



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 63, NOVEMBER 1994, str. 657-720, ŠT. 11

ŠTEVILKA MEDICINSKE FAKULTETE OB 75-LETNICI MEDICINSKE FAKULTETE IN UNIVERZE V LJUBLJANI

UVODNIK

Mesto Medicinske fakultete v Ljubljani in program njenega razvoja, M. Bartenjev 657

RAZISKOVALNI PRISPEVKI

Nevezano anonimno sledenje prevalence HIV pri nosečnicah in bolnikih s SPB v Sloveniji: Rezultati za leto 1993, I. Klavs, L. Kristančič, D. Piškur-Kosmač 659

STROKOVNI PRISPEVKI

Periferne nevropatije pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa I, M. Denišlič, D. Meh, C. Kržišnik 665

PREGLEDNI PRISPEVKI

Endotelna celica in antiendotelna protitelesa, V. Jurčič, D. Ferluga, A. Vizjak, M. Hojnik, B. Božič, B. Rozman, I. Jakša 671

Novi pogledi na antikoagulacijsko zdravljenje srčnih bolnikov, P. Peternel, M. Povše, A. Grad 677

Novosti v psihofarmakologiji I. del: Nova antipsihotična zdravila, B. Kores-Plesničar, V. Novak-Grubič, J. Darovec 681

Novosti v psihofarmakologiji II. del: Novi anksiolitiki in hipnotiki, V. Novak-Grubič, B. Kores-Plesničar, J. Darovec 685

PISMA UREDNIŠTVU

Ravnanje ob zelo bolnem bolniku – pogled z etične strani, M. Kozak 689

Ali je v Sloveniji v zobozdravstveni preventivi res vse dorečeno? R. Podobnik 691

RAZGLEDI

Strokovno izpopolnjevanje 693

Zdravniški vestnik pred 60 leti 694

Podlistek 695

Nove knjige 696

V tej številki so sodelovali 684

Oglasi

664, 676, 688, 697–720

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, T. Žgur

Tehnični urednik/Technical Editor:

P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president), I. Švab (namestnik predsednika/
vice-president), M. Bartenjev, J. Bedernjak, F. Dolšek, J. Drinovec,
M. Janko, I. Kapelj, D. Klančič, V. Kostevc-Zorko, F. Košir, M. Kotnik,
S. Levak-Hozjan, V. Petrič, A. Planinšek, A. Prijatelj, S. Rakovec,
P. Rode, D. Rotar-Pavlič, B. Šalamun, Z. Turk, T. Vahtar,
F. Verovnik, G. Voga, B. Voljč

Uredniški odbor/Editorial Board:

L. Andolšek-Jeras, V. Dolenc, D. Hadži, S. Herman, P. Kapš,
D. Keber, M. Kožuh, I. Krajnc, G. Lešničar, M. Likar, D. Pokorn,
S. Primožič, M. Rode, Z. Rudolf, J. Trontelj, B. Žekš

Tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:

T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

J. Gubenšek

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

61000 Ljubljana, Komenskega 4, tel. (061) 317-868

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,

ki znaša 5.200,00 SIT, za študente 1.300,00 SIT, za ustanove 40.000,00 SIT,

za tujino 300 US \$, posamezna številka stane 1.000,00 SIT.

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo in Medicinska fakulteta v Ljubljani

- Tisk Tiskarna »Jože Moškrič«, Ljubljana - Naklada 4200 izvodov

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting to 5.200,00 SIT,

for students 1.300,00 SIT, for institutions 40.000,00 SIT, for foreign

countries 300 US \$; single number costs 1.000,00 SIT.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health and Medical Faculty in Ljubljana

- Printed by Tiskarna »Jože Moškrič«, Ljubljana - Printed in 4200 copies

Uvodnik/Leading article

MESTO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI IN PROGRAM NJENEGA RAZVOJA

Mitja Bartenjev

Medicinska fakulteta je najvišja pedagoška, znanstvena in strokovno-medicinska ustanova v Sloveniji. Verjetno bo tudi v prihodnje edina visokošolska medicinska ustanova za izobraževanje za poklic zdravnika in zobozdravnika.

