Bistrica, zasebni ordinaciji za splošno in družinsko medicino ter alergološko-pulmološki ambulantni Kliničnega oddelka za pediatrijo Splošne bolnišnice Maribor, od marca do avgusta 1997. Skupno smo anketirali 164 bolnikov, od tega 117 odraslih (nad 18 let) ter 47 otrok oziroma njihovih staršev. Odrasle bolnike smo razvrstili po starosti, spolu, izobrazbi ter mestu anketiranja, otroke samo po starosti in spolu.

Vprašalniki

Kot metoda zbiranja podatkov smo uporabili vprašalnik, ki je bil sestavljen iz dveh delov. Prvi del je bil namenjen bolniku in je vseboval 11 vprašanj. Drugi del, ki ga je izpolnil zdravnik, je vseboval štiri vprašanja, vključno z oceno pravilne uporabe inhalatorjev oziroma tehnike inhaliranja. Pravilnost uporabe inhalatorjev so ocenjevali zdravniki specialisti internisti pulmologi, ustrezno usposobljena zdravniška specialistka splošne medicine in specialist pediater pulmolog.

Pri ocenjevanju smo upoštevali navodila za uporabo inhalatorjev in podaljškov, priporočena s strani ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje (NIH) in WHO iz leta 1995 (14).

V anketi, namenjeni bolniku, so se vprašanja nanašala na trajanje inhalacijske terapije, pogostnost uporabe, število inhalatorjev v uporabi, seznanjenost s tovrstno terapijo, od koga so se naučili tehnike inhaliranja, katero obliko pršilnika uporabljajo, o uporabi podaljškov in o stranskih učinkih inhalacijske terapije.

V delu ankete, namenjene zdravniku, so bile našteje vrste inhalatorjev in inhalacijska zdravila, ki jih je bolnik uporabljal, ter vrste podaljškov. Vključena je bila tudi ocena pravilnosti uporabe inhalatorjev in tehnike inhaliranja.

Statistična obdelava podatkov

Pri statistični obdelavi podatkov smo uporabili metode deskriptivne statistike in prikaza podatkov. Za ugotavljanje statistične pomembnosti medsebojne povezanosti nekaterih spremljanih parametrov smo uporabili χ^2 test. Rezultate ankete smo vnesli v programsko orodje MS Excel in z uporabo ključnih tabel izvedli številčne in slikovne prikaze izbranih parametrov.

Rezultati

V vzorcu odraslih je bilo od 117 anketiranih bolnikov 57 (49%) žensk in 60 (51%) moških. Na pljučnem oddelku je bilo anketiranih 72 bolnikov, v pljučnem dispanzerju Slovenska Bistrica 25 in v ambulantni splošne medicine 20 bolnikov. Starejših od 60 let je bilo 84 (72%), povprečna starost je bila 64 let. Pri otrocih je bilo anketiranih 47 bolnikov, od tega je bilo 37 dečkov in 10 deklic, povprečna starost je bila 9 let. Pri odraslih pršilnike uporablja vsak dan 76% anketiranih, pri otrocih pa 21%. Povprečno trajanje terapije je bilo pri odraslih in pri otrocih 30 mesecev. Število uporabljanih pršilnikov pri odraslih in otrocih prikazuje tabela 1.

Tab. 1. Število različnih inhalatorjev v uporabi pri odraslih in otrocih.

Tab. 1. Number of used inhalers in adults and children.

Število inhalatorjev Number of inhalers	1	2	3	4	Skupaj Total
Odrasli Adults	46	41	25	5	117
Otroci Children	34	13			47

Od anketiranih odraslih je 70% seznanjenih z načinom delovanja inhalacijskih zdravil in inhalatorjev, 97% pa jih meni, da inhalatorje uporabljajo pravilno. Vsi anketirani otroci oziroma njihovi starši menijo, da so seznanjeni z delovanjem inhalacijskih zdravil in inhalatorjev, 98% ocenjuje, da inhalatorje uporablja pravilno. 55% odraslih in 72% otrok se je uporabe inhalatorjev ter pravilne tehnike inhaliranja naučilo od medicinskih sester. Izmed odraslih anketirancev jih 59% uporablja pršila, 3% inhalatorje s prahom, 38% pa jih uporablja obe obli-

ki. Vsi anketirani otroci uporabljajo pršila. Odrasli bolniki zaradi lažje uporabe dajejo prednost pršilom v 70%. 78% odraslih in 83% otrok je na vprašanje o uporabi podaljškov odgovorilo pritrdilno.

Stranske učinke zdravil je opisalo 22 (19%) odraslih bolnikov, od tega prevladujejo spremembe na ustni sluznici (56%), hripavost (22%), kašelj (11%) in tremor (11%). Pri otrocih je le en otrok (2%) navajal spremembe na ustni sluznici.

Iz drugega dela ankete, ki ga je izpolnil zdravnik, ugotavljamo, da so najpogostejše predpisovana inhalacijska zdravila pri odraslih in otrocih v študiji kombinacije β_2 agonistov in antiholinergikov s kortikosteroidi. Odrasli najbolj pogosto uporabljajo podaljške brez ventila, ki so priloženi k zdravilu. Ugotovili smo, da starostni kategoriji nad 60 let podaljške uporablja 96%, da pa med njimi podaljške z ventilom uporablja samo 15%. Pri otrocih prevladujejo podaljški z ventilom.

Napačno uporabo inhalatorjev smo ugotovili pri 45% odraslih in pri 26% otrok. Napake pri uporabi inhalatorjev pri odraslih in otrocih prikazujeta tabela 2 in 3. Pri bolnikih nad 60 let smo ugotovili napačno uporabo inhalatorjev v 54%. V skupini pod 60 let inhalatorjev ne uporablja pravilno 24%. Pri bolnikih, ki inhalatorjev ne uporabljajo pravilno, nismo ugotovili statistično pomembne razlike med spoloma in izobrazbo.

Tab. 2. Vrste in pogostnost napak pri uporabi pršil.

Tab. 2. Types and the incidence of patient misuse of pMDIs.

Vzrok Reason	Pogostnost napake (%) Incorrect use frequency (%)		
	odrasli adult	otroci children	skupaj total
Ne pretrese pršilnika Failure to shake the inhaler	7	17	24
Izdih pred inhalacijo Pre-inhalation breathing out	50	33	83
Položaj pršilnika pred usti Inhaler positioning relative to the mouth	14	17	81
Počasi vdih Slow inhalation	57	17	74
Sprožanje na začetku vdiha Inhaler actuation at the inhalation start	36	0	36
Zadrževanje sape Holding breath	36	33	69

Tab. 3. Vrste in pogostnost napak pri uporabi inhalatorjev na prah.

Tab. 3. Types and the incidence of patient misuse of DPIs.

Vzrok Reason	Pogostnost napake (%) Incorrect use frequency (%)	
	odrasli adult	otroci children
Priprava inhalatorja Preparing the inhaler	13	
Hitri vdih Rapid inhalation	69	
Izpiranje ustne votline Rinsing the oral cavity	50	

Največkrat so inhalatorje napačno uporabljali odrasli bolniki, ki so se uporabe naučili sami (70%), manj napak so delali bolniki, ki so jih podučile medicinske sestre (ca. 50%), in najmanj bolniki, ki so jih podučili zdravniki (ca. 15%). Vrednosti pri otrocih so bile v kategoriji, ki sta jih podučila sestra v ambulanti in pediater v bolnišnici, 50%, in nizke pri otrocih, ki sta jih podučila sestra v bolnišnici (0%) in pediater v dispanzerju (11%).

Razpravljanje in zaključki

Klinični učinek inhaliranega zdravila je odvisen od vrste uporabljenega inhalatorja, inhalacijske tehnike in sodelovanja bolnika. Pri odraslih in otrocih je pri normalni pljučni funkciji in dobri inhalacijski tehniki pri vseh vrstah inhalatorjev učinkovitost inhalacijskega zdravila manjša od 30% (12, 13). Ocenjujejo, da se pri bolnikih z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi učinkovitost inhalacijskih zdravil zmanjša od 1–15% zaradi bolezni same (15, 16). Klinični učinek inhalacijskega zdravila se zmanjša zaradi slabe razporeditve zdravila na periferijo dihalnih poti ali zaradi slabe tehnike inhaliranja.

Ocenjujejo, da pršil ne uporablja pravilno (17) več kot 20% odraslih bolnikov, 70% starejših od 70 let in večina otrok, mlajših od štirih let. Iz naše raziskave smo ugotovili, da inhalatorjev ne zna uporabljati 45% odraslih bolnikov in 26% otrok. Podobne podatke so dobili tudi v celjski regiji (18). Ugotavljamo statistično pomembno število bolnikov nad 60 let, ki inhalatorjev ne uporablja pravilno. Pri odraslih povezave med nepravilno uporabo inhalatorjev ter spoloma in izobrazbo nismo ugotovili.

Vsi otroci in 97% odraslih anketirancev uporablja pršila. Inhalatorje s suhim prahom uporablja 41% odraslih. Raziskave ocenjujejo, da so najpogostejše napake pri uporabi pršil sprožanje pršila (19–21) ter neustrezen pljučni pretok pri inhaliranju (22, 23). Podobne podatke smo iz naše raziskave dobili tudi mi (tab. 2).

Tehnika inhaliranja se izboljša z uporabo podaljškov. Prednost dajemo podaljškom z ventilom. Uporaba podaljškov zmanjša napake, ki se pojavljajo pri sprožitvi pršila. Razdalja med pršilom in usti je večja od 4 cm, s čimer se zmanjša hitrost aerosola in odstranijo delci, večji od 5,8 mikrona, ter se zmanjša kopičenje zdravila v ustih in velikih dihalnih poteh (8, 13, 16, 23). Razporeditev zdravila na periferiji dihalnih poti je povprečno 2-krat večja (6, 7, 24). Ugotavljamo, da 77% odraslih uporablja podaljške, vendar samo 16% uporablja podaljške z ventilom. Menimo, da je to premalo. Najpogostejši razlog za ne uporabo ustreznih podaljškov je neinformiranost bolnikov. Uporaba podaljškov za inhaliranje pri otrocih je dobra, predvsem tistih z ventilom. S tem tudi razlagamo manj lokalnih stranskih učinkov pri otrocih. Tudi sicer so bili v študiji opaženi stranski učinki v pričakovani pogostnosti in jakosti. Pomembno je upoštevati, da niso samo posledica nepravilne uporabe inhalatorjev, ampak so odvisni tudi od vrste in odmerka zdravila. Pričakovati je, da bodo prizadevanja proizvajalcev, da nadomestijo freone z ekološko bolj sprejemljivimi potisnimi plini, ugodno vplivala tudi na varnostni profil teh zdravil.

Pri uporabi inhalatorjev na prah je največji problem ustvariti ustrezen pljučni pretok, posebej pri otrocih ter starejših ljudeh. Zato se uporaba teh inhalatorjev ne priporoča pri otrocih, mlajših od 6 let (13, 25). Tabela 3 prikazuje najpogostejše napake pri uporabi inhalatorjev na prah, ugotovljene z našo raziskavo. Ugotavljamo, da pri otrocih ni bilo uporabe inhalatorjev na prah. To razlagamo z zadovoljivimi rezultati pri uporabi pršil. Smiselno bi bilo povečati delež uporabe inhalatorjev na prah, kar priporočajo tudi najnoveše študije (11, 25).

Izobraževanje bolnikov za uporabo inhalatorjev opravlja zdravstveno osebje. Pogosto je seznanjenost zdravstvenega osebja z inhalacijskim zdravljenjem in uporabo inhalatorjev slaba (26). V raziskavi, narejeni v Kanadi, ocenjujejo, da je znanje zdravnikov in medicinskih sester z uporabo inhalatorjev v primerjavi s fizioterapevti slabše (27). Iz naše raziskave ugotavljamo, da se je 55% odraslih anketirancev tehnike inhaliranja naučilo od medicinskih sester. Pri otrocih je ta odstotek še višji (72%). Ugotavljamo, da je največ napak pri uporabi inhalatorjev pri bolnikih, ki so se naučili sami ali so jih podučile medicinske sestre. Iz tega sledi, da je nujno potrebna podrob-

na in natančna edukacija predvsem medicinskih sester, ki so v stiku z bolniki na inhalacijskem zdravljenju, kakor tudi zdravnikov in fizioterapevtov.

Menimo, da bi se seznanjenost bolnikov z inhalacijskim zdravljenjem in učenje uporabe inhalatorjev izboljšalo in olajšalo z odpiranjem posebnih šol, ki bi bile posebno organizirane za tovrstno problematiko predvsem za odrasle bolnike.

Izboljšanje zdravljenja z inhalacijsko terapijo dosežemo tudi s pravilno izbiro inhalatorja za posameznega bolnika. Pri tem je treba upoštevati starost bolnika, vrsto bolezni, zaradi katere se zdravi, pljučno funkcijo, pripravljenost na sodelovanje ter željo bolnika po določeni obliki inhalatorja. Pri bolnikih, ki niso pripravljeni na takšen način zdravljenja ali pri katerih bi bilo zaradi drugih razlogov inhalacijsko zdravljenje neuspešno, je treba predpisati ustrežnejši način zdravljenja, npr. peroralno zdravljenje.

Zahvala

Zahvaljujemo se g. Tomažu Jarcu (GlaxoWellcome) za tehnično pomoč.

Literatura

1. Lindgren S, Bake B, Larsson S. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 93–8.
2. Lippman M. Regional deposition of particles in the human respiratory tract. In: Lee DHK, Falk HL, Murphy SD eds. *Handbook of Physiology – Section 9: Reactions to Environmental Agents*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1977: 213–32.
3. Morrow PE. Aerosol characterization and deposition. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110 (part 2): 88–99.
4. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80: S911–S915.
5. Newman SP, Pavia D, Clarke SW. How should a pressurized beta adrenergic bronchodilator be inhaled. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 3–20.
6. Dolovich M, Chambers C, Girard L, Newhouse MT. Aerosol delivery through an open tube spacer: importance of inhalation technique. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A144–4.
7. Ahrens R, Lux C, Bahl T, Han SH. Choosing the metered-dose inhaler spacer or holding chamber that matches the patients need: evidence that the specific drug being delivered is an important consideration. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 288–94.
8. Newman SP. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J Aerosol Med* 1995; 8: Suppl 3: S21–S27.
9. Borgstrom L, Derom E, Stahl E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. The inhalation technique influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1636–40.
10. Clark AR, Hollingworth A. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for in vitro testing. *J Aerosol Med* 1993; 6: 99–110.
11. Timsina MP, Martin GP, Marriot C, Ganderton D, Yianneskis M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1994; 101: 1–13.
12. Dolovich M. Inhalation technique and inhalation devices. In: Pauwels R, O'Byrne PM eds. *Beta2-agonists in asthma treatment*. New York: Marcel Dekker, 1997: 229–51.
13. Pedersen S. Optimal use of tube spacer aerosols in asthmatic children. *Clin Allergy* 1985; 15: 473–8.
14. National institutes of health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Publication number 95–3659. January 1995; Chapter 9: 140–57.
15. Dolovich M, Newhouse MT. Aerosols: generation, methods of administration and therapeutic applications in asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allergy: Principles and Practice* 4th ed. St. Louis: Mosby, 1993: 712–39.
16. Chapman K. The best method of drug delivery in adults. In: Current perspectives in inhaled drug therapy. Proceedings of a symposium held on 16 November 1994 at the Royal Society of Medicine. Vol. 2. London: Colwood House Medical Publications, 1995: 20–5.
17. Newhouse MT. Pulmonary drug targeting with aerosols. *J Asthma* 1993; 7: 24–35.
18. Kajba-Veninšek S, Kajba S, Koren I. Uporaba pršilnikov in vzorec zdravil pri odraslih bolnikih z astmo in bolnikih s KOPB v celjski regiji od 1994–95. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 239–43.
19. Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: Suppl 119: 101–4.
20. Epstein SW, Parsons JE, Corey PN, Worsley GH, Reilly PA. A comparison of three means of pressurized aerosol inhaler use. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 253–5.

21. De Blaquiere P, Christensen DP, Carter WB, Martin TR. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 910-6.
22. Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. *Resp Med* 1997; 91: Suppl A: 13-6.
23. Dolovich M. Characterization of medical aerosols: physical and clinical requirements for new inhalers. *Aerosol Sci Technol* 1995; 22: 392-9.
24. Newman SP, Talace N, Clarke SW. Salbutamol aerosol delivery with the Rondo spacer. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 49-58.
25. Pedersen S. Choosing the best inhaled drug delivery system for school children and pre-school children. In: Current perspectives in inhaled drug therapy. Proceedings of a symposium held on 16 November 1994 at the Royal Society of Medicine. Vol. 2. London: Colwood House Medical Publications, 1995: 27-32.
26. Guidry CG, Brown WD, Stogner SW, George RB. Incorrect use of metered dose inhalers by medical personnel. *Chest* 1992; 101: 31-3.
27. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel knowledge of an ability to use inhaling devices: Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994; 105: 111-6.

V tej številki so sodelovali:

prof. dr. Štefan Adamič, dr. vet., Inštitut za biomedicinsko informatiko, MF Ljubljana

asist. mag. Igor But, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor

prof. dr. Andrej Debeljak, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Miha Debevec, dr. med., specialist radioterapevt in onkolog, Onkolog d.o.o. Ljubljana

asist. dr. Jure Dimec, dipl. biol., Inštitut za medicinsko informatiko, MF Ljubljana

doc. dr. Matjaž Fležar, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

asist. mag. Dimitar Hristovski, dipl. ing. rač., Inštitut za biomedicinsko informatiko, MF Ljubljana

doc. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana

prim. Igor Japelj, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor

Rajko Kavalar, dr. med., specialist patolog, Oddelek za patološko morfologijo, Splošna bolnišnica Maribor

prof. dr. Miran F. Kenda, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za kardiologijo, KC Ljubljana

prim. Franci Koglot, dr. med., specialist kirurg, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Šempeter pri Gorici

prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana

prof. dr. Jože Milič-Emili, dr. med., specialist internist, Meakins-Christie Laboratories, Montreal, Kanada

prof. dr. Ema Mušič, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Rudi Pavlin, dr. med., Ljubljana

mag. Ksenija Pelkič, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor

Željko Perdija, dr. med., specializant interne medicine, Oddelek za pljučne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor

doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, Nova Gorica

prof. dr. Stane Primožič, mr. ph., Fakulteta za farmacijo Ljubljana

prof. dr. Borut Pust, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za kardiologijo, KC Ljubljana

dr. Zlata Remškar, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

asist. mag. Anamarija Rožič-Hristovski, dr. med., Inštitut za biomedicinsko informatiko, MF Ljubljana

Nikolaj Sadnikar, dr. med., Kamnik

prof. dr. Dušan Sket, dr. med., Inštitut za patofiziologijo, MF Ljubljana

prof. dr. Janez Sketelj, dr. med., Inštitut za patofiziologijo, MF Ljubljana

prof. dr. Jurij Šorli, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

dr. Stanko Vidmar, dr. med., specialist kirurg, Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, KC Ljubljana

ново v Krki

doksazosin
FAMIREN®

tablete po 2 mg in 4 mg

- učinkovito antihipertenzivno zdravilo, ki ga jemljemo samo enkrat na dan
- izboljšuje razmerje krvnih maščob
- hitro in učinkovito blaži simptome in znake benigne hiperplazije prostate

Skrajšano navodilo za uporabo

Indikacije: Hipertenzija.
Benigna hiperplazija prostate.

Odmerjanje pri posameznih indikacijah

	začetni odmerek	običajni odmerek	največji odmerek
hipertenzija	1 mg enkrat na dan*	2 do 8 mg enkrat na dan**	16 mg enkrat na dan
benigna hiperplazija prostate pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom	1 mg enkrat na dan*	2 do 4 mg enkrat na dan**	8 mg enkrat na dan
benigna hiperplazija prostate pri bolnikih z visokim krvnim tlakom	1 mg enkrat na dan*	2 do 8 mg enkrat na dan**	16 mg enkrat na dan

* Prvi odmerek je treba vzeti zvečer pred spanjem.

** Odmerek povečujemo z eno- do dvotedenskimi razmikom.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za doksazosin in druge kinazolinske derivate in za druge sestavine zdravila. **Previdnostni ukrepi in opozorila:** Po prvem odmerku se lahko krvni tlak zelo zmanjša. Večkrat se pojavi omotica in vrtoglavica, lahko tudi omedlevica. Zdravljenje naj se zato začne z odmerkom 1 mg pred spanjem. Zdravilo je treba previdno odmerjati bolnikom z jetno okvaro. Varnost in učinkovitost doksazosina v zdravljenju otrok nista ugotovljeni. **Nosečnost in dojenje:** Tveganja za plod ni mogoče izključiti. Nosečnice lahko dobijo doksazosin le v nujnih primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod. Med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Vpliv na psihofizične sposobnosti:** Na začetku zdravljenja in pri spremembi odmerka se lahko krvni tlak preveč zmanjša, kar lahko povzroči omotico. Zato takrat odsvetujemo vožnjo motornega vozila ali upravljanje strojev. **Interakcije:** Pri jemanju doksazosina in drugih antihipertenzivnih zdravil se učinek sešteva. Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hitrost presnove v jetih. Doksazosin ne vpliva na koncentracijo antigena, specifičnega za prostato. **Stranski učinki:** Na začetku zdravljenja se lahko pojavi ortostatska hipotenzija z omotičnostjo in vrtoglavico. Lahko se pojavijo tudi utrujenost, zaspanost, glavobol, mišična šibkost, otekanje gležnjev, slabost in občutek polnega nosu. **Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept. 2/99 **Oprema:** zloženska z 20 tabletami po 2 mg ali 4 mg v pretisnem omotu.

Podrobnejša navodila so na voljo pri proizvajalcu.



Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto

Strokovni prispevek/Professional article

POKLICNA ASTMA – PRIKAZ DVEH BOLNIKOV S PREOČUTLJIVOSTJO NA TOLUENDIIZOCIANAT

OCCUPATIONAL ASTHMA – TWO CASE REPORTS WITH HYPERSENSITIVITY TO TOLUENDIISOCYANAT

Zlata Remškar, Ema Mušič

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4202 Golnik

Prispelo 1998-10-09, sprejeto 1999-01-14; ZDRAV VESTN 1999; 68: 227-9

Ključne besede: toluendiizocianat, astma, pnevmonitis**Key words:** toluendiisocyanat, asthma, pneumonitis

Izvleček – Izhodišča. Poklicna astma je vnetna bolezen spodnjih dihal, ki nastane zaradi vdihovanja beljakovinskih delcev in organskih ali neorganskih nizkomolekularnih snovi na delovnem mestu. Značilno zanjo je, da se pojavi šele po krajšem ali daljšem obdobju izpostavljenosti snovi v delovnem okolju ter da je aktivnost bolezni, še zlasti v začetnem razdobju, odvisna od prisotnosti v delovnem okolju. Zunaj delovnega okolja ni astmatičnih težav. Nekateri avtorji se z navedeno definicijo poklicne astme ne strinjajo ter govorijo o sindromu poklicne astme. Menijo, da poklicna astma ni enovita bolezen, temveč gre za več etiopatogenetsko različnih bolezni, ki jim je skupna klinična slika astme.

Bolniki. Prikazana sta dva bolnika, brat in sestra, z ugotovljeno poklicno astmo na toluendiizocianat, kateri so se pridružili tudi kazalci preobčutljivostnega pnevmonitisa. Oba sta bila zaposlena v tovarni Plama Podgrad.

Zaključki. Prikazana primera podpirata mnenje avtorjev, ki govorijo o sindromu poklicne astme. Bolezen se je pri obeh bolnikih namreč izrazila z dvema etiopatogenetsko različnima bolezenskima stanjema, astmo in preobčutljivostnim pnevmonitisom. Poudarjen je še pomen sistematičnejšega zdravstvenega nadziranja delavcev v delovnih okoljih s tveganjem zaradi zgodnje diagnoze in preprečitve prehoda v kronično obliko pljučne bolezni.

Uvod

Poklicna astma je po mnenju večine avtorjev pogostejša, kot se ugotavlja. Pričujejo, da bo postala vodilna poklicna bolezen.

Opredeljujemo jo lahko za vnetno bolezen spodnjih dihal, ki nastane zaradi vdihovanja beljakovinskih delcev in organskih ali neorganskih nizkomolekularnih snovi na delovnem mestu. Značilno zanjo je, da se pojavi šele po krajšem ali daljšem obdobju izpostavljenosti snovi v delovnem okolju ter da je aktivnost bolezni še zlasti v začetnem razdobju odvisna od prisotnosti v delovnem okolju. Zunaj delovnega okolja ni astmatičnih težav (1, 2).

Omenimo naj, da se nekateri avtorji ne strinjajo z navedeno definicijo poklicne astme, kot smo jo zapisali, ter govorijo o sindromu poklicne astme, ker po njihovem mnenju pred-

Abstract – Background. Occupational asthma is inflammatory disease of lower respiratory tract. It is caused by inhalation of protein particles and organic or anorganic low-molecular-weight substances in the working environment. Especially at the beginning, the activity of the disease is typically dependent upon exposure to the working environment. Some authors disagree with the proposed definition of occupational asthma and rather call it a syndrome. Due to different etiopathogenic mechanisms they believe it is a group of diseases which all clinically present as occupational asthma, rather than a single disease.

Patients. Two cases of occupational asthma due to toluendiisocyanat are shown in brother and sister, who both also developed hypersensitive pneumonitis. They both have been working at factory Plama Podgrad.

Conclusions. Presented cases support the hypothesis of some authors that occupational asthma is a syndrome rather than a single disease. In both patients the disease first presented as asthma and later evolved into hypersensitive pneumonitis. Systematic follow up of workers in risk working environment is discussed. Early diagnosis is especially important in view of prevention of development of chronic pulmonary disease.

vsem zaradi etiopatogenetsko različnih mehanizmov sprožanja vnetja dihal ni enotna bolezen, temveč gre za več bolezni, ki jim je skupna klinična slika astme (2, 3).

Praviloma bolniki s poklicno astmo nimajo prej ugotovljene astme (1, 2). Če je pri njih prej ugotovljena bronhialna astma, ki se poslabša v delovnem okolju, ne govorimo o poklicni astmi v smislu definicije, temveč le o poslabšanju prej obstoječe astme zaradi vplivov delovnega okolja. Izjema temu pravilu pa so bolniki z diagnozo astme pred tem, pri katerih se jasno na novo dokaže senzibilizacija na določeno snov v delovnem okolju, ki jim poslabšuje astmo. V tem primeru ugotovljeno poslabšanje prej obstoječe astme opredelimo za poklicno astmo (2).

Pri nastanku poklicne astme je pomembno porušenje dinamičnega ravnotežja med škodljivimi vplivi okolja na dihalno sluznico in sposobnostjo organizma za obnovo poškodova-

ne sluznice. Domneva se, da poškodovan epitel dihal izloča manjše količine bronhodilatatorskih snovi ter zaradi tega slabše regulira bronhokonstriktorne učinke spazmogenih snovi, dospelih v dihalo (4). Razgaljenje aferentnih živčnih končičev v dihalni sluznici povzroča motnje v vzdrževanju tonusa gladkega mišičja dihal. Zaradi poškodbe epitela je omogočen tudi neposrednejši stik različnih snovi, prisotnih v dihalih s celularnim imunskim sistemom pljuč (2).

Poklicna astma se lahko kaže s takojšnjimi astmatičnimi napadi, ki se pojavijo neposredno po izpostavljenosti določeni snovi v delovnem okolju in po prekinitvi izpostavljenosti izzvenijo v eni do dveh urah. Za to vrsto astmatičnih napadov je značilno, da se dobro odzivajo na inhalacijo bronhodilatatornega zdravila. Lahko jih preprečimo z bronhodilatatorjem in/ali dinatrijevim kromoglikatom. Zakasneli astmatični napadi se pojavijo 4–6 ur po izpostavljenosti snovi in izzvenijo v 24 urah. Vodiijo v razvoj bronhialne prevzdražljivosti. Slabše se odzivajo na zdravljenje. Preprečimo jih lahko z dinatrijevim kromoglikatom in/ali lokalnimi kortikosteroidi za spodnja dihalo (2).

Poznanih je vsaj 200 snovi, ki lahko povzročijo poklicno astmo, pri čemer seznam prav gotovo še ni dokončen. Le manjši del teh snovi je doslej poglobljeno analiziran (2).

Imunopatogeneza poklicne astme

Visokomolekularne snovi, kot so beljakovine živalskega, rastlinskega, bakterijskega ali glivičnega porekla, sprožijo vnetje dihalnih poti kot alergeni s pomočjo vzbujenja imunskega sistema po takojšnjem preobčutljivostnem tipu. Občasno lahko povzročajo poleg reaginskega tipa senzibilizacije organizma tudi senzibilizacijo po III. in IV. preobčutljivostnem tipu s posledičnimi astmi pridruženimi kazalci preobčutljivostnega pnevmonitisa (5, 6). Astma, povzročena z visokomolekularnimi snovmi, se praviloma kaže s takojšnjimi napadi astmatičnega dušenja, ki so pogosto kombinirani z zakasnelimi napadi astmatičnega dušenja (1, 2, 7).

Nizkomolekularne snovi z molekularno težo pod 5 kD lahko delujejo kot hapteni. Lahko pa sprožajo astmo tudi brez senzibilizacije organizma s svojim iritativnim učinkovanjem, direktnim sproščanjem mediatorjev iz mastocitov in neposrednim aktiviranjem komplementnega sistema. Klinično se lahko kažejo tudi kot izolirani zakasneli napadi astmatičnega dušenja (1, 2, 7).

Pri nastanku poklicne astme je pomembna masivnost izpostavljenosti snovi, še zlasti pri visokomolekularnih snoveh, kjer masivnost ekspozicije vpliva tudi na težo astmatičnega napada (7). Nekatere nizkomolekularne snovi, med njimi zelo podrobno proučevani cianati, pa sprožijo bolezen tudi pri zelo nizkih stopnjah onesnaženosti okolja z njimi, tudi v koncentracijah 0,001 ppm (2, 7).

Poklicno astmo je treba čim prej diagnosticirati, saj lahko hitro preide akutna bolezenska slika v kronično. Ko preide astma v kronično obliko bolezni, vztrajajo težave tudi po stalni umaknitvi iz okolja, ki jo je sprožilo. Dihalne poti postanejo kronično preobčutljive tudi na nespecifične dražljaje iz okolja, kot so fizična aktivnost, suh ali mrzel zrak, stres, inertni prah, cigaretni dim in SO₂. Navedena prevzdražljivost se dostikrat zamenjuje s preobčutljivostjo astmo na navedene povzročitelje (2, 7).

Diagnostika poklicne astme

Za diagnozo poklicne astme so torej pomembni anamneza, klinični pregled, imunološke preiskave in preiskave pljučne funkcije s potrjeno spremenjeno prehodnostjo dihalnih poti ali njihovo prevzdražljivostjo. Pogosto v literaturi omenjeni specifični bronhialni provokacijski testi, še posebej ob ja-

sni povezavi simptomov bolezni z delovnim okoljem, za diagnozo poklicne astme niso potrebni. Njihova največja pomanjkljivost je, da jih je izredno težko standardizirati oziroma objektivno z njimi posneti delovno okolje (2, 7, 8).

Pri zdravljenju poklicne astme je predvsem pomembno prenehanje izpostavljenosti snovi, ki je astmo izzvala. Z navedenim ukrepom tudi najučinkoviteje preprečimo prehod akutne oblike bolezni v kronično (1, 2, 7).

V nadaljevanju bomo prikazali klinični potek, diagnostično ukrepanje in zdravljenje pri dveh bolnikih, bratu in sestri, ki sta bila oba zaposlena v tovarni poliuretanskih proizvodov Plama Podgrad.

Prvi primer

Bolnik M.P., roj. 1948. leta, je kadilec od 15. leta starosti po 30 cigaret na dan. V družinski anamnezi je navedel, da se je mati zdravila zaradi bronhialne astme, ki se je razvila v delovnem okolju tovarne Plama Podgrad, v kateri se je leta 1983 tudi sam zaposlil, in sicer v proizvodnem obratu Izoterma.

Do leta 1985 je bil povsem zdrav. Rekreativno se je ukvarjal s športom. Leta 1985 je pričel v delovnem okolju opazovati napade kašlja s piskanjem v prsni in dušenjem, ki so se po umaknitvi iz delovnega okolja umirili. Konec tedna in med dopustom je bil povsem brez težav. Jeseni 1985 se je zaradi napadov dušenja, povezanih z bivanjem v delovnem okolju, posvetoval s svojim zdravnikom, ki je stanje opredelil za astmo ter mu predpisal bronhodilatator v pršilu, ki mu je do konca leta 1985 pomagal. Konec leta 1985 je pričel opazovati zmanjšano fizično zmogljivost, zaradi česar je opustil rekreativno fizično dejavnost. Dispnoidne težave so se postopoma stopnjevale, bronhodilatator v obliki pršila jih ni ublažil. Ker tudi bolniški stalež marca 1986 ni privedel do izboljšanja bolnikovega stanja, je bil aprila 1986 usmerjen v bolnišnično obravnavo. Ob sprejemu v bolnišnico so nad pljuči bolnika obojestransko v spodnjih pljučnih predelih slišali pozne inspiratorne pike, ki po odkašljanju niso izginili, ter posamične monofone ekspiratorne piske. Celokupni IgE v serumu so bili normalni. Kožni testi na serijo standardnih alergenov niso pokazali zgodnje preobčutljivostne reakcije na nobenega od testiranih alergenov. S preiskavo pljučne funkcije so bile izmerjene restriktivne ventilatorne motnje, ki so za 30% zmanjšale ventilatorno rezervo. Transforni faktor za CO je bil 80% od normale. Pljučni volumni se po inhalaciji bronhodilatatorja niso izboljšali. Ugotovljena je bila bronhialna prevzdražljivost (PD 20 < 0,2 mg metaholina). Plinska analiza arterijske krvi v mirovanju je pokazala blago hipoksemijo ob normokapniji (pO₂ 8,9 kPa, pCO₂ 5,0 kPa, pH 7.41). EKG je bil normalen. Normalni so bili tudi osnovni laboratorijski izvidi krvi in urina. Na rentgenogramu prsnih organov je bila vidna retikularna zadebeljenost acinarne pljučne intersticije v spodnjih polovicah obeh pljučnih kril z nakazano redistribucijo perfuzije pljuč proti zgornjim režnjem.

Pri bolniku so opravili vtiralne kožne teste na nekatere snovi, prisotne v delovnem okolju. Vtiralni testi so prikazali takojšnjo preobčutljivostno reakcijo na toluendiizocianat in silikon. Po 72 urah so opazili na mestu vtiralnega kožnega testiranja s toluendiizocianatom pojav infiltrata v premeru 15 mm.

Bolnikovo stanje so opredelili za poklicno astmo in preobčutljivostni pnevmonitis, povzročen zaradi izpostavljenosti toluendiizocianatu. Diagnozo poklicne astme so postavili na osnovi značilnih anamnestičnih podatkov, objektivizirane bronhialne prevzdražljivosti ter kožne preobčutljivostne reakcije I. tipa na toluendiizocianat. Diagnozo preobčutljivostnega pnevmonitisa na toluendiizocianat pa so utemeljili z rentgenološkimi spremembami pljuč, ugotovljenimi v aprilu 1986, izmerjenimi restriktivnimi ventilatornimi motnjami lažje stopnje ter z ugotovljeno preobčutljivostno reakcijo IV. tipa na toluendiizocianat. Po odpustu iz bolnišnice je bil bolnik spremljan ambulantno. Do ocenitve na invalidski komisiji je bil zadržan v bolniškem staležu. Astmatične težave so po prenehanju ekspozicije prenehale. Rentgenogram prsnih organov ter restriktivne ventilacijske motnje lažje stopnje pa so ob naslednjih kontrolah ostale nespremenjene.

Drugi primer

Bolnica A.V., rojena 1952. leta, je sestra prej prikazanega bolnika. Je kadilka iz časov srednje šole do 5 cigaret na dan. V družinski anamnezi je navedla, da se je njena mati zdravila zaradi bronhialne astme, ki se je

razvila v delovnem okolju tovarne, v kateri sta se kasneje zaposlila tudi z bratom. Astma je bila ugotovljena tudi pri bratu.

Do starosti 24 let, to je leta 1974, ko se je zaposlila v tovarni poliuretanskih proizvodov Izoterm Plama Podgrad kot administratorka, je bila povsem zdrava. Pri starosti 26 let se je zdravila zaradi spontanega pnevmotoraksa desno, ki se ji je po pol leta ponovil.

Leta 1989, to je po 15 letih dela v omenjeni tovarni, je opazila, da jo je pričelo pri prehodih skozi proizvodne prostore tovarne siliti na kašelj, dušiti in piskalo ji je v prsih. Simptomatika je bila zelo kratkotrajna in se je po umaknitvi iz proizvodnih prostorov v nekaj urah pomirila. Konec tedna in na dopustu ni imela nikakršnih težav z dihanjem. Od 1993. leta, še posebej pa od spomladi 1995, pa se je omenjenim epizodam oteženega dihanja v delovnem okolju pridružil še občutek splošno zmanjšane fizične zmogljivosti z zasoplostjo že po enem do dveh nadstropjih stopnic. Poleg tega ji je pričela fizična aktivnost sprožati napade suhega kašlja. Pojavili so se tudi nočni napadi dušenja, ki jih prej ni opazovala. Ugotovila je, da so postali simptomi s strani dihal neodvisni od bivanja v delovnem okolju. Tudi bolniški stalež ni izboljšal stanja. Junija 1995 se je zaradi prikazanih težav prvič posvetovala s svojim zdravnikom. Stanje so opredelili kot astmo. Predpisali so ji inhalacijsko bronhodilatacijsko zdravljenje in inhalacijsko kortikosteroidno zdravljenje za spodnja dihalna, ki ji niso pomembno izboljšali simptomov. Ker so ji septembra 1995 na rentgenogramu prsnih organov ugotovili spremenjenost intersticija pljuč, so jo usmerili v nadaljnjo diagnostično obravnavo v Bolnišnico Golnik.

Ob sprejemu v Bolnišnico Golnik, oktobra 1995, je bilo nad pljuči bolnice slišati v zmerno podaljšanem ekspiriju posamezne ekspiratorne mono- in polifone piske. Na rentgenogramu prsnih organov je bilo videti predvsem v spodnjih dveh tretjinah obeh pljučnih kril nežno enakomerno, pretežno retikularno zadebeljenost acinarnega pljučnega intersticija brez znakov zmanjšanja pljučne prostornine. EKG je bil normalen. S preiskavo pljučne funkcije so bile izmerjene kombinirane obstruktivno-restriktivne ventilacijske motnje lažje stopnje. Vitalna kapaciteta je znašala 3370 ml (~23%), FEV1 12170 ml (~34%). Transforni faktor za CO je bil nakazano znižan (70% normale). Po inhalaciji Beroteca se je pljučna prostornina povečala za manj od 15%. Plinska analiza arterijske krvi je ob sprejemu pokazala v mirovanju blago hipoksemijo (pO2 8,48 kPa, pCO2 4,9 kPa, pH 7,41). Osnovni laboratorijski izvidi krvi in urina so bili normalni. Celokupni serumski IgE so bili normalni, kožni testi na serijo standardnih alergenov negativni. Iz opisa delovnega mesta je sledilo, da je bila na delovnem mestu izpostavljena vdihavanju toluendiizocianata, katalizatorjem za proizvodnjo mehke poliuretanske pene, acetonu in različnim razredčilom. Kožni vbojni testi na toluendiizocianat niso prikazali zgodnje preobčutljivostne reakcije na snov. Po dveh dneh pa se je na mestu kožnega testiranja razvil infiltrat v premeru 12 mm. Precipitini na monodiizocianat v serumu so bili 2 KIU/ml. Pri bronhoskopiji je bila vidna difuzno pordela sluznica dihal brez lokaliziranih sprememb. Bronhoalveolarna lavaža (BAL) je sprožila pri bolnici hud astmatski napad z razvojem akutne hipoksemije težje stopnje, ki je zahtevala dodajanje kisika. Maksimalni ekspiratorni pretoki so se 2 uri po bronhoskopiji znižali na 150 l/min. Citološki izvid BAL in diferenciacija T-limfocitov v BAL so bili neznčilni. Vzorec pljučnega tkiva zaradi astmatskega napada ni bil odvzet.

Bolniščno stanje se je na podlagi opravljenih preiskav opredelilo za poklicno astmo v kombinaciji z intersticijsko pljučno boleznijo, povzročeno z izpostavljenostjo toluendiizocianatu v delovnem okolju. Diagnoza poklicne astme je temeljila na značilni anamnezi ter ugotovljeni bronhialni prevzdražljivosti. Diagnoza preobčutljivostnega pnevmonitisa zaradi toluendiizocianata pa je temeljila na rentgenološko vidnih spremembah pljuč, izvidih preiskave pljučne funkcije in ugotovljenih kazalcih vzburjenja imunskega sistema po IV. preobčutljivostnem tipu in nakazano po III. preobčutljivostnem tipu. Bolnici je bila uvedena sistemska kortikosteroidna terapija z metilprednisolonom v začetnem odmerku 32 mg/dan, ki je sicer klinično izboljšala bolniščno stanje, medtem ko so rentgenske spremembe in restriktivne ventilatorne motnje ostale skoraj nespremenjene. Ob nadaljnjem ambulantnem spremljanju bolnišničnega stanja, po prekinitvi izpostavljenosti v delovnem okolju, ima bolnica še naprej simptomatiko nespecifične bronhialne prevzdražljivosti na številne nespecifične vplive iz okolja, kar je za bolnico moteče.

Diskusija in zaključek

Prikazana primera brata in sestre izpolnjujeta merila za postavitev diagnoze poklicne astme. Obstaja velika verjetnost, da je

šlo za poklicno astmo tudi pri njuni materi. Nobeden od prikazanih dveh bolnikov ni imel prej ugotovljene astme. Simptomatika astme se je pri obeh bolnikih pojavila po določenem času izpostavljenosti toluendiizocianatu v delovnem okolju ter je bila začetna pojavnost oblika nastale preobčutljivosti na cianate, ki se ji je kasneje pridružil še preobčutljivostni pnevmonitis. Imunološke preiskave so, v skladu z ugotovitvami drugih avtorjev o učinkovanju cianatov na organizem (2, 5–7), prikazale vzburjenje imunskega sistema obeh bolnikov z opazovano senzibilizacijo po več različnih preobčutljivostnih tipih. Pri bolniku M.P. smo našli senzibilizacijo po I. in IV. preobčutljivostnem tipu, medtem ko smo pri bolnici A.V., ob odsotnosti senzibilizacije po I. preobčutljivostnem tipu, zasledili senzibilizacijo po IV. oziroma nakazano III. preobčutljivostnem tipu. Senzibilizacija po I. preobčutljivostnem tipu na cianate je le redko dokazljiva (2, 7, 9), zaradi česar se predpostavljajo tudi drugi mehanizmi sprožanja astme zaradi cianatov (2, 7). Vzburjenje celularne imunosti po cianatih naj bi bilo po mnenju nekaterih prognostično kazalec verjetnejšega prehoda v kronično obliko pljučne prizadetosti (10).

Pri prikazanih primerih očitno prisotno družinsko dispozicijo preobčutljivosti na cianate razlagajo z obstojem intrinzične dispozicije za razvoj poklicne astme (3).

Pri bolniku M.P. je bila bolezen odkrita relativno hitro, s čimer lahko razložimo prenehanje astmatskih težav po prenehanju izpostavljenosti cianatom. Bistveno neizpremenjena intersticijska pljučna prizadetost pa kaže, da je bila intersticijska bolezen v času odkritja že v precejšnji meri kronična.

Nasprotno pa je bilo bolezensko stanje pri bolnici A.V. odkrito pozneje, s čimer lahko razložimo vztrajanje bronhialne prevzdražljivosti tudi po umaknitvi iz škodljivega delovnega okolja. Podobno kot pri bratu je bila intersticijska prizadetost pri bolnici v času odkritja obolenja že kronična.

V zaključku naj ugotovimo, da analiza obeh prikazanih primerov podpira ugotovitve v uvodu citiranih avtorjev (2, 3), ki govorijo o sindromu poklicne astme in ne o poklicni astmi kot enoviti bolezni.

Prikazana primera kažeta še na pomanjkljivo sistematično zasledovanje delavcev v rizičnem delovnem okolju, saj so cianati dobro poznan povzročitelj okvare pljuč. Po podatkih iz literature lahko pričakujemo pojav bolezni po izpostavljenosti cianatom pri 5–10% izpostavljenih delavcev (2, 7). Pridružujemo se mnenju, da so odkriti primeri poklicne astme le vrh ledene gore obsežnejšega problema poklicne astme.

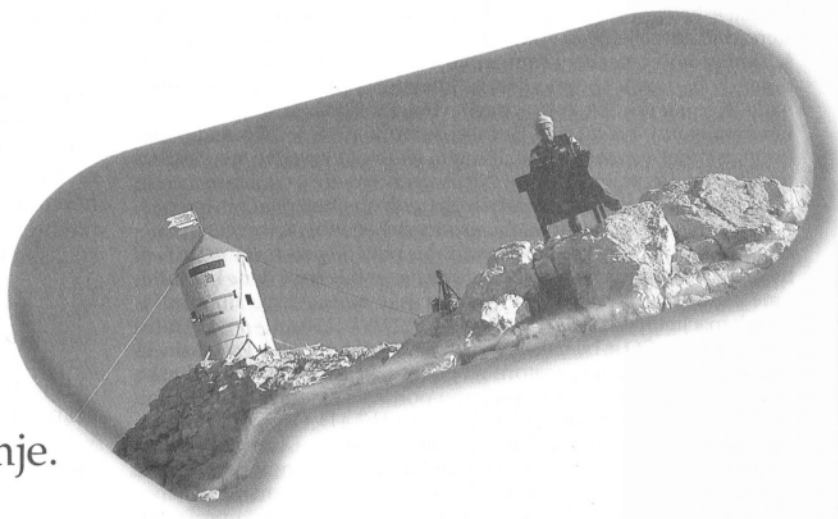
Literatura

1. Šuškič S. Poklicna astma. In: Kocjančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina. 1^a ed. Državna založba Slovenije, 1993: 330–2.
2. Alberts WM, Brooks SM. Advances in occupational asthma. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13: 281–302.
3. Virchow JC Jr. Bronchial asthma: extrinsic, intrinsic or mixed? *Wiener Med Wochenschrift* 1996; 146: 415–8.
4. Nadel J. Cell to cell communication: Some epithelial metabolic factors affecting airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: S22–S23.
5. Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13: 302–9.
6. Salvaggio JE. Extrinsic allergic alveolitis. In: Holgate ST, Church MK eds. *Allergy*. 1^a ed. Gower Medical Publishing, 1993: 16.1–16.10.
7. Woolcock AJ, Jenkins C. Asthma – diagnosis, management and outcome. In: Holgate ST, Church MK eds. *Allergy*. 1^a ed. Gower Medical Publishing, 1993: 14.1–14.12.
8. Pauli G, Soldatov D, Kopferschmitt-Kubler MC. Is the bronchial provocation test justified in occupational respiratory disease? *Revue de Pneumologie Clinique* 1996; 52: 97–102.
9. Herd ZL, Bernstein DL. Antigen-specific stimulation of histamine releasing factors in diisocyanate-induced occupational asthma. *Am J Resp & Crit Care Med* 1994; 150: 988–94.
10. Bernstein JA, Munson J, Lumms ZL, Balakrishnan K, Leikauf G. T-cell receptor V beta gene segment expression in diisocyanate-induced occupational asthma. *J Allergy & Clin Immunol* 1997; 99: 245–50.

Nitroderm TTS® 10

zdrružuje učinkovitost in kakovost življenja

Bolniki zaupajo
NITRODERMU TTS 10,
saj se nanj
lahko zanesejo,
ker jim zmanjšanje
števila napadov
angine pectoris
omogoča aktivnejše življenje.



- obliž lahko prilepimo in odlepimo kadarkoli
- lepilo je samo na robu - je mehak
- enobarven obliž v barvi kože je estetski

Nitroderm TTS® 10
obliž za življenje



NOVARTIS

Nitroderm TTS® 10

vazodilatator za zdravljenje koronarne ishemije, organski nitrat

Oblika

Zdravilna učinkovina Nitroderma TTS 10 je gliceril trinitrat (nitroglicerol) in je derivat organskega nitrata. Na voljo je v obliki tankega, samolepljivega transdermalnega obliža, ki vsebuje 50 mg zdravilne učinkovine in ga namestimo na nepoškodovani del kože. Prepustna membrana omogoča, da nitroglicerol enakomerno in neprekinjeno prehaja iz obliža na kožo in nato neposredno v krvni obtok.

Indikacije

Preprečevanje napadov angine pectoris. Kot dodatno zdravljenje pri kongestivnem popuščanju srca.

Odmerjanje in način uporabe

Nitroderm TTS 10 ni namenjen hitremu lajšanju napadov angine pectoris. En obliž na dan; za ohranjanje učinka lahko dnevni odmerek povečamo na največ 2 obliži Nitroderm TTS 10 na dan. Priporočamo vsakdanji premor pri uporabi obliža, ki naj na vsakih 24 ur traja 8 do 12 ur, običajno

ponoči. Neprekinjeno zdravljenje z Nitrodermom TTS 10 je lahko primerno za bolnike, pri katerih je mogoče zanesljivo oceniti dolgoročen klinični odgovor.

Kontraindikacije

Preobčutljivost za nitroglicerol, druge organske nitrate ali katerokoli sestavino zdravila; akutna odpoved krvnega obtoka; stanja, pri katerih se poveča intrakranialni tlak; srčno popuščanje, ki ga je povzročila zapaža.

Stranski učinki

Glavobol, ki običajno preneha po nekaj dneh. Včasih se lahko koža na mestu, kjer namestimo obliž, vzdraži, kar spremljata lokalna rdečica ali pekoč občutek; zelo redko kontaktni dermatitis. Redko se pojavijo rdečica na obrazu, omotica, občutek slabosti, vrtoglavica in hipotenzija; refleksna tahikardija.

Previdnostni ukrepi

Svež srčni infarkt ali akutna odpoved srca; arterijska

hipoksemija zaradi anemije; ishemično popuščanje srca; cerebralna ishemija. Prenehanje dolgotrajnega zdravljenja z nitroglicerolom moramo izvesti postopno. Pred kardioverzijo ali defibrilacijo moramo bolniku odstraniti obliž. Hipertrofična kardiomiopatija. Sočasna uporaba antihipertenzivov. Zmanjšana je lahko učinkovitost nitroglicerola, ki ga dajemo sublingvalno. Nosečnost in dojenje.

Medsebojno delovanje zdravil

Sočasno zdravljenje z drugimi vazodilatatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci betaadrenergičnih receptorjev, tricikličnimi antidepresivi in pomembnimi anksiolitiki ter uživanje alkohola lahko še stopnjuje zmanjšanje krvnega tlaka zaradi zdravljenja z Nitrodermom TTS 10. Sočasno zdravljenje z Nitrodermom TTS 10 in dihidroergotaminom lahko poveča biološko uporabnost dihidroergotamina.

Vpliv na psihofizične sposobnosti

Nitroderm TTS 10 lahko zmanjša psihofizične sposobnosti za vožnjo motornih vozil in za upravljanje strojev, še posebej na začetku zdravljenja.

Način izdajanja

Samo na zdravniški recept.

Oprema, odločba

Zloženka z 10 obliži Nitroderm TTS 10 (10 x 1 obliž v pretisnem omotu); odločba z dne 9. 7. 1998.

Izdelovalec

NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica
v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana, kjer je
na voljo tudi literatura in informacije.
Pred uporabo, prosimo preberite celotno navodilo!

Strokovni prispevek/Professional article

TREND ZDRAVLJENJA NAPREDOVALEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

TENDENCY OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT

Miha Debevec¹, Andrej Debeljak², Stanko Vidmar³¹ Onkolog d.o.o., Topniška 35 e, 1000 Ljubljana² Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergologijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik³ Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Prispelo 1998-11-12, sprejeto 1999-02-11; ZDRAV VESTN 1999; 68: 231-4

Ključne besede: pljučni rak; nedrobnocelični; napredovali; zdravljenje

Izvleček – Izhodišča. Prikazano je sodobno zdravljenje stadija IIIa nedrobnoceličnega pljučnega raka: operacija, obsevanje, kemoterapija ter različne kombinacije teh načinov zdravljenja: operacija in pooperativno obsevanje, operacija in pooperativna kemoterapija, predoperativna (neoadjuvantna in perioperativna) kemoterapija in operacija, obsevanje in kemoterapija ter drugi načini zdravljenja. Omenjeni sta dve potekajoči mednarodni študiji (I.A.L.T. in EORTC-LCCG), v katerih sodelujemo tudi mi.

Zaključki. Sedanja situacija v Sloveniji je problematična zaradi stalnega porasta incidence pljučnega raka in omejenih možnosti za uporabo sodobne kemoterapije predvsem zaradi neurejenega načina financiranja dragih citostatikov.

Uvod

Pljučni rak je eden najpogostejših in najnevarnejših vrst raka. Njegova incidenca je po raznih državah različna in znaša od nekaj čez enega do prek sto obolenih na 100.000 prebivalcev letno. V Sloveniji je bila incidenca v letu 1995 pri moških skoraj 90, pri ženskah pa pod 20 (1). Število obolenih narašča, umrljivost pa se ne zmanjšuje. Še vedno se pozdravi komaj vsak 10. bolnik. V ZDA za leto 1998 računajo, da se bo pozdravilo 13% bolnikov (2).

Pljučni rak je v 20–25% drobnocelični, preostali pa je nedrobnocelični rak, za katerega se je v strokovni literaturi udomačila kratica NSCLC (non-small-cell lung cancer). Prvi in drugi stadij NSCLC se najbolje zdravi z operacijo. Pri večini bolnikov pa se bolezen odkrije v lokalno in regionalno napredovalem stadiju (stadij IIIa in IIIb) ali že z oddaljenimi zasevki (stadij IV). Pri tem je potrebno poudariti, da je stadij T3N0M0 po novi TNM klasifikaciji (3) stadij IIb in ne več IIIa, kot je bil po prejšnji klasifikaciji. Tako spadajo sedaj v IIIa stadij bolniki s tumorjem T1-3N2M0 in T3N1M0, v stadij IIIb pa bolniki T1-3N3M0 in T4N03M0. Stadij III torej obsega bolnike s prizadetimi organi mediastinuma bodisi zaradi zasevkov v bezgavkah bodisi zaradi vrašcanja tumorja v organe mediastinuma, vretenca ali velike žile. V ZDA ocenjujejo, da je bolnikov s takim stadijem ena tretjina (2). V IIIa stadiju so zasevki v bezgavkah mediastina iste strani in subkarinalno (N2), v IIIb stadiju pa so zasevki v bezgavkah nasprotne strani mediastina in

Key words: lung cancer; non-small cell; advanced; therapy

Abstract – Background. Modern treatment of non-small cell lung cancer stage IIIa is presented: surgery, radiotherapy, chemotherapy, and combinations of them: surgery and postoperative radiotherapy, surgery and postoperative chemotherapy, preoperative (neoadjuvant and perioperative) chemotherapy and surgery, radiotherapy and chemotherapy, other methods as well. Two current international clinical trials (I.A.L.T. and EORTC-LCCG) that we cooperate, are mentioned.

Conclusions. Continuous incidence increase of lung cancer and limited possibility of modern chemotherapy, mostly due to unarranged financing of expensive drugs, is the most important present problem in Slovenia.

supraklavikularno (N3). Pri tem se pojavlja diagnostični problem, kako zanesljivo ugotoviti zasevke v bezgavkah nasprotne strani mediastina.

Sperbronhialno punkcijo dosežemo bezgavke obojestransko ob traheji in pod glavno karino. Po naših izkušnjah je občutljivost te preiskave 62% (4). Cervikalna mediastinoskopija pokaže bezgavke obojestransko, vendar ne doseže bezgavk v zadnjem mediastinu. Parasternalna mediastinotomija (hiloskopija) in torakoskopija sežeta globlje, vendar le enostransko. CT izvidi so lažno negativni v 10–15% in lažno pozitivni v 25–35% (5). Magnetna resonanca (MR) pri oceni zasevkov v bezgavkah nima prednosti pred CT (6). Pozitronska emisijska tomografija (PET) je bolj zanesljiva od CT in MR, vendar ne more nadomestiti cervikalne mediastinoskopije (7).

Pri bolnikih v IIIa-N2 stadiju bolezen je največ različnih mnenj glede najboljšega načina zdravljenja. S posameznimi načini zdravljenja in z različnimi kombinacijami teh načinov poskušajo povečati odstotek bolnikov, ki preživijo 5 let ob še znošni kakovosti preživetja. V nadaljevanju bomo skušali predstaviti najbolj uporabljane načine zdravljenja bolnikov z NSCLC tega stadija in opisati stanje pri nas.

Operacija

Radikalna resekcija IIIa-N2 stadija daje petletno preživetje do 30% (8). Ta podatek je ugotovljen na podlagi pTNM klasifika-

cije, se pravi patomorfološkega določanja stadija po kirurškem posegu, ki je najbolj zanesljivo in ima zato najboljše preživetje. Pri tem je potrebno poudariti, da so tako visok odstotek petletnega preživetja dosegli pri izbranih skupinah bolnikov, ki so imeli majhno število prizadetih bezgavk mediastina, pri večini so bile ugotovljene naključno šele pri operaciji. Pri bolnikih, ki so imeli klinično ugotovljene zasevke v bezgavkah mediastina že pred operacijo, pa je petletno preživetje bistveno slabše, samo 8% (9).

Po enostranski torakotomiji in odstranitvi prizadetega dela pljuč ter vseh dosegljivih bezgavk ostaja vprašanje, ali so res prizadete samo te bezgavke ali pa so morda prizadete tudi bezgavke na nasprotni strani in gre dejansko za IIb stadij bolezni, čeprav preiskave pred operacijo tega niso pokazale. Zato se nekateri zavzemajo za sternotomijo in odstranitev bezgavk tudi na nasprotni strani. Šele taka operacija naj bi bila radikalna, tako določen stadij pa zanesljiv (10). Kakovost preživetja operiranih bolnikov IIIa-N2 stadija na splošno ni drugačna, kot je sicer po operaciji nižjih stadijev bolezni, se pa lahko poslabša po dodatnem zdravljenju s kemoterapijo in/ali obsevanjem.

Obsevanje

Obsevanje je najpogostejše uporabljen način zdravljenja bolnikov z lokalno in regionalno razširjenim tumorjem. Po obsevanju se izboljšajo težave zaradi hemoptiz, dispneje in bolečin, ki jih povzroča primarni tumor ali njegovi področni zasevki v 50 do 80% za povprečno 3 do 4 mesece (11). Vprašljivo pa je, koliko na preživetje vpliva obsevanje, saj je preživetje bolnikov v IIIa in IIIb stadiju pod 10% (12), večinoma le 3–6% (2).

Boljše rezultate so dosegli s CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy). Pri tem načinu obsevanja se bolnik obseva večkrat dnevno v točno določenih intervalih. Na ta način je dnevna doza večja in skupni čas obsevanja krajši. Skuša se ujeti podvojitveni čas hitro rastočih tumorjev, obenem pa onemogočiti okrevanje rakastih celic, prizadetih zaradi obsevanja. Randomizirana študija (13) takega in klasičnega obsevanja enkrat dnevno pri 563 bolnikih z NSCLC je pokazala signifikantno boljše dveletno preživetje, manj lokalnih ponovitev in daljši interval brez bolezni. Pri tem so težave zaradi samega obsevanja, predvsem ezofagitis, izrazitejši, vendar še sprejemljivi.

Ker je odstotek petletnega preživetja odvisen od višine tumorske doze, skušajo dajati maksimalne doze, ki jih prenesejo obsevani zdravi organi. S t.i. 3-DCRT (three-dimensional conformal radiotherapy), ki omogoča točnejšo omejitev obsevalnega volumna, je možno dati višje tumorske doze ob manjši prizadetosti zdravega tkiva in manjših težavah zaradi samega obsevanja.

Kemoterapija

Pri perifernih asimptomatskih tumorjih in pri centralnih tumorjih, kjer ni izrazitih subjektivnih težav, ki bi zahtevale obsevanje, se v zadnjih letih vse pogostejše uporablja kemoterapija. Pri kemoterapiji NSCLC pa moramo upoštevati naslednja dejstva:

- nizek odstotek odgovorov in malo popolnih remisij; tudi novejša kombinacije (paclitaxel-cisplatin oz. karboplatin) imajo samo okoli 40% odgovorov;
- skromen vpliv na dolgoročno preživetje oz. nobenih stvarnih možnosti za ozdravitev; tudi z novimi kombinacijami citostatikov dosegajo samo približno 1,5 meseca daljše srednje preživetje in 10% več bolnikov, ki preživijo eno leto;
- stroške kemoterapije; cene večine citostatikov, zlasti novejših, so za naše razmere zelo visoke (tab. 1). Pri NSCLC ni učinkovite

kovite kemoterapije, ki bi jo lahko dajali per os, niti je varno dajati ambulantno. Izjema je le gemcitabin, ki se lahko daje tudi ambulantno, vendar pa kot monoterapevtik nudi slabše rezultate kot v kombinaciji z drugimi citostatiki.

Tab. 1. Cene nekaterih citostatikov, ki se uporabljajo pri NSCLC.

Tab. 1. Prices of certain drugs used in chemotherapy of NSCLC.

Odmerek za eno dajanje, preračunan na 1,8 m ² telesne površine Application dose calculated for 1,8 m ² body surface		
Cisplatin (PLATINEX)	180 mg	31.100 SIT
Karboplatin (PARAPLATIN)	600 mg	76.600 SIT
Etoposid (VEPESID)	3 × 200 mg	21.200 SIT
Ifosfamid (HOLOXAN)	3 × 3,5 g	58.800 SIT
Paclitaxel (TAXOL)	330 mg	332.900 SIT
Gemcitabin (GEMZAR)	3 × 2000 mg	188.700 SIT

Cenik Kemofarmacije marca 1998

Price list of Kemofarmacija, March 1998

Novi citostatiki, ki so bili v zadnjih letih že toliko preizkušeni, da so pripravljeni za rutinsko uporabo, so: taksana paclitaxel in docetaxel, vinca alkaloid vinorelbin, analog citozin arabinosida z imenom gemcitabin in derivata alkaloida kitajske rastline Camptotheca acuminata z imenom irinotecan in topotecan. Čeprav odstotek odgovorov na posamezne citostatike ni bistveno boljši kot pri nekaterih že znanih zdravilih, pa so spodbudni doseženi odgovori in preživetja po kombinacijah novih in nekaterih starih citostatikov (14).

Operacija in pooperativno obsevanje

Obsevanje ležišča področnih bezgavk se izvaja že dolga desetletja po vsem svetu zaradi možnosti, da pri operaciji niso bile odstranjene vse metastatske bezgavke in zaradi nevarnosti ponovitve na bronhialnem krnu. Številne nerandomizirane študije so dokazovale predvsem manj lokalnih ponovitev, nekatere tudi boljše preživetje. Randomizirani študij pa je bilo nerazumljivo malo glede na veliko število bolnikov s pljučnim rakom tega stadija. Prva meta analiza je bila narejena šele leta 1998 (15). Zajela je individualne podatke vseh devet dosegljivih študij iz obdobja 1965 do 1995, ki so obsegale 2128 bolnikov. Pokazala je prepričljivo slabševalni učinek pooperativnega obsevanja na preživetje bolnikov s I. in II.-N0-N1 stadijem bolezni in nejasen vpliv na bolnike s stadijem III.-N2. Naša randomizirana študija iz obdobja 1988–92 (16), ki je vključena v to meta analizo, je pokazala pri resekiranih bolnikih IIIa-N2 stadija nesignifikantno boljše preživetje obsevanih bolnikov, vendar pa ne manj lokalnih ponovitev, pri čemer je bilo petletno preživetje 28%. Statistično signifikantno pa je bilo pri naših bolnikih preživetje glede na število metastatskih mediastinalnih bezgavk, kar je v skladu z ugotovitvami drugih avtorjev (17). Zato menimo, da je pooperativno obsevanje kljub radikalnemu posegu smiselno pri bolnikih z zasevki v več bezgavčnih ložah mediastina.

Operacija in pooperativna kemoterapija

Oddaljeni zasevki so pri 60–70% bolnikov z NSCLC vzrok ponovitve pri bolnikih, pri katerih je bila resekcija radikalna. Zato je logično, da skušajo izboljšati rezultate operativnega zdravljenja s pooperativno kemoterapijo. Meta analiza 52 študij, ki vključujejo več kot 9000 bolnikov v stadijih I, II in III, zdravljenih na različne načine (operacija ± kemoterapija, operacija + obsevanje ± kemoterapija, obsevanje ± kemoterapija, samo simptomatsko), je pokazala prednost pooperativne ke-

moterapije s kombinacijami, ki so vsebovale cisplatin. Izboljšanje petletnega preživetja je bilo za 5%, od 47% na 52% (18). Te ugotovitve skušajo potrditi z obširno prospektivno študijo, imenovano IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial). V tej študiji sodeluje 92 centrov iz 30 držav, med njimi tudi Slovenija. Vodi jo Institut Gustave-Roussy iz Villejuif v Franciji. Od leta 1995, ko se je začela, do konca leta 1996 je bilo vključenih 578 bolnikov, med njimi 41% bolnikov s III. stadijem. Predvidoma bo v študijo vključenih 3000 bolnikov. Naših bolnikov IIIa-N2 stadija je bilo v tem obdobju 16. Po operaciji na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo KC prejmejo bolniki na Onkološkem inštitutu ali v Bolnišnici Golnik 3–4 cikle kemoterapije v sestavi cisplatin 100 mg/m² 1. dan in etopozid 100mg/m² 1., 2. in 3. dan s predpisano premedikacijo.

Predoperativna kemoterapija in operacija

Več dilem kot pri bolnikih, ki jim pred operacijo niso bili ugotovljeni zasevki v bezgavkah mediastina, so bolniki, pri katerih so taki zasevki verificirani že pred operacijo ali pa imajo klinične znake zanje, npr. ohromitev povratnega oz. preponskega živca, kar pomeni IIIa-N2 stadij. Teoretično so tudi ti ozdravljivi, praktično pa to uspe le redko. Pri nas takih bolnikov praviloma ne operiramo. Številne študije so pokazale, da je bilo med tistimi bolniki, ki so dobili pred operacijo nekaj ciklov kemoterapije, t.i. neoadjuvantno kemoterapijo, in se je tumor zmanjšal, se pravi, da so bolniki odgovorili, približno 25% dolgoletnih (long term) preživetij, medtem ko so bolniki, ki niso odgovorili, vsi pomrli. Zato je EORTC-LCCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Lung Cancer Cooperative Group) organizirala mednarodno študijo v 30 centrih, v kateri sodelujemo tudi mi. Pričela se je ob koncu leta 1994. Zajela naj bi 800 bolnikov z dokazanim predoperativnim IIIa-N2 stadijem, pri katerih ni kontraindikacije za operacijo. Po registraciji dobijo bolniki 3 cikle kemoterapije, ki vsebuje cisplatin ali karboplatin, nato pa se oceni odgovor. Responderji se randomizirajo za operacijo ali za obsevanje po točno določen načinu. Neresponderji so iz študije izključeni in se jih lahko obseva na ustaljeni način. Do sedaj smo iz Slovenije vključili 11 bolnikov, pri 4 izmed njih smo ugotovili odgovor na kemoterapijo. Kemoterapijo cisplatin+vepesid so dobili v Bolnišnici Golnik, operirani oziroma obsevani pa so bili v Ljubljani. Do konca leta 1996 je bilo v študijo vključenih skupno 95 bolnikov, pri 65 je bil ugotovljen odgovor na kemoterapijo.

Tudi t.i. perioperativna kemoterapija, pri kateri so dali 3-krat citostatike pred operacijo, 3-krat pa po njej, je dala bistveno boljša preživetja kot sama operacija (19, 20).

Obsevanje in kemoterapija

Glede na to, da je napredovali pljučni rak lokalna, regionalna in potencialno sistemska bolezen, je pri neoperiranih bolnikih logično pričakovati boljša preživetja po kombiniranem zdravljenju z obsevanjem in kemoterapijo. Kemoterapija pred obsevanjem učinkuje cito-reduktivno, sočasno z obsevanjem kot radiosenzibilizator oz. potenciator, po obsevanju pa predvsem kot neke vrste prevencija oddaljenih zasevkov.

Meta analiza 22 študij (18) je pokazala po kombiniranem zdravljenju izboljšanje petletnega preživetja za 2% v primerjavi s samim obsevanjem. To je sicer majhno, vendar pomembno izboljšanje, ki spodbuja k iskanju učinkovitejših, a sočasno čim manj toksičnih kombinacij obsevanja in kemoterapije (21), pa tudi optimalnemu zaporedju obeh načinov zdravljenja (2).

Drugi načini zdravljenja

Poleg navedenih možnosti za zdravljenje IIIa-N2 stadija NSCLC poskušajo tudi s kombiniranjem vseh treh načinov zdravljenja, operacije, kemoterapije in obsevanja, v različnih zaporedjih. V zadnjih letih poskušajo tudi z vključevanjem novih načinov zdravljenja, kot so zaviranje angiogeneze, gensko inženirstvo s tumorskimi vakcinami, monoklonska protitelesa in zamenjava genov, da bi povečali odstotek petletnega preživetja 30–35%, kot je bilo do nedavne, na 50% (2).

Stanje v Sloveniji

Osveščenost bolnikov in učinkovitost zdravstvene službe sta pri nas taki, da se pljučni rak redko odkrije dovolj zgodaj za kirurško zdravljenje. Tako je bilo v letu 1995 operiranih v KC v Ljubljani 151 bolnikov (med njimi 23 eksplorativno) in v SB Maribor 39 bolnikov (9 eksplorativno) od skupno 1027 registriranih bolnikov s pljučnim rakom v istem letu.

Bolnike z NSCLC brez dokazanih oddaljenih zasevkov, pri katerih iz različnih razlogov ni prišlo do operacije, smo pri nas do sedaj rutinsko obsevali. Srednje preživetje po radikalnem obsevanju je bilo okoli 12 mesecev, petletno pa le 3% (22). Pri tem nismo tako natančno določali stadija bolezni, da bi lahko posebej ugotavljali preživetje bolnikov s stadijem IIIa-N2. Če želimo vplivati tudi na preživetje bolnikov, pri katerih obsevanje ni indicirano, potem moramo vsekakor poskušati tudi s sodobno kemoterapijo. Pri tem moramo upoštevati na eni strani bolnikove težave, njegove želje in pričakovanja, na drugi strani pa dejanske možnosti za izvedbo kemoterapije, predvsem možnosti za hospitalizacijo, pa tudi stroške takega zdravljenja glede na pričakovani učinek in potrebe drugih rakavih bolnikov. Menimo, da je smiselno poskušati s kemoterapijo pri bolnikih, ki niso kandidati za operacijo, ki nimajo težav, ki bi zahtevale obsevanje, ali pa je obsevanje kontraindicirano, ne glede na razširjenost bolezni, vendar samo pri dobri fizični kondiciji in pričakovanem preživetju vsaj nekaj mesecev.

Glede na stalni porast pljučnega raka, v zadnjih desetletjih je pri nas porast 3% pri moških in 5% pri ženskah letno, je potrebno povečati sedanje možnosti za kemoterapijo pljučnega raka. Radioterapije ni smotno širiti zunaj Onkološkega inštituta. Kemoterapijo drobnoceličnega raka, ki jo že sedaj rutinsko dajemo tudi ambulantno, bi lahko izvajali tudi zunaj ustanov, kjer smo jo dajali do sedaj, v Bolnišnici Golnik, Onkološkem inštitutu in Centru za pljučne bolezni in alergijo Interne klinike KC. Strokovni problem kemoterapije namreč ni samo dajanje, ki je razmeroma enostavno, pač pa ukrepanje ob morebitnih komplikacijah, ocenjevanje njenih učinkov in usklajevanje z ostalimi načini zdravljenja, to je z operacijo, obsevanjem in simptomatskim zdravljenjem. Vendar je mogoče te probleme reševati z ustreznimi tiskimi konziliji. Z uvedbo rutinske kemoterapije v drugih pljučnih oddelkih bi se sprostile zmogljivosti ustanov, v katerih se daje kemoterapija sedaj. Za študijsko preizkušanje kemoterapije in uvajanje novih citostatikov je nedvomno bolje, da ostajata omejena na klinične oddelke. Bistvena pri tem pa je ureditev plačevanja stroškov kemoterapije. Tako kot vsa obravnava raka sodi tudi dajanje kemoterapije v zagotovljeni program zdravstvenega zavarovanja in ga v celoti plačuje ZZZS. Zato je za vsako uvajanje novega načina zdravljenja potrebno doseči dogovor z ZZZS glede plačevanja zdravil in storitev, ki so povezane z njimi. Glede na visoke cene novejših citostatikov (tab. 1) teh zdravil ni mogoče pokrivati iz plačila bolniških oskrbnih dni. Sedanje tesno pokrivanje stroškov poslovanja bolniških ustanov sili k varčevanju in uporabi cenejših načinov zdravljenja. Zato izvajanje sodobne drage kemoterapije pljučnega raka brez posebnega dogovora glede plačevanja stroškov ekonomsko ni opravičljivo.

Sklep

Napredovali NSCLC stadija IIIa-N2 je tista vrsta pljučnega raka, pri kateri se v zadnjih letih intenzivno išče najboljši način zdravljenja. Samo ena vrsta zdravljenja nikakor ne daje zadovoljivih rezultatov. Zato iščejo in preizkušajo različne kombinacije. Očitno je, da gre zdravljenje NSCLC v smeri širše uporabe kemoterapije, same ali v kombinaciji z operacijo in/ali obsevanjem, in da standardna kombinacija citostatikov pri tem še ni določena. Čeprav do sedaj ni bilo spektakularnega napredka, se uporaba kemoterapije širi po vsem svetu in se bo morala razširiti tudi pri nas. S povečanjem potrebnih zmogljivosti in ureditvijo financiranja bomo lahko tudi pri nas sledili temu razvoju in rutinsko, ne samo študijsko, kot je to sedaj, izvajali sodobno kemoterapijo.

Literatura

1. Onkološki inštitut. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Poročilo RR št.37, Ljubljana 1998.
2. Lynch TJ. Treatment of stage III non-small-cell lung cancer: 1998. ASCO Educational book 1998, 265-75.
3. Sobin LH, Wittekind CH eds. UICC. TNM classification of malignant tumours. Fifth edition. Wiley-Liss, 1997.
4. Debeljak A, Mermolja M, Mušič E, Eržen J, Rott T. Bronchoscopic needle aspiration with flexible and rigid bronchoscope in lung cancer. First congress of oncology. Antypas G ed. Balkan Union of Oncology, Athens, Monduzzi 1996: 675-9.
5. McLoud TC, Bourgouin PM, Mathisen DM et al. Bronchogenic carcinoma. Analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology 1992; 182: 319-23.
6. White CS, Templeton PA. Radiology manifestations of bronchogenic cancer. Clinics in Chest Medicine 1993; 14: 55-67.
7. Lynch DA. MRI and PET in lung cancer: Help or hindrance? Lung Cancer 1997; 18: Suppl 2: 98-8.
8. Mountain CF. Lung cancer staging classification. Clinics in Chest Medicine 1993; 14: 43-51.
9. Martini N, Flehinger B, Zaman M et al. Results of resection in non-oat cell carcinoma with mediastinal lymph node metastases. Ann Surg 1983; 198: 386-97.
10. Hata E, Miyamoto H, Sahaguchi H, Futugawa T, Ikeda S, Asai K. The efficacy of systematic bilateral mediastinal dissection for survival and investigation into lymph node metastasis in patients of non small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 1997; 18: Suppl 1: 97-7.
11. Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R et al. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: Final report of a RTOG multi-institutional trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 751-8.
12. Choi NC. Management of the stage III non-small-cell lung cancer: Progress in preoperative chemoradiotherapy. ASCO Educational book 1998, 276-84.
13. Saunders MI, Dische S, Barret A et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: A randomized multicenter trial. Lancet 1997; 350: 161-5.
14. Johnson DH. Paclitaxel combination chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 18: Suppl 2: 55-6.
15. PORT Meta-analysis Trialists Group. Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic meta-analysis using individual patient data from 9 randomised controlled trials. Lancet 1998; 352: 257-63.
16. Debevec M, Bitenc M, Vidmar S et al. Post-operative radiotherapy for radically resected N2 non-small cell lung cancer: randomised clinical study 1988-1992. Lung Cancer 1996; 14: 99-107.
17. Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. Chest 1991; 100: 422-8.
18. NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trial. Br Med J 1995; 311: 899-909.
19. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-80.
20. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 1998; 21: 1-6.
21. Van Houtte P. Induction or concomitant chemotherapy and radiotherapy for non-small-cell lung cancer: Myth or reality. Ann Oncol 1995; 6: Suppl 3: S37-S40.
22. Debevec M. The role of radiotherapy in lung cancer treatment. Report from Slovenia. Radiol Oncol 1994; 28: 376-81.

Kakovost v zdravstvu/Quality of health service

PRIPOROČILA ZA ODKRIVANJE IN OBRAVNAVO NESTABILNE ANGINE PEKTORIS

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING AND MANAGING UNSTABLE ANGINA PECTORIS

Borut Pust, Miran F. Kenda

Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1998-09-29, sprejeto 1998-10-20; ZDRAV VESTN 1999; 68: 235-8

Ključne besede: ishemija miokarda – prognoza; infarkt miokarda – diagnoza; elektrokardiogram; obremenitveno testiranje; ocena tveganja

Izvleček – Izhodišča. Nestabilna angina pectoris je poleg transmuralnega in netransmuralnega infarkta le eden od treh akutnih koronarnih sindromov z mnogokrat nejasno in lahko tudi hitro spremenljivo prognozo. Odsotnost znakov ishemije miokarda v EKG med napadi prsne bolečine, očitno pozitiven učinek protiishemičnih zdravil na pogostnost in trajanje pektanginoznih napadov in odsotnost znakov popuščanja levega prekata pomenijo dobro prognozo, kar zaveda možnost infarkta in preživetje bolnika in zmanjšujejo ali celo izključujejo potrebo po nujni revaskularizaciji miokarda, kot meni Braunwaldova skupina izvedencev v imenu Ministrstva za zdravstvo ZDA. Takšen racionalni pristop – temelječ na izčrpnem pregledu literature in soglasju izvedencev, lahko zmanjša potrebo po nujnih invazivnih posegih za skoraj 90% in seveda temu primerno tudi zmanjša materialne stroške in celo poveča varnost bolnikov pri odkrivanju in zdravljenju nestabilne angine pectoris.

Zaključki. V Sloveniji bi pri obravnavanju nestabilne angine pectoris kazalo slediti priporočilom Braunwaldove skupine izvedencev, saj nimamo lastnih pomembnih objavljenih rezultatov obravnavanja tega pogostnega akutnega koronarnega sindroma.

Key words: myocardial ischemia – prognosis; myocardial infarction – diagnosis; electrocardiogram; exercise testing; risk stratification

Abstract – Background. Unstable angina pectoris is besides Q- and non-Q myocardial infarction one of three acute coronary syndromes with very often unclear and unstable prognosis. The absence of ECG markers of myocardial ischemia during anginal attacks, clearly positive effects of antiischemic drugs on frequency and duration of anginal attacks and lack of left ventricular failure are considered as characteristic of favourable prognosis in respect to acute myocardial infarction and patients survival. Their presence obviously reduces or even excludes the need for urgent myocardial revascularisation, as pointed out by Braunwald's panel of experts – supported from the U. S. Department of Health and Human Services. This rationale approach – based on extensive literature reviews and consensus among members of expert panel can reduce the need for urgent invasive procedures in patients admitted for unstable angina for nearly 90% and hence substantially reduce the costs and increase the safety of patients in diagnosing and managing unstable angina.

Conclusions. It seems to be necessary for Slovenia to follow recommendations of Braunwald's panel of experts on diagnosing and managing unstable angina, having in the country no our own published data on this frequent and acute coronary syndrom.

Uvod

Koronarna ali ishemična bolezen srca je v razvitih deželah v zadnjih 50 letih dosegla naravnost epidemične razmere. Umrljivost je še vedno v porastu v vseh vzhodnoevropskih deželah in v večini srednjeevropskih dežel (1), medtem ko v najbolj razvitih deželah zahodnega sveta že vsaj 10 let upada (2). Po grobih ocenah oz. primerjavah domačih in tujih statistik imamo v Sloveniji vsaj 80.000 koronarnih bolnikov, od tega približno 40.000 simptomatskih, tj. takšnih, ki imajo prsne bolečine in/ali znake srčnega popuščanja. Ta bolezen povzroči v Sloveniji vsaj 4000 smrti letno.

Razpolagamo z razmeroma učinkovitimi metodami diagnostike, sekundarne preprečevanja ter konzervativnega in invazivnega zdravljenja koronarne bolezni, čemur je tudi pripisati hitro upadanje umrljivosti za to boleznijo v najbolj razvitih

deželah, ki so v zadnjih letih močno povečale svoje znanje in zmogljivosti na vseh štirih področjih. V boju s to boleznijo porabijo v najbolj razvitih državah 250 do 500 milijonov amer. dol. na 1 milijon prebivalcev (2), od tega približno tretjino za obravnavo in zdravljenje nestabilne angine pectoris. V Sloveniji še nimamo nobene dovolj reprezentativne epidemiološke ali kardiološke študije na domačem bolniškem gradivu, ki bi obravnavala rezultate odkrivanja in zdravljenja nestabilne AP. Zato smo pri zagotavljanju kakovosti na tem razmeroma slabo definiranim področju vezani na poročila in priporočila izkušenih tujih skupin.

Izraz angina pectoris ali prsna bolečina se mnogokrat uporablja kot sinonim za koronarno oz. ishemično bolezen srca, kar ni upravičeno, saj vemo, da skoraj polovica koronarnih smrti nastopi brez očitnih pektanginoznih prodromov (3). Pri tem igra pomembno vlogo asimptomatska ali tiha ishemi-

ja miokarda. Po drugi strani pa bolečina v prsih, četudi se večkrat ponavlja, ni nujno posledica napredovale koronarne srčne bolezni, ampak se pogosto pojavlja tudi pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, kardiomiopatijo, okvaro srčnih zaklopk, pri perikarditisu, pa tudi zaradi vzrokov izven srca, kot so bolezni hrbtnice, interkostalnih živcev, aorte, mediastinuma itd.