Opravlja trojno dejavnost na področju

1. visokošolskega dodiplomskega in podiplomskega izobraževanja:

a) za programe medicine in stomatologije,

b) s posameznimi predmeti za programe FNT – Oddelek za farmacijo, Fakultete za šport, Biotehniške fakultete, Filozofske fakultete, Pravne fakultete, Pedagoške fakultete in za programe Visoke šole za zdravstvo;

2. raziskovalne dejavnosti na področju medicinskih osnovnih, razvojnih in aplikativnih raziskav v predkliničnih, socialnomedicinskih, preventivnih in kliničnih medicinskih vedah;

3. vrhunške zdravstvene dejavnosti, ki poleg vrhunskih storitev vključujejo tudi njihovo razvijanje in aplikacijo, in sicer neposredno prek inštitutov MF, posredno pa prek kliničnega dela svojih učiteljev in visokošolskih sodelavcev.

Tesna prepletenost omenjenih dejavnosti je značilna, pa tudi nujna za uspešno delo katerekoli visoke medicinske šole v svetu. Slovenska medicina nima samostojnih raziskovalnih ustanov. Predklinične in paraklinične raziskave se odvijajo pretežno na Medicinski fakulteti, klinične pa na klinikah, kliničnih inštitutih, kjer so tudi katedre Medicinske fakultete. To ni pomanjkljivost, ampak racionalna organizacija dela. Ta kompleksnost Medicinske fakultete jo razlikuje od drugih visokošolskih organizacij, zdravstvenih ustanov in raziskovalnih inštitutov. Takšna drugačnost zahteva od ustreznih resornih ministrstev prilagojen pristop k vrednotenju dejavnosti.

Vsaka od treh dejavnosti se prepleta z drugima, obravnavajo jih tri različna ministrstva, financirajo se prav tako iz treh različnih virov: izobraževanja, znanosti in zdravstva. Prav zato bomo vsako od teh področij iz metodoloških razlogov poskusili razčleniti ločeno.

Izobraževanje

Dodiplomski pouk na Medicinski fakulteti (MF) delimo na predklinični, klinični in preventivni del. Predklinični traja 6 semestrov in je namenjen temeljnim medicinskim znanostim, obravnavanju normalne strukture in funkcije človekovega organizma, spremembam zaradi bolezni, vse te stroke pa tvorijo most h klinični medicini.

Pri kliničnem in preventivnem delu pouka, ki traja prav tako 6 semestrov, poudarjamo vzgojo k samostojnosti in odgovornemu odločanju za prepoznavanje, preprečevanje in reševanje bolnikov bolezni.

Predklinični in klinični pouk vsebujeta uvajanje v praktična znanja, ki so v »Elementih za oblikovanje izobraževalnih programov in delovanje višjega in visokega šolstva v Republiki Sloveniji« zelo nepopolno zajeta.

Pomemben del medicinskega pouka je podiplomsko izobraževanje za magistriraj in doktorat. Njegovo financiranje je zelo

neurejeno. MF organizira sama ali sodeluje pri številnih drugih oblikah podiplomskega izobraževanja zdravnikov in zobozdravnikov, vključno s specializacijo.

Predmeti oz. panoge v okviru pouka se v glavnem pokrivajo s posameznimi strokami, ki jih gojimo samo ali predvsem v medicini. Zato sodi učitelj posameznega predmeta na MF v nacionalnem pogledu v znanstveno-strokovni vrh svoje vede, ki jo tudi predstavlja doma in na tujem. Stroke so po eni strani poglobljene (specializirane), po drugi strani pa so med seboj tako različne, da isti učitelj ni usposobljen za učenje različnih predmetov. Celo subspecialnosti v številnih strokah zahtevajo učitelja za vsako od vej. Zato mora biti v nekaterih večjih katedrah s številnimi subspecialnostmi razmeroma veliko število učiteljev.

Zahtevnost in visoka cena pouka ter razmere v zdravstvu so zahtevale v zadnjih desetletjih omejen vpis novincev. Medicina je ostala kljub hitremu razvoju posameznih področij pri klasični razdelitvi predmetov, če je hotela zadržati trajanje pouka 12 semestrov. Praktično vse medicinske stroke s podiplomskimi specializacijami in subspecializacijami izobražujejo in usposablajo strokovnjake, tudi nemedicinske, v številnih medicinskih usmeritvah.

Individualno usposabljanje študentov medicine in še posebej stomatologije zahteva, da imajo medicinske fakultete povsod po svetu in tudi pri nas več pedagoških in nepedagoških delavcev na študenta kot druge fakultete. Razmerje med številom študentov in številom učnega osebja je na MF primerljivo z dobrimi visokimi medicinskimi šolami v svetu.