Vendar pa ima prava ishemična prsna bolečina v okviru nestabilne AP, ki ne odgovarja na konzervativno zdravljenje, več kot desetkrat slabšo prognozo, kar zadeva preživetje in nastop infarkta, kot nestabilna AP, ki se očitno izboljša po konzervativnem zdravljenju (4-6).

Angina pectoris ali prsna bolečina kot posledica ishemije miokarda ima poleg nestabilne oblike še dve klasični, splošno znani obliki:

- Stabilna ali obremenitvena angina pectoris, ki se pojavlja praviloma le pri določeni stopnji obremenitve oz. povečanja porabe kisika v miokardu. To obliko najbolj opredelimo z obremenitvenim testom na ergometru, najpogostejše jo zdravimo elektivno z revaskularizacijo miokarda po opravljeni koronarni angiografiji in levi kinoventrikulografiji.

- Infarktna angina pectoris, tj. prsna bolečina ob akutnem prehodu ishemije v nekrozo miokarda, ki je lahko transmuralna ali netransmuralna (non-Q-infarkt). Praviloma traja več kot 30 min, večinoma jo že v prvih urah potrdimo s serijskim zapisom EKG, ki pa je za infarkt povsem specifičen le pri približno polovici vseh primerov. V nejasnih primerih je odločilno določanje serumske koncentracije encima kreatinkinaze (CK), ki poraste že v 3 do 8 urah po začetku bolečine, specifičnost testa se pomembno poveča z določanjem izoencima CKMB. Encim troponin T je za miokard specifičen in nas opozori na ishemijo miokarda, kot se najde v okviru nestabilne angine pectoris in ne le na nekrozo. Uporablja se kot prognostični indeks pri nestabilni AP in pri drugih akutnih koronarnih dogodkih (7, 8).

Medtem ko sta diagnostika in zdravljenje akutnega infarkta in stabilne angine pectoris v mednarodni literaturi že dokaj opredeljena, pa je obravnavanje bolnika z nestabilno AP še zelo spremenljiva oz. od ustanove do ustanove ter od države do države dokaj različna (9). Temu je po našem mnenju vzrok tako velika različnost klinične slike in z njo povezana različnost stopnje tveganja, kar zadeva možnost razvoja infarkta in nastopa smrti, kot tudi različne tehnološke, materialne in kadrovske možnosti različnih ustanov oz. okolij. V zadnjih letih je postalo jasno, da najlažje oblike tega sindroma lahko obravnavamo ambulantno in z zelo majhnim tveganjem že po prvih orientacijskih neinvazivnih preiskavah, najtežje oblike z dokazano hudo ishemijo miokarda pa zahtevajo takojšnjo invazivno diagnostiko in nujno revaskularizacijo miokarda, saj imajo ob konzervativnem zdravljenju zelo slabo prognozo (10). Ustrezne študije s kontrolnimi skupinami, ki bi primerjala zgodnji konzervativni in zgodnji invazivni pristop le pri teh bolnikih z največjim tveganjem (verjetno zaradi etičnih zadržkov), v literaturi ni najti.

Definicija in razporejanje

Nestabilna angina pectoris je izrazito prehodni in dokaj nepredvidljiv bolezenski sindrom, ki je v večini primerov posledica razpoka aterosklerotične lehe (plaka) ene večjih koronarnih arterij in posledične kaskade patoloških dogajanj vključno s trombozo in žilnim spazmom, ki kritično zmanjšajo koronarni pretok. Po svojem kliničnem pomenu je nekje na sredi spektra koronarne srčne bolezni, katerega sestavlja akutni transmuralni infarkt, netransmuralni (non-Q) infarkt, nestabilna angina pectoris, obremenitvena angina pectoris in tiha ishemija miokarda. Povezuje se lahko z vsako od zgornjih oblik oz. v njo lahko prehaja, čeprav so si prognostično med seboj zelo različne. V zadnjih 40 letih so ta sindrom, še

preden je sedanjí naziv uveljavil Fowler (11), imenovali tudi predinfarktna angina, krešendo angina, akutna koronarna insuficienca ali intermediarni koronarni sindrom. Podobno kot miokardni infarkt zahteva tudi nestabilna angina v mnogih primerih hospitalizacijo, kar pomeni razmeroma velike stroške oz. v deželah z razvitim zdravstvom približno 3000 do 4000 hospitalizacij letno na 1 milijon prebivalcev (12, 13).

Po Contiju označujemo od 1973 ishemično prsno bolečino kot nestabilno angino pectoris, kadar je kratkoročna prognoza bolnika negotova in kadar izpolnjuje vsaj enega od naslednjih pogojev (4):

- Novonastala angina pectoris ob naporu.
- Naraščajoča angina pectoris ob naporu.
- Angina pectoris v mirovanju.

Če pektanginozni napadi pojenjujejo po številu in/ali po intenziteti, po Contiju angina pectoris ni več nestabilna!

Braunwald je 1989 (14) razvrstil nestabilno angino pectoris z ozirom na resnost prognoze v 3 razrede:

I. Novonastala ali krešendo angina pectoris, ki jo označuje nastop ali poslabšanje obremenitvene angine v zadnjih 2 mesecih.

II. Angina pectoris v mirovanju v zadnjem mesecu, vendar ne v zadnjih 48 urah (subakutna ali umirjena oblika).

III. Angina pectoris v mirovanju v zadnjih 48 urah (akutna oblika). Posebno slabo prognozo imajo napadi bolečine in/ali ishemije (EKG) v mirovanju, ki trajajo več kot 20 min, in takšni, ki ne reagirajo na optimalno konzervativno zdravljenje.

Z ozirom na klinično situacijo ob pojavu nestabilne angine pectoris je Braunwald predlagal naslednje 3 razrede (s slabšanjem prognoze od A do C):

A. Sekundarna nestabilna angina pectoris, ki jo sprožijo nekoronarni dejavniki, kot: anemija, okužba, vročinska stanja, hipertenzija, hipotenzija, tahiaritmije, tireotoksikoza, hipoksemija zaradi bolezní dihal. Ta oblika praviloma dobro reagira na odpravitve osnovnega prožeečega vzroka.

B. Primarna nestabilna AP, za katero ni znanega prožeečega vzroka, razen same koronarne bolezni. Iz prognostičnih razlogov je treba to obliko dodatno razporediti v razrede I do III.

C. Postinfarktna nestabilna AP (manj kot 2 tedna in več kot 24 ur po začetni infarktni bolečini), ki ima načeloma slabšo prognozo kot obliki A in B in zato praviloma zahteva zgodnjo invazivno diagnostiko.

Kot tretji, prognostično zelo pomemben kriterij je Braunwald upošteval prisotnost oz. odsotnost dinamičnih ishemičnih sprememb v EKG, zlasti elevacijo ST segmenta več kot 0,1 mV v vsaj dveh odvodih.

Priporočila skupine izvedencev za odkrivanje in obravnavanje nestabilne angine pectoris

Braunwaldova skupina izvedencev (12) je 1994. v imenu Ministrstva za zdravstvo ZDA in NHBLI (National Heart, Blood and Lung Institute) izdala priporočila za diagnostiko in obravnavanje oz. zdravljenje nestabilne angine pectoris, od katerih je z namenom dvigniti kakovost obravnave in zmanjšati materialne stroške pri teh bolnikih poudarila predvsem naslednje:

1. Pomemben delež bolnikov, napotenih v bolnišnico zaradi nestabilne AP, je možno zdraviti z nizkim tveganjem doma po začetni neinvazivni diagnostični obdelavi.
2. 72 ur zdravniške kontrole doma z možnostjo zapisa EKG ob napadih bolečine je dovolj varen pristop pri nestabilni AP, ocenjeni z nizko stopnjo tveganja.
3. Bolnike z nestabilno AP in značilnostmi, ki jih uvrščajo v razred s srednjevisokim ali celo visokim tveganjem nenad-

nega poslabšanja, je treba hospitalizirati in skrbno spremljati zlasti EKG, druge znake ishemije miokarda, znake možne nekroze in znake popuščanja miokarda levega prekata.

4. Pri bolnikih brez znakov akutnega infarkta miokarda intravensko fibrinolitično zdravljenje ni indicirano.

5. V večini primerov nestabilne AP že neinvazivna diagnostika omogoči zgodnji izbor najprimernejšega zdravljenja. Če EKG v mirovanju ne pokaže nobenih znakov ishemije ali infarkta niti ob prsni bolečini, je potrebna ocena koronarne rezerve z obremenitvijo.

6. Takojšnja koronarna angiografija je potrebna le pri bolnikih z veliko nevarnostjo nenadnega poslabšanja, zapleta ali smrti, če na to kaže klinični potek, popuščanje levega prekata, EKG in ostala neinvazivna diagnostika vključno s serumskimi markerji nekroze, zlasti troponinom T.

7. Koronarna premostitvena kirurgija se priporoča pri skoraj vseh bolnikih s pomembno boleznijo debela leve koronarne arterije in pri mnogih bolnikih s trižilno koronarno boleznijo, še posebej ob slabi funkciji levega prekata.

8. Ob odpustu bolnika z nestabilno AP iz bolnišnice je treba skrbno predvideti spremljanje simptomov, primerno zdravljenje z zdravili, še posebej z aspirinom, kontrolo dejavnikov ogrožanja in možnost kakovostnega posveta ob vsakem času.

Pri obravnavanju nestabilne AP se priporoča posvetiti vso pozornost natančni anamnezi (zlasti številu in trajanju napadov prsne bolečine, prožilnim dejavnikom, učinkom zdravil, znakom popuščanja levega prekata, starejšim infarktom), fizikalnemu pregledu (zlasti znakom popuščanja levega prekata) in EKG (zlasti znakom prehodne ishemije) med AP. Telefonski stik z bolnikom brez fizikalnega pregleda zato ne zagotavlja varne ocene stanja!

S tako dobljenimi podatki bolnike z domnevno nestabilno AP razporedimo po verjetnosti koronarne bolezni v tri razrede:

- Visoka verjetnost koronarne bolezni je povezana z anamnezo ali drugimi dokazi o prebolelem infarktu ali z dokazano prehodno ishemijo miokarda v EKG v mirovanju in/ali med obremenitvijo, tj. s prehodno ishemično elevacijo ali denivelacijo ST segmenta ali izrazito inverzijo simetričnih T valov v več prekordialnih odvodih med bolečino.

- Zmerna verjetnost koronarne bolezni je povezana s prsno bolečino ob povečanju dejavnikov porabe kisika z spremembami v EKG, ki niso očitno ishemične.

- Nizka verjetnost koronarne bolezni je povezana z netipičnim pojavljanjem prsne bolečine, če EKG ob tem ne kaže nikakršnih sprememb ali pa le inverzijo vala T manj kot 0,1 mV.

Po stopnji tveganja razvrstimo bolnike z nestabilno AP v tri razrede:

1. Zelo nevarne, če izpolnjujejo vsaj enega od naslednjih pogojev:

- AP v mirovanju, ki po trajanju in intenzivnosti ne popušča kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili in traja tudi več kot 20 minut.

- AP z izrazitim popuščanjem levega prekata, bodisi s pljučnim edemom, akutno mitralno insuficienco ali difuznimi zastojnimi poki nad pljuči.

- AP v mirovanju z dinamičnimi spremembami ST spojnice več kot 0,1 mV.

- AP s hipotenzijo ali kardiogenim šokom.

2. Zmerno nevarne, za katere je značilna odsotnost pogojev iz točke 1. in vsaj eden od naslednjih pogojev:

- Umirjena nestabilna AP v mirovanju in vsaj zmerna verjetnost koronarne bolezni.

- AP v mirovanju krajša kot 20 min ali takšna, ki očitno reagira na nitroglicerol ali počitek.

- AP z dinamičnimi spremembami T vala brez ishemičnih sprememb ST spojnice.

- Nočna AP.

- Novonastala AP z nizkim pragom v zadnjih 2 tednih, vendar nizka verjetnost koronarne bolezni.

- Trajna denivelacija ST spojnice več kot 0,1 mV v več odvodih.

3. Malo nevarne z vsaj enim od naslednjih pogojev in odsotnostjo pogojev pod 1. in 2.:

- Porast pogostosti, trajanja ali intenzivnosti napadov AP.

- Padec praga za AP.

- Novonastala AP v zadnjih dveh mesecih, vendar ne v zadnjih dveh tednih.

- AP z normalnim ali nespremenjenim EKG med napadom.

Zdravljenje nestabilne angine pektoris

Z upoštevanjem meril verjetnosti koronarne bolezni in stopnje tveganja razporedimo bolnika s sumom na nestabilno AP v eno od kategorij: odsotnost koronarne bolezni, stabilna AP, akutni miokardni infarkt ali nestabilna AP.

Bolniki z nestabilno AP in z visokim ali zmernim tveganjem potrebujejo EKG monitoring za odkrivanje ishemije in aritmije in torej hospitalizacijo. Takoj je treba uvesti aspirin ali ticlopidin, nitrate in heparin intravensko, zaviralce beta in event. tudi antagoniste kalcija z negativnim kronotropnim učinkom (predvsem pri vazospastični angini in odpornih na zaviralce beta). Če dosežemo zaželene hemodinamske učinke zdravil in zadovoljiv (laboratorijsko kontroliran) antikoagulantni učinek heparina, angina in ishemija pa se v nezmanjšani meri nadaljujeta, ocenimo konzervativno zdravljenje po 24 do 48 urah kot nezadostno in se odločimo za invazivno diagnostiko.

Pri bolnikih z visokim tveganjem, pri katerih se kljub uvedeni optimalni konzervativni zdravljenju ponavljajo več kot 20 minut trajajoči ishemični napadi ob nezmanjšani pogostosti in trajanju, še posebej če so spremljani z hemodinamskim poslabšanjem, se odločimo za takojšnjo in kompletno invazivno diagnostiko, preden mine 24 ur od uvedbe optimalnega konzervativnega zdravljenja. Odločitev lahko pospeši tudi spremljanje oz. dvig troponina T v serumu.

Pri večini bolnikov z nestabilno AP se bolečina in ishemija popravita že 30 minut po uvedbi intravenskih oz. optimalnih zdravil. Če temu ni tako, je treba pomisliti na miokardni infarkt v toku, disekcijo aorte, pljučno embolijo, pnevmotoraks ali rupturo oz. ishemijo trebušnih organov ter požiralnika. Po izključitvi nekoronarnih vzrokov oz. ob očitni ishemiji miokarda lahko v teh primerih pričakujemo hemodinamsko poslabšanje vključno s kardiogenim šokom, pljučnim edemom, mitralno insuficienco, malignimi aritmijami ali atrioventrikularnim blokom. Poleg ustreznega konzervativnega zdravljenja teh težkih stanj prihaja v poštev tudi aortna balonska črpalka, električni spodbujevalnik in monitoring tlaka v pljučni arteriji z namenom stabilizirati hemodinamiko po možnosti še pred nujno invazivno diagnostiko in morebitno revaskularizacijo miokarda.

Revaskularizacija naj bo praviloma kirurška, kadar gre za stenozo debela leve koronarne arterije ali za trižilno koronarno bolezen z očitno prizadeto funkcijo levega prekata. Pri eno- ali dvožilni bolezni je revaskularizacija praviloma perkutana. Je nujna, kadar pomembno koronarno bolezen spremlja nestabilna AP in/ali ishemija v mirovanju, ki se ne popravlja po konzervativnem zdravljenju in kadar jo spremljajo očitni znaki srčnega popuščanja, še posebej če grozi kardiogeni šok. Bolniki z nestabilno AP in nizko stopnjo tveganja se lahko zdravijo oz. spremljajo doma po začetni hospitalni diagnostični obdelavi. V tem času je treba ugotoviti možne vzroke poslabšanja AP, spremljati EKG v mirovanju in med obremenitvijo, krvni tlak, telesno temperaturo in opraviti neinvazivne preiskave za odkrivanje bolezni srčnih zaklopk, miokarda, perikarda in boleznih ščitnice. Zdravljenje se začne z aspi-

rinom in sublingvalnim nitroglicerinom in se po potrebi kombinira z zaviralci beta ter dolgo delujočimi nitrati. Bolniki z nestabilno AP in zmernim tveganjem, ki se izboljšajo po uvedbi konzervativnega zdravljenja, prekinejo intravensko zdravljenje s heparinom po 3 do 5 dneh in opravijo nenujno invazivno diagnostiko le, če gre za veliko verjetnost koronarne bolezni, sicer nadaljujejo zdravljenje in diagnostiko, kot to velja za bolnike z nizko stopnjo tveganja in/ali za bolnike s stabilno AP.

Razpravljanje

Glede na veliko pogostnost koronarne bolezni med našim prebivalstvom in glede na to, da je nenadna zavora oz. tromboza koronarne arterije najpomembnejši vzrok umiranja, kaže vzeti resno vsako anamnezo o prsni bolečini, ki se je pojavila v zadnjem času, za katero se praga znižuje ali pa se celo pojavlja v mirovanju. Vendar pa je očitno, da se pod diagnozo nestabilne AP skrivajo koronarni in nekoronarni bolniki, ki imajo silno različno prognozo, kar zadeva možnost nastopa akutnega infarkta in možnost preživetja. To je tudi vzrok, da se ti bolniki obravnavajo in zdravijo v različnih okoljih zelo različno, zato se zdi primerno upoštevati zgornja spoznanja in strategijo Braunwaldove skupine izvedencev (12), ki je dokaj podobna strategiji Campbella in sod. (15) in Contija (4) in temelji predvsem na razporejanju bolnikov z napotno diagnozo nestabilna AP v skupino z visoko nevarnostjo, za katero je značilna z EKG dokazana ishemija oz. bolečina v mirovanju, ki ne popušča pri optimalnem konzervativnem zdravljenju in pogosto vodi v popuščanje levega prekata, in v skupino z zmerno ali nizko nevarnostjo, ki značilno dobro odgovarja na vzročno zdravljenje in ne kaže znakov očitne ishemije ali popuščanja prekata v mirovanju. Skupina z visoko nevarnostjo ima po splošnem prepričanju in po nekaterih manjših (iz etičnih razlogov »nerandomiziranih«) študijah boljšo prognozo, če se izvrši nujna invazivna diagnostika in po potrebi nujna kirurška ali perkutana revaskularizacija miokarda. Vendar so ti bolniki v primerjavi s tistimi, ki sodijo v skupino z zmernim ali nizkim tveganjem in od nujnega invazivnega pristopa nimajo koristi (16, 17) ali pa imajo celo škodo (18), v izraziti manjšini. To dragoceno spoznanje nam lahko celo do 90% (19) zmanjša potrebo po nujni invazivni diagnostiki pri bolnikih z napotno diagnozo nestabilna AP.

Zaključek

Pri obravnavi bolnikov z napotno diagnozo nestabilna AP priporočamo upoštevanje navodil oz. razporejanje teh bolnikov, kot jih priporoča Braunwaldova skupina izvedencev (12). Takšen pristop omogoča pri vsaj polovici bolnikov s to diagnozo zdravljenje na domu, pri vsaj tretjini bolnikov je sicer potrebno hospitalno zdravljenje z intravenskim nitroglicerinom in heparinom intravensko ali subkutano, vendar nujna invazivna diagnostika in revaskularizacija nista potrebni. Nujna je invazivna diagnostika s takojšnjo revaskularizacijo miokarda le pri približno 10% bolnikov s to napotno diagnozo, ki sodijo v skupino z visokim tveganjem in pri katerih inten-

zivno in optimalno parenteralno zdravljenje ni pokazalo pozitivnih učinkov na očitno ishemijo miokarda v mirovanju ali na grozeči infarkt. Pri tem ne smemo pozabiti na rezultate študij (20), ki kažejo boljše rezultate glede preživetja in nastopa infarkta pri tistih bolnikih z nestabilno angino pectoris in opravljeno nujno revaskularizacijo miokarda, ki so se s konzervativnim zdravljenjem »stabilizirali«, kar naj bi povečalo možnosti učinkovite reperfuzije ogroženega miokarda, ki je znan tudi kot otrpli (stunned) miokard (4, 21), katerega reverzibilna okvara metabolizma, mikroperfuzije in krčenja se popravi šele po nekaj dneh takšnega zdravljenja.

Literatura

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. *EHJ* 1997; 18: 1231-48.
2. Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E. Heart disease. 5th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: Saunders, 1997: 1126-55.
3. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E. Heart disease. 5th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: Saunders, 1997: 742-72.
4. Conti CR. Treatment of ischaemic heart disease. Role of drugs, surgery and angioplasty in unstable angina patients. *EHJ* 1997; 18: Suppl B: 11-5.
5. Gazes PC, Mobley GM, Faris HM et al. Reinfarction (unstable) angina - a prospective study - ten years follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973; 48: 331-7.
6. Neill A. Staccato left anterior descending artery occlusion: a recognizable subset of unstable angina. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 390-6.
7. Antman EM, Gradzien C, Sacks D. Evaluation of an bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273: 1279-89.
8. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
9. Adams PC, Skinner JS, Cohen M et al. Acute coronary syndromes in the United States and United Kingdom: a comparison of approaches. *Clin Cardiol* 1998; 21: 348-52.
10. Holdright D, Patel D, Cunningham D et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin alone on transient myocardial ischemia and in hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 39-44.
11. Fowler NO. Preinfarction angina: a need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971; 44: 755-8.
12. Braunwald E, Jones RH, Mark DB et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
13. Conti CR, Brawley RK, Griffith LSC et al. Unstable angina pectoris: morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographically. *Am J Cardiol* 1973; 32: 745-50.
14. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-17.
15. Campbell RWF, Wallentin L, Verheugt FWA et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314-22.
16. The TIMI III B investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the TIMI III B trial. *Circulation* 1994; 84: 1545-56.
17. Russel RO, Moraski RE, Kouchoukos NT et al. National Cooperative Study Group to Compare Surgical and Medical Therapy: unstable angina pectoris II. In hospital experience and initial follow-up results in patients with one, two, and three-vessel disease. *Am J Cardiol* 1978; 42: 839-49.
18. VANQUISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospitals). Data presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session, Anaheim, California, March 1997.
19. Kaski JC, Chester MR, Chen L et al. Rapid angiographic progression of coronary disease in patients with unstable angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058-64.
20. Abdelmeguid AE, Ellis SG, Sapp SK et al. Directional coronary atherectomy in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 46-54.
21. Jeroudi MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R. Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 1994; 127: 1241-50.

Pregledni prispevek/Review article

NOVOSTI V PREISKAVI PLJUČNE FUNKCIJE

ADVANCES IN LUNG FUNCTION TESTING

Matjaž Fležar¹, Jurij Šorli¹, Jože Milič-Emili²¹ Bolnišnica za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 4204 Golnik² Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada

Prispelo 1998-08-05, sprejeto 1998-10-30; ZDRAV VESTN 1999; 68: 239-43

Ključne besede: spirometrija; omejitev pretoka med izdihom; dispneja

Izveček – Izhodišča. V razvoju preiskav pljučne funkcije z začetkom pred 152 leti s Hutchinsonovim opisom spirometrije so nova spoznanja o mehaniki dihanja postavila nove zahteve stroki pri standardizaciji samega postopka spirometrije v klinični praksi. Ugotovljeno je, da je pretok med izvajanjem manevra forsirane ekspiracijske vitalne kapacitete (FVKe) odvisen od načina in trajanja predhodnega vdiha, kar v dosedanjih navodilih za merjenje FVKe ni upoštevano.

Zaključki. Nova metoda uporabe zunanega negativnega pritiska med izdihom (NEP) pa omogoča meritve omejitve pretoka med izdihom tako pri mirnem dihanju, kot med izvajanjem forsiranih ekspiracijskih manevrov.

Uvod

Prvi mejnik v razvoju pljučne fiziologije in še danes njenega najpomembnejšega dela – spirometrije – je vsekakor delo Johna Hutchinsona iz leta 1846, ko je podrobno opisal izvedbo manevra vitalne kapacitete in objavil tudi prvo tabelo normalnih vrednosti, izmerjenih pri 2000 zdravih prostovoljcih (1, 2). V Sloveniji je edini meril pljučne volumne pred drugo svetovno vojno dr. Franc Vogrinčič, zdravnik v Bolnišnici Golnik, ki ga je zanimalo, kako operativni poseg na pljučih (zaradi zdravljenja pljučne tuberkuloze) prizadene pljučne volumne (3). Razvoj povojne respiracijske fiziologije pa je predvsem po zaslugi B. Štangla v šestdesetih letih že sledil novostim v svetu (4, 5).

Uporabnost spirometrije (meritev pljučnih volumnov in pretokov) se je v kasnejših letih samo potrjevala tako v kliničnih kot epidemioloških študijah in izdelani so bili standardi za izvedbo samega postopka, ki so omogočali ponovljivost in primerljivost meritev (9, 10). Še vedno pa se vrstijo nova spoznanja, ki izvirajo predvsem iz študija mehanike dihanja. Ta že ustaljene postopke izpopolnjujejo in pomagajo razumeti bolnikove simptome, ki jih še ne znamo izmeriti, na primer občutek težkega dihanja ali dispneje.

V prispevku so opisane osnove pljučne mehanike in s tem povezana odvisnost ekspiracijskih pretokov od predhodnega vdiha ter omejitev pretoka pri izdihu.

Key words: spirometry; expiratory flow limitation; dyspnea

Abstract – Background. Lung function testing started 152 years ago with the description of FVC maneuver by J. Hutchinson. Recent advances in assessment of lung function provided new insights in lung mechanics and called for novel standards for performing spirometry in clinical practice. It has been postulated that the flows during the FVC maneuver depend significantly on the pattern of the preceding inspiratory maneuver. The preceding inspiration should therefore be standardized.

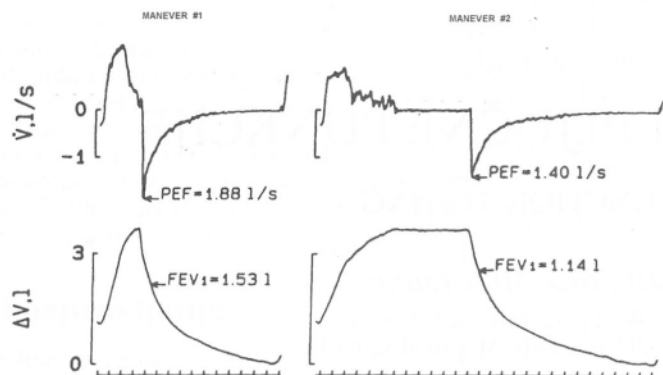
Conclusions. The negative expiratory pressure (NEP) technique provides a simple and reliable tool for detecting expiratory flow-limitation both at rest and during the forced expiratory maneuvers.

Odvisnost manevra forsirane ekspiracijske vitalne kapacitete (FVKe) od predhodnega vdiha

Spirometrija je najbolj običajen in največkrat uporabljan test v preiskavi pljučne funkcije, ki izvira že iz meritev vitalne kapacitete (VK) J. Hutchinsona (1).

Kmalu pa je postalo jasno, da meritev VK ne opisuje zadosti dobro tistih bolezni, pri katerih je zmanjšan pretok zraka pri izdihu; to je pri obstruktivnih pljučnih boleznih, kot sta pljučni emfizem in astma. Zato sta leta 1947 Tiffeneau in Pinelli (7) uvedla pojem pretoka, to je količine izdihanega zraka v časovni enoti (na primer v eni sekundi – forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi ali FEV₁). Leta 1958 je Hyatt ob razvoju pnevmotahografa opisal krivuljo pretok-volumen. Ob tem je med maksimalnim forsiranim izdihom opazil, da pri večini pljučnih volumnov obstaja omejitev pretoka (8). Ravno ta pojav pojasnjuje uporabnost FVKe merjenja pri bolnikih, pri katerih se zaradi bolezni ta omejitev pretoka lahko spreminja. Oblikovanih je bilo veliko protokolov, ki standardizirajo izvedbo manevra FVKe (9, 10, 35). Sam maneuver v grobem izvajamo tako, da vdihnemo največjo možno količino zraka v pljuča in potem čim hitreje izdihnemo ves zrak iz pljuč v spirometer. Žal pa ni standardiziran postopek pred izdihom, to je trajanje vdiha in trajanje zadrževanja diha pred izdihom. V praksi se torej maneuver FVKe izvaja z različno dolgimi časi vdiha in trajanja zadrževanja diha ob maksimalni inspiraciji, kar spremeni maksimalni ekspiracijski pretok (PEF), FEV₁ in krivuljo pretok-volumen pri zdravem (11) in pri bolniku s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) (20, 22-24).

Slika 1 prikazuje časovni potek krivulje pretoka in volumna dveh manevrov FVKe pri bolniku s KOPB z različnim traja-



Sl. 1. Krivulje prikazujejo spremembo volumna (ΔV , l) in pretoka (V , l/s) v času pri bolniku s KOPB. Pretok je merjen pri ustih, sprememba volumna pa v pletizmografski kabini. Pri manevru #1 je maksimalni izdih sledil hitremu vdihu brez zadrževanja diha na nivoju maksimalnega vdiha, pri manevru #2 pa je počasnemu vdihu sledil 5-sekundni premor pred izdihom. PEF in FEV_1 sta za 23% nižja pri manevru #2, FVC se ni spremenila. Čas na abscisi je v sekundah. (Povzeto iz literature 12.)

Fig. 1. Tracings showing the time course of changes in lung volume (ΔV , l) and flow (V , l/s) at the mouth, obtained in a COPD patient during the FVC maneuver preceded by a rapid inspiration without breathhold at end inspiration (maneuver #1) and a slow inspiration with a 5 sec. breathhold (maneuver #2). With maneuver #2 the PEF and FEV_1 were 23% lower than with maneuver #1, whilst FVC did not change. (Modified from reference 12.)

njem zadrževanja vdiha na nivoju maksimalnega pljučnega volumna. Leva polovica slike (maneuver #1) prikazuje manever po predhodnem hitrem vdihu, ki mu sledi izdih brez predhodnega zadrževanja zraka, na desni polovici slike pa je isti manever po počasnem vdihu in zadrževanju zraka na nivoju maksimalnega pljučnega volumna nekaj sekund (maneuver #2). Pri manevru #2 je prišlo do zmanjšanja maksimalnega pretoka (PEF) in pretoka v prvi sekundi (FEV_1), ne pa tudi volumna (FVKe). Tabela 1 prikazuje povprečne razlike za PEF in FEV_1 med obema manevroma za zdrave, bolnike s KOPB in astmo. Razlike so prikazane tako v absolutni številki kot odstotek spremembe pri manevru #2 nasproti manevru

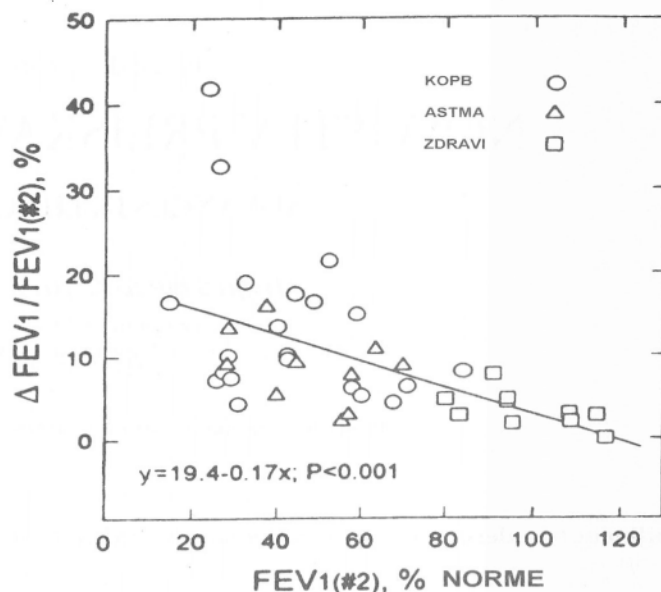
Tab. 1. Povprečne razlike PEF in FEV_1 med manevroma #1 in #2 med izvajanjem manevra FVKe pri zdravih, bolnikih s KOPB in astmatikih.

Tab. 1. Average differences in PEF and FEV_1 between maneuvers #1 and #2 in normal subjects and patients with COPD and asthma.

	No.	Ref.	ΔPEF , l/s	$\Delta PEF/PEF(\#2)\%$	ΔFEV_1 , l	$\Delta FEV_1/FEV_1(\#2)\%$
Zdravi Normal subjects	13	8	1,28	17	0,19	5
KOPB COPD	13	9	0,71	30	0,24	23
Astma Asthma	8	10	1,12	15	0,17	7

Manevri #1 so bili izvedeni po predhodnem hitrem vdihu (manj kot 1,5 sekunde) iz nivoja mirnega dihanja in premoru na točki maksimalnega vdiha, krajšega od 0,3 sekunde. Pri manevru #2 so bile vrednosti 3 do 5 sekund za prvo in 4 do 6 sekund za drugo vrednost.

Maneuvers #1 were performed after rapid inspiration from the level of quiet tidal breathing expiration (lasting less than 1.5 sec.) and with end inspiratory pauses of less than 0.3 sec. With maneuver #2, the corresponding values were 3–5 and 4–6 sec. respectively.



Sl. 2. Razmerje med spremembo v FEV_1 med manevri #1 in #2 ($v\%$ FEV_1 pri manevru #2; ordinata) in FEV_1 pri manevru #2 ($\%$ norme; abscisa) pri zdravih, bolnikih s KOPB in astmo. (Povzeto po literaturi 14.)

Fig. 2. Relationship between the difference in FEV_1 between maneuvers #1 and #2 (ΔFEV_1), expressed as percentage of FEV_1 with maneuver #2, and FEV_1 ($\%$ pred.) in normal subjects and patients with COPD and asthma. (Modified from reference 14.)

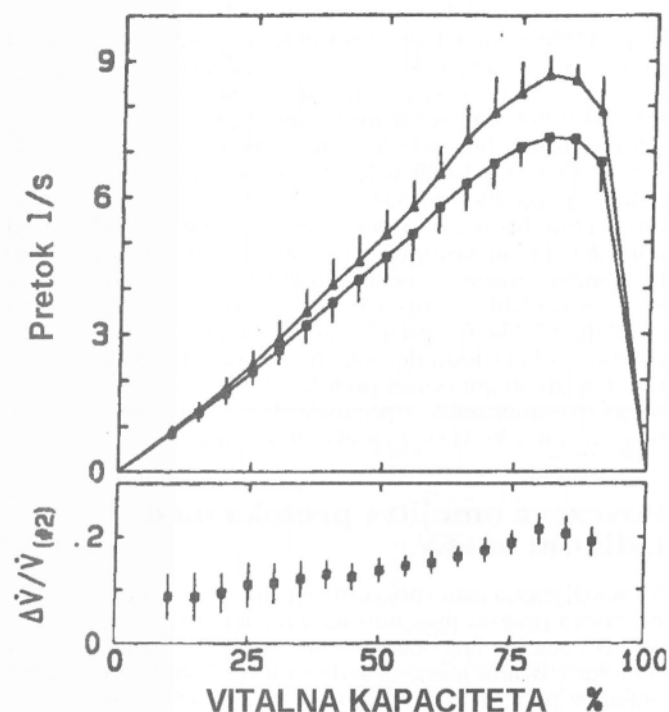
#1. Pri vseh bolnikih se je pokazala odvisnost ekspiratornih pretokov od trajanja in načina predhodnega vdiha, medtem ko se FVKe ni spreminjala. Absolutne vrednosti sprememb PEF in FEV_1 so bile višje pri zdravih in pri astmatikih, medtem ko je bil odstotek spremembe večji pri bolnikih s KOPB. Razlika nastane zaradi nizkih absolutnih vrednosti pretokov bolnikov s KOPB (14). Odstotek spremembe FEV_1 ($\Delta FEV_1/FEV_1$) pri manevru #2 je bil dejansko tem večji, čim nižja je bila absolutna vrednost FEV_1 (sl. 2).

Rutinsko merjenje FVKe in pretokov med izdihom običajno zahteva od bolnika, da si namesti ustnik v usta šele po končanem maksimalnem vdihu zraka iz okolice, kar pomeni, da manever ni nikoli tipa 1 in da je vedno prisoten daljši ali krajši premor na nivoju maksimalnega vdiha.

Sliki 3 in 4 predstavljata povprečne krivulje pretok-volumen pri 13 zdravih ljudeh in 13 bolnikih s KOPB, dobljenih po izvedbi manevra #1 in #2. V obeh primerih so vrednosti maksimalnega pretoka večje pri manevru #1.

Mehanizem odvisnosti oblike forsiranih ekspiratornih krivulj od predhodnega vdiha

Čeprav lahko vrsta faktorjev vpliva na nastanek tega pojava (11–12), je glavni mehanizem zelo verjetno povečan efektivni elastični vlek (»elastic recoil«) pljučnega tkiva kot posledica viskoelastičnih lastnosti pljuč (14–16). Maksimalni pretoki zraka med izdihom so odvisni od tega vleka (Pel, L) (18), tako da so ti pretoki nujno večji pri manevru #1 kot pri manevru #2. Povečan elastični vlek, ki se izraža pri hitrem vdihu, popolnoma izgine, če na nivoju maksimalnega vdiha zadržimo zrak 5 sekund; torej je treba za doseg maksimalnih ekspiracijskih pretokov čim hitreje vdahniti in čim hitreje (brez zadrževanja vdiha na nivoju maksimalnega vdiha) izdahniti (11).



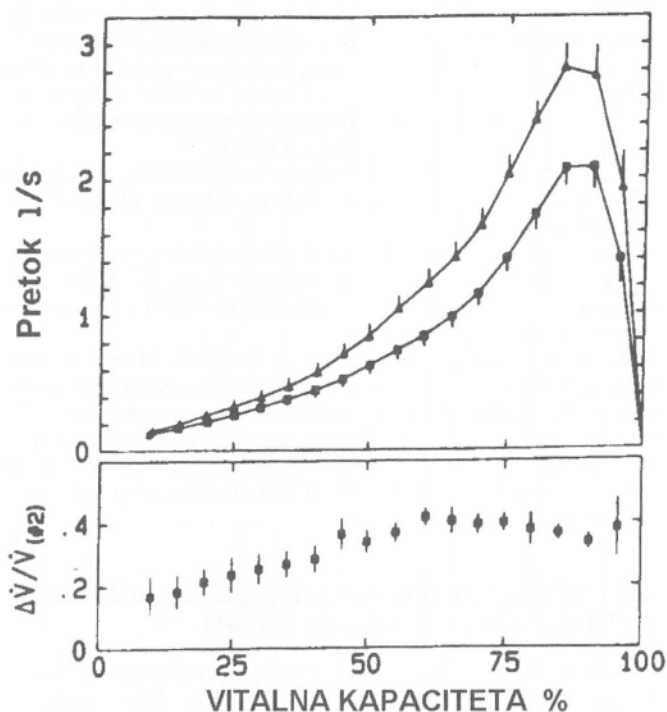
Sl. 3. Krivulje forsiranega ekspiracijskega manevra 13 zdravih oseb, posnete med manevrom #1 (trikotniki) in #2 (kvadrati). V vseh točkah so pretoki manevra #2 manjši (zgoraj). Povprečne razlike v pretoku med manevroma #1 in #2 predstavljene kot delež manevra #2 (spodaj). (Povzeto po literaturi 11.)

Fig. 3. Top: Mean values of expiratory flow-volume curves of 13 normal subjects during the maneuver #1 (triangles) and #2 (squares). Bottom: mean differences in flow between maneuvers #1 and #2, expressed as a fraction of corresponding flows with maneuver #2. (Modified from reference 11.)

Uporabnost odvisnosti oblike forsiranih ekspiratornih krivulj od predhodnega vdiha

Pri zdravih ljudeh je razlika v pretokih med manevri #1 in #2 značilna, in sicer za PEF 1,28 l/s in za FEV₁ 0,19 l. Tak upad pretoka pri zdravem odraslem nekadilcu pričakujemo v desetih letih življenja (11). Zato je nujno, da je ob izvedbi manevra FVKe predhodni vdih standardiziran. Isto velja za bolnike z obstruktivnim sindromom (KOPB in astma). V tem primeru ima pravilna izvedba manevra in odvisnost od predhodnega vdiha velik pomen tudi zaradi ocenjevanja odziva na bronhodilatator. Po kriterijih ameriškega torakalnega združenja (20) in evropskega respiratornega združenja (10) se za pozitivni odgovor na bronhodilatator šteje izboljšanje FEV₁ za 12% in več glede na referenčno vrednost. Če ne standardiziramo vdiha pred meritvijo FEV₁, se velik del te spremembe lahko izgubi. Podobno velja tudi za druge forsirane ekspiracijske pretoke.

V preteklosti so se primerjale krivulje izdih pretok-volumen pri dihanju sobnega zraka in mešanice 80% He in 20% O₂ z namenom ugotavljanja obstruktivne bolezni v malih dihalnih poteh v začetnem stadiju, ko so maksimalni pretoki še normalni, upornost v mali dihalnih poteh pa že povečana (21). Pri tem so razlike nastale zaradi drugačnih fizikalnih lastnosti helija. Sama metoda nikoli ni dosegla rutinske klinične uporabnosti zato, ker je bila variabilnost meritve pri isti osebi prevelika. Standardizacija vdiha pri tem testu bi to variabilnost mogoče lahko zmanjšala.



Sl. 4. Isto kot pri sliki 3, le da so posnetki FVKe manevra 13 bolnikov s KOPB s povprečnim FEV₁ 56 ± 15% (SD) norme.

Fig. 4. As in Fig. 3, for 13 COPB patients whose average (±SD) FEV₁ was 56 ± 15% predicted.

Zaključimo lahko, da je tako pri zdravih kot pri bolnikih z astmo in KOPB velikost ekspiracijskih pretokov zelo odvisna od trajanja predhodnega vdiha in zadrževanja zraka na nivoju maksimalnega vdiha. Zato je nujno, da je le-ta v kliničnih in epidemioloških študijah standardiziran. Če nas zanimajo maksimalni pretoki, moramo uporabiti manever #1. Za oceno napredovanja bolezni in učinek zdravljenja pa lahko uporabimo manever #1 ali #2, vendar ne izmenično. Četudi mehanizem odvisnosti forsiranih ekspiracijskih pretokov od predhodnega vdiha ni popolnoma pojasnjen, pa je stresna relaksacija viskoelastičnih elementov pljuč pomemben faktor, ki vpliva na te pretoke (14).

Merjenje omejitve pretoka zraka med izdihom

Maksimalna minutna ventilacija, ki jo določena oseba zmore doseči, je omejena z velikostjo maksimalnih pretokov, ki jih ta oseba lahko ustvari. Večina zdravih ljudi tudi pri maksimalni stopnji telesnega napora te omejitve ne doseže; kljub temu da se minutna ventilacija močno poveča, ekspiratorni pretoki niso maksimalni. Nasprotno pa bolniki s KOPB lahko dosežejo omejitev pretokov že v mirovanju (20), kar povzroča hiperinflacijo pljuč in pojav intrinzičnega pozitivnega pritiska v pljučih na koncu izdih (PEEP_i), to pa povečuje dihalno delo, ovira funkcijo dihalnih mišic in vpliva na hemodinamiko (24). Ko pride do omejitve pretoka med izdihom, je v pljučih prisotna tudi dinamična kompresija dihalnih poti in vsi ti dejavniki skupaj prispevajo k nastanku težkega dihanja (dispneje) (25, 26).

V preteklosti se je omejitev pretoka med izdihom pri mirnem dihanju ugotavljala tako, da se je pretok zraka med mirnim izdihom primerjal s tistim ob forsiranem izdihu, in če sta bila enaka, naj bi ta bolnik imel omejen pretok med izdihom že v mirovanju (pri mirnem dihanju) (23). To ni povsem res, zato

ker med izvajanjem manevra FVKe pride do večje kompresije zraka v prsnem košu kot pri mirnem dihanju, tako da je potreben popravek volumna z izvedbo manevra v pletizmografski kabini. Kljub temu obstajajo dejavniki, ki lahko vplivajo na resničnost primerjave krivulj maksimalnega pretoka med izdihom in krivulj mirnega dihanja, in sicer:

a) od volumna odvisne spremembe v upornosti v dihalih in raztegljivosti pljuč med maksimalnim vdihom tik pred manevrom FVKe;

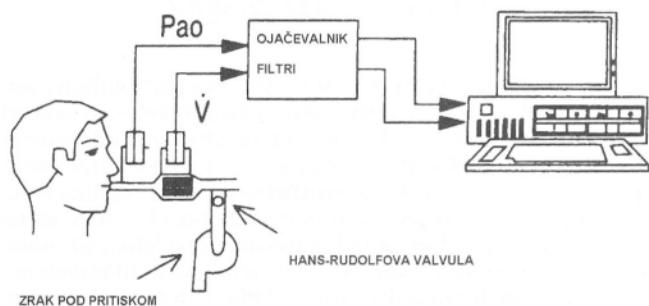
b) časovna odvisnost viskoelastičnih lastnosti pljuč in časovna odvisnost praznenja pljuč glede na neenakost časovnih konstant določenih predelov pljuč pri bolnikih z obstruktivnim sindromom (17, 19).

Maksimalni pretoki med forsiranim izdihom in tisti pri mirnem izdihu torej niso popolnoma primerljivi, saj je mehanika dihanja pri enem ali drugem načinu dihanja drugačna.

Nova metoda zunanje aplikacije negativnega pritiska med izdihom (NEP) pa omogoča zaznavanje omejitve pretoka med izdihom tako pri mirnem dihanju kot med izvajanjem forsiranih ekspiracijskih manevrov.

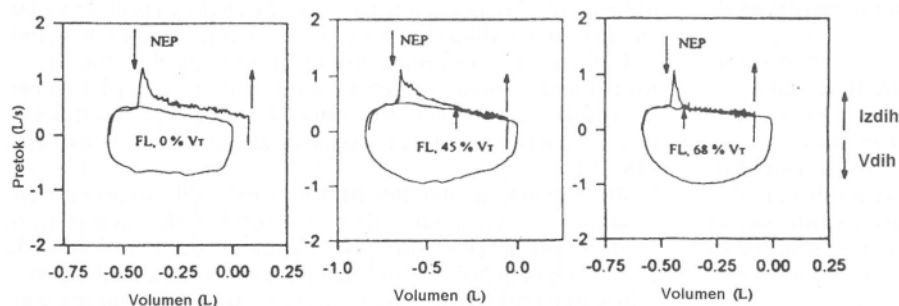
Metoda uporabe zunanjega negativnega pritiska med izdihom (NEP)

Metoda vključuje uporabo negativnega pritiska pri ustih med izdihom. Kako je aparat sestavljen, prikazuje slika 5, na kateri je na pnevmotahograf (ta beleži pretok) vezana Venturijeva naprava, ki generira negativni pritisk, in solenoidna zaklopka, ki se odpre med izdihom (26).



Sl. 5. Shematični prikaz opreme za izvedbo NEP testa. Pao – pritisk pri ustih, V – pretok. Volumen je izračunan z integracijo pretoka. Med manevrom se časovni potek volumna, pretoka in pritiska ter krivulja pretok-volumen nenehno spremlja na računalniškem zaslonu. (Povzeto po literaturi 26.)

Fig. 5. Schematic diagram of equipment setup for NEP test. Pao – pressure at airway opening; V – flow. Volume is obtained by numerical integration of flow signal. During the study, the time course of flow, volume and pressure are continuously monitored on the screen of the computer, together with the corresponding flow-volume curves. (Modified from reference 26.)



Med manevrom oseba mirno diha in med tem beležimo krivuljo pretok-volumen. Izdih, pri katerem uporabimo negativni pritisk, mora biti enak kot predhodni, tako da ni razlik, ki nastopajo zaradi različne globine dihanja ali časa vdih. Če uporaba NEP poveča pretok med izdihom v celotnem trajanju mirnega izdiha, potem bolnik nima omejitve pretoka (levi del slike 6). Če pa med aplikacijo NEP ekspiracijska krivulja doseže krivuljo predhodnega izdiha (brez NEP), pa taka omejitev obstaja (srednji in desni del slike 6). Omejitev pretoka med mirnim izdihom nastopi pri določenem volumnu, zato lahko ta volumen izrazimo v odstotkih dihalnega volumna. Omejitev pretoka lahko nastopi šele proti koncu mirnega izdiha (srednji del slike 6 – pri 45% izdihanega volumna) ali že na začetku izdiha (desni del slike 6 – pri 68% izdihanega volumna). Kratkotrajni porast pretoka tik po uporabi NEP pa je odraz izsesanja zraka iz popustljivih struktur zgornjih dihal (usta in vrat) (30, 31) in ni toliko pomemben.

Povezava omejitve pretoka med izdihom in FEV₁

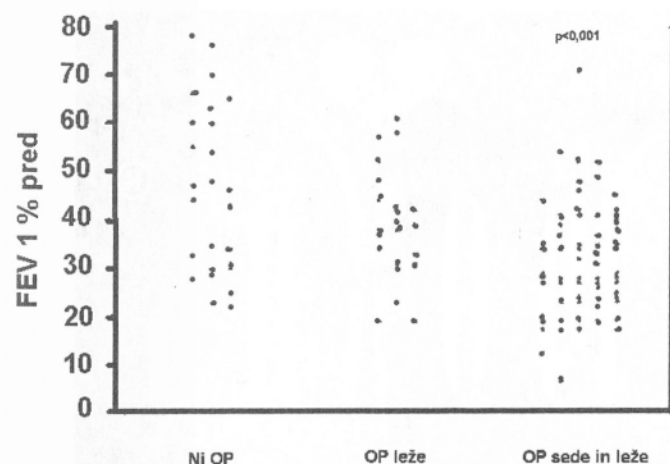
Na sliki 8 je prikazana pogostnost prisotnosti omejitve ekspiratornega pretoka med mirnim dihanjem pri 117 bolnikih z KOPB v stabilni fazi bolezni. Z metodo NEP je bila omejitev pretoka v izdihu merjena sede in leže. Bolniki, ki so imeli omejitev pretoka med izdihom sede in leže, so imeli v povprečju nižji FEV₁, čeprav je razsoj vrednosti precejšen. Po drugi strani pa 60% bolnikov s hudo obstrukcijo (FEV₁ manj kot 49%) ni imelo omejitve pretoka pri mirnem dihanju (32). Zaključimo lahko le, da FEV₁ ni dober parameter za odkrivanje bolnikov z omejitvijo pretoka pri mirnem dihanju.

Povezava omejitve pretoka med izdihom in kronično dispnejo

Pričakovali bi, da so bolniki z najhujšo obstrukcijo (največjim zmanjšanjem pretokov med izdihom) tudi najbolj dispnoični. Vemo pa, da temu ni tako in da so nekateri bolniki s hudo obstrukcijo malenkostno dispnoični, spet drugi z minimalnim deficitom v izvidu spirometrije pa zelo dispnoični. Dejansko je veliko študij potrdilo dejstvo, da je povezava med kronično dispnejo in FEV₁ šibka (26). V nasprotju s tem pa se omejitev pretoka pri izdihu med mirnim dihanjem ali ob minimalnem naporu veliko bolje ujema s kronično dispnejo (26, 28, 29).

Sl. 6. Krivulje pretok-volumen NEP testov med mirnim dihanjem pri treh bolnikih s KOPB. Zaključena krivulja pomeni predhodni (kontrolni) dihalni cikel (vdih in izdih). Na levi sliki ni prišlo do omejitve pretoka med mirnim izdihom, na srednji sliki je prišlo do te omejitve pri 45% izdihanega dihalnega volumna, na desni pa že pri 68%. Dolge oznake prikazujejo začetek in konec uporabe NEP, kratke pa pojav omejitve pretoka med izdihom. Volumen »0« pomeni končni ekspiratorni volumen ob mirnem izdihu. (Povzeto po literaturi 26.)

Fig. 6. Flow-volume loops of NEP test breaths and preceding control breaths in three representative COPD patients seating at rest. No flow-limitation (FL) (left panel), FL over last 45% of control expired tidal volume (V_T) (middle panel), FL over 68% V_T (right panel). Long arrows indicate onset of NEP. Short arrows indicate onset of FL. Zero volume is end-expiratory lung volume of control breaths. (Modified from reference 26.)



Sl. 7. Vrednost FEV_1 (% predvidene vrednosti) in omejitev pretoka (OP) pri mirnem izdihu pri 117 bolnikih s KOPB sede in leže. 26 bolnikov ni imelo omejitve pretoka ne sede in ne leže, 69 je omejitev imelo sede in leže in 22 jih je imelo to omejitev le leže. p vrednost velja med skupino brez OP in skupino z OP sede in leže. (Povzeto po literaturi 26.)

Fig. 7. Individual values of FEV_1 (% predicted) and tidal flow limitation (FL) of 117 COPD patients while seated and supine at rest. Twenty six patients were not FL both seated and supine, 22 were FL only supine, and 69 were FL both seated and supine; p values refers to difference between no FL and FL both seated and supine. (Modified from reference 26.)

Če pa metodo NEP uporabimo med forsiranim ekspiracijskim manevrom (FVKe), pa ob morebitnem povečanju pretoka po aplikaciji negativnega pritiska v tistem delu krivulje, ko je omejitev pretoka že navzoča, lahko sklepamo na to, da manevr FVKe ni izveden maksimalno. Slabost dihalnih mišic, nezmožnost koordinacije bolnika ali slabo sodelovanje pri manevru FVKe tako lahko odkrijemo s to metodo (33).

Metoda NEP torej omogoča enostaven in zanesljiv način ugotavljanja omejitve pretoka pri izdihu tako pri mirnem dihanju kot pri naporu (34). Za izvedbo ne potrebujemo telesnega pletizmografa, bolnikovo sodelovanje ni zahtevno, uporabi se lahko v kateremkoli položaju telesa. Omejitev pretoka pri izdihu, ki jo s to metodo lahko izmerimo, pa se dobro ujema s stopnjo bolnikove dispneje tako v mirovanju kot pri telesni obremenitvi.

Zaključek

Funkcijska diagnostika v pulmologiji se kljub začetkom pred nekaj več kot 150 leti še vedno dopolnjuje in izpopolnjuje. Tak razvoj zahteva vsakdanje delo, ki pri obravnavi bolnikov poraja vedno nova vprašanja, na katera še vedno ni ustreznega odgovora. Eno izmed njih so nastanek in mehanizmi težkega dihanja – dispneje, sledi mu vprašanje kroničnega kašlja. Opisane novosti v izvedbi najbolj vsakdanje funkcijske preiskave v pulmologiji – spirometrije, ki bolje standardizirajo samo preiskavo, že dandanes omogočajo boljše rutinsko delo. Metoda uporabe zunanega negativnega pritiska med izdihom pa je zaenkrat omejena še na eksperimentalne protokole in še čaka zadosti široko potrditev v praksi, vendar bo ravno zaradi pojasnjevanja mehanizmov dispneje zelo verjetno postala del obravnave pljučnega bolnika na tretji stopnji.

Literatura

- Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory movements, with the view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Lancet* 1846; 1: 630–2.
- Hutchinson J. Lecture on vital statistics, embracing an account of a new instrument for detecting the presence of disease in the system. *Lancet* 1844; 1: 567–70, 594–7.
- Vogrinčič F. Fiziološke in patofiziološke osnove kolapsoterapije. *Ftiziolo Glasnik* 1939; II: 80–7.
- Šangl B, Fortič M. Nekateri aspekti testiranja kardiorespiratorne funkcije. *Zdrav Vestn* 1966; 35: 6–13.
- Štangl B. Razvoj klinične respiracijske fiziologije v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1996; 65: Suppl II: 33–5.
- Hutchinson J. Researches on the function of the intercostal muscles and on the respiratory movements with some remarks on muscular power in man. *Abstr Pap Printed Philos Trans R Soc London* 1847; 5: 591–693.
- Tiffeneau R, Pinelli AF. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. *Paris Med* 1947; 133: 624–8.
- Hyatt RE, Schilder P, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J Appl Physiol* 1958; 13: 331–6.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152: 1107–36.
- Quanjer PH, Tammelin GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of working party. Standardization of lung function tests. European coal and steel community. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl 16: 5–40.
- D'Angelo E, Prandi E, Milič-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time-course of preceding inspiration. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1155–9.
- D'Angelo E, Prandi E, Maruzini L, Milič-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time-course of preceding inspiration in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1581–6.
- Wanger IS, Tide DN, Cherniack RM. The effect of inspiratory maneuvers on expiratory flow rates in health and asthma: influence of lung elastic recoil. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1302–8.
- D'Angelo E, Milič-Emili J, Marazzini L. Effects of bronchomotor tone and gas density on time dependence of forced expiratory vital capacity maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1318–22.
- Sette L, Del Col G, Comis A et al. Effect of pattern of preceding inspiration on FEV_1 in asthmatic children. *Eur Respir J* 1996; 9: 1902–6.
- Mount LE. The ventilation flow-resistance and compliance of rat lungs. *J Physiol Lond* 1955; 127: 157–67.
- D'Angelo E, Robatto E, Calderini M et al. Pulmonary and chest wall mechanics in anesthetized paralysed humans. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2602–10.
- Mead J, Turner JM, Macklem PT et al. Significance of the relationship between lung elastic recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22: 95–106.
- Melissinos CO, Webster P, Tien YK et al. Time dependence of maximum flow as an index of nonuniform emptying. *J Appl Physiol* 1979; 47: 1043–50.
- ATS Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–44.
- Dosman J, Bode F, Urbanetti J et al. The use of helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin Invest* 1975; 55: 2090–9.
- Berend N, Nelson NA, Rutland J et al. The maximum expiratory flow-volume curve with air and low-density gas mixture. *Chest* 1981; 80: 23–30.
- Hyatt RE. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am Rev Respir Dis* 1981; 83: 676–83.
- Gottfried SB. The role of PEEP in the mechanically ventilated COPD patient. In: Roussos C, Marini JJ eds. *Ventilatory failure*. Berlin: Springer-Verlag, 1991: 392–418.
- O'Donnell DE, Sanii R, Anthonisen NR et al. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 912–8.
- Eltayara L, Becklake MR, Volta CA et al. Relationship of chronic dyspnea and flow limitation in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1726–34.
- Ingram RH Jr, Schilder DP. Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow and volume relationship. *J Appl Physiol* 1966; 47: 1043–50.
- Murciano D, Pichot MH, Boczkowski I et al. Expiratory flow limitation in COPD patients after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* (In press).
- Boczkowski I, Murciano D, Pichot MH et al. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am J Respir Crit Care Med* (In press).
- Koulouris NO, Valta P, Lavoie A et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306–13.
- Volta P, Corbeil C, Lavoie A et al. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1311–7.
- Burrows B, Lebowitz MD. Characteristics of chronic bronchitis in a warm, dry region. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 365–70.
- Fletcher CM. Bronchitis: an international symposium. Assen: The Netherlands Discussion. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1961; 212–24.
- Koulouris NO, Dimopoulou I, Valta P et al. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 1996; 82: 723–31.
- American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202–18.
- Volta CA, Ploysongsang Y, Eltayara L et al. A simple method to monitor performance of forced vital capacity. *J Appl Physiol* 1996; 80: 693–8.

Vlijte srcu moč in voljo!



STIMOLAL[®]

NIKORANDIL

V PRIPOROČENEM TERAPEVTSKEM ODMERU

10—20 mg 2-KRAT NA DAN

NUDI 24-URNO ZAŠČITO

BREZ RAZVOJA TOLERANCE

NOVOST V ZDRAVLJENJU ANGINE PEKTORIS!

Skrajšano navodilo za predpisovanje

INDIKACIJE: stabilna, nestabilna in Prinzmetalova angina pectoris.

KONTRAINDIKACIJE: Znana preobčutljivost za nikorandil, nikotinamid ali nikotinsko kislino. Uporaba nikorandila je kontraindicirana pri bolnikih s kardiogenim šokom, levostransko prekatno insuficienco z majhnim polnitvenim tlakom in hipotenzijo. **PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILO:** Uporabe nikorandila pri otrocih ne priporočamo. Uporabi nikorandila se izogibamo ali pa ga dajemo še posebej previdno bolnikom s hipovolemijo, hipotenzijo, akutnim ali pred kratkim prebolelim miokardnim infarktom ali akutnim pljučnim edemom. Nikorandil je treba previdno dajati bolnikom z možgansko krvavitvijo ali nedavno poškodbo glave. **Med nosečnostjo in dojenjem** se uporabi nikorandila izogibamo, razen če ni varnejšega alternativnega zdravila. Dokler ni potrjeno, da nikorandil ne vpliva na telesne in duševne sposobnosti, naj bolniki, zdravljeni z nikorandilom, ne vozijo ali upravljajo strojev. **MEDESEBOJNA UČINKOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Doslej niso odkrili medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. **ODMERJANJE IN UPORABA:** Pri odraslih je običajen

terapevtski odmerek 10 do 20 mg dvakrat na dan. Največji odmerek je 30 mg dvakrat na dan. Z manjšimi začetnimi odmerki (5 mg dvakrat na dan) lahko zmanjšamo pogostost in hudost glavobola. **Odmerna pri starostnikih, bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in pri bolnikih z jetrno boleznijo ni treba zmanjšati.** Hrana pomembno zmanjša hitrost nikorandilove resorpcije, ne pa tudi njenega obsega. Klinični pomen tega ni znan.

STRANSKI UČINKI: Najpogostejši neželeni učinek nikorandila je glavobol, ki je prehodni in se mu izognemo z začetnim zmanjšanjem odmerka (5 mg dvakrat na dan). Manj pogosto se pojavijo: ortostatska hipotenzija, palpitacije, utrujenost, tinitus, motnje spanja, navzeja, bruhanje, trebušne bolečine, neješčnost in driska. Dolgotrajno zdravljenje z nikorandilom ne povzroča pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčne frekvence in ne vpliva na krčljivost srčne mišice. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Znaki sistemske zastrupitve so periferna vazodilatacija, hipotenzija in refleksna tahikardija. Zdravljenje je simptomatsko. Zelo pomembno je nadomeščanje tekočin. Pri smrtno nevarnih primerih uporabimo vazopresorne snovi. **IZDAJANJE ZDRAVILA:** Zdravilo se sme izdati samo na zdravniški recept. **OPREMA:** škatlice s 30 tabletami po 10 mg in škatlice s 30 tabletami po 20 mg. **IZDELUJE:** Lek d.d. Dovoljenje za promet z zdravilom je bilo izdano 2. 4. 1998.



Lek, tovarna farmacevtskih
in kemičnih izdelkov, d.d.

Verovškova 57
1526 Ljubljana

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.

Pregledni prispevek/Review article

ULTRAZVOČNA DIAGNOZA PRIROJENIH NEPRAVILNOSTI LEDVIC PRI PLODU

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF INBORN ANOMALIES OF THE KIDNEYS IN THE FETUS

Igor Japelj¹, Ksenija Pelkič¹, Rajko Kavalar²¹ Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor² Oddelek za patološko morfologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 1998-08-19, sprejeto 1998-11-12; ZDRAV VESTN 1999; 68: 245-9

Ključne besede: prirojene nepravilnosti ledvic; ultrazvok; prenatalna diagnoza

Key words: inborn anomalies of the kidneys; ultrasound; prenatal diagnosis

Izvleček – Tehnično popolnejše ultrazvočne aparature omogočajo zanesljivo diagnozo in klasifikacijo posameznih prirojenih nepravilnosti ledvic, ki jih uvrščamo v sindrom Potter. V članku so opisane značilnosti ultrazvočne preiskavi pri nekaterih nepravilnostih ledvic.

Abstract – Technical improved ultrasound machines enable a reliable diagnosis and the classification of congenital renal abnormalities, which are incorporated in the Potter's syndrome. In the article the typical ultrasound findings in some congenital anomalies of the kidneys are described.

Uvod

V nosečnosti omogoča ultrazvočna (UZ) preiskava ob drugih ugotovkih (npr. lega in mere ploda, ležišče posteljice, eno- ali večplodna nosečnost itd.) tudi oceno anatomskih podrobnosti ploda ter prikaz nekaterih prirojenih nepravilnosti. Nekatere od teh lahko ugotovimo neposredno, npr. anencefalijo, omfalokelo, spino bifido ali nekatere okvare srca. Večkrat pa na njih posumimo in jih zato pričnemo iskati zaradi nekaterih drugih znakov, kot so npr. premalo ali preveč plodovnice, zgodnji simetrični zastoj v rasti ploda, moteno gibanje ploda itd. Sistematično pa jih iščemo tudi pri vseh nosečnicah z obremenilno anamnezo, ker se nekatere prirojene nepravilnosti lahko ponavljajo. Določene prirojene napake ne dopuščajo, da bi otrok po rojstvu preživel; med te se uvrščajo tudi nekatere prirojene obojestranske nepravilnosti ledvic. Na te je prva opozorila Elizabeth Potter (1, 2).

Bolniki in metoda

V naši UZ ambulant, kjer preiskujemo z aparatoma ATL Ultramark 9 in Ultramark 4, smo od leta 1990 pri devetih nosečnicah ugotovili ali potrdili eno izmed naslednjih obojestranskih nepravilnosti ledvic:

- pri štirih nosečnicah agenezijo obeh ledvic,
- pri dveh juvenilno policistično obliko,
- pri treh multicistično obliko tipa II A.

V dveh primerih se UZ diagnoza ni ujemala z obdukcijo: pri enem plodu smo v 24. tednu nosečnosti ob ageneziji ledvic obe nadledvični žlezi, za kateri je obducent zapisal, da sta močno hipertrofični, ocenili kot policistično povečani ledvici. Pri drugem plodu s trisomijo 13 smo v 20. tednu nosečnosti pri UZ preiskavi menili, da gre za agenezijo ledvic. Crane (3) ugotavlja, da najdemo pri eni tretjini plodov s trisomijo 13 nepravilnosti ledvic.

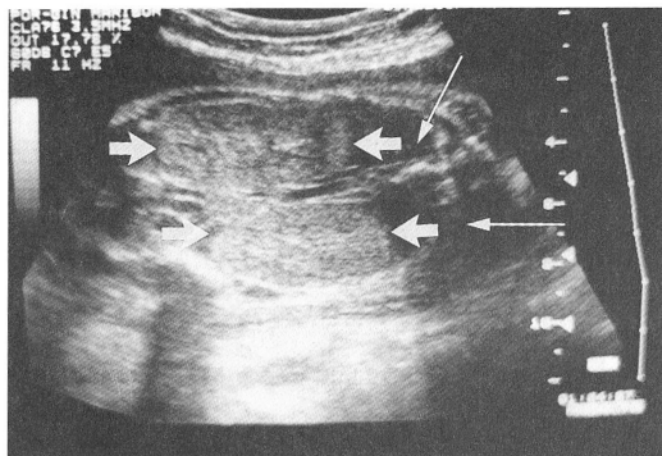
Posamezne oblike prirojenih nepravilnosti ledvic se različno klasificirajo; medtem ko nekateri govorijo le o poli- ali multicističnih spremembah in ageneziji ledvic (3, 4), drugi te še označujejo kot različne oblike Potterinega sindroma (5-9). Na našem oddelku uporabljamo staro razdelitev, ki so jo opisali Hansmann in sod. (10). Ti ob ageneziji ledvic, ki jo označujejo kot originalni Potter, ločijo še:

- infantilno policistično anomalijo ledvic (Potter I);
- multicistično displazijo ledvic (Potter II) – s podskupinama
- II A, ko sta ledvici povečani, in II B, ko sta ledvici manjši;
- odraslo obliko policistične bolezni ledvic (Potter III);
- periferno displazijo ledvic (Potter IV).

Ker bi bil opis vseh naših primerov preobširen za ta prispevek, predstavljamo tri nosečnice z različnimi oblikami sindroma Potter:

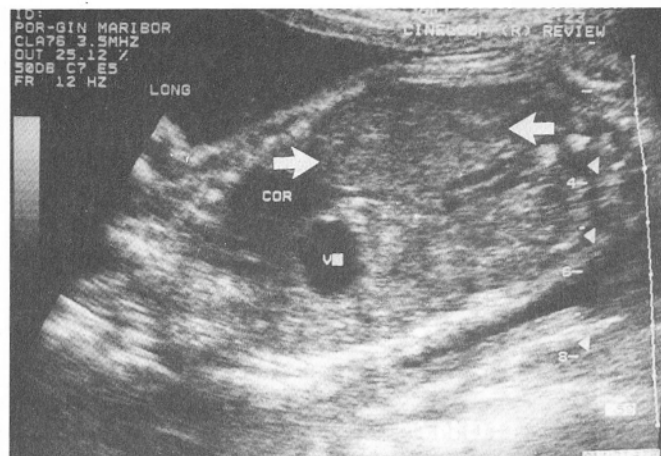
1. Nosečnica F. L., stara 19 let, je bila prvič noseča. Ob prvi UZ preiskavi pri 16 tednov in 4 dni stari nosečnosti so mere glave in trebuha ustrezale trajanju nosečnosti. Na ponovni UZ pregled je prišla konec 23. tedna. Takrat je bil pri treh, v enem tednu ponovljenih preiskavah ugotovitev vedno enak: plodovnice je manj (najgloblji žep je meril le 1 cm), ni bilo videti ne sečnika ne ledvic. Plod, ki se med UZ preiskavo sploh ni premaknil, je, upoštevaje prve meritve, očitno zaostal v rasti: mere glave so ustrezale 21. tednu, mere trebuha pa le 19. tednu nosečnosti. Drugih nepravilnosti nismo ugotovili. UZ diagnoza je bila: agenezija ledvic. Starša sta se odločila za prekinitev nosečnosti. Nosečnica je splavila 680 g teškega in 32 cm dolgega dečka brez vidnih anomalij. Patolog ni našel nobenih zunanjih razvojnih nepravilnosti. Tudi notranji organi so bili primerno razviti; manjkali sta pa obe ledvici. V ležišču ledvic in nadobistnih žlez je bilo le tkivo nadobistnih žlez.

2. Nosečnica P. I. je rodila prvič stara 22 let, leta 1982 fantka, teškega 2300 g in dolgega 45 cm. Otroek je neposredno po porodu umrl. Obdukcija in histološka preiskava sta pokazali, da sta bili obe ledvici močno povečani, zgrajeni iz številnih majhnih cist, med katerimi so bile le tanke vezivne pregrade, ledvičnega parenhima ni bilo. Sečnik je bil prazen, drugih nepravilnosti ni bilo. Ponovno je rodila leta 1983 po



Sl. 1. P. I., 30. teden nosečnosti, III. nosečnost. Vzdolžni UZ rez; frekvenca 3,5 Mhz. S kratkima puščicama sta označeni obe hiperehogeni ledvici, z dolgima puščicama prsni koš ploda.

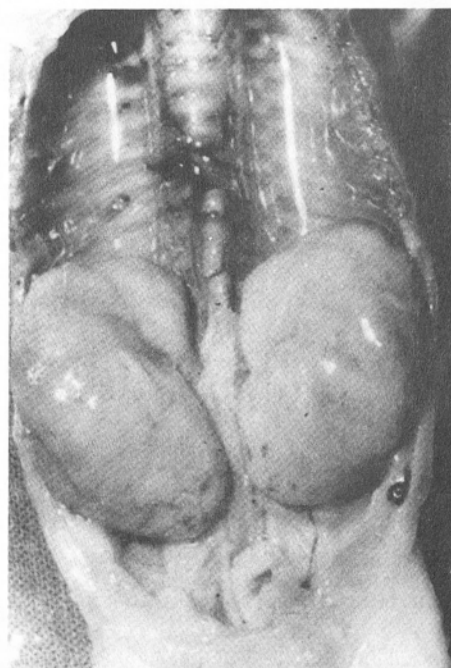
Fig. 1. P. I., 30th weeks of pregnancy, III pregnancy. Longitudinal US scan; frequency 3.5 Mhz. Both hyperechogenic kidneys are marked with short arrows, the thorax of the fetus with the long arrows.



Sl. 2a. P. I., 17. teden nosečnosti, IV. nosečnost. Vzdolžni UZ rez skozi levo polovico ploda; frekvenca 3,5 Mhz. Puščici označujeta levo ledvico, ki sega skoraj do srca = cor, U = želodec.

Fig. 2a. P. I., 17th weeks of pregnancy, IV pregnancy. Longitudinal US scan of the left side of the fetus; frequency 3.5 Mhz. The left kidney, reaching almost the heart = cor is marked by arrows. V = stomach.

nemoteni nosečnosti 3300 g težko in 49 cm dolgo zdravo deklico. V tretji nosečnosti leta 1992 smo jo prvič pregledali z UZ v 7. tednu nosečnosti. Pri naslednjih dveh UZ preiskavah v 16. in 22. tednu nosečnosti, ko so meritve ploda ustrezale trajanju nosečnosti, je bila količina plodovnice še primerna; pri plodu nismo ugotovili nobenih nepravilnosti. Šele pri UZ preiskavi v 30. tednu nosečnosti je bilo očitno, da je plodovnice manj (najgloblji vertikalni žep je meril le 1,2 cm); plodov trebuh je bil v primerjavi z glavico večji, kar so potrdile tudi meritve: mere glavice so ustrezale 29. tednu, mere trebuha pa 35. tednu nosečnosti. Obe zelo povečani hiperehogeni ledvici sta izpolnjevali večji del trebušne votline (sl. 1). Z večkratnimi sonogrami v 15- do 30-minutnih presledkih smo zanesljivo ugotovili, da se mehur ne polni (sečnik se normalno polni in izpraznjuje v 15- do 30-minutnih presledkih). Pri plodu razen še nekoliko širšega tretjega možganskega prekata nismo našli nobenih drugih anatomskih nepravilnosti. Naša diagnoza je bila Potter tip I. Starša sta ob taki ugotovitvi želela kljub napredovanju nosečnosti njeno prekinitev. Po dajanju Prostaglandin gela se je rodila 1870 g težka in 41 cm dolga deklica z izrazito povečanim trebuhom. Otrok poroda ni preživel. Obdukcija je potrdila diagnozo Morbus Potter tip I; obe povečani ledvici sta bili policistično spremenjeni, sečnik je bil prazen. Patolog je v zatilju našel manjšo oteklino, v kateri so bile možganske mrene, ne pa tudi možganovina. Drugih nepravilnosti ni bilo. Kljub temu da smo staršem povedali, da je verjetnost, da se taka okvara lahko ponovi v 25%, sta se zakonca leta 1993 odločila še za eno nosečnost. Prvo UZ preiskavo smo opravili v 14. tednu nosečnosti. Ugotovili smo, da je plodovnice dovolj in da mere ploda ustrezajo trajanju nosečnosti, vendar pri preiskavi z vaginalnim tipalom že takrat nismo mogli prikazati sečnika, čeprav smo dobro videli plodov želodec. Pri ponovljeni UZ preiskavi čez en teden smo ugotovili, da sta obe ledvici že hiperehogeni in da se sečnik ne prikazuje, količina plodovnice je bila še normalna. UZ preiskavo smo ponovili pri 16 tednov in 3 dni stari nosečnosti; to pot smo lahko zanesljivo ugotovili, da sta obe ledvici izrazito hiperehogeni in večji (sl. 2a), njuna dolžina je ustrezala višini sedmih vretenc (normalna dolžina ustreza višini štirih do petih vretenc) (6). V zatilnem delu glavice smo našli še encefalokelo z delno protruzijo možganov. UZ diagnoza je bila: Potter I in encefalocele. Splavili smo 130 g težkega in 19 cm dolgega dečka. Patolog je ugotovil, da ima plod, ki je bil sicer primerno razvit, v zatilju kilno vrečo, v kateri so bili ob mehkih mrenah tudi deli velikih možganov. Obe ledvici sta bili tako povečani, da sta izpolnjevali skoraj celotno trebušno votlino (sl. 2b). Na površini in prerezu sta bili drobno cistično spremenjeni. Prisotna sta bila oba sečnjava, kakor tudi sečnik, ki je bil pa prazen. Značilne spremembe, vidne pri histološkem pregledu tkiva obeh ledvic, so potrdile diagnozo - Potter I. Pri ponovni (peti) nosečnosti v letu 1995 smo pri UZ preiskavi konec 9. tedna nosečnosti našli primerno velik plod z večjim zatilnim higromom. Nosečnica se je odločila za splav.

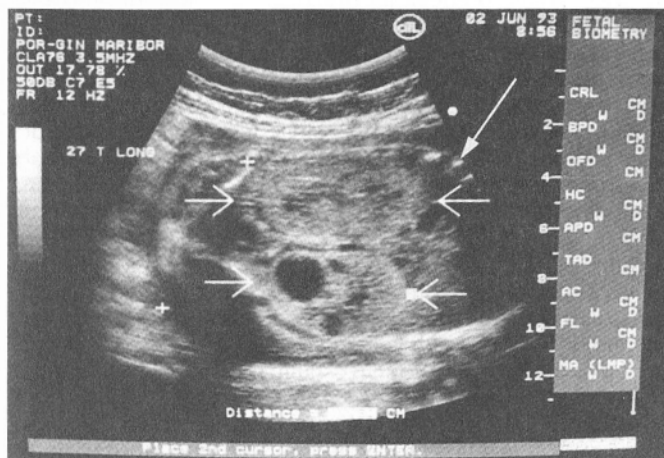


Sl. 2b. Položaj in velikost ledvic pri obdukciji.

Fig. 2b. The position and the size of the kidneys at autopsy.

3. Nosečnica H. A., stara 24 let, je bila drugič noseča. V prvi nosečnosti je spontano splavila v 9. tednu nosečnosti. V drugi nosečnosti smo ugotovili pri prvem UZ pregledu v 8. tednu nosečnosti, da je razdalja teme-trtica ustrezala trajanju nosečnosti. Pri drugi UZ preiskavi v 20. tednu, ko so mere glavice, trebuha in stegenice ustrezale starosti nosečnosti, smo že videli, da je desna ledvica zelo povečana ter cistično spremenjena in da je leva ledvica, ki je bolj enakomerno hiperehogen, prav tako povečana (njena dolžina je ustrezala višini devetih vretenc). Mehurja nismo mogli prikazati. Količina plodovnice je bila še v mejah normale. Ultrazvočna diagnoza je bila: povečani multicistično spremenjeni ledvici - Potter IIA (sl. 3). Starša se po pogovoru nista odločila za prekinitev nosečnosti. Po klinično normalno potekajoči nosečnosti je pacientka rodila vaginalno v 38. tednu nosečnosti 4300 g in 51 cm dolgo deklico, ki je imela 1-in 5-minutni Apgar 7. Premestili smo

jo na otroški oddelek. Tu je stara 2 meseca in 3 tedne umrla v renalni komi, težka 4950 g. Obducent je ugotovil, da je bila desna ledvica, ki je tehtala 750 g, razobličena in da so predvsem v področju spodnjega pola vidne številne cistične votline. Leva ledvica, ki je bila nekoliko manjša, je tehtala le 350 g in je bila na površini sestavljena iz številnih drobnih cističnih votlin. Pri histološki preiskavi je našel v obeh ledvicah spremembe, značilne za multicistično displazijo tipa Potter II A.



Sl. 3. H. A., 27. teden nosečnosti, II. nosečnost. Vzdolžni UZ rez; frekvenca 3,5 Mhz. S kratkima puščicama sta označeni povečani, hiperehogeni ledvici, v njih se vidijo različno velike ciste. Z dolgo puščico je označeno eno izmed reber.

Fig. 3. H. A., 27th weeks of pregnancy, II pregnancy. Longitudinal US scan; frequency 3.5 Mhz. Both hyperechogenic kidneys are marked by short arrows. Visible are some cysts of different size. By the long arrow one of the ribs is marked.

V naslednji nosečnosti leta 1994 je v 9. tednu amenoreje bil prvi UZ ugotovitev normalen; plod je v 13. tednu odmrl.

Pacientka je ponovno zanosila junija 1995; v 11. ter ponovno v 13. tednu nosečnosti smo pri UZ preiskavi ugotovili dvojčka, ki sta bila bihoriata in katerih velikost je ustrezala trajanju nosečnosti. Tudi v začetku 14. tedna amenoreje pri UZ preiskavi nismo ugotovili nič posebne-

ga. Že dober teden kasneje pa smo videli pri obeh dvojčkih že nekoliko povečane ledvice, katerih dolžina je ustrezala višini šestih vretenc. Pri UZ preiskavi pri 16 tednih in 5 dneh amenoreje so bile ledvice, v katerih smo že ločili posamezne cistične formacije, tako povečane, da so njihove dolžine ustrezale višini osmih oz. devetih vretenc (sl. 4a, b). Pri plodu A, ki je ležal desno v glavični vstavi, smo videli nekoliko razširjena zatilna predela obeh stranskih prekatov; pri plodu B, ki je ležal levo v medenični vstavi, nismo našli drugih anatomskih nepravilnosti. Količina plodovnice je bila pri obeh dvojčkih v mejah normale. Ob takem ugotovku sta se starša odločila za prekinitve nosečnosti. Pri obeh splavkih (prvi je bil dolg 22 cm in težak 250 g, drugi pa je meril 23 cm in tehtal 230 g) je obducent ugotovil razširjene možganske prekate ter povečane ledvice. Ugotovitev histološke preiskave ledvic ploda A in B je bil naslednji: pregledani vzorci ledvičnega tkiva so difuzno in skoraj v celoti policistično spremenjeni z večjimi ali manjšimi cističnimi prostori. Med cističnimi prostori je le nekaj ohranjenega ledvičnega tkiva, predvsem ledvične skorje.

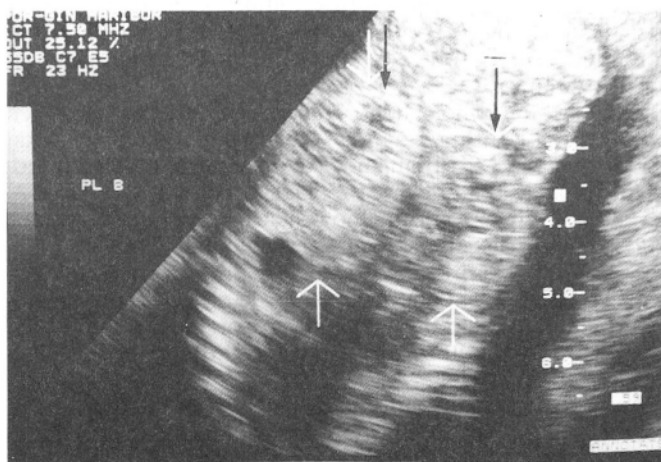
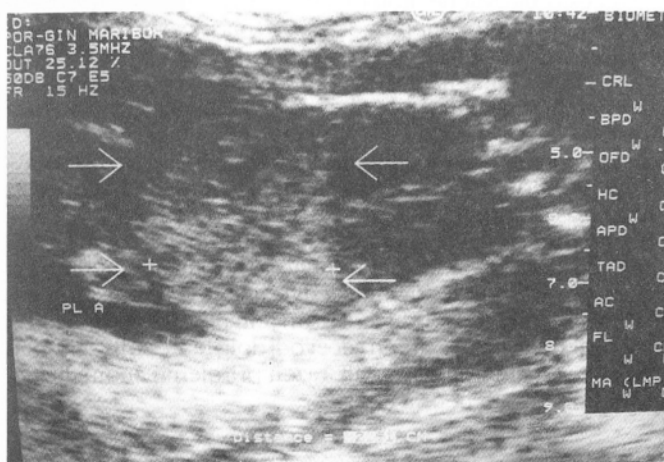
Pacientka je ponovno zanosila leta 1997. Pri prvi UZ preiskavi v 8. tednu nosečnosti smo videli, da je plod živ in da mere ploda ustrezajo trajanju nosečnosti. Tudi pri ponovni UZ preiskavi v 12. tednu nosečnosti je bila velikost ploda ustrezna, zatilna svetlina je merila 1,2 mm. Pri UZ preiskavah v 16. in 18. tednu nosečnosti smo ugotovili, da plod normalno raste in predvsem, da so velikost in oblika ledvic in mehurja primerne. Plodovnice je bilo dovolj. Pri UZ meritvah plodovih ledvic v 22. in 28. tednu nosečnosti je njihova dolžina ustrezala višini petih do šestih vretenc. Pri vseh preiskavah je bila količina plodovnice ustrezna in plod je normalno raste.