Financiranje in omejevanje izobraževalnega programa na 750 ur na letnik in skupno na 4500 ur za 12 semestrov je pod evropskimi normativi za študij medicine in stomatologije. Evropski standardi priporočajo 5500 ur organiziranega teoretičnega in praktičnega pouka v najmanj 6 letih. To je eden od pogojev za vzajemno priznavanje diplom.

Raziskovanje

Raziskovalna politika v bližnji preteklosti medicinskim raziskavam ni bila naklonjena, saj jim je bilo namenjeno le 6–9% državnih virov za raziskave. To je bistveno manj, kot namenjajo biomedicinskim raziskavam v razvitih državah, s katerimi se želimo primerjati. Kljub temu zavzetost raziskovalcev na področju medicine presega investicije na tem področju. Po podatkih Science Citation Index za področje naravoslovja, biotehnike in medicine so v letu 1992 medicinski raziskovalci objavili 1/3 člankov iz Slovenije (180 od 525 bibliografskih enot). Čeprav so praktično vsi raziskovalci financirani iz 1/3 raziskovalnih sredstev, se po svojih rezultatih lahko primerjajo z raziskovalci s polnim delovnim časom na samostojnih inštitutih, ki jih javnost pozna kot samo raziskovalne enote.

Na razvojni konferenci za raziskave v medicini dne 14. januarja 1994 smo ugotovili, da medicina nima svojega raziskovalnega inštituta, kot so ga imele ali ga imajo številne druge vede. Te vede so se znanstveno razvile predvsem zaradi teh inštitutov, ne pa zaradi mačehovske pedagoške sistemizacije na fakultetah.

Priča smo silovitemu vzponu biomedicinskega raziskovanja v svetu, na katerega se moramo ustrezno odzvati tudi mi. Razvoj medicinskih znanosti v Sloveniji bo ogrožen, če bo kadrovski temelj medicinskih raziskav sedanja normativna pedagoška sistemizacija MF in deloma zdravstvena sistemizacija klinik in kliničnih inštitutov. Restriktivna zaposlovalna politika države ne omogoča niti ohraniti dosedanje raziskovalne in pedagoške potencialne.

Zdravstvena dejavnost

MF opravlja v svojih inštitutih na področju mikrobiologije, imunologije, patologije in sodne medicine pomembno zdravstveno in razvojno delo, ki je nujno, nepogrešljivo tudi za kvalitetno pedagoško in raziskovalno delo. Ta področja zdravstveno-strokovnega dela presegajo okvire, ki so potrebni za nemoteno pedagoško in zdravstvenoraziskovalno delo. MF na teh področjih opravlja naloge javnega zdravstva. Tu so inštituti, ki so nosilci zdravstveno-strokovne dejavnosti, strokovni vrh v državi. Tako MF s svojimi inštituti prevzema najbolj zahtevne zadolžitve (referenčni laboratoriji za Slovenijo, razvoj stroke in izobraževanja, oblikovanje strokovne doktrine in njen prenos, mednarodno sodelovanje, konzultacije in kontrola), nujno pa je zagotoviti tudi iz zadolžitve in opravljenega dela izhajajoče pravice, predvsem financiranje. Ti inštituti potrebujejo priznano kategorizacijo univerzitetnih storitev za strokovno dejavnost, kot je to priznано klinikam in kliničnim inštitutom. V ceno zdravstvenih storitev MF bodo morala biti vključena tudi sredstva za razvoj posamezne stroke. MF s svojimi inštituti opravlja izvedensko dejavnost za potrebe Ministrstva za notranje zadeve, Ministrstva za pravosodje, sodišča in druge.

Sodelavci MF so praviloma nosilci dejavnosti klinik in kliničnih inštitutov, učitelji ali habilitirani učitelji pa direktorji teh ustanov. Vrhunsko klinično delo je temeljni vir, iz katerega se napaja pedagoško in raziskovalno delo na MF.

Zmanjševanje katerekoli od omenjenih dejavnosti in njihovega financiranja ogroža delovanje MF v celoti. To bi povzročilo nepopravljivo škodo dejavnosti MF.