Nosečnica je decembra 1997 rodila zdravega, 4520 g težkega in 55 cm dolgega dečka. Vse poporodne preiskave so pokazale, da sta ledvici normalni in da pravilno delujeta.

Izmed ostalih šestih nosečnic, pri katerih smo ugotovili eno izmed oblik sindroma Potter, se dve pri nas nista več oglasili, dve se še nista odločili za ponovno nosečnost, dve, pri katerih smo v prejšnji nosečnosti ugotovili multicistično spremenjene ledvice, sta ponovno noseči. Pri eni, ki je sedaj noseča 30. tednov, so bili vsi dosedanj UZ pregledi ledvic, mehurja in plodovnice normalni; pri drugi, ki je noseča 18. tednov, ob normalni količini plodovnice in mehurju, ki se prikaže, ugotavljamo, da sta obe ledvici ploda ponovno večji in hiperehogeni.

Razpravljanje

Pogostnost posameznih tipov sindroma Potter je različna, razlikujejo se tudi podatki posameznih avtorjev (3-9). Obojestransko agenezijo ledvic - Potter 0 najdemo enkrat na 3000 do 10.000 porodov; je dvainpolkrat pogostejša pri moških kot pri



Sl. 4a, b. H. A., 17. teden nosečnosti, IV. nosečnost. Gemini. a - Vzdolžni rez pri plodu A (UZ pregled čez trebuh matere), frekvenca 3,5 Mhz. Označeni sta obe hiperehogeni ledvici. b - Vzdolžni rez pri plodu B (nožnično tipalo); frekvenca 7,5 Mhz. Z belimi in črnimi puščicama sta označeni obe povečani hiperehogeni ledvici, v katerih se že nakazujejo cistični prostori (zaradi večje povečave sta ledvici navidezno večji kot ledvici na sliki a).

Fig 4a, b. H. A. Twins. 17th weeks of pregnancy, IV pregnancy. a - Transabdominal longitudinal US scan in the twin A, frequency 3.5 Mhz. Both hyperechogenic kidneys are marked. b - Transvaginal longitudinal US scan in the twin B, frequency 7.5 Mhz. Both enlarged hyperechogenic kidneys with already visible cysts are marked with white and black arrows (because of a greater magnification the kidneys seen to be larger as the kidneys in fig. a).

ženskih plodovih. Ta nepravilnost je lahko sporadični pojav ali pa del sindroma zaradi kromosomskih anomalij pri nekaterih avtosomalnih recesivnih ali dominantnih boleznih. V primeru avtosomalno recesivnega sindroma je verjetnost, da se ta nepravilnost ponovi, 25%, pri avtosomalno dominantnem sindromu pa celo 50%. Pri sporadičnih primerih se računa s 4 do 6% verjetnostjo ponovitve.

Enostranska agenezija ledvic je 4- do 20-krat pogostejša kot obojestranska, prognoza je v primerjavi z obojestransko ugodna. Tako poroča Crane (3), da pri eni od šeststo avtopsij najdejo le eno ledvico, in to pri ljudeh, ki večinoma niso imeli nobenih težav.

Granum (6) navaja za Potter I, da se najde enkrat na 40 do 60.000, Crane (3) enkrat na 50.000, Wilhelm (9) pa enkrat na 10.000 porodov. Pri tej prirojeni nepravilnosti sta vedno prizadeti obe ledvici (9), ki sta zaradi številnih cist zelo povečani in izrazito hiperehogeni (sl. 1). Wilhelm (9) govori o ledvici, posuti s soljo in poprom (Pfeffer und Salzniere). Ciste, ki nastanejo zaradi motenega razvoja tubulusov, so tako majhne, da jih pri UZ preiskavi ne moremo razločevati. Po Cranu (3) je prenatalna UZ diagnoza možna že v 17. tednu nosečnosti; vedeti pa moramo, da je količina plodovnice med 14. in 16. tednom nosečnosti večinoma normalna, ker ledvici do takrat še bistveno ne sodelujeta pri nastajanju plodovnice. Bolezen je avtosomalno recesivna in se lahko v 25% ponovi. Podoben sonogram vidimo pri t. i. policistični bolezni ledvic odraslega – Potter tipa III. Ta se v ca. 10% lahko razvije že pri plodu ali dojenčku (prenatalna diagnoza običajno pred tretjim tromesečjem ni možna), večinoma pa se pokažejo znaki bolezni šele v četrtem ali petem desetletju življenja (9). Novelli in sod. (11) to obliko sindroma Potter prenatalno ugotavljajo tudi s pomočjo DNA markerja na 16. kromosomu.

Po podatkih v literaturi lahko pričakujemo obojestransko multicistično spremenjeni ledvici – Potter II enkrat na 10.000 porodov. Pogostejša je unilateralna ali segmentalna oblika. Patogeneza te nepravilnosti še ni razjasnjena. Večinoma se pojavlja sporadično, le redko se v nekaterih družinah ponavlja; občasno imajo multicistične ledvice plodovi nosečnic s sladkorno boleznijo. Crane (3) loči glede na nastanek dve obliki te prirojene nepravilnosti ledvic:

A) klasično, pri kateri zaradi motenj v razvoju normalno ledvično tkivo nadomeščajo zelo razširjeni primitivni tubulusi, kar se kaže v številnih, od nekaj mm do nekaj cm velikih cistah, ki niso med seboj povezane (sl. 2). Pri tej obliki manjka ledvični meh, ureter ali uretra sta pogosto atretična ali malformirana;

B) redkejšo hidronefrotično obliko, ki je verjetno posledica zapore pretoka urina že zgodaj v nosečnosti. Tu je lahko nekaj ledvičnega tkiva še ohranjenega in posledično tudi nekaj ledvične funkcije. Potterjeva je predlagala delitev še v obliko II A, za katero je značilna normalno velika ali povečana ledvica, in II B z majhno disgenetično ali aplastično ledvico (5, 9).

Pri obojestranski prizadetosti ledvic je prognoza za plod usodna. Pri enostranski nepravilnosti pa je ob normalno delujoči drugi ledvici zelo dobra, vendar pa pri enostranski obliki najdemo v 20 do 40% tudi nepravilnosti druge ledvice (agenezija, refluks) (9).

Vzrok za kortikalno periferno displazijo ledvic – Potter IV je zastoj seča pri nepopolnih zaporah zaradi zaklopk na zadnji steni sečnice. Te zaklopke najdemo pogosteje pri plodovih moškega spola. Posledica nepopolne zapore so povečani mehur, ki ima zadebeljene stene, razširjena sečevoda, razširjen votli sistem ledvic s pojavom cist in bolj ehogenim ledvičnim tkivom. Ta nepravilnost ledvic je večinoma sporadični pojav in le redko dedna (9).

V prvih letih rabe UZ diagnostike se je na prirojene nepravilnosti ledvic občasno posumilo le pri plodovih s hudo simetrično restrikcijo v rasti (12). Zadnjih nekaj let pa UZ aparaturo z vse boljšo ločljivostjo omogočajo prikaz in oceno vse

več anatomskih podrobnosti pri plodu, tako tudi ledvic, nadobistnih žlez in sečnika. To dopušča že v maternici razločevanje in oceno posameznih tipov sindroma Potter.

Pri vseh hujših motnjah ali odpovedi delovanja ledvic so pri UZ preiskavi premalo ali odsotnost plodovnice in prazen sečnik tisti najlažje ugotovljivi znaki, ki opozarjajo, da je z ledvicami lahko nekaj narobe. Enako kot ocena količine plodovnice prikaz polnega ali praznega sečnika običajno tudi manj izkušenemu preiskovalcu ne dela težav. Več izkušenj pa tudi sistematičnega preiskovanja zahtevajo prikaz, ocena in meritve ledvic. Za posamezne tedne nosečnosti so objavljeni normogrami za vzdolžni in prečni premer ter obseg ledvic in za količnik med obsegom ledvic in obsegom plodovega trebuha (3, 6, 13). Nam se zdi najlažja in najbolj uporabna primerjava dolžine ledvice in številom vretenc; dolžina normalne ledvice ustreza višini štirih do petih hrbteničnih vretenc (6).

Ledvici že pri določeni legi ploda, posebno dorzoposteriorni, večkrat le slabo vidimo; če pa je plodovnice manj ali če je celo ni, ju je še težje videti. Če poli- ali multicistično spremenjeno ledvico zaradi velikih akustičnih razlik med cistami ter ledvičnim parenhimom in ostalim tkivom kljub pomanjkanju plodovnice večinoma še kar vidimo, pa nastopijo večje težave takrat, ko moramo zanesljivo ugotoviti, ali sta se ledvici sploh razvili ali ne. V literaturi posebej opozarjajo na dejstvo, da nadobistna žleza pri manjkajoči ledvici tako spremeni lego in svojo obliko, da jo pri UZ preiskavi (tudi po porodu) zlahka zamenjamo z ledvico (14, 15). V zadnjem času lahko s pomočjo barvne doplerske preiskave zanesljivo potrdimo ali izključimo agenezijo ledvic. Za to je značilno, da se iz aorte ne odcepita obe renalni arteriji (16, 17). Moteni razvoj ledvic pri sindromu Potter, posebno pri tipu 0, pogosto spremljajo značilne nepravilnosti obraza, zato nekateri govorijo o renofacialnem sindromu. Deloma gre do te nepravilnosti verjetno na rovaš pomanjkanja plodovnice, saj jih vidimo tudi pri oligo- ali anhidramnionu iz drugih razlogov. Za t. i. Potterjev obraz, ki deluje starikavo, je značilno, da je nos oblikovan kot kljun papige, da je spodnja čeljust slabo razvita, da oba notranja očesna kota pokrivata kožni gubi in da sta ušesi naraščeni nižje kot običajno. Pomanjkanju plodovnice pripisujejo tudi pogosto hipoplazijo pljuč s posledično ožjim prsnim košem in nepravilen položaj nog in rok; te so često ukrivljene, kolki so dislocirani. Gibanje ploda je omejeno ali celo onemogočeno. Opisane so tudi druge spremljajoče nepravilnosti, ki pa niso posledica pomanjkanja plodovnice: ohlapna koža, nepravilnosti centralnega živčevja, srca, prebavil, spolovila itd. Za Potter značilna je tudi sirenomelija (5, 9).

Razen anomalij, ki smo jih opisali pri treh obširneje predstavljenih primerih, smo pri enem plodu izmed dveh z agenezijo ledvic našli hidrocefalus; pri drugem pa hujšo okvaro srca z atrezijo trikuspidalne zaklopke in z veliko okvaro v pregradi med prekatoma ter še asimetrično skrajšani stegenici. Pri enem plodu z multicističnimi ledvicama tipa II A nismo ugotovili zračenih nog; obducent je pri tem plodu ugotovil še, da sta obe ledvici imeli skupen sečevod, dolg le 1 cm, in zaraščen anus. Pri ostalih treh plodovih, razen prirojenih anomalij ledvic ni bilo drugih nepravilnosti.

Zaključek

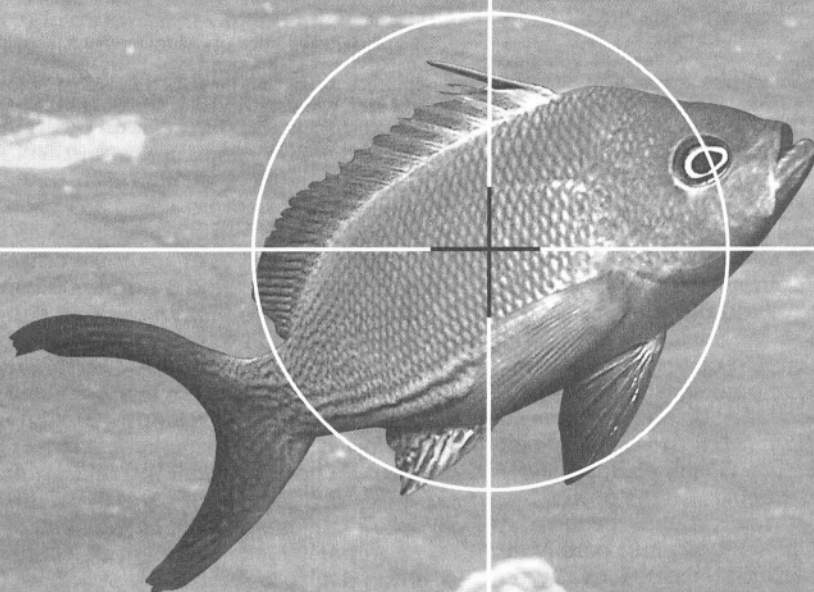
Ob poznavanju normalne plodove anatomije, kot se ta pokaže pri UZ preiskavi (18), je pogoj za zanesljivo odkrivanje prirojenih nepravilnosti, tako tudi ledvic, natančen in postopen UZ pregled posameznih anatomskih podrobnosti pri plodu. Pri oceni urinarnega trakta moramo ob meritvah in oceni ledvičnega tkiva zanesljivo prikazati tudi mehur. Načelno velja, da bi ga morali v zgodnji nosečnosti videti vedno ob istem času, ko vidimo tudi želodec.

Literatura

1. Potter E. Bilateral renal agenesis. *J Pediatr* 1946; 29: 68. In: Hansmann M, Hackelöer BJ, Staudach A. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie; Missbildungen des Urogenitalsystems*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1985: 204-18.
2. Potter EL. Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 51: 885. In: Hansmann M, Hackelöer BJ, Staudach A. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie; Missbildungen des Urogenitalsystems*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1985: 204-18.
3. Crane JP. Anomalies of the renal system. In: Chervenak FA, Isaacson GI, Campbell S. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Vol. 2. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1993: 967-80.
4. Mahony BS. Ultrasound evaluation of the fetal genitourinary system. In: Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Philadelphia, London, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders company, 1994: 389-419.
5. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins J. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Norwalk: Appleton - Lange, 1988: 259-74.
6. Grannum PA. The genitourinary tract. In: Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH. *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: text and atlas*. Chicago, London: Year Book Medical Publishers, 1990: 433-91.
7. Patten RM, Mack LA, Wang KY, Cyr DR. The fetal urogenital tract. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic ultrasound*. Volume two. St. Louis, London, Sydney, Toronto: Mosby Year Book, 1991: 779-97.
8. Holzgreve W, Miny P, Evans MI. Genitourinary malformations. In: James DK, Steer PY, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy. Management options*. London, Toronto, Sydney, Tokyo: Saunders Comp., 1994: 901-18.
9. Wilhelm C. Urogenitaltrakt, Fruchtwasser. In: Sohn C, Holzgreve W. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart, New York: Thieme, 1995: 282-304.
10. Hansmann M, Hackelöer BJ, Staudach A. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. Missbildungen des Urogenitalsystems*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1985: 204-18.
11. Novelli G, Frontal M, Bladin D. Prenatal diagnosis of occult polycystic kidney disease with DNA markers. *Prenat Diagn* 1989; 9: 579-61.
12. Hansmann M, Niesen M, Foedisch HJ. Pränatale Ultraschalldiagnose des Potter-Syndroms. *Gynäkologe* 1979; 12: 69-74.
13. Praggmayer M, Terinde R. Fetales Nieren-screening: Wachstumskurven und Indizes. *Geburtsh u. Frauenheilk* 1989; 49: 705-10.
14. McGahan JP, Myracle MR. Adrenal hypertrophy: possible pitfall in the sonographic diagnosis of renal agenesis. *J Ultrasound Med* 1985; 5: 265-8.
15. Hoffman CK, Filly RA, Callen PW. The «lying down» adrenal sign; a sonographic indicator of renal agenesis or ectopia in fetuses and neonates. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 533-6.
16. De Vore GR. The value of color Doppler sonography in the diagnosis of renal agenesis. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 443-9.
17. Sepulveda W, Stagiannis D, Flack NY, Fisk NM. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second - trimester oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1788-92.
18. Japelj I, Saks A, Dukič V. Ultrazvočno ugotavljanje fetalne anatomije. *Zdrav Vestn* 1986; 55: 393-403.

LIPOBAY[®]

CERIVASTATIN



**prvi statin
v mikrogramskih odmerkih**

varno in učinkovito

pri primarnih hiperholesterolemijah (tip IIa in IIb), kadar dieta ne zadostuje

Oprema: škatlica s 30 tabletami po 0,2 mg cerivastatina
Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.
Izdeluje: Bayer Pharma d. o. o., Ljubljana, Celovška 135

Bayer 
Bayer Pharma d.o.o.

Pregledni prispevek/Review article

MOLEKULARNA BIOLOGIJA KARCINOMA JAJČNIKA

MOLECULAR BIOLOGY OF OVARIAN CARCINOMA

Igor But

Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 1996-12-27, sprejeto 1999-01-29; ZDRAV VESTN 1999; 68: 251-4

Ključne besede: karcinom jajčnika; maligna preobrazba; onkogeni; tumorski supresorski geni

Key words: ovarian carcinoma; malignant transformation; oncogenes; tumor-suppressor genes

Izvleček – Izhodišča. V preglednem članku so prikazana nekatera nova spoznanja o nastanku in napredovanju karcinoma jajčnika. V mehanizmu maligne preobrazbe so vpletene minimalne genetske spremembe specifičnih kromosomov, kar vodi v spremenjeno aktivnost določenih onkogenov in tumorskih supresorskih genov. Pri napredovanju bolezni število genskih modifikacij in genetskih napak narašča, s čimer narašča tudi agresivnost tumorja.

Zaključki. V delu je predstavljen klinični pomen spremenjene aktivnosti posameznih onkogenov in tumorskih supresorskih genov ter njihov vpliv na prognozo bolnic s karcinomom jajčnika.

Abstract – Background. In this review, some new findings regarding the development and progress of the epithelial ovarian cancer are presented. In the mechanism of malignant transformation, the minimal genetic changes of specific chromosomes are involved, this may lead to the altered expression of certain oncogenes and tumor-suppressor genes. During the progress of the disease the number of genetic alterations increases, what results in a higher aggressiveness of the tumor.

Conclusions. In this article the clinical consequences of the altered expression of certain oncogenes and tumor-suppressor genes are presented, as well as their influence on the prognosis of the patients with ovarian carcinoma.

Uvod

Rak jajčnika je s 5-odstotnim deležem na osmem mestu med raki pri ženskah in zavzema 27% vseh malignomov reproduktivnega sistema (1). Njegova smrtnost je med ginekološkimi malignomi največja (57%) in presega skupno smrtnost karcinoma endometrija in vratu maternice. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju se petletno preživetje bolnic s karcinomom jajčnika v zadnjih 20 letih ni bistveno spremenilo in je nizko za vse stadije (39%) (2). Razlog temu je verjetno dejstvo, da še vedno večino primerov (75%) odkrijemo v napredovali fazi (FIGO-stadija III in IV), kjer je petletno preživetje bistveno slabše (20%) od preživetja pri karcinomom jajčnika v zgodnji fazi bolezni (FIGO-stadija I in II), kjer znaša od 85% do 90% (3).

V primerjavi s karcinomom materničnega vratu, pri katerem poznamo etiološke dejavnike in zgodnje neoplastične spremembe, ostaja patogeneza pri karcinomom jajčnika nejasna. Na podlagi epidemioloških študij sklepamo, da je mikrotravma krovne epitelija (ovulacija) vpletena v nastanek karcinoma. Mikrotravmi epitelija sledita proliferacija in regeneracija celic, povečana mitotična aktivnost na tem mestu pa pomeni večjo možnost za nastanek naključnih mutacij, ki povzročijo maligno preobrazbo celic krovne epitelija (4-6).

Pri nastanku raka opozarjajo na vlogo genetskih dejavnikov. Več kliničnih in epidemioloških študij je potrdilo, da imajo

sorodnice bolnic z rakom jajčnika večje tveganje, da zbolijo – tveganje je v primerjavi z ženskami, ki nimajo raka jajčnika v družini, približno 3,6-krat večje in znaša okvirno 5% (7, 8); tveganje se močno poveča (30-40%), kadar sta v družini dve ali več sorodnic z rakom jajčnika (9, 10).

Krovni epitelij

Epidemiološki podatki kažejo, da vznikne več kot 90% rakov jajčnika iz enoslojnega ploščatega ali kubičnega epitelija, ki prekriva jajčnike in obdaja inkluzijske ciste (3). Karcinomi lahko vzniknejo neposredno iz krovne epitelija jajčnika, oziroma njegovih intraparenhimskih inkluzijskih cist ali pa posredno iz predhodno benignih ali mejno malignih tumorjev enakega izvora. Proliferacija celic krovne epitelija je uravnavana z več mehanizmi. Spodbujena je z rastnim faktorjem EGF (epidermal growth factor) in njegovim strukturnim analogom TGF- α (transforming growth factor alpha), ki delujeta prek istega transmembranskega receptorja EGF-R (epidermal growth factor receptor), zavirana pa je s TGF- β (transforming growth factor beta) (11).

Pred ovulacijo je krovni epitelij jajčnika miren, na površini celic pa lahko s pomočjo imunohistokemičnih metod prikazemo rastni faktor TGF- α in njegov receptor EGF-R. Kljub pričakovani avtokrini spodbudi pa kažejo celice krovne epitelija nizko proliferacijsko aktivnost, ki jo povzroča rastni

faktor TGF- β ; le-tega izločajo stromalne celice in tako parakrino zavirajo proliferacijo normalnega krovnege epitelija, ki jih prekriva. Študije kažejo, da je med ovulacijo tvorba rastnih faktorjev povečana. V folikularni tekočini najdemo številne rastne faktorje in citokine, ki pospešujejo proliferacijo in/ali diferenciacijo epitelijskih celic jajčnika: TGF- α , TNF (dejavnik tumorske nekroze), IL-1 (interleukin-1) itd. (12, 13). Avtorji predvidevajo, da je sproščanje folikularne tekočine ob ovulaciji parakrina spodbuda proliferacije celic krovnege epitelija, kar vodi v odpravo poškodb folikla, nastalih ob razpoku. Ko so poškodbe epitelija oskrbljene, mitotična aktivnost preneha in celice krovnege epitelija se povrnejo v mirovno stanje (12, 13).

Maligna preobrazba

Razumljivo je, da je ob povečani mitotični aktivnosti celic krovnege epitelija večja tudi možnost naključnih genetskih napak (izguba heterozigotnosti, točkovne mutacije), ki lahko povzročijo maligno preobrazbo. Domnevajo, da sta zanj potrebni vsaj dve, bolj verjetno pa štiri ali pet genetskih napak (14). Posledica teh genetskih sprememb je aktivacija ali prekomerna aktivnost protoonkogenov (c-erbB-2, ras, myc, fms) in inaktivacija ali pa zmanjšana aktivnost tumorskih supresorskih genov (p53, BRCA1), kar se kaže v spremenjeni aktivnosti citokinov in rastnih faktorjev in/ali celičnih receptorjev teh molekul (14, 15). Genetske napake pogosto prizadanejo specifični krak kromosoma 3p, 6q, 11p, 13q, 15q in 17p in 17q (16, 17). Zdi se, da je izguba genetskega materiala 6. in 17. kromosoma zgodnji dogodek pri nastanku karcinoma jajčnika; izguba heterozigotnosti ročic kromosomov 13q in 15q je povezana z napredovalimi in s slabo diferenciranimi tumorji, izguba heterozigotnosti kraka 3p pa je pogostejša pri dobro diferenciranem karcinomu jajčnika (18, 19).

Onkogeni in tumorski supresorski geni

Karcinomi jajčnika se razlikujejo po biološkem fenotipu, ki ga označuje proliferacijska aktivnost tumorskih celic, sposobnost invazije in metastaziranja in odgovor na zdravljenje s kemoterapevтики. Biološki fenotip označujejo številni genetski produkti, ki jih razvrščamo v naslednje skupine (20, 21):

1. Rastni faktorji, citokini: EGF, TGF- α , TGF- β , VEGF; CSF-1, IL-6, TNF.
2. Receptorji rastnih faktorjev: EGF-R (c-erbB-1), HER-2/neu (c-erbB-2), CSF-1R (fms).
3. Prevajalci signalov v celici: G-proteini, p21 (H-ras, K-ras, N-ras).
4. Jedrni transkripcijski faktorji: jun, fos, myc, mos, raf.
5. Tumorski supresorski geni: P53, BRCA1, BRCA2, Rb.

Rastni faktorji in njihovi receptorji

Proliferacija malignih celic je tako parakrino kot avtokrino uravnavana z različnimi rastnimi faktorji, ki so peptidi in so vpleteni v nadzor normalnih celičnih funkcij. Pri karcinomu jajčnika so najpomembnejši rastni faktorji EGF in njegov strukturni homolog TGF- α ter TGF- β (transforming growth factor beta).

EGF je 6-kD glikoprotein, ki podobno kot TGF- α stimulira proliferacijo normalnih epitelijskih celic. Tako EGF kot tudi TGF- α se vežeta na isti receptor (EGF-R), ki ga kodira c-erbB-1 gen na 17. kromosomu. Raziskave so pokazale, da lahko s protitelesi, ki nevtralizirajo rastni faktor TGF- α , zavremo rast tumorskih celic (22). Povečana ekspresija EGF-receptorjev na površini malignih celic je povezana s slabšo prognozo bolnic, in to predvsem pri napredovalih karcinomih jajčnika (23).

Večja ekspresija receptorjev rastnih faktorjev (EGF-R) na površini tumorskih celic pa je po drugi strani povezana tudi z boljšim odgovorom na kemoterapijo. Celice karcinoma jajčnika naj bi bile ob vezavi EGF na svoj receptor bolj dovzetne na zdravljenje s platinolom, ki je osnovna komponenta večine kemoterapevtskih shem (20, 24). Aktivacija EGF-R z ligandom povzroči večjo aktivnost genov jun in fos, kar vodi do večjega izločanja VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF je signal za angiogenezo in je za vitalnost tumorja bistvenega pomena. Večje izločanje angiogenega rastnega faktorja (VEGF) po eni strani olajša rast tumorja in metastaz, po drugi strani pa lahko tumorske celice zaradi boljše prekrvitve tumorja izpostavimo večji količini kemoterapevtikov in tako izboljšamo uspeh kemoterapije. Nekateri raziskave so pokazale, da je pri karcinomih jajčnika z manjšo aktivnostjo genov TGF- α /EGF-R signalne poti in posledično manjšo aktivnostjo VEGF slabši odgovor na kemoterapijo (stagnacija in progres karcinoma) (20).

Ekspresijo TGF- α prikažemo v 11% na površini normalnih celic krovnege epitelija jajčnika, odstotek je večji (28%) pri benignih epitelijskih tumorjih in največji (62%) pri karcinomu jajčnika (11, 25, 26). Avtorji povezujejo povečano ekspresijo rastnih faktorjev EGF in TGF- α pri seroznih in t. i. clear-cell karcinomih jajčnika z višjimi FIGO-stadiji, rezistenco tumorja na kemoterapijo s cisplatinom in s krajšim preživetjem bolnic (11, 25, 26).

Po podatkih iz literature je čezmerna aktivnost onkogenega c-erbB-2 (HER2/neu) povezana s slabšo prognozo bolnic s karcinomom jajčnika (27). Protoonkogen c-erbB-2 se nahaja na dolgem kraku kromosoma 17 in kodira glikoprotein teže 185 kD, ki je transmembranski receptor (p185HER2) s podobnim DNA zaporedjem, kot ga ima receptor za EGF. Čezmerno ekspresijo c-erbB-2 lahko dokažemo z imunohistokemičnim prikazom proteina p185 v 9–32% primerov karcinoma jajčnika in je v povezavi s slabšo prognozo bolnic (zgodnejše ponovitve bolezni, rezistenca na kemoterapijo, slabše preživetje bolnic) (27–32).

TGF- β je 24-kD glikoprotein, ki je po strukturi podoben inhibinu in MIS (Muellerian inhibiting substance) in zavira proliferacijo tako normalnih kot tudi maligno preobraženih celic krovnege epitelija jajčnika (33). Če kulturi celic karcinoma jajčnika dodamo protitelesa, ki nevtralizirajo TGF-beta, s tem stimuliramo rast tumorja (14).

Pri karcinomu jajčnika zasledimo tudi spremembe v aktivnosti različnih citokinov in njihovih receptorjev. Njihova produkcija poteka tako v tumorskih kakor tudi v stromalnih in imunokompetentnih celicah (23, 30). Preko citokinov tumorske celice komunicirajo s stromalnimi celicami in celicami imunskega sistema in tako uravnavajo aktivnost sistema protitumorske obrambe. Razen tega lahko imunokompetentne celice (makrofagi in limfociti) z izločanjem citokinov vplivajo na rast določenih tumorjev.

M-CSF je 90 kD glikoprotein, njegove serumske vrednosti so povišane pri 70–80% bolnic s karcinomom jajčnika (34). Receptor za M-CSF je fms, njegova povečana ekspresija pa naj bi bila v povezavi s slabo diferenciranimi tumorji, s tumorji v napredovali fazi in s slabo prognozo bolnic s karcinomom jajčnika (34).

IL-6 je citokin, ki ga kodira gen na 7. kromosomu in stimulira rast in diferenciacijo celic. Kot avtokrini in parakrini rastni faktor je vpleten v nastanek in napredovanje karcinoma jajčnika (13). IL-6 izloča večina karcinomov jajčnika, njegove visoke vrednosti zasledimo tudi v ascitesu. Po mnenju Obata IL-6 s svojim vplivom na invazijo in migracijo malignih celic pripomore k napredovanju karcinoma (35). Po podatkih iz literature je povišana predoperativna raven IL-6 v povezavi z višjim FIGO-stadijem, s krajšim časom do recidiva in s slabšim preživetjem bolnic s karcinomom jajčnika (36).

Tako IL-6 kot tudi M-CSF lahko določamo v serumu bolnic s karcinomom jajčnika, dinamika njunih vrednosti sledi razvoju bolezni, zaradi česar ju uvrščamo med tumorske označevalce.

Prevajalci signalov v celici

Največja skupina protoonkogenov nadzoruje prevajanje mitogenega signala. Mutacije najpogostejše prizadenejo onkogene skupine ras (Ha-ras, K-ras in N-ras), ki kodirajo različne proteine (p21, G-proteini), vpletene v prevajanje signala za proliferacijo celic (21, 27, 29). Med bolje preučeniimi je protein Gs, ki nadzoruje sintezo cAMP. Raziskave kažejo, da ob vezavi rastnega faktorja na svoj receptor protein Gs veže GTP (gvanozin trifosfat), kar vodi do aktiviranja encima adenilat ciklaze in sinteze cAMP (ciklični adenozin monofosfat) (20, 21). V primeru, da točkovna mutacija prizadene gen ras, nastane protein, ki nima GTP-azne aktivnosti; aktivnost adenilat ciklaze je ohranjena, s tem pa je vzdrževan tudi cAMP oz. signal za proliferacijo celic (21).

Nekateri avtorji menijo, da je aktivacija K-ras onkogene eden glavnih dogodkov pri nastanku in napredovanju karcinoma jajčnika (37, 38). Raziskave so pokazale, da so pri karcinomu jajčnika mutacije K-ras v 20–35,5%. Mutacije so pogostejše pri napredovali bolezni in pri bolnicah z metastazami v bezgavkah (37, 39). Novejše študije pa kažejo, da so mutacije K-ras najpogostejše (71,4%) pri benignih in mejno malignih tumorjih mucinoznega tipa (40, 41).

Jedrni transkripcijski faktorji

Jedrni transkripcijski faktorji so proteini, ki se vežejo na DNA in modificirajo njeno prepisovanje, kar se kaže kot sprememba v razmerju med različnimi mRNA. Vloga jedrnih faktorjev je manj jasna. Domneva se, da protoonkogene fos in jun aktivirata prepisovanje ključnih genov, ki s svojimi produkti spodbujajo rast celic oz. zavirata prepisovanje tistih genov, ki zavirajo rast celic (21, 29).

Protoonkogen myc se nahaja na kromosomu 6 in kodira DNA-vezavni protein. Myc protein učinkuje v jedru kot signal za celično proliferacijo. V literaturi zasledimo le malo raziskav o pomenu jedrnih transkripcijskih faktorjev pri nastanku in napredovanju karcinoma jajčnika. Baker je ugotovil, da vsebujejo celice, ki se delijo, povečano količino DNA-vezavnega proteina, če jih primerjamo z mirujočimi celicami, kjer so količine tega jedrnega proteina zanemarljivo majhne (29). Povečano ekspresijo c-myc zasledimo pri seroznemu karcinomu jajčnika v 30–37% (41, 42).

Tumorski supresorski geni

V zadnjih letih je čedalje večja pozornost namenjena tumorskim supresorskim genom. Zdi se, da so točkovne mutacije in izguba heterozigotnosti na ročici kromosoma, kjer se nahajajo tumorski supresorski geni, važen dogodek pri maligni preobrazbi krovnega epitelijskega tkiva pri napredovanju karcinoma jajčnika.

p53 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kratki ročici (p) kromosoma 17 (29). Tumorski supresorski gen p53 omogoča celici s poškodovano DNA, da zastane v G1 fazi in odpravi morebitno nastalo poškodbo. V primeru, ko je poškodba DNA nepopravljiva, povečana količina p53 v celici inducira smrt celice (apoptoza) (43). Posledica mutacije p53 gena je nemoteno razmnoževanje celic, DNA se tako podvaja brez premora, ki je nujen za popravilo napak v genomu. S tem nastajajo nove celice, ki s takšnim kompleksnim in nestabilnim genomom bodisi odmrejo ali pa lahko, kar je slabo, preživijo in se razmnožujejo dalje (44). Izguba heterozigotnosti p53 naj bi bila torej specifična za maligni fenotip (45). p53-imunohistokemična reakcija je negativna pri benignih tumor-

jih, negativna oz. slabo pozitivna pa je tudi pri večini (81%) mejno malignih tumorjev jajčnika. p53-imunohistokemična reakcija je močna pri napredovanih tumorjih (50%) in nekoliko manj izrazita (15%) pri karcinomih jajčnika FIGO-stadijev I in II (41, 46). Mutacija p53 tumorskega supresorskega gena ima v univariantni analizi neodvisni prognostični pomen, izgubi pa ga, če v multivariantno analizo vključimo stadij bolezni in ostanek tumorskega tkiva po operaciji (47, 48). Mutacija p53 je povezana z značilno slabšim odgovorom na kemoterapijo in z večjo agresivnostjo karcinoma jajčnika (49). Dobro diferencirani tumorji, ki kažejo močno p53-imunohistokemično reakcijo, naj bi bili povezani s slabo prognozo bolnic s karcinomom jajčnika (46).

Na daljšem kraku kromosoma 17 (17q21) se nahaja tudi tumorski supresorski gen BRCA1 (29, 50–52), ki je odgovoren za avtosomno dominanten sindrom pri družinski obliki raka dojke in jajčnika. BRCA1 zavira rast tumorja in je v primeru mutacije eden prvih korakov pri maligni preobrazbi normalnega epitelijskega tkiva. Mehanizem delovanja BRCA1 še ni povsem jasen, zdi se, da ima vlogo pri preprečevanju napredovanja celičnega ciklusa v S-fazo, ta zavora pa naj bi potekala prek indukcije proteina p21 (53). Protein p21 je prisoten v normalnem epiteliju jajčnika, pri nekaterih rakihi jajčnika pa je njegova ekspresija zmanjšana ali pa odsotna (54). Študije so pokazale, da imajo ženske z mutacijo BRCA1 85-odstotno tveganje za razvoj raka dojke, večje (44%) pa je tudi tveganje za razvoj karcinoma jajčnika (55, 56). Mutacije BRCA1, ki jih lahko dokažemo pri večini hereditarnih karcinomov jajčnika, pa so redke pri sporadičnih oblikah karcinoma jajčnika (41).

Odkrit je tudi BRCA2 lokus na kromosomu 13q, ki ga povezujejo z zgodnjo obliko raka dojke, medtem ko na tveganje razvoja karcinoma jajčnika ne vpliva bistveno (56).

Z genetskim testiranjem BRCA1 lahko napovemo individualno tveganje za raka, kar je še posebej pomembno pri ženskah z družinsko obremenitvijo s karcinomom dojke ali jajčnika. Mutacija BRCA1 je namreč prisotna v 68,8% (33 izmed 48 družin) pri družinah s 4 ali več dednimi raki jajčnika ali dojke, mutacija BRCA2 pa v 12,5% (6 izmed 48 družin) (58).

Pri karcinomu jajčnika je pogosta tudi mutacija Rb (retinoblastoma) tumorskega supresorskega gena. Ta gen se nahaja na 13. kromosomu in je pri karcinomu jajčnika mutiran v 30% (59). Raziskave so pokazale, da je ekspresija Rb močna pri 41% benignih tumorjev, ekspresija pa je večja pri mejno malignih (50%) in malignih (71%) tumorjih jajčnika nemucinoznega tipa. Močna ekspresija Rb gena je povezana z napredovalimi tumorji, zmanjšana ekspresija Rb pa naj bi bila povezana s slabo prognozo bolnic s karcinomom jajčnika FIGO-stadija I (46).

Zaključek

Molekularna diagnoza raka ni enostavna, saj so mehanizmi maligne preobrazbe in napredovanja zapleteni in kompleksni. Z razvojem novih tehnik v molekularni biologiji (npr. PCR – polimerase chain reaction) in s pomočjo številnih polimorfnih genetskih označevalcev je bilo v zadnjem času omogočeno odkritje minimalnih genetskih sprememb posameznih kromosomov, ki naj bi bile povezane z maligno preobrazbo. Raziskave so pokazale, da pri napredovanju bolezni število genetskih modifikacij in genetskih napak narašča, narašča pa tudi agresivnost tumorja (45). Ni še povsem znano, v kakšnem zaporedju si posamezne mutacije sledijo in kako vsaka izmed njih pripomore k nepredvidljivemu obnašanju karcinoma. Zdi pa se, da je za oceno agresivnosti raka potrebno preučiti več genov vzdolž signalne verige in določiti povezavo med njihovo aktivnostjo ter kliničnim potekom bolezni.

Menimo, da bo s preučevanjem molekularnih in biokemičnih označevalcev v prihodnosti možna zgodnja diagnoza karci-

noma jajčnika, bolje bo definiran biološki fenotip tumorja, bolje usmerjeno zdravljenje, s tem pa bo boljša tudi prognoza pri bolnicah.

Literatura

- Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Rak jajčnika. In: Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978–1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992: 73–5.
- Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem* 1995; 23: 200–7.
- Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A et al. Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 475–543.
- Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585–97.
- Adami HO, Hsieh CC, Lambe M et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344: 1250–4.
- Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New Eng J Med* 1994; 331: 771–6.
- Amos CI, Struwing JP. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 566–70.
- Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 456–6.
- Foulkes W, Glendon G, Narod S. Family history and risk of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274: 383–7.
- Langston AA, Ostrander EA. Hereditary ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 3–7.
- Berchuck A, Rodriguez GC, Kamel A et al. Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. I. Correlation of receptor expression with prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 669–74.
- Bast RC, Boyer CM, Xu FJ et al. Molecular approaches to prevention and detection of epithelial ovarian cancer. *J Cell Biochem* 1995; 23: 219–22.
- Berek JS, Martinez-Maza O. Molecular and biologic factors in the pathogenesis of ovarian cancer. *J Reproduct Med* 1994; 39: 241–8.
- Bast RC. Perspectives on the future of cancer markers. *Clin Chem* 1993; 39: 2444–51.
- Liotta LA, Kohn E. Cancer invasion and metastases. *JAMA* 1990; 263: 1123–6.
- Gallion HH, Powell DE, Morrow JK et al. Molecular genetic changes in epithelial ovarian malignancies. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 137–42.
- Leary JA, Doris CP, Boltz EM et al. Investigation of loss of heterozygosity at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p and 17q in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 293–7.
- Anderson LA, Friedman L, Osborne-Lawrence S et al. High-density genetic map of the BRCA1 region of chromosome 17q12-q21. *Genomics* 1993; 17: 618–23.
- Zheng JP, Robinson WR, Ehlen T et al. Distinction of low grade from high grade human ovarian carcinoma on the basis of losses of heterozygosity on chromosomes 3, 6, and 11 and HER-2/neu gene amplification. *Cancer Res* 1991; 51: 4045–51.
- Bauknecht T. Die Biologie maligner Ovarialtumoren: Fortschritte und Probleme. In: Meerpohl HG, Pfeleiderer A, Profous CZ. Das Ovarialkarzinom. I Tumorbologie, Screening, Staging. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993: 3–6.
- Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. Molecular cell biology. New York, Oxford: Scientific American Books Inc., 1995: 1247–89.
- Stromberg K, Collins TJIV, Gordon AW, Jackson CL, Johnson GR. Transforming growth factor - alpha acts as an autocrine growth factor in ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 341–7.
- Bast RC, Jacobs I, Berchuck A. Malignant transformation of ovarian epithelium. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 556–8.
- Kacinsky B. Ovarian carcinoma: Tumor- and molecular biology. In: Meerpohl HG, Pfeleiderer A, Profous CZ. Das Ovarialkarzinom. I Tumorbologie, Screening, Staging. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993: 7–19.
- Niikura H, Sasano H, Sato S, Yajima A. Expression of epidermal growth factor receptor in common epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 60–8.
- Chien CH, Huang CC, Lin YH, Shen J, Chow SN. Detection of serum transforming growth factor-alpha in patients of primary epithelial ovarian cancers by enzymeimmunoassay. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 405–10.
- Hoefler H. Oncogenes. In: Burghardt E ed. Surgical gynecologic oncology. Stuttgart, New York: Thieme, 1993: 455–6.
- Meden H, Kuhn W. Overexpression of the oncogene c-erbB-2 (HER2/neu) in ovarian cancer: a new prognostic factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 173–9.
- Baker VV. Molecular biology and genetics of epithelial ovarian cancer. In: Gershenson DM ed. Update on epithelial ovarian cancer. *Obstet Gyn Clin N Am* 1994; 21: 25–40.
- Kacinsky BM, Mayer AG, King BL, Carter D, Chambers SK. NEU protein overexpression in benign, borderline, and malignant ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 245–53.
- Huettnner PC, Carney WP, Naber SP, DeLellis RA, Membrino W, Wolfe HJ. Neu oncogene expression in ovarian tumors: a quantitative study. *Modern Pathology* 1992; 5: 250–6.
- Cheung ANY. Oncogenes and other growth factors in gynaecological neoplasms. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1996; 8: 46–51.
- Jakowlew SB, Moody TW, Mariano JM. Transforming growth factor-beta receptors in human cancer cell lines: analysis of transcript, protein and proliferation. *Anticancer Res* 1997; 17: 1849–60.
- Kacinsky BM, Carter D, Mittal K et al. Ovarian adenocarcinomas express fms-complementary transcripts and fms antigen, often with co-expression of CSF-1. *Am J Pathol* 1990; 137: 135–42.
- Obata NH, Tamakoshi K, Shibata K, Kikkawa F, Tomada Y. Effects of interleukin-6 in vitro cell attachment, migration and invasion of human ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 337–42.
- Tampfer C, Zeisler H, Sliutz G, Haeusler G, Hanzel E, Kainz C. Serum evaluation of interleukin-6 in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 27–30.
- Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer* 1997; 79: 1581–6.
- Hartmann LC et al. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 64–9.
- Van Dam PA, Vergote IB, Mangion J et al. Expression of c-erbB-2, c-myc, and c-ras oncoproteins, insulin like growth factor receptor 1, and epidermal growth factor receptor in ovarian carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47: 914–9.
- Scambia G, Masciullo V, Benedetti-Panici P et al. Prognostic significance of ras/p21 alterations in human ovarian cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 1547–53.
- Berchuck A, Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 541–4.
- Tashiro H, Niyazaki K, Okamura H, Iwai A, Fukumoto M. C-myc overexpression in human primary ovarian tumors: Its relevance to tumor progression. *Int J Cancer* 1992; 50: 828–33.
- Sheets EE, Yeh J. The role of apoptosis in gynecological malignancies. *Ann Med* 1997; 29: 121–6.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. New York, London: Garland Publishing Inc., 1994: 1255–91.
- McCluskey LL, Dubeau L. Biology of ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 465–70.
- Dong Y, Walsh MD, McGuckin MA et al. Reduced expression of retinoblastoma gene product (pRB) and high expression of p53 are associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Int J Cancer* 1997; 74: 407–15.
- Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Givens SS, Miller GA. Quantification of p53 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 435–8.
- Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW et al. p53 overexpression is not an independent prognostic factor for patients with primary ovarian epithelial cancer. *Cancer* 1997; 80: 892–8.
- Buttita F, Marchetti A, Gadducci A et al. p53 alterations are predictive of chemoresistance and aggressiveness in ovarian carcinomas: a molecular and immunohistochemical study. *Br J Cancer* 1997; 75: 230–5.
- Hartenbach EM, Schink JC. The genetics of ovarian cancer: concepts in testing and counseling. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1996; 8: 339–42.
- Phillips NJ et al. Allelic deletion on chromosome 17p13.3 in early ovarian cancer. *Cancer Research* 1996; 56: 606–11.
- Takahashi H et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in ovarian cancers. *Cancer Research* 1995; 55: 2998–3002.
- Somasundaram K, Zhang H, Zeng YX et al. Arrest of the cell cycle by the tumor suppressor BRCA1 requires the CDK-inhibitor p21WAF1/Cip1. *Nature* 1997; 389: 187–90.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
- Merajver SD, Frank TS, Xu J et al. Germline BRCA1 mutations and loss of the wild-type allele in tumors from families with early onset breast and ovarian cancer. *Clin Can Res* 1995; 1: 539–44.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. The breast cancer linkage consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer. Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678–701.
- Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, Robboy S. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC eds. Principles and practice of gynecologic oncology. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1996: 921–2.
- Schubert EL, Lee MK, Mefford HC et al. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1031–40.
- Lee SB, Schwartz PE, Lee WH et al. Allele loss at the retinoblastoma locus in human ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 637–42.

Pregledni prispevek/Review article

CITIRANOST BIOMEDICINSKIH REVIJ, KI IZHAJAJO V SLOVENIJI

CITATION OF BIOMEDICAL JOURNALS PUBLISHED IN SLOVENIA

Štefan Adamič, Dimitar Hristovski, Anamarija Rožič-Hristovski, Jure Dimec

Inštitut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1105 Ljubljana

Prispelo 1999-01-15, sprejeto 1999-03-17; ZDRAV VESTN 1999; 68: 255-8

Ključne besede: slovenske biomedicinske revije; analiza citiranosti; faktor vpliva**Key words:** Slovenian biomedical journals; citation analysis; impact factor

Izvleček – Izhodišča. Citiranost in s tem odmevnost revij v svetovni literaturi kaže na pomen člankov, objavljenih v teh revijah, za svetovno izmenjavo znanstvenih informacij. Od slovenskih biomedicinskih revij nobena ni vključena v Science Citation Index (SCI) – Journal Citation Report, zato nimamo neposrednih podatkov o njihovi odmevnosti. V članku poročamo o rezultatih analize odmevnosti slovenskih biomedicinskih revij, opravljene po istih kriterijih, kot jih uporablja SCI.

Metode in zaključki. Analiza citiranosti člankov v slovenskih biomedicinskih revijah, publiciranih v obdobju 1986–1995, je bila opravljena s pomočjo zbirke Biomedicina Slovenica, sistema za pomoč pri ocenjevanju raziskovalne uspešnosti v medicini, in zbirke SCI. Odmevnost smo računali kot razmerje med številom citiranj in številom člankov v reviji, faktor vpliva revije pa kot povprečje teh vrednosti v analiziranem obdobju. Menimo, da je odmevnost analiziranih revij v skladu z njihovim poslanstvom. Splošne slovenske biomedicinske revije imajo občutno manjšo citiranost kot obe specializirani, pri katerih se kaže tudi trend naraščanja citiranosti.

Abstract – Background. Citation of journals in international literature indicates the importance of articles published in these journals for the international exchange of scientific information. None of the Slovenian biomedical journals is included in the Science Citation Index (SCI) – Journal Citation Report, therefore there is no direct information about their international importance available. In the paper the results of the analysis of citation of Slovenian biomedical journals, carried out by the same criteria as used by the SCI are presented.

Methods and conclusions. Citation analysis of Slovenian biomedical journals published during the 1986–1995 period was performed using the Biomedicina Slovenica database, the system for the research efficiency evaluation and the SCI database. The journal's impact factor was computed as an average ratio between the number of citations and number of articles in the journal for the period analysed. We believe that the impact of analysed journals is in accordance with their mission. Slovenian biomedical journals with general subject coverage have considerably lower citation rate compared to both specialised journals, which also exhibit growth of the citation numbers.

Uvod

Bibliometrična analiza publikacij slovenskih medicinskih avtorjev, ki so zbrane v nacionalni bibliografski zbirki Biomedicina Slovenica (BS), kaže, da naši medicinski avtorji objavljajo znanstvene članke predvsem v specializiranih mednarodnih in v domačih revijah (1). Ocena odmevnosti publikacij z analizo njihovega citiranja v mednarodnih revijah pa je nadalje pokazala, da so citirani predvsem znanstveni članki, druge vrste publikacij pa občutno manj. Med znanstvenimi članki pa so zlasti pogosto citirani članki, objavljeni v mednarodno pomembnih revijah, ki jih vključujejo mednarodne zbirke: Science Citation Index (SCI), Current contents (CC) in Medline. Znatno manj so citirani znanstveni članki v drugih revijah, ki jih omenjene tri zbirke ne vključujejo. Med te revije spadajo tudi vse slovenske biomedicinske revije in dve regionalni oziroma mednarodni medicinski reviji, ki izhajata v Sloveniji.

Poslanstvo teh revij je večstransko in eno med njimi je tudi posredovanje novih spoznanj in odkritij v svetovno zaklad-

nico biomedicinskega znanja. Prav odmevnost in citiranost revij v svetovni literaturi najbolj kaže, koliko so članki, objavljeni v teh revijah, pomembni za svetovno znanstveno javnost. Pomen slovenskih medicinskih revij v svetovni literaturi ne more biti zelo velik, saj nobena od njih ni vključena v SCI – Journal Citation Report, kjer je prikazana odmevnost revij z njihovim faktorjem vpliva. Podatki o citiranosti naših revij v svetovni medicinski literaturi bi bili, čeprav neuradni, zelo koristni za oceno njihove vloge v svetovni izmenjavi znanstvenih informacij. Zato smo s pomočjo nacionalne bibliografske zbirke Biomedicina Slovenica (BS) in sistema za pomoč pri ocenjevanju raziskovalne uspešnosti v medicini, ki smo ga že opisali (2), zbrali podatke o citiranosti naših revij v svetovni medicinski literaturi in zanje izračunali parametre, ki jih sicer navaja SCI – Journal Citation Report.

Metode

V analizo smo vzeli publikacije slovenskih avtorjev s področja biomedicine, ki so izšle v desetletnem obdobju 1986 do

1995 in so vključene v nacionalno bibliografsko zbirko Biomedicina Slovenica (BS). Zbirka je grajena po načelih zbirke MEDLINE in torej pokriva biomedicino v širšem pomenu, tj. poleg medicine tudi del veterine, farmacije, biologije, biokemije, biofizike in drugih temeljnih ved, pomembnih za medicino.

Iz zbirke BS, ki je kot del sistema za podporo pri ocenjevanju raziskovalne uspešnosti v medicini že dopolnjena s podatki o citiranosti posameznega članka, smo za analizo izbrali znanstvene članke, ki so izšli v slovenskih biomedicinskih revijah oziroma v biomedicinskih revijah, ki izhajajo v Sloveniji, v desetletnem obdobju 1986 do 1995. Te revije (urejene po abecedni) so:

1. Acta dermatovenerologica alpina, pannonica et adriatica, ki izhaja od leta 1992; v analizo so zajeti le 4 letniki.
2. Farmacevtski vestnik; v analizo je zajetih vseh 10 letnikov, vendar selektivno.
3. Medicinski razgledi; v analizo je zajetih vseh 10 letnikov.
4. Radiology & Oncology (od leta 1992, prej Radiologia Jugoslavica); v analizo so zajeti le 4 letniki.
5. Radiologia Jugoslavica, ki je izhajala do leta 1991; v analizo je zajetih 6 letnikov.
6. Zdravniški vestnik; v analizo je zajetih vseh 10 letnikov.
7. Zdravstveno varstvo; v analizo je zajetih vseh 10 letnikov.
8. Zobozdravstveni vestnik; v analizo je zajetih vseh 10 letnikov.

Revij, ki so do leta 1995 izhajale manj kot štiri leta, kot npr. Slovenska pediatrija, Endoskopska revija, v analizo nismo vključili.

Za analizo citiranosti je rabila zbirka Science Citation Index (SCI) na kompaktnih diskih. Analiza je bila opravljena po polavtomatski metodi, razviti za potrebe sistema za podporo pri ocenjevanju raziskovalne uspešnosti v medicini. Citiranje je zajelo dvanajsetletno obdobje 1986 do 1997, kar pomeni, da je vsak članek analiziran za citiranost vsaj še dve leti po njegovi objavi.

Da bi lahko ocenili, kakšna je odmevnost teh člankov v tujini, smo članke, katerih citiranost nam je naša metoda odkrila, podrobneje analizirali glede na to, ali ga je citiral slovenski ali tuj avtor. To smo opravili ročno vsak primer posebej na zbirki SCI na kompaktnih diskih.

Rezultati in diskusija

Za celovito analizo odmevnosti naših medicinskih revij smo najprej ugotovili, koliko znanstvenih člankov so te revije v analiziranem obdobju objavile in jih imamo v zbirki Biomedicina Slovenica, kolikokrat so bili ti članki citirani in koliko je bilo od tega čistih citiranj. Podatek o čistih citiranjih smo dobili tako, da smo od vseh citiranj odšteli avtocitiranja, tj. primere, ko je vsaj eden od avtorjev citiranega obšen tudi avtor citirajočega članka. Za oceno odmevnosti smo za vsako revijo izračunali dva podatka: (a) razmerje med številom vseh citiranj in številom člankov (R/S) v obdobju, ki ga je analiza zajela, ter (b) faktor vpliva revije (IF), izračunan kot povprečje teh vrednosti v analiziranem obdobju. Pri računanju obeh omenjenih vrednosti smo skladno z opisano metodologijo upoštevali vsa citiranja, torej tudi avtocitiranja. Razmerje R/S (Reference per Source article) smo dobili tako, da smo vsa citiranja delili s številom znanstvenih člankov v posamezni reviji. Ta vrednost, ki nam pove, kolikokrat je bil članek iz revije v povprečju citiran v obdobju, ki ga je analiza zajela (3), je pravzaprav najboljša mera odmevnosti posamezne revije.

Pri faktorju vpliva revije se upošteva citiranje posameznega članka samo dve leti po njegovem izidu. Računa se tako, da se za vsako leto vzame podatek, koliko člankov iz določene revije, objavljenih v prejšnjih dveh letih, je bilo citiranih v tekočem letu in to deli s številom člankov, objavljenih v isti

reviji v omenjenih prejšnjih dveh letih. Poleg odmevnosti je torej pri faktorju vpliva upoštevana tudi takojšnost (immediacy) citiranja. Razlika med R/S in IF je v veliki meri odvisna od znanstvenega področja ali celo znanstvene discipline oziroma od dinamike njenega razvoja in zastarevanja znanstvenih informacij v njej. Citiranost omenjenih revij je prikazana v tabeli 1.

Tab. 1. Citiranost znanstvenih člankov v medicinskih revijah, ki izhajajo v Sloveniji, objavljenih v letih 1986 do 1995 in vključenih v zbirko Biomedicina Slovenica; članki = število člankov, vsa citiranja = število vseh citiranj, čista citiranja = vsa citiranja brez avtocitiranj, R/S (References per Source Article) = razmerje med številom vseh citiranj in številom člankov, IF = povprečni faktor vpliva. Citiranost za obdobje 1986 do 1997.

Tab. 1. Citation of scientific papers in medical journals, published in Slovenia between 1986 and 1995 and included in the database Biomedicina Slovenica; papers = number of papers, all cit. = number of all citations, non-self cit. = all citations without selfcitations, R/S = references per source article, IF = average impact factor.

Revija Journal	Članki Papers	Vsa cit. All cit.	Čista cit. Non-self cit.	R/S R/S	IF IF
Acta dermatoven. alp., pan. et adriat.	114	15	12	0,13	0,035
Farmacevtski vestnik	239	13	4	0,05	0,008
Medicinski razgledi	199	13	5	0,06	0,001
Radiology & Oncology	229	34	11	0,15	0,077
Radiologia Jugoslavica	395	35	5	0,09	0,032
Zdravniški vestnik	860	36	15	0,04	0,004
Zdravstveno varstvo	220	4	3	0,01	0,000
Zobozdravstveni vestnik	375	2	0	0,005	0,000

Pri presoji citiranosti in mednarodne odmevnosti slovenskih medicinskih revij je potrebno upoštevati tako značilnosti medicinskega znanstvenega publiciranja kot tudi namembnost in vsebinsko usmerjenost naših revij.

Medicina je v svetu na vrhu po znanstvenih publikacijah. Po nekaterih ocenah izhaja na svetu blizu 25.000 revij, pojavljajo se vedno nove in stare ugašajo približno v razmerju 2:1. Poleg tega letno izide okrog 15.000 knjig ter prek 10.000 kongresnih in podobnih zbornikov. Glede na vsebinsko usmerjenost medicinske revije po navadi delimo na splošne in specializirane.

Splošne medicinske revije obravnavajo celotno, zlasti klinično medicino. Izdajajo jih praviloma zdravniška združenja in so zato omejena na določena geografska področja, po navadi države. V njih sodelujejo predvsem avtorji ustreznega področja in obravnavajo zdravstvene probleme tega področja. Kadar je tako področje majhno, kar velja za večino splošnih medicinskih revij, informacije, ki jih te revije prinašajo, v povprečju ne predstavljajo pomembnega prispevka v svetovno zakladnico znanja. Nekatere splošne medicinske revije s širokim zaledjem in močnim medicinskim znanstvenim potencialom, kot so New England Journal of Medicine, British Medical Journal, Deutsche medizinische Wochenschrift in podobne, pa so nasprotno vodilne svetovne revije za področje klinične medicine.

Ostale revije pa so specializirane za posamezno medicinsko disciplino, 'subdisciplino ali celo problem. Kot se pogosto vidi že iz naslovov, so zaledja teh revij širša, bodisi regija, npr. Alpe, Jadran, kontinent, npr. Evropa ali Amerika, ali celo ves svet. Temu ustrezno so oblikovana tudi uredništva in organizirana recenzentska služba. Velika večina rezultatov medicinskih bazičnih raziskav je objavljena v teh revijah, saj je to najbolj zanesljiva pot do ustreznega bralca.

Medicinske revije, ki izhajajo v Sloveniji in so bile vključene v analizo, sodijo v obe omenjeni skupini.

Zdravniški vestnik, Zobozdravstveni vestnik in Farmacevtski vestnik sodijo med splošne medicinske revije. Izdajajo jih ustrezna strokovna društva, uredništva pa sestavljajo domači strokovnjaki, le Zdravniški vestnik ima v uredniškem odboru tudi ugledne strokovnjake iz vsega sveta. Te revije, med katerimi ima vodilno vlogo Zdravniški vestnik, imajo vse značilnosti skupine splošnomedicinskih revij. Tako je objavljane znanstvenih člankov, pomembnih za mednarodno strokovno javnost, le del njihovega poslanstva. Uredništva se sicer trudijo, da bi mednarodno odmevnost svojih revij povečala (4), kar jim bo verjetno do neke meje tudi uspelo. Vendar pa so za naše okolje zelo pomembni tudi drugi prispevki, ki zadevajo domačo kazuistiko, specifičnosti naše patologije, naše epidemiologije, razširjenosti povzročiteljev bolezni in probleme našega zdravstva na sploh. Pa ne samo za naše okolje. Ugotovili so namreč, da nekateri prispevki te vrste v nacionalnih revijah pomembno dopolnjujejo izsledke, objavljene v mednarodnih (5). Mednarodna prizadevanja, kot je npr. program Cochrane Collaboration, skušajo zajeti čim več takih člankov in tako obogatiti svetovno zakladnico medicinskega znanja. Objavljanje raziskovalnih prispevkov v teh revijah pomeni za večino mladih medicinskih raziskovalcev dobro šolo, ki je nujna za prodor v svetovne specializirane medicinske revije. Končno pa te revije z objavljanjem preglednih in strokovnih člankov skrbje za sprotno prenašanje svetovnih znanstvenih rezultatov v naše okolje. Prav to in pa skrb za razvoj slovenskega medicinskega jezika je morda sploh njihovo najpomembnejše poslanstvo. Zato je razumljivo, da je mednarodna odmevnost teh revij, ki se kaže z vrednostima R/S in IF, sorazmerno skromna.

Revija Zdravstveno varstvo, ki jo izdaja Inštitut za varovanje zdravja, je sicer specializirana za probleme javnega zdravstva, vendar je njeno poslanstvo podobno kot pri omenjenih splošnih medicinskih revijah.

Reviji Acta dermatovenerologica alpina, panonica et adriatica in Radiology & Oncology sodita med specializirane revije. Prvo izdaja dermatovenerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, drugo pa sekciji za radiologijo in nuklearno medicino ter za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva ter Hrvaškega društva za radiologijo. Oba uredniška odbora sta mednarodno sestavljena, jezik člankov je v celoti angleščina, osnovno poslanstvo obeh revij pa je objavljanje znanstvenih člankov omenjenih medicinskih disciplin. Odmevnost teh revij je občutno večja kot odmevnost splošnih medicinskih revij. Podatki pa kažejo celo na naraščanje njune odmevnosti. Tako sta npr. vrednosti R/S in IF za revijo Radiology & Oncology za 100% višji kot za njeno predhodnico Radiologia Iugoslavica. Na nadaljevanje takega trenda kažejo tudi podatki o IF za revijo Radiology & Oncology za posamezno leto, ki znaša 0,014 za leto 1995, 0,082 za leto 1996 in 0,137 za leto 1997.

Revija Medicinski razgledi ima vsekakor poseben status. Revijo že 37 let izdajajo študentje Medicinske fakultete v Ljubljani, ki sestavljajo tudi uredniški odbor in sploh vodijo revijo. V njej študentje objavljajo svoje raziskovalne članke, učitelji Medicinske fakultete in drugi medicinski strokovnjaki pa pregledne članke. Pregledni članki tekoče seznanjajo študente z medicinskimi problemi in z njihovim reševanjem v svetu in so jim pomemben vir pri študiju. Zaradi visoke kvalitete, ki jo je revija uspela ohranjati ves čas, pa so pregledni članki zelo cenjeni tudi med zdravniki pri njihovih naporih za spremljanje medicinske znanosti in prakse. Končno pa je izjemen pomen te revije tudi v tem, da so se skozi delo v uredništvu oblikovali številni mladi raziskovalci in medicinski publicisti. Glede na osnovno poslanstvo te revije je njena mednarodna odmevnost, kot je prikazana v tabeli 1, nad pričakovani.

Čeprav smo v analizi, prikazani v tabeli 1, upoštevali vsa citiranja, pa na mednarodno odmevnost kaže predvsem podatek o

čistih citiranjih. Avtocitiranja namreč nakazujejo le povezavo publikacije z avtorjevimi prejšnjimi raziskavami, tako da marsikaj, zlasti opisovanja metod ni treba ponavljati. Za podrobnejšo oceno odmevnosti naših medicinskih revij v svetu pa je pomemben tudi podatek, kdo je posamezen članek citiral, ali slovenski ali tuji avtorji. Specializirani reviji Acta dermatovenerologica alpina, panonica et adriatica in Radiology & Oncology (kot tudi njena predhodnica Radiologia Iugoslavica) sta regionalno oziroma mednarodno usmerjeni z velikim deležem avtorjev (in seveda bralcev) zunaj Slovenije. Zanju bi taka analiza ne bila smiselna, zato ju v tej analizi nismo upoštevali. Pri ostalih revijah, ki so v to analizo vključene, pa smo kot osnovo za analizo vzeli podatek o čistih citiranjih. Rezultati so prikazani v tabeli 2.

Tab. 2. Prikaz čistih citiranj člankov v slovenskih medicinskih revijah glede na avtorje publikacije, kjer je bil članek, objavljen v naši reviji, citiran (avtorji citirajočega članka): dom. = vsaj eden od avtorjev citirajočega članka je iz Slovenije; tuji = vsi avtorji citirajočega članka so zunaj Slovenije. Podatki o številu člankov kot v tabeli 1.

Tab. 2. Citations without selfcitations of papers in Slovenian medical journals with regard to the authors of the publication in which the paper was cited (authors of citing paper): nat. = at least one of the authors is from Slovenia; foreign = none of the authors is from Slovenia. Numbers of papers as in Tab. 1.

Revija	Vsa cit.	Čista citiranja		
		dom.	tuji	skupaj
Journal	All cit.	Non-self citations		total
		nat.	foreign	
Farmacevtski vestnik	13	0	4	4
Medicinski razgledi	13	1	2	3
Zdravniški vestnik	36	4	11	15
Zdravstveno varstvo	4	2	1	3
Zobozdravstveni vestnik	2	0	0	0

Podatki, prikazani v tabeli 2, o čistih citiranjih člankov, objavljenih v slovenskih medicinskih revijah, kažejo, da te članke citirajo ne le domači, ampak tudi tuji avtorji. Seveda bi bilo zanimivo videti tudi, ali to, da je nek članek v naši reviji napisan v celoti v angleščini, zagotavlja večjo verjetnost citiranja, kot pa če je napisan v slovensščini. Tak podatek bi bil verjetno zelo pomemben pri oblikovanju uredniške politike revije. Žal je podatkov premalo za statistično analizo omenjene hipoteze. Podatke iz tabele 2, o člankih v Zdravniškem vestniku, ki so jih citirali tuji avtorji, smo kljub temu podrobneje pregledali glede na jezik teh člankov. V tej reviji je bilo v omenjenem desetletnem obdobju objavljenih 148 znanstvenih člankov samo v slovensščini, 616 v slovensščini z naslovom, izvlečkom in komentarjem v angleščini ter 96 samo v angleščini. V dvanajstletnem obdobju so tuji avtorji citirali članke iz prve omenjenih skupin enkrat, iz druge šestkrat in iz tretje štirikrat. Zdi se, da rezultati nakazujejo možnost, da so članki v angleščini pogostejše citirani kot tisti v slovensščini, vendar pa to le ne gre pripisati samo jeziku članka, ampak verjetno tudi dejstvu, da so bili v angleščini objavljeni predvsem članki, pri katerih je bilo pričakovati zanimanje mednarodnih medicinskih krogov.

Odmevnost obeh specializiranih medicinskih revij, ki izhajata v Sloveniji, je primerna, trend njenega naraščanja, ki je opazen zlasti pri reviji Radiology & Oncology, pa kaže na možnosti za njeno uveljavitev med svetovnimi medicinskimi revijami, specializiranimi za to področje.

Splošne slovenske medicinske revije imajo občutno manjšo citiranost, kar je tudi pričakovati glede na cilje, ki usmerjajo njihovo uredniško politiko. Naporji njihovih uredništev za povečanje njihove mednarodne odmevnosti, ki jih je že dalj

časa čutiti, so vsekakor koristni. Vendar pa to ne bi smelo iti na račun njihovega osnovnega poslanstva, olajševati našim strokovnjakom spremljanje razvoja medicine v svetu, spremljanje naše nacionalne patologije, podpora razvoju slovenske medicinske publicistike in skrb za slovensko medicinsko besedo na sploh.

Literatura

1. Adamič Š, Hristovski D, Rožič-Hristovski A, Dimec J. Znanstvene publikacije v medicini. Raziskovalec 1998; 28: 60-3.
2. Adamič Š, Rožič-Hristovski A, Hristovski D, Dimec J. Sistem za podporo pri ocenjevanju uspešnosti raziskovalnega in razvojnega dela v slovenski medicini. Zdrav Vestn 1996; 65: 385-7.
3. Garfield E. Dispelling a few common myths about journal citation impacts. The Scientist 1997; 11: 11-2.
4. Drinovec J, Janko M. O pisanju, njegovi vrednosti in Zdravniškem vestniku. Zdrav Vestn 1998; 67: 485-8.
5. Lefebvre C. European Union contribution to an international register of controlled trials: The importance of collaboration throughout Europe. In: Libraries without limits: changing needs-changing roles. Abstract book of the 6th European conference of medical and health libraries. Utrecht: EAHIL, 1998: 33.

Medikohistorična rubrika

ODKRITJE SPOMENIKA ZDRAVNIKU J. K. STAROVASNIKU (1748-1792) V KAMNIKU

Ob 250-letnici rojstva

Nikolaj Sadnikar

V lepem jesenskem popoldnevu 27. oktobra 1998 so slovesno odkrili spomenik prof. dr. Juriju Karolu Starovasniku. Ta projekt je tekel več kot osem let. Že samo iskanje podatkov o tem medicinskem pedagogu iz 18. stoletja je terjalo velikih naporov, da smo dobili po 250 letih od rojstva točne podatke. V začetku 19. stoletja so v Freiburgu v zvezni nemški deželi v Breisgau oživili pomen Starovasnika za njihovo univerzo in medicinsko fakulteto. Tam je več kot 18 let poučeval fiziologijo in predmet materia medica. Starovasnik je bil že na Dunaju vzgojen po novih metodah zdravstva in se je kot študent oprijel novih kliničnih pogledov na bolnika, kot sta ga učila znani prof. Thomas Sydenham (1624-1689) in evropsko znani prof. Hermann Boerhaave (1668-1738). Starovasnik je bil študent prof. Auenbruggerja, ki je prvi vpeljal preiskavo s perkusijo. Verjetno je poslušal tudi predavanja Slovence prof. Marka Antona Plenčiča (1705-1786). Jasno je, da je bil tudi pod vplivom reorganizatorja zdravstvene službe za časa cesarice Marije Terezije in Jožefa II., Gerharda van Svieten (1700-1772). Bil je eden tistih profesorjev, ki je z Dunaja v Freiburg prinesel nov učni program na medicinsko fakulteto. Odločno je odklonil filozofski pristop k medicini ter čarovništvo in vraževerstvo.



Sl. 1. Fotografija kipa prof. dr. Jurija Karola Starovasnika v propilejah pod Malim gradom v Kamniku (foto Franc Svetelj).

O tem se bo še pisalo, saj je Starovasnikovo delo v Freiburgu še neraziskano in za nas Slovence in našo medicinsko fakulteto pomembno. Vse to sta omenila govornika ob odkritju kipa dr. Niko Sadnikar in dr. Zvonka Zupanič-Slavec.

Spomenik stoji v Kamniku, v propileji pod Malim gradom, kjer bodo še postavili spomenike zaslužnim Kamničanom. Svečano odkritje je bilo po govoru dr. Sadnikarja. Dr. Zvonka Slavec in kamniški župan Tone Smolnikar sta v imenu Medicinske fakultete in občine Kamnik odkrila spomenik. Po odkritju je govoril župan in omenil dr. Frantarja in dr. Sadnikarja, ki sta bila pobudnika in glavna akterja, da se je po štirih letih uresničilo to dejanje. Zahvalil se je akademskemu kiparju Stojanu Batiču, ki je po grafiki Starovasnika, najdeni v

Freiburgu, ovekovečil njegovo doprsko soho. Tudi arhitekt Šlegel je pripomogel, da so propileje tako imenitno urejene. Pripravljalni odbor pod predsednikom dr. Sadnikarjem je izvršil vse potrebno, da se je ta projekt uresničil. Zahvala gre tudi županu Tonetu Smolnikarju in občinskemu svetu, da je odobril sredstva za postavitev. Zaradi zadržanosti se žal proslave nista udeležila dekan Medicinske fakultete prof. dr. Miha Žargi in rektor ljubljanske univerze prof. dr. Jože Mencinger. Spomenik Starovasniku ni samo kamniška zadeva, temveč vseslovenska in prvenstveno tudi zadeva ljubljanske univerze in medicinske fakultete, ki pa jo je namesto njenega dekana zastopala predstojnica Inštituta za zgodovino medicine dr. Zvonka Zupanič-Slavec.

Mesto Kamnik je ponosno, da je dobilo spomenik Jurija Starovasnika in da je ta obogatil Mali grad ne samo medicinsko, temveč tudi zgodovinsko in turistično.

Kamniški pihalni orkester je glasbeno povzdignil svečanost. Prisotnost velikega števila udeležencev pa je svečanost še obogatila.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 4/1939

Anton Prijatelj

Četrta številka Zdravniškega vestnika, strokovnega glasila slovenskega zdravništva, je izšla aprila 1939, urednik dr. Slavko Prevec - Ljubljana.

- Dr. Vladimir Trampuž: Diagnosticiranje nosečnosti s pomočjo las po Kosjakovu
- Prim. dr. Sabina Praprotnik: Zdravljenje erisipela
- Dr. Leopold Marinšek: Salmonella
- Asist. dr. Leo Trauner (Zagreb): Ali je vegetarijanska dieta pri revmatizmu znanstveno upravičena?
- Doc. dr. Ladislav Klinc: Kemoterapija z 1162 F in derivati
- Prim. dr. Josip Hebein: Holecistografija (Konec)
- Dr. Zvonimir Šušteršič: Francosko-jugoslovanski medicinski dnevi v Parizu
- Dr. Mirko Črnič: O novodobni zdravniški etiki
- Vprašanja - Odgovori
- Iz zdravniškega slovstva
- Iz zdravniških društev
- Drobiž

Ali je vegetarijanska dieta pri revmatizmu znanstveno upravičena?

Klin. asist. dr. Leo Trauner

*Iz Inst. za baln. in fizik. terapijo univ. klin. za živčne in duševne bolezni, Zagreb
(predstojnik prof. dr. R. Z. Lopašič)*

Ne samo danes, ko nam vsi poklicani in nepoklicani strokovnjaki polnijo glave o pravilni prehrani, ampak tudi pred šestdesetimi leti so razmišljali, ali ni morda pravilna ali napačna prehrana ne samo vir, ampak tudi vzpodbuda za poslabšanje te ali one bolezni. Odkar so revmatizem razumevali kot bolezen organizma in še posebej mezenhima pa kot znak odpora proti toksinom in okvaram tkiva.

Avtor navaja: »Nedavno smo bili še navezani izključno na to, da smo smatrali različne dietetične predpise pri revmatizmu

za instiktivno zahtevo bolnikov, npr. bojazen pred govejo juho itd. Težko je odločiti, v koliko je omenjeni instinkt izraz naravne potrebe, ali pa mode v tej ali oni prehrani (surova hrana, stradnanje itd.). Na vsak način igra posplošenje »tako samo ob sebi umevne« diete in prepovedi mesa pri artrični artridi na vsa revmatična obolenja, veliko vlogo.«

Avtor poroča o poskusu, ki so ga napravili v njihovi kliniki. Izbrali so po 10 bolnikov v starosti med 30 in 40 let in primerjali nekaj parametrov. Eni skupini so dajali mesno, drugi pa brezmesno dieto. Končni rezultat je bil naslednji: »Izgleda torej, da je periodična brezmesna hrana na mestu pri takih revmatikih, pri katerih obstoji vegetativna distonija v smislu vago-hipotonije. Najboljša priložnost za to je čas fizikalne oziroma balneoterapije, ker po Burgerjevem zakonu o sinergiji vzmnnožijo posamezne vagotonične komponente uspeh v harmonično celoto.«

Nove knjige

RECENZIJA

Patofiziologija

S. Gamulin, M. Marušić in sod.: *Patofiziologija*. 4. izd., Mediciška naklada, Zagreb 1998, 870 strani velikega formata.

Knjiga je izčrpen pregled vseh področij patološke fiziologije. Po svojem obsegu presega snov predmeta »Patološka fiziologija« na MF v Ljubljani, za naše študente jo priporočamo kot dopolnilni učbenik.

Razdeljena je v tri dele. Prvi del obravnava splošne motnje funkcij organizma, drugi del etiološke dejavnike in tretji del motnje organskih sistemov.

Prikaz, ki smo ga napisali pred leti za tretjo izdajo, lahko dopolnimo tudi glede na nova poglavja, ki nastopajo v četrti izdaji knjige.

Na novo napisano poglavje *Motnje zgradbe in funkcije makromolekul* uvaja bralca v motnje zgradbe in funkcije DNA ter v kromosomske motnje. Nadaljevanje poglavja vodi bralca v motnje v izražanju genov, motnje v sintezi in razgradnji beljakovin ter dedne bolezni presnove. Poglavje se zaključi z metodami za gensko analizo in za odkrivanje dednih metaboličnih motenj.

Poglavje *Motnje metabolizma osnovnih hranil* ima spremembe v odlomku o aterosklerozi, ki je razmeroma kratek.

Deseto poglavje *Endogene biološke aktivne spojine v patofizioloških procesih* daje koristen pregled številnih endogenih molekularnih dejavnikov, ki nastopajo v patoloških procesih. To poglavje je zelo uporabno, saj se lahko študent na enem mestu podrobneje pregledno seznani s pomembnimi biomolekulami, ki so vpletene v mehanizme, obravnavane v številnih drugih poglavjih.

Petnajsto poglavje je napisano povsem na novo, obravnava pa *Vnetje*. To ni nič čudnega, saj število mediatorjev vnetja raste z vrtočlavo naglico. Podpoglavje o antiinflamatornih mehanizmih usmerja študenta v razmišljanje o zdravljenju vnetja, prav tako tudi podpoglavje o oceni vnetne reakcije, ki bo pomembna opora kliničnemu vrednotenju vnetja.

Zelo dobro je napisano tudi šestnajsto poglavje *Odgovori organizma na poškodbo in infekcijo*, ki daje dovolj izčrpno pregled nad stresom, reakcijo akutne faze, cirkulatornim šokom ter ocenjevanjem sistemskih reakcij na poškodbo in infekcijo. Pogrešamo le stališče o pomenu aminokislin, ki se sprostitjo pri katabolnih reakcijah iz mišičnih beljakovin za tvorbo novih beljakovin, pomembnih za preživetje (beljakovin

akutne faze, protiteles, beljakovin za regeneracijo in reparacijo).

Dopolnjeno je osemnajsto poglavje o *motnjah razvoja in rasti*.

Devetnajsto poglavje *Zločesta preobrazba in rast* govori o karcinogenezi, bioloških lastnostih rakavih celic in o raziskovalnih in preiskovalnih metodah v onkologiji. Napisano je na novo, po obsegu popolnoma zadošča namenu učbenika patološke fiziologije.

Na novo napisano 21. poglavje *Kemijski etiološki dejavniki* obravnava telesu tuje molekule (ksenobiotike) in je v bistvu patofiziološko obarvano poglavje iz farmakokinetike in toksikologije. Toda to ni odveč, saj naj bo patološka fiziologija veda, ki integrira in ne ločuje. Tudi 33. poglavje je popolnoma novo. Predstavlja zelo zgoščeno podlago za razumevanje motenj možganskih funkcij.

Insuficienca srca je dobro napisano poglavje. Morda je le premalo poudarjeno moderno stališče o pomenu povečanega bremena, še posebej pa maladaptacije na kronično aktiviranje kompenzacijskih mehanizmov, ki se sprevračajo v svoje nasprotje in pospešujejo progredienčo srčnega popuščanja.

Hipertenzija. Poglavje o primarni hipertenziji je napisano precej pomanjkljivo. Pogrešamo temeljno opredelitev, da gre najbrž za več bolezni z različnimi genetskimi temelji, ki se kažejo s skupnim patološkim znakom. Bolje bi bilo prikazati diagram krivulje izločanja seča z ledvicami (natriureza zaradi tlaka), ki je temelj dolgoročne regulacije krvnega tlaka, kot pa slabo razumljivo shemo. Nista razložena potek in mehanizem hipertenzije pri volumski obremenitvi (obremenitvi s soljo), ni omenjena teorija o natriuretskem hormonu.

Hipotenzija. Poglavje Ortostatska hipotenzija je nepregledno. Snov je razdeljena med dve oddaljeni poglavji, vzroki so razdeljeni na način, ki ni patogenetsko utemeljen in zato razdelitev ni razumljiva.

Patofiziologija bolezni dihal, astma, to področje je napisano razmeroma šibko. Ni obdelana teorija dinamične dekompresije bronhusov, iz česar sledi vrsta pomanjkljivih razlag. Poglavje o astmi je skromno po obsegu. Nista poudarjena reverzibilnost obstrukcije pri astmi in njen značilen potek v poslabšanjih. Ni poudarjeno, da pri vnetju prevladujejo eozinofili. Ni razloženo, zakaj je posebej otežen izdih. Ni razložena refleksna stimulacija dihanja pri astmatiku in na videz paradokсна plinska analiza arterijske krvi (hipoksemija in hipokapnija).

Pri emfizemu je slabo razložena mehanika dihanja, problem z izdihom, niso obdelane razlike med emfizemom in kroničnim bronhitisom v njunih ekstremnih oblikah. Slabo je obdelana razlaga pri tej temeljni motnji dihanja.

Patofiziologija prebavil. Ulkusna bolezen je dobro napisano poglavje, pogrešamo le moderno celično shemo uravnavanja izločanja HCl ter nove poglede na povezavo med okužbo s *H. pylori* in mehanizmi kontrole izločanja HCl.

Dobro so napisana poglavja o malabsorpciji, konstipaciji, diareji, bruhanju in ileusu.

Patofiziologija jeter. Je solidno napisano poglavje. Pogrešamo poglavje o cirozi jeter, opisane so le motnje, ki zaradi nje nastanejo, skoraj nič pa o njeni patogenezi. Nepregledno je napisan del o ascitesu in motnji prometa vode in soli pri cirozi, ki je zaradi nekritičnega mešanja starih in novih pogledov slabo razumljiv.