Pripravljenost Ministrstva za znanost in tehnologijo, da podpre razvoj medicinskih znanosti z ustanovitvijo Nacionalnega inštituta za medicinske raziskave je pomembno priznanje medicinskemu raziskovanju pri nas. V Medicinski fakulteti de facto že opravljamo naloge nacionalnega raziskovalnega inštituta za medicinske vede in menimo, da je to ustrezen model v naših razmerah. Ne bi kazalo ustanavljati novega inštituta, ampak smotno izrabit, razširiti in izkoristiti že obstoječe kapacitete. Medicinski fakulteti je treba priznati poseben status raziskovalnega medicinskega inštituta nacionalnega pomena. Le na ta način bo mogoče odpiranje raziskovalnih infrastrukturnih centrov za medicinske raziskave in tudi novih delovnih mest za raziskovalce s polnim delovnim časom na Medicinski fakulteti. Z ustreznimi zakonskimi akti je treba dati Medicinski fakulteti poseben status glede na univerzo, druge raziskovalne inštitute in zdravstvene zavode. Sistemizacija na MF se bistveno razlikuje od sistemizacije, ki jo narekujejo »elementi«, ki jih žal mora uporabljati Ministrstvo za šolstvo in šport.

Svoje delo smo uspešno opravljali na račun sedanje interne sistemizacije, ki se je opirala na merila v svetu. Administrativno in egalitaristično gledanje na problematiko MF vodi v nesporazume, kronično podfinanciranje programov in duši njen razvoj.

Medicinska fakulteta predlaga ustanovitev posebne vladne medresorske komisije, ki naj bi skupaj z vodstvom MF celovito preučila prikazano problematiko, zakonske podlage, organiziranje in financiranje fakultete ter predlagala ustrezne rešitve.

Malenkostno prilagojeno gradivo so prejeli:

- doc. dr. Slavko Gaber, Ministrstvo za šolstvo in šport
- prof. dr. Rado Bohinc, Ministrstvo za znanost in tehnologijo
- doc. dr. Božidar Voljč, Ministrstvo za zdravstvo
- Lojze Janko, dipl. iur., Služba vlade RS za zakonodajo
- Svet za visoko šolstvo pri vladi Republike Slovenije
- rektor Univerze v Ljubljani akad. prof. dr. Miha Tišler

Research article / Raziskovalni prispevek

UNLINKED ANONYMOUS HIV PREVALENCE MONITORING OF PREGNANT WOMEN AND STD PATIENTS IN SLOVENIA: RESULTS FOR 1993

NEVEZANO ANONIMNO SLEDENJE PREVALENCE HIV PRI NOSEČNICAH IN BOLNIKI S SPB V SLOVENIJI: REZULTATI ZA LETO 1993

Irena Klavs¹, Lidija Kristančič², Dunja Piškur-Kosmač³

¹ AIDS/STD Unit, Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, Trubarjeva 2, 61000 Ljubljana, Slovenia

² Laboratory for Molecular Biology and AIDS, Institute of Microbiology, Medical Faculty, Zaloška 4, 61105 Ljubljana, Slovenia

³ Ministry of Health, Štefanova 5, 61000 Ljubljana, Slovenia

Prispelo 1994-06-06, sprejeto 1994-08-26; ZDRAV VESTN 1994; 63: 659-63

Key words: public health; population surveillance; cross-sectional study; HIV-antibodies

Abstract—Background. *Unlinked anonymous HIV seroprevalence monitoring in sentinel populations provides accurate surveillance information, essential for planning, implementing and monitoring prevention and control.*

Methods. *In 1993 first unlinked anonymous HIV seroprevalence surveys of pregnant women and STD patients were conducted in different geographic regions of Slovenia. Sera samples, sent for syphilis serology, were consecutively sampled in 13 laboratories. Sampling continued during the whole year except for pregnant women in the regions of Ljubljana and Celje, where sufficient numbers were obtained earlier. A millilitre of the residue of each eligible serum was placed in a fresh container and labelled only with sex and age group. Sera were frozen and stored at -20°C and subsequently tested for anti HIV-1 and anti HIV-2 antibodies.*

Background

Human Immunodeficiency Virus (HIV) public health surveillance should provide information of sufficient accuracy and completeness regarding the distribution, spread and incidence rates of HIV infection (1, 2), in different population groups according to demographic and behavioural characteristics and geographic region. This information is essential for planning, implementing and monitoring HIV prevention and control activities.

Since 1986 HIV surveillance in Slovenia was based on mandatory reporting of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and HIV infection cases (3-7), information on the proportion of HIV positive blood donations, haemophiliacs and clients at special HIV testing and counselling services (6, 7).