Patofiziologija hipertermije, preskromno obdelana v prejšnji knjigi, je doživela pozitivno spremembo (temeljito so obdelani endogeni pirogeni; žal pa je hipotermija ostala skromna in nespremenjena) in podobno že poprej sodobno obdelana *ateroskleroza*. Navedeni so vsi zdaj poznani celični dejavniki za aterosklerozo in obrazloženi so nevarnostni dejavniki. Menimo, da bi pri aterosklerozi avtorji morali bolj poglobljeno obravnavati mehanizme dejavnikov tveganja in mehanizme koristnega delovanja preventivnih ukrepov. Z dodatkom gen-

ske teorije *staranja* je posodobljeno poglavje o staranju, opuščeno pa je poglavje Motnje delovanja posameznih organov. Kritika preskromnega orisa mehanizmov za *glavobol* v prejšnji izdaji ni zalegla: oris mehanizmov v zdajšnji izdaji je ostal nespremenjen. Mehanizem *Parkinsonove bolezni*, tako svetl primer povezave teorije s prakso, ni zaslužil več kot nekaj vrstic. Celotno razmeroma skromno poglavje o *prostih radikalih* je ostalo praktično nespremenjeno.

Nekatera poglavja knjige, ki smo jih kritično ocenili pri recenziji prejšnje izdaje, so doživela uspešno preroditev, nekatera pa so, žal, ostala nespremenjena.

Načelo, da ima poglavje na koncu pregled testov oziroma metod, ki se uporabljajo za preiskave in raziskave v zvezi s tematično poglavje, je dosledno izpeljano za skoraj vsa poglavja knjige. S tem je jasno povedano, da je patofiziologija eden od temeljev vsake klinične prakse. Pohvaliti je treba tudi ilustracije. V učbenikih patološke fiziologije jih ni nikdar dovolj.

Rudi Pavlin, Dušan Sket, Janez Sketelj

PRIKAZ

Interna medicina

Novembra 1997 je izšla za sodobno zdravstveno problematiko tehtna strokovna knjiga: *Arterijska hipertenzija*. Urednika: Jurij Dobovišek, Rok Accetto. 24 piscev. Izdala Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD, Ljubljana. Založil LEK, d. d., Ljubljana – Za podporo zdravstvenemu izobraževanju. 4. izdaja. 434 strani, številne preglednice in slike. Naklada 2500 izvodov.

Knjiga je namenjena vsem, ki jih zanima globlji klinični pristop k širokemu problemu arterijske hipertenzije. Ta ni več le obrobni problem kardiologije in/ali nefrologije, temveč je postala samostojno multidisciplinarno področje, kamor se poleg teh dveh specialnosti interne medicine vpletajo še mnoge druge medicinske stroke, ki večinoma ne spadajo v samo interno medicino. Da je razvoj vede hiter in obsežen, kažejo na to tudi tri predhodne izdaje te knjige v letih 1986, 1987 in 1992. Pri sedanjih sodelujejo prvič tudi trije ugledni strokovnjaki iz tujine.

Po predgovoru obeh urednikov sledijo v pričujoči knjigi seznam piscev in strokovni oceni dveh recenzentov. Šest strani obsegajoče kazalo na začetku knjige kaže na obsežno in raznoliko obravnavano problematiko. V uvodu ugotavlja Jurij Dobovišek, da je arterijska hipertenzija še vedno kliničen in raziskovalni izziv. Spada med najbolj raziskovane bolezni, ker je pomemben dejavnik tveganja za srčnožilno zbolevalnost in umrljivost. Pisec v nadalje prikaže okvirno in na kratko razvoj in sedanje stanje v poznavanju te problematike. Definicijo in merjenje krvnega tlaka poda Olga Pirc-Čerček, neinvazivno merjenje krvnega tlaka v 24 urah pa Primož Dolenc. O epidemiologiji hipertenzije piše Thomas Strasser (Švica), o tem problemu v Sloveniji pa Rok Accetto. Patofiziologijo arterijske hipertenzije poda Stevo Julius (ZDA).

Klinični pristop k arterijski hipertenziji obravnava Jurij Dobovišek in nadaljuje v okviru poglavja – okvare tarčnih organov – o njenih posledicah na srcu in žilah, o okvari osrednjega živčevja pri arterijski hipertenziji piše Anton Grad, o ledvicah pri esencialni arterijski hipertenziji Staša Kaplan-Pavlovčič, o spremembah na očesnem ozadju Jurij Dobovišek.

Funkcijsko in etiološko oceno arterijske hipertenzije poda Borut Kolšek. O esencialni arterijski hipertenziji piše Rok Accetto. Sekundarne hipertenzije pa obravnavajo: renoparen-

himске Maja Mihelič-Brčić, renovaskularno Staša Kaplan-Pavlovčič, po endokrinih vzrokih povzročeno Janez Preželj, nevrogeno Tomaž Pogačnik, srčnožilne Borut Kolšek, z različnimi snovmi sproženo pa Primož Dolenc. Hipertenzijo med anestezijo in operacijo obravnava Vesna Paver-Eržen.

V okviru posebnih oblik hipertenzije sodelujejo: Alojz Gregorič pri otrocih in mladostnikih, Rok Accetto pri starejših ljudeh, Živa Novak-Antolič in Veruška Meglič med nosečnostjo, pri kronični ledvični odpovedi Rado Kveder, o izolirani sistolični hipertenziji Borut Kolšek.

Nujna stanja v poteku arterijske hipertenzije obravnava Bruno Bucič, maligno arterijsko hipertenzijo pa Olga Pirc-Čerček.

Za uvod v zdravljenje hipertenzije napiše spremno besedo k smernicam za zdravljenje blage hipertenzije in povzetek smernic Svetovne zdravstvene organizacije in Mednarodnega združenja za hipertenzijo (WHO/ISH) za zdravljenje blage hipertenzije John Chalmers (Avstralija). Nefarmakološko zdravljenje hipertenzije in načela zdravljenja hipertenzije z zdravili poda Rok Accetto, pregled najpomembnejših antihipertenzivnih zdravil pa Aleš Žemva. Pripravo hipertenzivnega bolnika na anestezijo in kirurški poseg prikaže Vesna Paver-Eržen.

V poglavju – bolnik in okolica obravnavajo: Igor Švab hipertenzivnega bolnika in njegovega zdravnika, delovno sposobnost Jurij Dobovišek, kakovost življenja Rok Accetto, ekonomiko zdravljenja arterijske hipertenzije Igor Švab, zdravstveno vzgojo Pavla Likar, varovalno prehrano Milojka Mršnik in primarno preventivo arterijske hipertenzije Mateja Bulc. Obsežno abecedno kazalo knjigo zaključuje.

Že na začetku tega zapisa omenjeni recenziji knjigo pohvalno ocenjujeta. Prof. dr. Pavle Jezeršek, dr. med., med drugim meni, da sedanja izdaja knjige ni več le priročnik, kot so bile prejšnje tri izdaje, temveč učbenik o hipertenzijologiji, čeprav so sami pisci, kot je razvidno iz predgovora, skromnejši. Prof. dr. Andrej F. Bren, dr. med., pa med drugim meni, da so prispevki v knjigi zanimivi tako za zdravnika splošne medicine, ki se pogosto prvi sreča z bolnikom z visokim krvnim tlakom, kakor tudi za tiste, ki se ukvarjajo z interno medicino, pediatrijo, ginekologijo in porodništvom, nevrologijo, anesteziologijo in številnimi drugimi področji ter pri tem naletijo na vprašanja o arterijski hipertenziji, in ne nazadnje tudi za zdravnike v zdravniških komisijah, ki so pristojne za oceno delovne sposobnosti in telesne okvare.

Knjiga bo dobrodošla vsem tistim, ki se kakorkoli ukvarjajo z arterijsko hipertenzijo. Zaradi obsega področij, ki jih zajema, in strokovnjakov, ki so jo pisali, pa ponuja tudi doktrinarna stališča v diagnostiki in zdravljenju ter tudi v preprečevanju te bolezni.

Bogdan Leskovic

PRIKAZ

Higiena

Marija Gubina, Mojca Dolinšek, Marjeta Škerl: *Bolnišnična higiena*. Medicinski razgledi 1998.

Verjetno se vsi skupaj premalo zavedamo, da je bolnišnica (podobno kot druge institucije – vrtci, domovi za ostarele itd.) nenaravno, prisilno okolje, ki ni nastalo v prvi vrsti zaradi večje učinkovitosti zdravljenja, ampak mnogo bolj zaradi manjšanja zdravstvenih izdatkov. In tudi v tem primeru velja splošno pravilo, da ima vsaka ekonomska racionalizacija tudi neugodne stranske učinke, ki se jih je dobro vsaj zavedati in jih blažiti, če jih že v osnovi ni mogoče preprečevati.

Pomemben stranski učinek bolnišnične organizacije je izjemna koncentracija bolnikov, ki so lahko po eni strani nosilci raznovrstnih bolezenskih mikrobov, po drugi strani pa so mnogi bolniki zaradi svoje osnovne bolezni ali medicinskih postopkov v povečani meri občutljivi za mikrobovne okužbe. Mikrobi se med bolniki zaradi fizične bližine z lahkoto prenašajo, dodatni transport pa jim pogosto – zlasti prek rok in zgornjih dihal – omogočajo še zdravniki in zdravstveno osebje. Zaradi prilagodljivosti mikrobov se v bolnišničnem okolju razvijejo tudi posebne mikrobovne združbe – bolnišnični mikrobi – ki so izjemno odporne na razkužila in antibiotsko zdravljenje in povzročajo še posebej nevarne bolezni.

Ker bolnišnične okužbe zelo vplivajo na potek, izid in stroške zdravljenja (zaradi njih »dodatno« zbolijo 5 do 10% bolnikov v bolnišnicah, mnogi s hudimi posledicami), je potrebno s tovrstno problematiko nenehno seznanjati vse, ki skrbijo za strokovni in organizacijski vidik dela v bolnišnicah, pa tudi drugih zdravstvenih ustanovah. Tako na Medicinski fakulteti že vrsto let poteka enosemestrski podiplomski tečaj iz bolnišnične higijene. Knjiga »Bolnišnična higiena« je logična posledica omenjenega podiplomskega tečaja. V njej številni avtorji – vsak strokovnjak na svojem področju – v 96 poglavjih obravnavajo posamezne vidike bolnišničnih okužb in predlagajo ukrepe za njihovo preprečevanje.

Začetna poglavja knjige obravnavajo patogene mikrobov, ki povzročajo bolnišnične okužbe. Opisane so tudi najpomembnejše možnosti za dokazovanje patogenih mikrobov in interpretacijo laboratorijskih preiskav.

V nadaljevanju so opisane najpomembnejše klinične okoliščine, v zvezi s katerimi prihaja do bolnišničnih okužb (npr. bolniki na dializi, v intenzivnih enotah, bolniki s HIV-okužbo itd.). Na to se navezujejo številna poglavja o posebnih ukrepih s področja zdravstvene nege in bolnišnične higijene, ki lahko v omenjenih okoliščinah pomembno zmanjšajo pogostnost bolnišničnih okužb. V zvezi s tem je pomembno opozoriti tudi na razdelek o zaščiti zdravstvenih delavcev pred tem, da bi se ob svojem delu v bolnišnici okužili in zboleli, hkrati pa prenašali okužbo tudi nazaj na bolnike.

Sledijo prispevki o pomenu antibiotikov in citostatikov pri pojavljanju bolnišničnih okužb, o epidemioloških značilnostih bolnišničnih okužb ter o pravnih stališčih ter zakonskih osnovah v zvezi z obvladovanjem nalezljivih bolezni.

Kljub številnim različnim avtorjem je priročnik slogovno in oblikovno enotno urejen, številne preglednice pa omogočajo hitro orientacijo po snovi tudi bralcu, ki nima časa ali volje začeti s knjigo na prvi strani. Zaradi svoje celovitosti, preglednosti in sodobnega pogleda na problem bolnišničnih okužb bo zato knjiga koristen priročnik pri vsakdanjem delu medicinskih sester, zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev pri preprečevanju in ukrepanju v zvezi s pojavljanjem bolnišničnih okužb.

Alojz Ihan

Zdravniki v prostem času



21. IATROSSKI

Franci Koglot

V Kranjski Gori se je zbralo na tradicionalnem 21. Iatrosski – posvetovanju športne medicine, združenim s smučarskim tekmovanjem zdravnikov dežel Alpe-Jadran, 170 zdravnikov. Na strokovnem posvetovanju so predavali: dr. Bine Stritar s Klinike za plastično kirurgijo o smučarskih poškodbah dlani in prstov rok.

Izredni profesor na Fakulteti za šport Vojko Strojnik je imel zanimivo predavanje o kondicijskem treningu pri športih na snegu.

Obogateno z lastnimi izkušnjami pa je bilo predavanje dr. Nade Rotovnik-Kozjek – spec. anesteziolog – o športnoprehranskih nadomestkih in dodatkih.

Strokovni del Iatrosski je vodil kirurg – primarij Tone Lah z Jesenic.

Športni del prireditve se je pričel v četrtek, 18. 2. 1999, s smučarskim tekom v Kranjski Gori, nadaljeval s podelitvijo medalj v diskoteki hotela Špik v Martuljku. Petkovo tekmovanje z dvema tekoma na poligonu v Podkorenu pa je potekalo v idealnih snežnih in vremenskih razmerah ob simpatičnem povezovanju Eve Longyka.

Rezultati

Teki:

Moški do 35 let – kategorija A

1. Matej Kastelec	17:55.3
2. Andrej Rupel	20:01.2

Moški do 50 let – kategorija B

1. Bogomir Humar	17:49.8
2. Matej Andoljšek	18:11.9

Moški nad 50 let – kategorija C

1. Milan Udir	19:39.8
2. Ljubo Marion	19:50.3

Ženske do 50 let – kategorija B

1. Nada Rotovnik-Kozjek	11:39.3
2. Nada Osovnika	13:04.0

Ženske nad 50 let – kategorija C

1. Jana Kemperle	19:08.5
2. Sonja Vrečko	21:56.8

Veleslalom:

Moški E (1937 in starejši)

1. Ciril Pleško	42:81
2. Vladislav Pegan	45:86
3. Milan Udir	46:18
4. Matija Horvat	48:47
5. Marko Demšar	54:38

Moški D (1947–1938)

1. Franci Koglot	1:05.97
2. Matija Jereb	1:08.86
3. Brane Gaber	1:09.23
4. Andrej Bručan	1:11.63
5. Dušan Markoli	1:13.18

Moški C (1957–1948)

1. Lev Bregant	1:07.03
2. Albin Stritar	1:08.63
3. Andrej Možina	1:08.64
4. Matej Andoljšek	1:09.15
5. Aleš Vakselj	1:10.53

Moški B (1967–1958)

1. Simon Podnar	1:01.50
2. Vojko Kanič	1:07.89
3. Aleš Leskovšek	1:08.22
4. Marko Hawlina	1:08.73
5. Janez Grilec	1:08.77

Moški A (1968 in mlajši)

1. Sandi Troha	1:01.60
2. Aleš Troha	1:01.86
3. Gregor Škorjanc	43.20
4. Mark Mušič	45.16
5. Klemen Stražar	45.50

Ženske D (1947–1938)

1. Mara Gostinčar	1:05.59
2. Majda Klinar	1:08.62
3. Jana Kemperle	1:24.96
4. Maja Breclj-Novak	1:30.68
5. Breda Jamar	1:07.68

Ženske C (1957–1948)

1. Dada Kastelic-Lapanja	1:07.14
2. Lidija Stare	1:07.18
3. Irena Malis-Smole	1:09.26
4. Barbara Rojnik	1:12.72
5. Maja Pestevšek	1:13.60

Ženske B (1967–1958)

1. Romana Hafner-Pintar	55.56
2. Sandra Tušar-Rakovec	59.89
3. Bojana Kaališnik-Sušnik	1:02.11
4. Katarina Turk	1:03.15
5. Tatjana Pintar	1:04.04

Ženske A (1967–1958)

1. Barbara Dietner	59.65
2. Sabina Markoli	59.90
3. Kristina Morela	1:04.74
4. Ana Mikuž	1:07.07
5. Mojca Remškar	1:09.43

Prvih pet tekmovalcev po kategorijah je vozilo dva teka. Omeniti velja odličen rezultat goriškega travmatologa Francija Koglota.

Ekipno:

1. Gorenjska
2. Maribor
3. Kirurgija Ljubljana
4. Zasebniki
5. Inštitut za radiologijo, Ljubljana

Posebno priznanje ob večerji generalnega pokrovitelja LEK d. d. Ljubljana sta prejela najstarejši udeleženec Ciril Pleško in najmlajša Lara Beseničar.

Poseben pokal, darilo steklarne Rogaška Slatina, je prejel za absolutno najboljši čas na obeh progah Simon Podnar z rezultatom 1:01.50. O izenačenosti boja med mlajšimi pa govori podatek, da so bili v isti sekundi uvrščeni kar trije.

Ker so pred tremi leti Francozi (g. Lecaillon) prenehali z organizacijo svetovnih smučarskih prvenstev zdravnikov, so se pojavili poskusi ta tekmovanja obuditi (1998 Italija, 1999 Nemčija).

Če bo svetovno prvenstvo v letu 2000 organizirano pred Iatrosskijem, bo organizator Iatrosski prijavil uradno slovensko ekipo zdravnikov po rezultatih iz letošnjega leta.

ADRIATICOVA OSEBNA ZAVAROVANJA

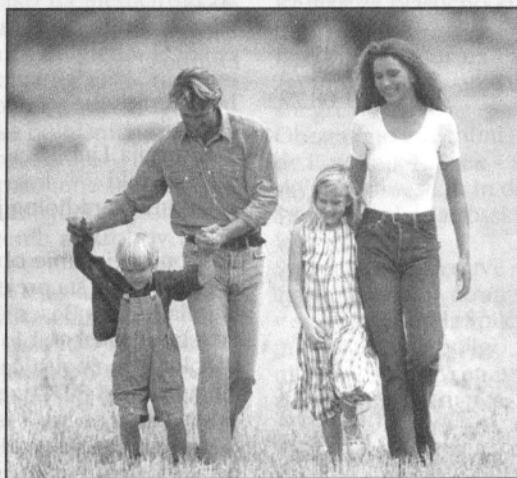
Vsa zavarovanja za varno prihodnost in varen vsakdan

Konkurenčna, aktualna in celovita ponudba na enem mestu.

ŽIVLJENJSKA

RENTNA

ŠTIPENDIJSKA



ZDRAVSTVENA

NADSTANDARDNA

NEZGODNA

POKOJNINSKA

Na naših poslovnih enotah in na brezplačni telefonski številki **080 11 10**
Vam bomo z veseljem pojasnili vse, kar vas zanima o osebnih zavarovanjih.

CENTRALA

Ljubljanska 3a
6503 KOPER
telefon: 066/ 443-000
fax: 066/ 443-303

PE CELJE

Lava 7
3000 CELJE
telefon: 063/ 425-350
fax: 063/ 451-772

PE MARIBOR

Jadranska 21
2000 MARIBOR
telefon: 062/ 301-511
fax: 062/ 301-890

PE MURSKA SOBOTA

Ulica arhitekta Novaka 13
9000 MURSKA SOBOTA
telefon: 069/ 32-133
fax: 069/ 32-135

PE POSTOJNA

Cankarjeva 3
6230 POSTOJNA
telefon: 067/ 23-783
fax: 067/ 22-370

PE KOPER

Ljubljanska 3a
6503 KOPER
telefon: 066/ 443-000
fax: 066/ 443-482

PE LJUBLJANA

Dunajska 63
1000 LJUBLJANA
telefon: 061/ 30-92-101
fax: 061/ 30-92-222

PE NOVA GORICA

Tumova 5
5000 NOVA GORICA
telefon: 065/ 29-613
fax: 065/ 29-156

PE KRANJ

Kidričeva 2
4000 KRANJ
telefon: 064/ 211-686
fax: 064/ 227-072

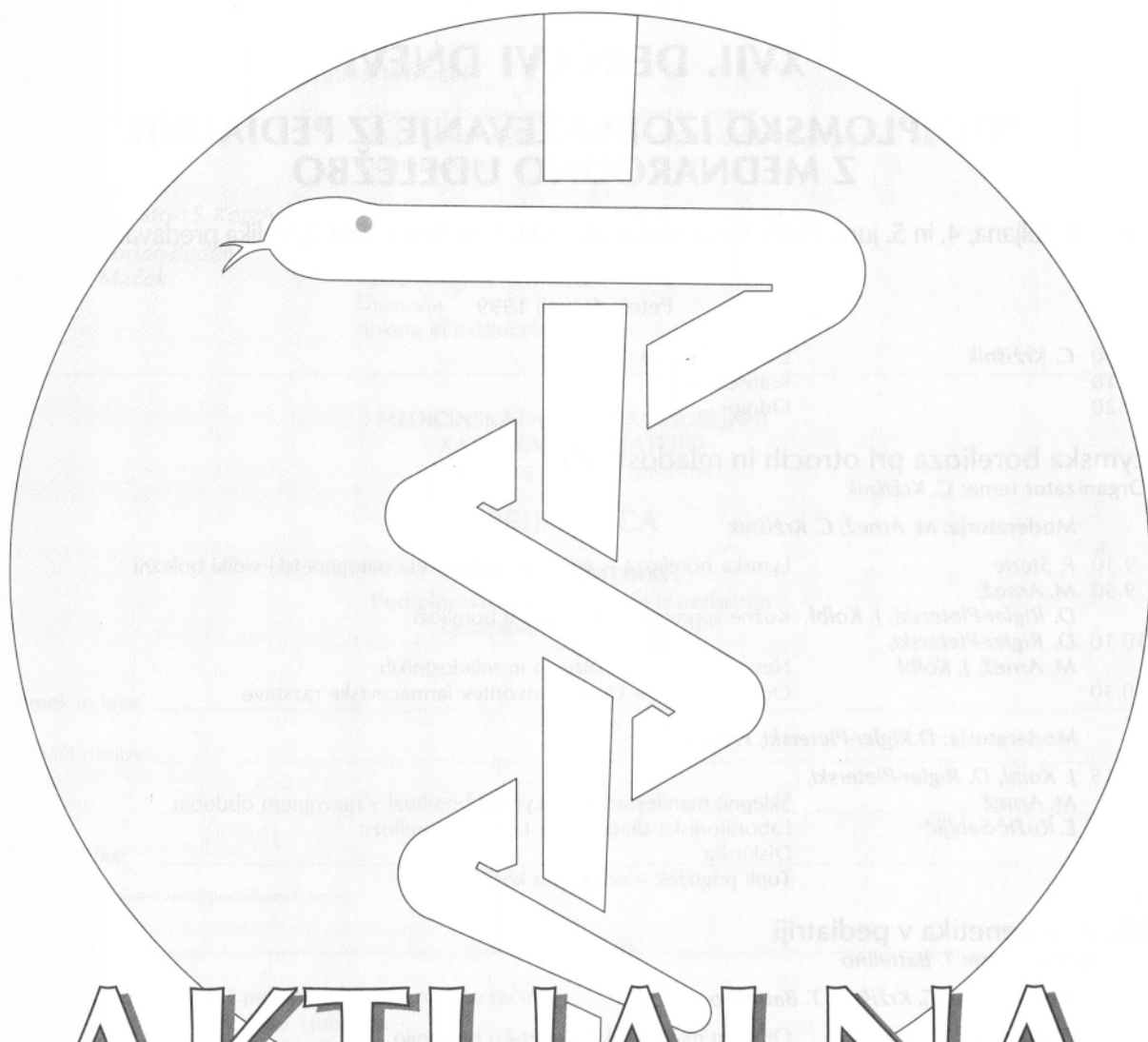
PE NOVO MESTO

Novi trg 1
8000 NOVO MESTO
telefon: 068/ 322-761
fax: 068/ 322-762



Dobrodošli !





AKTUALNA SPOROČILA

UNIVERZA V LJUBLJANI
MEDICINSKA FAKULTETA
KATEDRA ZA PEDIATRIJO

XVII. DERČEVI DNEVI
PODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE IZ PEDIATRIJE
Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Ljubljana, 4. in 5. junij 1999, Medicinska fakulteta, Korytkova ulica 2, Velika predavalnica

Petek, 4. junij 1999

9.00	<i>C. Kržišnik</i>	Uvodne besede
9.10		Kratek koncert
9.20		Odmor

Lymska borelioza pri otrocih in mladostnikih

Organizator teme: *C. Kržišnik*

Moderatorja: *M. Arnež, C. Kržišnik*

9.30	<i>F. Sterle</i>	Lymska borelioza – epidemiološki in etiopatogenetski vidiki bolezni
9.50	<i>M. Arnež,</i> <i>D. Rigler-Pleterski, J. Kolbl</i>	Kožne spremembe pri Lymski boreliozi
10.10	<i>D. Rigler-Pleterski,</i> <i>M. Arnež, J. Kolbl</i>	Nevroborelioza pri otrocih in mladostnikih
10.30		Odmor s kavo – Uradna otvoritev farmacevtske razstave

Moderatorja: *D. Rigler-Pleterski, F. Sterle*

11.15	<i>J. Kolbl, D. Rigler-Pleterski,</i> <i>M. Arnež</i>	Sklepne manifestacije pri Lymski boreliozi v razvojnem obdobju
11.30	<i>E. Ružič-Sabljič</i>	Laboratorijska diagnostika Lymske borelioze
11.45		Diskusija
12.00		Topli prigrizek – odmor za kosilo

Klinična genetika v pediatriji

Organizator teme: *T. Battelino*

Moderatorja: *C. Kržišnik, T. Battelino*

13.15	<i>T. Battelino</i>	Otrok in mladostnik z genetsko boleznijo
13.30	<i>J. Trontelj</i>	Etična vprašanja klinične genetike v pediatriji
14.15	<i>C. Kržišnik, T. Battelino</i>	Dedna nanosomija
14.30	<i>H. Frisch</i>	Nanosomia related to various genetic mutations in the GH axis
14.45		Odmor s kavo

Moderatorja: *R. Komelj, M. Žerjav-Tanšek*

15.15	<i>A. Gregorič in sod.</i>	Klinična genetika hipertenzije
15.35	<i>V. Dolžan in sod.</i>	Genotipizacija in prenatalna diagnostika pri bolnikih s kongenitalno adrenalno hiperplazijo
15.55	<i>M. Stopar in sod.</i>	Prisotnost delov kromosoma Y pri bolnicah s Turnerjevim sindromom
16.15		Odmor

Moderatorja: *V. Dolžan, M. Stopar*

16.30	<i>L. Strmecki,</i> <i>M. Benedik-Dolničar,</i> <i>R. Komelj</i>	Genotipizacija bolnikov s hemofilijo
16.50	<i>M. Žerjav-Tanšek,</i> <i>C. Kržišnik, T. Battelino</i>	Primer genetsko pogojene debelosti
17.10	<i>D. Neubauer in sod.</i>	Nevrogenetika pri spinalni mišični atrofiji
17.30	<i>N. Bratanič, T. Battelino</i>	Celostno vodenje otrok in mladostnikov z genetskimi boleznimi

18.15 **Avla medicinske fakultete**
Sprejem za udeležence XVII. Derčevih dnevov
Kulturni program

Sobota, 5. junij 1999

Astma pri otrocih in mladostnikih

Organizatorica teme: V. Maček

Moderatorici: N. Uršič-Bratina, V. Maček

9.00	V. Maček	Diagnoza in diferencialna diagnoza astme
9.30	S. Kopriva	Vloga bronhoskopije pri diagnostiki obstruktivne pljučne bolezni pri otrocih
10.00		Odmor s kavo

Moderator: S. Kopriva

10.45	A. Borinc-Beden	Zdravljenje akutnega poslabšanja astme
11.15	V. Maček	Vodenje otrok in mladostnikov z astmo
11.45		Diskusija
12.00		Anketa in zaključek srečanja

MEDICINSKA FAKULTETA V LJUBLJANI
KATEDRA ZA PEDIATRIJO
Vražov trg 1, 1000 Ljubljana

PRIJAVNICA

XVII. DERČEVI DNEVI
Podiplomsko izobraževanje iz pediatrije
Ljubljana, 4.–5. junij 1999

Priimek in ime: _____

Domači naslov: _____

Zaposlen: _____

Telefon – fax: _____

(Podatke potrebujemo zaradi podaljšanja licence)

Datum: _____ Podpis: _____

Kotizacijo 28.000,00 SIT prosimo nakažite na žiro račun:
Medicinska fakulteta Ljubljana,
št. računa: 50103-603-41175, sklic na številko 13

Prijavnico in kopijo potrdila o plačani kotizaciji pošljite na naslov:
G. Breda Stergar
tajnica Katedre za pediatrijo Medicinske fakultete v Ljubljani
Vražov trg 1, 1000 Ljubljana
Tel: 061 / 13 10 398, fax: 061 / 310 246

PRVO OBVESTILO

136. LETNA SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

Nova Gorica, 22. in 23. oktober 1999

Petek, 22. oktobra 1999

Skupščina SZD

Sobota, 23. oktobra 1999

STROKOVNI PROGRAM

Javno in zasebno v zdravstvu

- Vizija reforme in razvoja zdravstva v Sloveniji (*prim. dr. Janez Zajec – Ministrstvo za zdravstvo*)
- Primerjava strukture zasebno-javno v razvitem svetu ter v državah v tranziciji (*Franč Košir, dipl. iur. – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije*)
- Direktive Evropske skupnosti glede razvoja zdravstva in stanje v Sloveniji (*prof. dr. Zoran Arnež*)
- Odnosi med zasebnim in javnim – stanje in perspektive (*asist. mag. dr. Marko Bitenc – Zdravniška zbornica Slovenije*)
- Vpliv ekonomike na zdravstvo in stroko (*Matjaž Hanžek, dipl. soc. – Urad za makroekonomske odnose*)

RAZPIS ZA LAVRIČEVA PRIZNANJA ZA ŠTUDIJSKO LETO 1998/1999

Na podlagi Pravilnika za podelitev Lavričevih priznanj so člani Senata Medicinske fakultete na svoji 2. redni seji, dne 22. marca 1999, soglasno sprejeli **Sklep o razpisu Lavričevega priznanja učitelju in asistentu**, za najkakovostnejše opravljanje predavanj, seminarjev in vaj za študente medicinske fakultete na dodiplomski in podiplomski stopnji.

Katedre Medicinske fakultete in strokovni kolegiji inštitutov Medicinske fakultete ter Študentski svet Medicinske fakultete lahko v roku 90 dni od razpisa pošljejo svoje predloge o kandidatih za Lavričeva priznanja, sprejete z večino glasov na tajnem glasovanju. Predloge je treba posredovati na naslov:

Univerza v Ljubljani

Medicinska fakulteta

Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Z oznako »za Lavričeva priznanja«. Predlog mora biti obrazložen in poslan v zaprti kuverti.

Lavričeva priznanja vsebujejo svečano listino in denarno nagrado.

Na podlagi 5. člena pravilnika je bila na seji imenovana komisija v sestavi: dekan Medicinske fakultete, prodekan Medicinske fakultete, ki ga določi dekan, dva študenta 6. letnika in dva študenta 5. letnika ter na podlagi sklepa senata Medicinske fakultete, trije visokošolski učitelji – prof. Vito Starc, prof. Nenad Funduk in prof. Vladislav Pegan. Komisija v navedeni sestavi predlaga končni predlog kandidatov Senatu Medicinske fakultete.

Lavričeva priznanja bodo podeljena na svečani seji senata ob koncu leta.

Dekan Medicinske fakultete
Prof. dr. **Miha Žargi**, dr. med.

**SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE INTERNISTOV SZD**

vabi zdravnike interniste in zdravnike splošne medicine na strokovni sestanek

**NAJNOVEJŠA DOGNANJA
NA PODROČJU INTERNE MEDICINE**

17. in 18. septembra 1999, v predavalnici poslovne stavbe LEK, Ljubljana, Verovškova 57

PROGRAM

Petek, 17. septembra 1999

8.00–9.00	Registracija
9.00–10.00 <i>P. Vidali</i>	Odprtje sestanka in poročilo Podelitev diplom sponzorjem
10.00–10.30 <i>E. Kovačič-Palli</i>	Kronični hepatitis – razdelitev
10.30–11.00 <i>M. Hafner</i>	Kronični hepatitis – zdravljenje
11.00–11.30 <i>S. Štepec</i>	Holestaza, povzročena z zdravili
11.30–12.00	Premor
12.00–12.30 <i>P. Poredoš</i>	Zdravljenje ateroskleroze z vidika etiopatogeneze
12.30–13.00 <i>I. Keber</i>	Vloga in pomen zdravljenja dislipidemij
13.00–13.30 <i>Z. Fras</i>	Vloga ACE inhibitorjev in blokatorji beta receptorjev v sekundarni preventivi ateroskleroze
13.30–14.00 <i>M. Šabovič</i>	Anti-ishemično zdravljenje stabilne angine pectoris
14.00–15.00	Kosilo
15.00–15.30 <i>J. Šorli</i>	Vloga mednarodnega konsensa v diagnostiki in zdravljenju astme
15.30–16.00 <i>E. Mušič</i>	Pljuča kot zrcalo bolezni drugih organov
16.00–16.30 <i>A. Debeljak</i>	Diagnostika KOPB – mednarodni konsensus
16.30–17.00 <i>I. Drinovec</i>	Respiracijska insuficienca – kaj je to?
17.00–17.30 <i>M. Košnik</i>	Alergija za zdravila

Sobota, 18. septembra 1999

9.00–9.30 <i>L. Vidmar</i>	Pristop k bolniku z okužbo HIV in njegovo spremljanje
9.30–10.00 <i>J. Tomažič</i>	Zdravljenje bolnikov, okuženih s HIV
10.00	Razprava

Kotizacija 20.000,00 SIT (vključuje certifikat ZZS, zbornik predavanj, obisk predavanj, kosilo).
Študentje, sekundariji in upokojenci kotizacije ne plačajo.

Vložena je prošnja Zdravniški zbornici Slovenije za priznanje strokovnega izpopolnjevanja zdravnikov pri upoštevanju za podaljšanje licence.



SVETOVNI SLOVENSKI KONGRES
SLOVENIAN WORLD CONGRESS

MEDNARODNO SREČANJE SLOVENSKIH ZDRAVNIKOV DOMA IN PO SVETU

Od 20. do 23. oktobra 1999

PRELIMINARNI PROGRAM

1. dan: sredo, 20. oktober 1999, Ljubljana

Problematika zdravstvene politike, predseminarska okrogla miza

Spoznavni večer, restavracija Cankarjevega doma

2. dan: četrtek, 21. oktober 1999, Ljubljana

9.00 Registracija

9.30 Pozdravni nagovor predsednika SSK, predsednika Zdravniške zbornice Slovenije in Slovenskega zdravniškega društva

Pozdrav ministra za zdravstvo Republike Slovenije, dr. Marjana Jereba

Pozdrav prof. Mihaele Logar, državne sekretarke za Slovence po svetu

10.00 **Uvodno predavanje:** vabljen prof. *Ciril Rozman, Španija*

Diskusija

Odmor

11.30 **Etika v zdravstvu, odnos zdravnika do bolnika:** okrogla miza / predavanje

(predlogi sodelujočih: dr. *Gojkovič, ZDA, dr. Lango, ZDA...*)

Diskusija

13.0 Kosilo

14.0 **Predstavitev dela slovenskih zdravstvenih raziskovalcev doma in po svetu**

Pozdrav ministra za znanost in tehnologijo

(predlogi sodelujočih: *Stanka Deržič, ZDA; dr. Dušan Schlapper, Avstrija; dr. Matevž Kržan, ZDA; dr. Henrik Mulec, Švedska; dr. Rožanec, Argentina; dr. Branko Zorn, Francija, Slovenija...*)

Kulturno-družabni večer

Prenočevanje v hotelu Union, Ljubljana

3. dan: petek, 22. oktober 1999, Ljubljana

9.00 **Ogled kliničnega centra v Ljubljani s strokovnim predavanjem**

10.30 **Kardiovaskularne bolezni in možnosti zdravljenja**

(primerjava možnosti zdravljenja v različnih državah)

Okrogla miza

(predlog sodelujočih: dr. *Čerček, ZDA; dr. Šolar, ZDA; dr. Gregorič, ZDA...*)

Večer prosto, prenočevanje v hotelu Union, Ljubljana

4. dan: sobota, 23. oktober 1999, Ptuj

Celodnevni izlet na Ptuj in okolico. Večerja z družabnim programom. Zaključek srečanja.

Povratak v Ljubljano, možnost prenočevanja na Ptuj.

Vse, ki vas srečanje zanima, vabimo k sodelovanju. Hvaležni bomo za predloge kakor tudi za morebitne naslove slovenskih zdravnikov v tujini. Več informacij lahko dobite tudi na tajništvu Svetovnega slovenskega kongresa, Ljubljana, Cankarjeva 1/IV, tel. in fax: 125 24 40. E-mail: ssk.up@eunet.si

INŠTITUT ZA HIGIENO MEDICINSKA FAKULTETA LJUBLJANA

vas vabi na seminar

SOCIALNO MEDICINSKI VIDIKI DEBELOSTI

Seminar posvečamo očetu socialne medicine v Sloveniji prof. dr. SAŠI CVAHTETU, dr. med.

Ljubljana, petek, 4. maja 1999, predavalnica I, Klinični center, Ljubljana, Zaloška 7

Predavatelji: *Doc. dr. Marjan Premik, dr. stom.*
Inštitut za socialno medicino, Medicinska fakulteta, Ljubljana
Doc. dr. Tatjana Tomazo-Ravnik, dipl. biol.
Oddelek za biologijo, Biotehniška fakulteta, Ljubljana
Prof. dr. Dražigost Pokorn, dr. med.
Inštitut za higieno, Medicinska fakulteta, Ljubljana
Prof. dr. Irena Keber, dr. med.
Interna klinika za žilne bolezni – Trnovo, Klinični center Ljubljana
Asist. Mag. Mojca Juričič, dr. med.
Inštitut za higieno, Medicinska fakulteta, Ljubljana
Jožica Zakotnik, dr. med.
Ambulanta splošne medicine, ZD Ljubljana-Vič
Asist. Mateja Bulc, dr. med.
Ambulanta splošne medicine, ZD Ljubljana-Šiška
Asist. Tomaž Čakš, dr. med.
Inštitut za higieno, Medicinska fakulteta, Ljubljana
Milena Kovač-Blaž, dr. med.
Ambulanta splošne medicine, ZD Ljubljana-Šiška
Prof. dr. Aleš Krbavčič, dipl. ing. farm.
Katedra za farmacevtsko kemijo, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

PROGRAM

9.00	Otvoritev seminarja
<i>M. Premik</i>	Spomin na prof. dr. Saša Cvahteta, dr. med., socialnega medicinarja
<i>T. Tomazo-Ravnik</i>	Antropometrične metode določanja prekomerne telesne teže
<i>D. Pokorn</i>	Epidemiologija debelosti
<i>I. Keber</i>	Debelost kot dejavnik tveganja pri nastanku kroničnih bolezni
<i>M. Juričič</i>	Debelost pri mladostniku
<i>M. Bigec</i>	Debelost pri predšolskih otrocih
11.00	Odmor
11.30	<i>J. Zakotnik</i> Debelost in prehrana
<i>M. Bulc</i>	Debelost in telesna neaktivnost
<i>T. Čakš</i>	Debelost in kajenje
<i>M. Kovač-Blaž</i>	Preventiva debelosti
<i>A. Krbavčič</i>	Zdravila pri debelosti
14.00	Diskusija
	Zaključek

Kotizacija: 4000,00 SIT.
Vplačate jo na žiro račun: 50103-603-41175, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Inštitut za higieno, s pripisom: seminar »Soc-med vidiki debelosti«.
Kotizacijo lahko vplačate tudi pred pričetkom seminarja.
Zbornik izvlečkov je vključen v ceno kotizacije.

Informacije: Inštitut za higieno
Medicinska fakulteta
1000 Ljubljana, Zaloška 4
Tel.: 13 17 148, fax: 13 18 182

STROKOVNO SREČANJE NA STIČIŠČIH PSIHIATRIJE IN GINEKOLOGIJE

Psihiatrična bolnišnica Begunje, 22. in 23. oktober 1999

PRVO OBVESTILO

Namen srečanja je obravnavanje kliničnih problemov, ki so skupni psihiatriji in ginekologiji. Okvirni seznam predavanj vabljenih predavateljev je naslednji:

- Fiziologija menstrualnega ciklusa, nosečnosti in laktacije
- Razhajanja med tradicionalno vlogo ženske v družini in aktualno situacijo
- Razlike v pojavljanju duševnih motenj med moškimi in ženskami
- Vplivi psihičnega stanja na menstrualni ciklus, nosečnost in dojenje
- Vplivi psihotropnih zdravil na menstrualni ciklus in dojenje
- Psihotropna zdravila in nosečnost
- Duševne motnje v obdobju puerperija in laktacije
- Duševne motnje v nosečnosti
- Duševne motnje v obdobju menopavze
- Duševne motnje v predmenstrualnem obdobju
- Možnosti kontracepcije pri bolnicah s hudimi duševnimi motnjami
- Vzdrževalna hormonska terapija v menopavzi
- Psihični stranski učinki hormonske terapije

Poleg vabljenih predavanj je predvidena predstavitev posterjev. Pričakujemo posterje, tematsko vezane na naslov srečanja. Dimenzije so 50 × 120 cm, po dogovoru tudi drugačne. Povzetke v dolžini do 300 besed je potrebno poslati do 15. septembra 1999.

Dodatne informacije: **Andrej Žmitek**
Psihiatrična bolnišnica Begunje
Tel.: 064 / 733 315, faks: 064 / 733 019

SLOVENSKO PARODONTOLOŠKO DRUŠTVO

v sodelovanju z

MEDNARODNO AKADEMIJO ZA PARODONTOLOGIJO

prireja

**7. LETNO SREČANJE MEDNARODNE AKADEMIJE
ZA PARODONTOLOGIJO**7th MEETING OF THE INTERNATIONAL ACADEMY OF PERIODONTOLOGY

Ljubljana, Cankarjev dom, 20. do 22. junija 1999

Vabljeni predavatelji

- | | | |
|-------------------------------------|-----------|--|
| 1. Prof. dr. Panos N. Papapanaou | Švedska | Epidemiology of periodontal disease in developed nations |
| 2. Prof. dr. Istvan Gera | Madžarska | Periodontal treatment needs in Central and Eastern Europe |
| 3. Prof. dr. Ray Williams | ZDA | Pathogenesis of periodontal diseases |
| 4. Prof. dr. Steven Offenbacher | ZDA | Host response in periodontal disease |
| 5. Prof. dr. Jorgen Slots | ZDA | Microbiology of periodontal disease |
| 6. Prof. dr. Uroš Skalerič | Slovenija | Systemic factors in natural progression of Periodontal disease |
| 7. Prof. dr. Thomas van Dyke | ZDA | Advances in periodontal diagnosis |
| 8. Prof. dr. Giovanpaolo Pini-Prato | Italija | Advances in mucogingival therapy |
| 9. Prof. dr. Thorkild Karring | Danska | Regenerative periodontal therapy |
| 10. Prof. dr. Yoji Murayama | Japonska | Periodontal treatment of patients with systemic diseases |
| 11. Prof. dr. Andrea Mombelli | Švica | Antibiotics in periodontal therapy |
| 12. Prof. dr. Robert Genco | ZDA | Vaccination and periodontal disease – myth or reality? |
| 13. Prof. dr. Niclaus Lang | Švica | Dental implants for patients with advanced periodontal disease |
| 14. Prof. dr. Tomas Albertksson | Švedska | Dental implants – past and future |
| 15. Prof. dr. Maurizio Tonetti | Švica | Supportive Periodontal therapy |

Kotizacija: Do 30. 4. 1999 – 32.000,00 SIT; do 19. 6. 1999 – 37.000,00 SIT, ob začetku srečanja – 40.000,00 SIT.
Kotizacijo nakažite na Cankarjev dom Ljubljana, Prešernova 10, številka žiro računa 50100-603-41427.

Jezik: Delovni jezik srečanja je angleški.

Strokovni organizator: Prof. dr. Uroš Skalerič, podpredsednik Mednarodne akademije za parodontologijo
Stomatološka klinika Ljubljana
Hrvatski trg 6
1000 Ljubljana
Tel.: 061 / 300 21 12, faks: 061 / 13 22 148

Kongresni organizator: Ga. Natalija Bah-Čad
Cankarjev dom
Prešernova 10
1000 Ljubljana
Tel: 061 / 17 67 132, faks: 061 / 217 431

**BOLNIŠNICA GOLNIK
KLINIČNI ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK**

in

PEDIATRIČNA KLINIKA LJUBLJANA

**ASTMA ŠOLA
TEČAJ ZA VODITELJE ŠOLE ZA POUK BOLNIKOV Z ASTMO**

14. in 15. maja 1999, Hotel Kompas, Kranjska gora

**PROGRAM
(predavanj, vaj)**

Petek, 14. maja 1999

10.00–11.30	Moderator: J. Šorli	
10.00	<i>J. Šorli</i>	Uvodne misli
10.10	<i>J. Šorli</i>	Epidemiologija in farmakoekonomika astme
10.30	<i>S. Šuškovič</i>	Zakaj pouk bolnika z astmo
10.45	<i>S. Kadivec</i>	Posebnosti učenja bolnikov
11.00	<i>J. Gabrijelčič</i>	Zgradba dihalnega sistema. Osnove pljučne fiziologije. Izmenjava plinov v pljučih, acidobazno ravnotežje
11.30		Odmor s kavo
12.00–13.20	Moderator: M. Fležar	
12.00	<i>S. Šuškovič</i>	Etiopatogeneza in diagnoza astme
12.20	<i>M. Fležar</i>	Pljučna funkcija. Merilci PEF
12.40	<i>E. Mušič</i>	Alergije, alergeni
13.00	<i>M. Košnik</i>	Prehrana in astma
14.00		Skupno kosilo

Astma pri odraslem

15.30–17.30	Moderator: S. Šuškovič	
15.30	<i>I. Kern</i>	Patologija astme
15.45	<i>N. Bajrovič</i>	Klinična slika in diferencialna diagnoza astme
16.00	<i>M. Košnik</i>	Bronhodilatatorji
16.15	<i>S. Šuškovič</i>	Preventivna zdravila
16.30	<i>M. Fležar</i>	Načini aplikacije vdihanih zdravil
16.50	<i>M. Šter</i>	Fizioterapija pri astmi

Astma pri otroku

15.30–17.30	Moderator: V. Maček	
15.30	<i>V. Maček</i>	Klinična slika in diferencialna diagnoza astme
16.00	<i>A. Borinc</i>	Bronhodilatatorji
16.30	<i>M. Černelč</i>	Preventivna zdravila
17.00	<i>V. Maček</i>	Načini aplikacije vdihanih zdravil
17.30		Odmor s kavo
18.00–19.00	Moderator: S. Kadivec	
18.00	<i>S. Kadivec,</i> <i>M. Oštir</i>	Plan zdravstvene nege bolnika z astmo
18.20	<i>L. Ravnikar,</i> <i>S. Kadivec,</i> <i>T. Vidmar,</i> <i>M. Oštir,</i> <i>V. Božič</i>	Vaje uporabe pršil, nastavkov za pršila, zdravil v prašnem stanju in drugih vdihanih zdravil
20.00		Skupna večerja

Sobota, 15. maja 1999

Astma pri odraslem

9.00–10.30	Moderator: M. Košnik	
9.00	S. Šuškovič	Bronhialna preodzivnost, astma ob naporu, nočna astma
9.15	M. Košnik	Zdravljenje poslabšanj astme, fatalna astma
9.30	S. Šuškovič	Trajno zdravljenje astme
9.45	K. Osolnik	Zdravljenje nekaterih kroničnih bolezni pri bolnikih z astmo (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen)
10.00	S. Šuškovič	Aspirinska astma
10.15	M. Košnik	Samozdravljenje astme

Astma pri otroku

9.00–10.30	Moderator: S. Kopriva	
9.00	V. Maček	Bronhialna preodzivnost, astma ob naporu, nočna astma
9.20	S. Kopriva	Zdravljenje poslabšanj astme, fatalna astma
9.40	V. Maček	Trajno zdravljenje astme
10.00	A. Borinc	Samozdravljenje astme
10.30		Odmor s kavo
11.00–12.40	Moderator: E. Mušič	
11.00	E. Mušič	Anafilaksija
11.20	A. Peternelj	Vloga medicinske sestre pri anafilaktični reakciji
11.40	M. Košnik	Astma in rinitis v nosečnosti ali ob laktaciji
12.00	P. Kecelj	Od steroidov odvisna in za steroide rezistentna astma
12.20	E. Mušič	Rinitis in astma
14.00		Skupno kosilo
16.00–18.00	Moderator: L. Ravnikar	
	Slušatelji se razdelijo v tri skupine, ki se izmenjujejo pri vajah:	
	a) L. Ravnikar, T. Vidmar	Vrednotenje kožnih vbodnih testov alergije
	b) A. Peternelj	Pravilna uporaba merilcev PEF
	c) S. Kadivec	Načini aplikacije kisika
18.00	Zaključek	

Informacije o tečaju

Tečaj je namenjen medicinskim sestram, ki obravnavajo bodisi otroke z astmo ali odrasle bolnike z astmo pa tudi zdravnikom, farmacevtom ter drugim zdravstvenim delavcem, ki obravnavajo odrasle bolnike z astmo. Tečaj bo sestavljen iz predavanj in vaj. Udeleženci bodo prejeli Zbornik predavanj (200 strani).

Nekatera predavanja ali vaje so namenjene vsem slušateljem, druga pa razdeljena v posebnosti otroške astme ali astme pri odraslem. Za slednja predavanja ali vaje, ki bodo potekala vzporedno, se bodo slušatelji odločili po lastni presoji.

Po tečaju bodo udeleženci opravili praktični in pisni izpit. Po opravljenem izpitu bodo prejeli potrdilo o uspešno zaključenem tečaju Šole za pouk bolnika z astmo.

Za večino predavanj bodo napisane zloženke ali daljši teksti (knjižice), ki bodo namenjeni bolnikom z astmo.

Število udeležencev tečaja je omejeno.

Prijave: Ga. **Saša Kadivec**, VMS, prof. zdr. vzgoje, pisno ali na tel. 064 / 46 11 22

Kotizacija: 14.000,00 SIT. Plačate jo lahko na ŽR: 51500-603-34158 sklicna številka 00 7593 07 ali osebno ob prihodu na sestanek.

Kontaktna oseba: Doc. dr. **Stanislav Šuškovič**, Bolnišnica Golnik

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO – SEKCIJA ZA SPLOŠNO MEDICINO

v sodelovanju s

KRKO ZDRAVILIŠČI, d. o. o.

organizira

5. KRKINE REHABILITACIJSKE DNEVE

Šport hotel Otočec, 24. in 25. september 1999

Petek, 24. september 1999

Rehabilitacija in staranje

15.00		Pozdrav gostitelja
15.30	<i>Č. Marinček</i>	Rehabilitacija in staranje
15.50	<i>B. Ključevšek, M. Pentek</i>	Timska rehabilitacija starejših oseb v osnovnem zdravstvenem varstvu in domovih za starejše
16.10	<i>I. Tomazin, I. Švab</i>	Analiza funkcijske sposobnosti starostnikov
16.25	<i>H. Burger</i>	Telesna aktivnost pri starostnikih
16.35		Odmor
16.55	<i>J. Drinovec</i>	Posebnosti farmakoterapije pri starejših ljudeh
17.10	<i>M. Gažič</i>	Najpogostejše težave gibal v starosti
17.20	<i>M. Bregar</i>	Artroza, rehabilitacija, zdraviliško zdravljenje
17.30	<i>D. Kozina</i>	Poškodbe, rehabilitacija, zdraviliško zdravljenje
17.40		Sklepne misli in razprava

Sobota, 25. september 1999

Novejši pogledi na kronično srčno popuščanje

8.30	<i>I. Keber</i>	Epidemiologija in problemi srčnega popuščanja v svetu in pri nas
8.45	<i>N. Ružič</i>	Pomen kliničnih parametrov pri kroničnem srčnem popuščanju
9.00	<i>J. Markež</i>	Pomen ultrazvočnih preiskav srca pri kroničnem srčnem popuščanju
9.15	<i>B. Barbič-Žagar, D. Oblak</i>	Medikamentozno zdravljenje srčnega popuščanja
9.30		Sklepne misli in razprava
9.45		Odmor
10.05	<i>I. Vatovec-Progar, M. Bulc</i>	Vodenje bolnika s srčnim popuščanjem v ambulantni zdravnik družinske medicine
10.20	<i>D. Ivaškovič</i>	Rehabilitacija bolnika s kroničnim srčnim popuščanjem v zdravilišču
10.30	<i>T. Majič</i>	Telesni trening pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem
10.40	<i>M. Prašnikar</i>	Pomen dela koronarnih klubov v primarni in sekundarni profilaksi
10.50		Sklepne misli in razprava

Dodatne informacije: *Natalija Novak*
Šport hotel Otočec
Tel.: 068 / 75 700, 75 419

Prijave: Do 15. 9. 1999
Natalija Novak
Tel.: 068 / 75 700, faks: 068 / 75 419

Bivanje: Šport hotel Otočec
Tel.: 068 / 75 700, 75 701

Kotizacija: 15.000,00 SIT, plača se na ŽR 52100-603-30970 ali pred začetkom seminarja

Zdravniška zbornica Slovenije bo priznala udeležbo pri podaljšanju licence za zdravnike v splošni medicini.

INŠTITUT ZA KLINIČNO NEVROFIZIOLOGIJO, SPS NEVROLOŠKA KLINIKA
in
KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJO IN CERVIKOFACIALNO KIRURGIJO
KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI

vabita na

SIMPOZIJ O ELEKTROFIZIOLOGIJI SLUHA

in

15. PREDAVANJE V SPOMIN DR. JANEZA FAGANELA

Ljubljana, 8. in 9. oktober 1999

PREDVIDENI PROGRAM

15. predavanje v spomin dr. Janeza Faganela

A. Starr Skrivnostna kohlea

I. Druga vabljená predavanja

1. Percepcija in psihofizika

J. M. Aran Bordeaux, Francija

Centralno maskiranje, medušesna interakcija in medialni olivokohlearni eferentni sistem

H. Pratt Haifa, Izrael

Elektrofiziologija lokalizacije zvoka

Glasba in možgani

T. D. Griffiths Newcastle, Velika Britanija

Nevrologija celostne zaznave zvoka

A. S. Jones London, Velika Britanija

Slušna analiza objektov

2. Fiziološke meritve sluha pri ljudeh

D. Prasher London, Velika Britanija

Otoakustične emisije v nevrotološki diagnostiki

T. S. Prevec Ljubljana, Slovenija

Pozabljene elektrofiziološke avdiometrične metode

3. Okvare sluha

Motnje periferne slušne obdelave

A. Starr Irvine, Kalifornija, ZDA

Psihofizika temporalnih procesov in njihove okvare pri nevropatiji

A. Starr Irvine, Kalifornija, ZDA

Slušne nevropatije – klinični pogled

Motnje osrednje slušne obdelave

K. Ribarić Beograd, Jugoslavija

Osrednja obdelava zvočnih informacij

Y. Sininger Los Angeles, Kalifornija, ZDA

Motnje osrednje slušne obdelave

Z. Pirtošek Ljubljana, Slovenija

Nevrofiziologija selektivne slušne pozornosti

4. Funkcionalno slikanje

T. Griffiths Newcastle, Velika Britanija

Funkcionalno slikanje osrednje slušne obdelave

5. Genetika bolezní sluha

B. Keats New Orleans, Louisiana, ZDA

Genetika HMSNL v povezavi s slušnimi in vestibularnimi nevropatijami

D. Butinar Ljubljana, Slovenija

Slušna nevropatija pri slovenski romski družini

II. Proste teme

Referati / plakati

Prijave in informacije: Asist. dr. **Dušan Butinar**, dr. med.

Inštitut za klinično nevrofiziologijo

1525 Ljubljana

Tel.: 061 / 316-152, faks: 061 / 302-771

E-naslov: dusan.butinar@kclj.si

Kotizacija za zgodnje prijave (do 15. junija 1999, ki je tudi rok za sprejem povzetkov) je 20.000,00 SIT, kasneje 25.000,00 SIT. Nakažite jo na naslov »Liga proti epilepsiji Slovenije«, žiro račun št. 50100-620-133, sklic na 05 1014110-299936. Za študente je udeležba brezplačna.



DRUŠTVO ZA OŽIVLJANJE STAREGA MESTNEGA JEDRA

vabi na

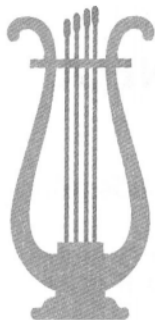
KOMORNI ZDRAVNIŠKI KONCERT

ob

20-letnici Kulturno umetniškega društva KC in MF dr. Lojz Kraigher
30-letnici prvega nastopa komorne skupine PRO MEDICO
75-letnici pianista komorne skupine PRO MEDICO

v torek, 15. junija 1999 ob 19. uri

v cerkvi sv. Florijana, Gornji trg
(ob poti na ljubljanski grad)



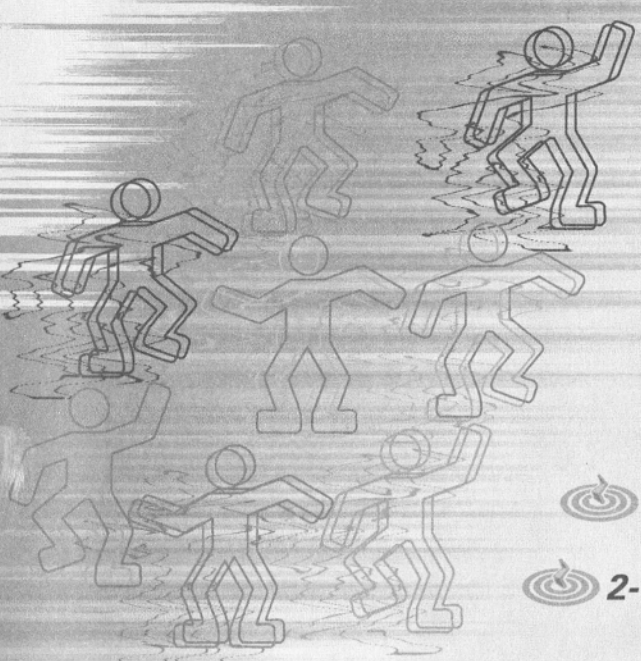
SPORED

- | | | |
|-----------------------|--|---|
| J.S. Bach: | Koncert za klavir in godalni orkester v f-molu
Allegro moderato
Largo
Allegro con fuoco | <i>Pavle Kornhauser, klavir
Simfonični orkester Domžale-Kamnik
Dirigent: Aleksander Spasič</i> |
| J. Haydn: | Klavirski trio v G-duru
Andante
Poco adagio
Finale – Rondo v ciganskem slogu | <i>Pavle Kornhauser, klavir
Marko Zupan, violina
Zvonimir Rudolf, violončelo</i> |
| S. Rahmaninov: | Romance za ženski glas, klavir, violino in violončelo
Otoček
Ne poj krasotica | <i>Olga Gracelj, sopran
Pavle Kornhauser, klavir
Marko Zupan, violina
Zvonimir Rudolf, violončelo</i> |
| A. Dvořák: | Sonatina za violino in klavir v G-duru op. 100
Allegro risoluto
Larghetto
Scherzo
Finale-Allegro | <i>Marko Zupan, violina
Pavle Kornhauser, klavir</i> |
| M. Ravel: | Koncert za klavir in orkester v G-duru
2. stavek: Adagio assai | <i>Pavle Kornhauser, klavir
Simfonični orkester Domžale-Kamnik
Dirigent: Aleksander Spasič</i> |

Po koncertu Zdravniška zbornica Slovenije vabi na prijateljski klepet z zakusko ob siju bakel na kamnitih stopnicah cerkve sv. Florijana.

Pokrovitelji:

Kulturno umetniško društvo Kliničnega centra in Medicinske fakultete dr. Lojz Kraigher
Klinični center Ljubljana
ISIS – glasilo Zdravniške zbornice Slovenije
Slovensko zdravniško društvo
Zdravniško društvo Ljubljana
Onkološki inštitut
LEK, Tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov d.d.



naklofen[®] rapid

diklofenak kalij

tablete po 50 mg

 **hitro odpravi akutno bolečino**

 **2- do 3-krat 1 rapidna tableta na dan**

Skrajšano navodilo

Indikacije: Lajšanje akutne bolečine. Potravmatska bolečina (izpahi, zvini, nategi), pooperativna bolečina (travmatologija, ortopedija, ginekologija, oralna kirurgija), ginekološka bolečina (dismenoreja, bolečine zaradi vstavitve materničnega vložka in druge bolečine), glavobol, zobobol, bolečina v hrbtenici, zunaj sklepni revmatizem, dopolnilo k zdravljenju infekcijskih bolezni.

Odmerjanje: Tablete Naklofen rapid dajemo 3-krat na dan. Izjemoma, npr. pri dismenoreji, odmerek povečamo na 200 mg na dan. Pri blagih bolečinah zadošča 100 mg na dan. Tablet Naklofen rapid ne dajemo otrokom do štirinajstega leta starosti.

Kontraindikacije: Peptični ulkus. Preobčutljivost za diklofenak. Diklofenak je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je predhodno jemanje salicilatov ali drugih zdravil, ki zavirajo delovanje na sintezo prostaglandinov, povzročilo napad astme, urtikarijo ali akutni rinitis.

Opozorila: Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudimi okvarami jeter ali ledvic, pri bolnikih s srčnim popuščanjem, porfirijo, Crohnovo boleznijo in pri ulceroznem kolitisu.

Stranski učinki: Lahko se pojavijo prebavne motnje. Redko se pojavijo peptični ulkus ali krvavitve v prebavilih. Izjemoma lahko pride do preobčutljivostne reakcije, glavobola, perifernih edemov in neznatnega povečanja vrednosti transaminaz.

Oprema in način izdajanja: 10 tablet po 50 mg. Na zdravniški recept. 1/99.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.



Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto

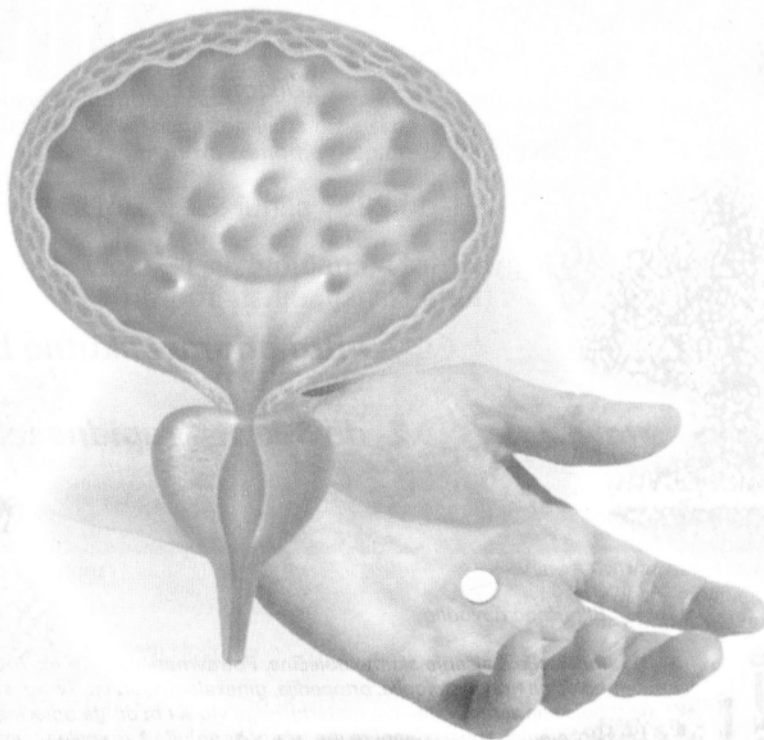
**Nanj
se
lahko
zanesem!**

SELEKTIVNI POSINAPTIČNI BLOKATOR ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α_1

doksazosin®
Tonocardin



BHP



Tonocardin je po sestavi doksazosin mesilat, derivat kinazolina. Je blokator adrenergičnih receptorjev α_1 .

Indikacije: Hipertenzija, zdravljenje simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP). **Odmerjanje in način uporabe:** Tonocardin lahko jemljemo zvečer ali zjutraj. Začetni odmerek znaša 1 mg na dan. Odvisno od urodinamičnih lastnosti in simptomov BHP posameznika odmerek lahko povečamo najprej na 2 mg na dan, nato na 4 mg, do največjega priporočenega odmerka za zdravljenje BHP, ki znaša 8 mg na dan. Priporočeni razmak med posameznimi povečanji odmerka je 1 do 2 tedna. Običajni odmerek je 2 do 4 mg enkrat na dan. **Kontraindikacije:** Tonocardin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so preobčutljivi za kinazolinske preparate. **Posebna opozorila:** Previdnost pri uporabi Tonocardina je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ker njegova presnova poteka v jetrih. Bolnikom z oslabilnim delovanjem ledvic pa lahko dajemo Tonocardin v običajnih odmerkih. **Nosečnost in dojenje:** Čeprav pri poskusih na živalih ni bilo opaziti teratogenega učinka Tonocardina, še ni zanesljivo ugotovljena varnost njegove uporabe med nosečnostjo in dojenjem. **Stranski pojavi:** ortostatske reakcije, vrtoglavica, glavobol, utrujenost, otekline, astenija, zaspanost, slabost, rinitis. **Oprema:** 20 tablet po 2 mg, 20 tablet po 4 mg.

Podrobnejše informacije o zdravlilu dobite pri zastopniku.

Proizvajalec: PLIVA d.d., Zagreb, Hrvaška; Zastopnik: PLIVA UBUANA d.o.o., Dunajska 51, 1000 Ljubljana, telefon: 061/302 150, telefaks: 061/302 850

*Olajša simptome benigne hiperplazije prostate
(BHP) že po enem tednu zdravljenja*

 **PLIVA**

V deželi Ceclor



Buenos Días

novost za odrasle!

Za otroke še vedno suspenzija

Ceclor[®]
cefaklor



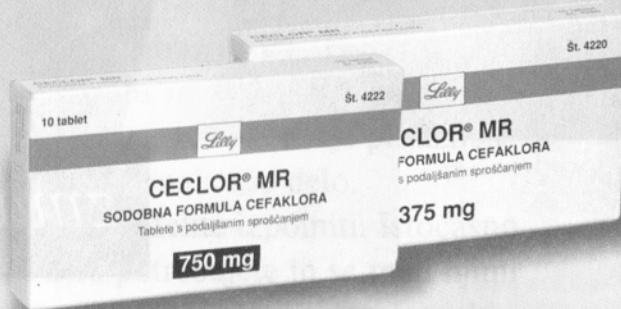
Indikacije

- infekcije dihal
- sinusitis
- vnetje srednjega ušesa
- infekcije sečil
- infekcije kože in podkožja

Oblika in pakiranje

Steklenička po 60 ml s praškom za pripravo suspenzije 125 mg/5 ml

Steklenička po 60 ml s praškom za pripravo suspenzije 250 mg/5 ml



CECLOR[®] MR

2-krat dnevno

Indikacije

- infekcije dihal
- sinusitis
- nezapletene infekcije spodnjih sečil
- infekcije kože in podkožja

Oblika in pakiranje

Škatlica z 10 tabletami po 375 mg cefaklora
Škatlica z 10 tabletami po 750 mg cefaklora

Lilly

Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani

1000 Ljubljana, Vošnjakova 2, telefon: (061) 319-648, faks: (061) 319-767

Vse dodatne informacije o obeh zdravilih so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.

varno in učinkovito lajšanje bolečin, tudi ponoči

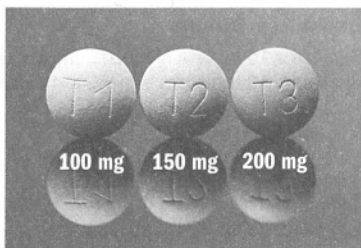


zmaga nad bolečino

Tramal[®]
R E T A R D

100 mg/150 mg/200 mg

samo 2 x na dan



Sestava: *Tramal retard 100 mg*: V eni tableti je 100 mg tramadolijevega klorida.

Tramal retard 150 mg: V eni tableti je 150 mg tramadolijevega klorida.

Tramal retard 200 mg: V eni tableti je 200 mg tramadolijevega klorida.

Oprema: škatlica s 30 tabletami

Izdeluje: Bayer Pharma d.o.o. Ljubljana, Celovška 135, Ljubljana po licenci Grünenthal GmbH, Nemčija

Bayer 
Bayer Pharma d.o.o.


GRÜNENTHAL

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.



**PRIJAZEN, KOMPLETEN RAČUNALNIŠKI PROGRAM
ZA MEDICINO, KI VAM BO OLAJŠAL DELO**

ZAKAJ BI IZBRALI HIPOKRAT?

Ker program HIPOKRAT ni samo nujno računalniško zlo za Vašo ambulanto, ampak stojijo za njim **ljudje**, ki so Vam **vedno pripravljeni pomagati** ob vsakem Vašem vprašanju.

Kaj prinaša novega HIPOKRAT-WIN?

HIPOKRAT-WIN kompleksno pokriva celotno ambulantno dejavnost.

V grafičnem okolju Windows izkorišča vse prednosti sodobne računalniške opreme, vsebuje različne možnosti oblikovanja besedila, kar povečuje prijaznost zunanje podobe, predvsem pa omogoča racionalnejše delo.

Z uporabo miške se enostavno postavite na polje, ki ga želite izpolniti. Istočasno imate odprta vsa okna, ki jih pri vsakodnevnem delu potrebujete in se med njimi premikate brez izgube časa. Vsak izpis si lahko najprej ogledate na zaslonu in izpišete samo tisto, kar potrebujete. Program je še prijaznejši, saj smo v njem združili vse pozitivne izkušnje preteklih let.

Pridružite se preko 300 zadovoljnim uporabnikom programov HIPOKRAT in pokličite 061/332-442.

LIST d.o.o., Mencingerjeva 7, Ljubljana

E-mail: hipokrat@list.si, www.list.si



NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je: Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 1000 Ljubljana, telefon (061) 317 868, telefaks (061) 301 955.

Splošna načela

ZV objavlja le izvirna, še ne objavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je članek pisalo več soavtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju teksta za objavo ter mu pošiljalo prošnje za odtis.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene skladno z načeli Kodeksa medicinske deontologije in Deklaracije iz Helsinkov/Tokija.

Če delo obravnava poizkuse na živalih, mora biti razvidno, da je bilo opravljeno skladno z etičnimi načeli.

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, kakovost v zdravstvu, pisma uredništvu in razgledi.

Raziskovalna poročila morajo biti napisana v angleščini. Dolga naj bodo do 8 tipkanih strani. Slovenski izvleček mora biti razširjen in naj bo dolg do tri tipkane strani. Angleški ne sme biti daljši od 250 besed.

Če besedilo zahteva aktivnejše posege angleškega lektorja, nosi stroške avtor.

Ostali prispevki za objavo morajo biti napisani v slovenščini jedrnatost ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (po 30 vrstic) s tabelami in literaturo vred.

V besedilu se uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih.

Spremni dopis

Spremno pismo mora vsebovati: 1. izjavo, da poslano besedilo ali katerikoli del besedila (razen abstrakta) ni bilo poslano v objavo nikomur drugemu; 2. da so vsi soavtorji besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami; 3. kdaj je raziskavo odobrila Etična komisija; 4. da so preiskovanci dali pisno soglasje k sodelovanju pri raziskavi; 5. pisno dovoljenje za objavo slik, na katerih bi se morebiti lahko prepoznala identiteta pacienta; 6. pisno dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice, za ponatis slik, shem ali tabel.

Tipkopis

Prispevki morajo biti poslani v trojniku, tipkani na eni strani boljšega belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 30 vrstic na stran), na vseh straneh pa mora biti rob širok najmanj 30 mm. Avtorji, ki pišejo besedila s pomočjo PC kompatibilnega računalnika, jih lahko pošljejo uredništvu v enem izpisu in na 5.25 ali 3.5 inčni disketi, formatirani na 360 KB ali 1,2 MB, kar bo olajšalo uredniški postopek. Ko je le-ta končan, uredništvo disketo vrne. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows ali z drugim besedilnikom, ki hrani zapise v ASCII kodi.

V besedilu so dovoljene kratice, ki pa jih je treba pri prvi navedbi razložiti. Že uveljavljenih okrajšav ni treba razlagati (npr. L za liter, mg za miligram itd.).

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in

akademičnim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnatost zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim imenom in priimkom daljši od 90 znakov, je potrebno navesti še skrajšano verzijo naslova za tekoči naslov. Na naslovni strani naj bo navedenih tudi po pet ključnih besed (uporabljene naj bodo besede, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka in ne nastopajo v naslovu; v slovenščini in angleščini) ter ev. financirji raziskave (s številko pogodbe).

Druga stran naj vsebuje slovenski izvleček, ki mora biti strukturiran in naj vsebuje naslednje razdelke in podatke:

Izbodišča (Background): Navesti je treba glavni problem in namen raziskave in glavno hipotezo, ki se preverja.

Metode (Methods): Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave, opisati vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poizkus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Navesti je treba način izbora preiskovancev, kriterije vključitve, kriterije izključitve, število preiskovancev, vključenih v raziskavo in koliko jih je vključenih v analizo. Opisati je treba posege, metode, trajanje jemanja posameznega zdravila, kateri preparati se med seboj primerjajo (navesti je treba generično ime preparata in ne tovarniško) itd.

Rezultati (Results): Opisati je treba glavne rezultate študije. Pomembne meritve, ki niso vključene v rezultate študije, je treba omeniti. Pri navedbi rezultatov je treba vedno navesti interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami. Navedene morajo biti absolutne številke.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti ev. klinično uporabnost ugotovitev. Navesti je treba, kakšne dodatne študije so še potrebne, preden bi se zaključki raziskave klinično uporabili. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitke.

Ker nekateri prispevki (npr. pregledni članki) nimajo niti običajne strukture članka, naj bo pri teh strukturiranost izvlečka ustrezno prilagojena. Dolg naj bo od 50 do 200 besed; na tretji strani naj bodo: angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na naslednjih straneh naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina podčrtavanja naslova oz. podnaslova, morebitna zahvala in literatura. Odstavki morajo biti označeni s spuščeno vrstico. Tabele, podpisi k slikam in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

Tabele

Natipkane naj bodo na posebnem listu. Vsaka tabela mora biti oštevilčena z zaporedno številko. Tabela mora imeti najmanj dva stolpca. Vsebovati mora: naslov (biti mora dovolj poveden, da razloži, kaj tabela prikazuje, ne da bi bilo treba brati članek; če so v tabeli podatki v odstotkih, je treba v naslovu navesti bazo za računanje odstotka; navesti je treba od kod so podatki iz tabele, ev. mere, če veljajo za celotno tabelo, razložiti podrobnosti glede vsebine v glavi ali čelu tabele), čelo, glavo, morebitni zbirni stolpec in zbirno vrstico ter opombe ali pa legendo uporabljenih kratic v tabeli. Vsa polja tabele morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če morebiti podatki manjkajo.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična tabela.

Slike

Risbe morajo biti risane s črnim tušem na bel trd papir. Pri velikosti je treba upoštevati, da bodo v ZV pomanjšane na širino stolpca (81 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (168 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z laserskim tiskalnikom. Pri velikosti črk je treba upoštevati, da pri pomanjšanju slike za tisk velikost črke ne sme biti manjša od 2 mm. Grafikoni, diagrami in sheme naj bodo uokvirjeni.

Na hrbtni strani vsake slike naj bo s svinčnikom napisano ime in priimek avtorja, naslov članka in zaporedna številka slike. Če je treba, naj bo označeno kaj je zgoraj in kaj spodaj.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična slika.

Literatura

Vsako trditev, dognanje ali misel drugih je treba potrditi z referenco. Neobjavljeni podatki ali osebno sporočilo ne spada v seznam literature. Navedke v besedilu je treba oštevilčiti po vrstnem redu, v katerem se prvič pojavijo, z arabskimi številkami v oklepaju. Če se pozneje v besedilu znova sklicujemo na že uporabljeni navedek, navedemo številko, ki jo je navedek dobil pri prvi omembi. Navedki, uporabljeni v tabelah in slikah, naj bodo oštevilčeni po vrstnem redu, kakor sodijo tabele in slike v besedilo. Pri citiranju več del istega avtorja dobi vsak navedek svojo številko, starejša dela je treba navesti prej. Vsi navedki iz besedila morajo biti vsebovani v seznamu literature.

Literatura naj bo zbrana na koncu članka po zaporednih številkah navedkov. Če je citirani članek napisalo 6 avtorjev ali manj, jih navedite vse; pri 7 ali več je treba navesti prve tri in dodati et al. Če pisec prispevka v originalni objavi ni imenovan, se namesto njega napiše Anon. Naslove revij, iz katerih je navedek, je treba krajšati kot določa Index Medicus.

Primeri citiranja

–primer za knjigo:

1. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopsna delavska univerza Univerzum, 1983: 182–3.

–primer za poglavje iz knjige:

2. Garnick MB, Brenner KM. Tumors of the urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1987: 1218–21.

–primer za članek v reviji:

3. Šmid L, Žargi M. Konikotomija – zakaj ne. Med Razgl 1989; 28: 255–61.

–primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:

4. Anon. An enlarging neck mass in a 71-year-old woman. Am J Med 1989; 86: 459–64.

–primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:

5. American College of Physicians. Clinical ecology. Ann Int Med 1989; 111: 168–78.

–primer za članek iz suplementa revije:

6. Miller GJ. Antithrombotic therapy in the primary prevention of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 64: Suppl 4: 29B–32B.

–primer za članek iz zbornika referatov:

7. Schneider W. Platelet metabolism and membrane function. In: Ulutin ON, Vinazzer H eds. Proceeding of 4th international meeting of Danubian league against thrombosis and haemorrhagic diseases. Istanbul: Goezlem Printing and Publishing Co, 1985: 11–5.

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana. Za prejete prispevke izda uredništvo potrdilo. V primeru nejasnosti so uredniki na voljo za posvet, najbolje po poprejšnjem telefonskem dogovoru (tel. 061 / 317 868).

Vsak članek daje uredništvo v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem redakcijskem postopku, strokovni recenziji in lektoriranju vrneemo prispevek avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in oskrbi čistopis, ki ga vrne s popravljenim prvotnim izvirnikom. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine članka.

Avtor dobi v korekturo prvi krtačni odtis s prošnjo, da na njem označi vse tiskovne napake. Spreminjanja besedila ob tej priliki uredništvo ne bo upoštevalo. Korektore je treba vrniti v treh dneh, sicer uredništvo meni, da avtor nima pripomb.

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

Dovoljenje za ponatis slik, objavljenih v ZV, je treba zaprositi na Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana.

Navodila za delo recenzentov

Če zaprošeni recenzent prispevka ne more sprejeti v oceno, naj rokopis vrne. Hvaležni bomo, če v tem primeru predlaga drugega primerne recenzenta. Če meni, naj bi uredništvo poleg njega prosilo za oceno prispevka še enega recenzenta (multidisciplinarna ali mejna tema), naj to navede v svoji oceni in predlaga ustreznega strokovnjaka.

Recenzentovo delo je zelo odgovorno in zahtevno, ker njegovo mnenje največkrat vodi odločitev uredništva o usodi prispevka. S svojimi ocenami in sugestijami recenzenti prispevajo k izboljšanju kakovosti našega časopisa. Po ustaljeni praksi ostane recenzent avtorju neznan in obratno.

Če recenzent meni, da delo ni vredno objave v ZV, prosimo, da navede vse razloge, zaradi katerih delo zasluži negativno oceno. Negativno ocenjen članek po ustaljenem postopku skupaj z recenzijo (seveda anonimno) uredništvo pošlje še enemu recenzentu, kar se ne sme razumeti kot izraz nezaupanja prvemu recenzentu.

Prispevke pošiljajo tudi mladi avtorji, ki žele svoja zapažanja in izdelke prvič objaviti v ZV; tem je treba pomagati z nasveti, če prispevek le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna zapažanja in sporočila.

Od recenzenta uredništvo pričakuje, da bo odgovoril na vprašanja na obrazcu ter bo ugotovil, če je avtor upošteval navodila sodelavcem, ki so objavljena v vsaki številki ZV, in da bo preveril, če so podane trditve in misli verodostojne. Recenzent mora oceniti metodologijo in dokumentacijo ter opozoriti uredništvo na ev. pomanjkljivosti, posebej še v rezultatih.

Ni potrebno, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej Vas prosimo, da ste pozorni na to, ali je naslov dela jasn in koncizen ter ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor citira najnovejšo literaturo in ali omenja domače avtorje, ki so pisali o isti temi v domačih časopisih ali v ZV; ali se avtor izogiba avtorjem, ki zagovarjajo drugačna mnenja, kot so njegova; ali navaja tuje misli brez citiranja; ali so literaturni citati točni. Preveriti je treba dostopne reference. Prav tako je treba oceniti, če so slike, tabele in grafi točni in da se v tabelah ne ponavlja tisto, kar je že navedeno v tekstu; da ne vsebujejo nepojasnjenih kratic, da so številčni podatki v tabelah ustrezni onim v tekstu ter da ni napak.

Če recenzent meni, da delo potrebuje dopolnilo (komentar) ali da bi ga sam lahko dopolnil (s podatki iz literature ali lastnimi izkušnjami), se lahko dogovori z urednikom, da se tak komentar objavi v isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, LJUBLJANA, YEAR 68, APRIL 1999, Pages 221–284, Number 4

CONTENTS

PROFESSIONAL ARTICLES

- Patient adherence in the use of metered dose inhalers and dry powder inhalers by adults and children in Maribor area in 1997,** Ž. Perdija, S. Primožič 221
- Occupational asthma – Two case reports with hypersensitivity to toluendiisocyanat,** Z. Remškar, E. Mušič 227
- Tendency of advanced non-small cell lung cancer treatment,** M. Debevec, A. Debeljak, S. Vidmar 231

QUALITY OF HEALTH SERVICE

- Recommendations for diagnosing and managing unstable angina pectoris,** B. Pust, M. F. Kenda 235

REVIEW ARTICLES

- Advances in lung function testing,** M. Fležar, J. Šorli, J. Milič-Emili 239
- Ultrasound diagnosis of inborn anomalies of the kidneys in the fetus,** I. Japelj, K. Pelkič, R. Kavalar 245
- Molecular biology of ovarian carcinoma,** I. But 251
- Citation of biomedical journals published in Slovenia,** Š. Adamič, D. Hristovski, A. Rožič-Hristovski, J. Dimec 255

NEWS AND VIEWS