Because of the slow progression of HIV infection to AIDS, AIDS incidence rates cannot reflect current HIV incidence rates. Data about the reported HIV infection cases cannot either. We usually

Ključne besede: javno zdravstvo; nadzor prebivalstva; presečna študija; HIV-protitelesa

Results. *None of the 9875 sera from pregnant women from all regions tested positive (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.00030). Two of the 1183 sera from STD patients from all regions (1.7 per 1000) tested positive for HIV-1 antibodies (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.0025).*

Conclusions. *HIV prevalence in low risk heterosexual population in Slovenia is still very low. There are more HIV infections in higher risk groups such as STD patients who require intensive counselling on safer sex, including condom promotion, in addition to treatment and contact notifying. With monitoring changes in HIV prevalence by repeating the surveys in sentinel populations, we will be able to infer about the distribution and spread of HIV infection in comparable groups of Slovenian population.*

can not discriminate between new and old HIV infections on the basis of laboratory diagnosis and reported cases may to some extent reflect which population groups were tested and when. However, serial unbiased measurements of HIV prevalence in sentinel populations can provide an indicator of incidence in these populations (2, 8, 9), and we can infer about incidence rates in population groups, comparable according to demographic and behavioral characteristics.

It is important to be aware of the fact, that results from voluntary named testing may be inaccurate for surveillance purposes, as those with higher risk may be more inclined to refuse or avoid testing in comparison to those with lower risk (10). With the use of unlinked anonymous testing HIV infection prevalence can be estimated more accurately than with named voluntary testing (2, 9). With unlinked anonymous testing, we test specimens for markers of infection after eliminating (unlinking) all personal identifying information from each specimen. Blood drawn for

The study was sponsored by the Ministry of Health of the Republic of Slovenia (Grant No. RN 04/93).

* Very convenient cost of testing per one serum (42 SIT) was estimated on the basis of the cost for the needed quantity of required testing kits and laboratory personnel time. It is subject to changes according to the results of the revision of its appropriateness.

other diagnostic purposes from different patients groups is usually used. Thus, we obtain information on prevalence of infection in the group, but cannot link the testing results of an individual serum back to the identity of a person, whose blood was drawn for other diagnostic purposes. The participation bias, which occurs when those who elect to participate in the study differ in some important way from those who elect not to participate, is thus minimised. Unlinked anonymous testing for surveillance purposes is ethically acceptable only, if those enrolled into surveys have access to voluntary confidential testing and counselling. Clear legal authorization for unlinked anonymous HIV testing is provided for by the statute or regulation in the U.S. Federal regulations (11, 12). Also, a broad consensus concerning the legal and ethical basis for unlinked anonymous HIV testing was reached in the United Kingdom (13). There are no specific legal provisions for unlinked anonymous testing for surveillance purposes in Slovenia.

Ideally, sentinel groups chosen for HIV surveillance should provide for monitoring the distribution, spread, and incidence rates of HIV infection with all three major modes of transmission: through unprotected sexual intercourse, parenteral exposure to blood, and vertically from mother to child. For example, to monitor transmission through unprotected sexual intercourse, prostitutes and sexually transmitted disease (STD) patients are appropriate as higher risk sentinel populations and pregnant women as a low risk one. Injecting illegal drugs users are an appropriate sentinel population to monitor transmission through sharing injecting equipment and pregnant women or newborns to monitor vertical transmission.

Serial unlinked anonymous seroprevalence surveys for HIV surveillance purposes are conducted in many countries (14–17), and are recommended for surveillance purposes by the Global Programme for AIDS at the World Health Organization (2).

Starting in 1993, public health HIV surveillance in Slovenia was supplemented with unlinked anonymous HIV seroprevalence monitoring in two sentinel populations, pregnant women and STD patients. The study protocol was approved by the Republic Committee for Medical Ethics at the Ministry of Health in December 1992.

Methods

Collecting, labelling, and storing

In 1993 13 syphilis serology laboratories in different regions of Slovenia participated in HIV seroprevalence surveys of pregnant women and STD patients (see the list in Acknowledgements). Their sera samples, sent for syphilis serology, were consecutively included into survey samples. For each serum sample included into the survey sample, identifying information for the particulate patient was added to a separate list. This list was always checked before including any new eligible serum sample into the survey sample. In the case of another serum sample drawn from the same individual and sent for syphilis serology for the second or third time during the same sampling period, laboratory technician would recognise this when checking the separate list of identifying information for all patients whose sera samples had already been included. Thus, we prevented a second inclusion of sera samples drawn from the same individuals into the survey sample during the same sampling period. Sampling for both sentinel populations in all regions continued during the whole year with the exception of pregnant women in the region of Ljubljana and Celje, where sufficient numbers for required absolute precision of prevalence estimates were obtained during the first six months of the year. A millilitre of the residue of each eligible serum was placed in a fresh container and labelled only with sex and age group (≤ 19 , 20–24, 25–29, ≤ 30 for pregnant women and ≤ 24 , ≥ 25 for STD patients), thus creating an unlinked anonymous specimen. Information on the year of the survey, the sentinel laboratory (which defined the

region) and the type of sentinel population was also linked to each serum sample. However, all identifying information was unlinked and consequently anti HIV-1 or anti HIV-2 antibody tests results for a particulate serum sample could never have been linked back to the identity of a person, from whom it had been drawn for other diagnostic purposes (syphilis serology). Because of this, and also as no blood was drawn specifically for HIV surveillance purposes, informed consent was not required. Sera samples were frozen and stored at -20°C until the end of sampling period.

Testing

Sera samples were tested for anti HIV-1 and anti HIV-2 antibodies with enzyme immuno assay (EIA) (Wellcozyme HIV 1+2, MUREX) in pools of 12 at the Laboratory for Molecular Biology and AIDS at the Institute of Microbiology, Medical Faculty, University of Ljubljana. Repeatedly reactive pools were broken into individual sera and retested individually with the same EIA. Repeatedly reactive sera were supplementary tested with anti HIV-1 Western blot assay (NOVOPATH Immunoblot, Bio Rad or HIV-1 Western blot assay, Cambridge BIOTECH Corporation) and anti HIV-2 EIA (Enzygnost anti HIV-2, Behring). In case of positivity of the latter, anti-HIV-2 Western Blot assay (NEW LAV BLOT II, Diagnostic-Pasteur) would be performed. HIV infection was defined as positive supplementary Western blot test result for anti HIV-1 or anti HIV-2 antibodies. Detailed laboratory testing strategy with forms for data recording was published elsewhere (18). If less than 10 sera samples were collected within a certain age group or sex stratum of a sentinel population in a region, we joined them into larger groups before testing. If there were less than 10 sera collected per sentinel population in one region they were not tested.

Analysis

All data were collected and analyzed at the Unit of AIDS and sexually transmitted diseases (STD), Communicable Diseases Centre, Institute of Public Health of the Republic of Slovenia. Homogeneity regarding the risk of HIV infection for both sentinel populations within regions was assumed. Exact one sided upper 95 % confidence intervals (CI) for HIV prevalence were calculated (19).

Results

Pregnant women

A total of 9875 sera collected from pregnant women for syphilis serology sampled in 12 laboratories in different regions of Slovenia in 1993 were tested for anti HIV-1 and anti HIV-2 antibodies. None tested positive. Assuming representativeness for all pregnant women of Slovenia, we can conclude with 95% confidence, that in 1993 there were less than 3 per 10 000 pregnant women infected with HIV (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.00030). Table 1 presents the numbers of tested sera samples collected in different regions with exact one sided upper 95% CIs for the prevalence of HIV infections. The latter varied between regions from 1 per 1000 in the region of Ljubljana to 7.6 per 1000 in the region of Murska Sobota. Relatively high one sided upper 95% CI in some regions, quantifying the highest possible HIV infection prevalence consistent with surveys results with 95% confidence, reflect the uncertainty of null results, where low numbers of sera were tested per region.

STD patients

A total of 1183 sera collected from STD patients for syphilis serology were sampled in 8 laboratories in different regions of Slovenia in 1993. Two (1.7 per 1000) tested positive for HIV-1 antibodies. None tested positive for HIV-2 antibodies. Assuming

Tab. 1. *Results of unlinked anonymous HIV-1 testing of sera collected for syphilis serology from pregnant women in different regions of Slovenia in 1993.*

Region	Tested	Positives	95% CI *
Celje	1408	0	≤ 0,00213
Kranj	1182	0	≤ 0,00253
Ljubljana	2826	0	≤ 0,00106
Maribor	1397	0	≤ 0,00214
Ravne	413	0	≤ 0,00721
Murska Sobota	390	0	≤ 0,00763
Novo mesto	765	0	≤ 0,00391
Nova Gorica	954	0	≤ 0,00313
Koper	540	0	≤ 0,00552
SLOVENIJA	9875	0	≤ 0,00030

* exact one sided upper 95% confidence limit (CI) quantifying the highest possible HIV infection prevalence consistent with study results with 95% confidence based on the assumption of representativeness; the uncertainty of null results when low numbers of sera were tested per region is reflected

representativeness of the sample for all STD patients in Slovenia, we can conclude with 95% confidence, that in 1993 there were less than 2.5 per 1000 STD patients infected with HIV (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.0025). Table 2 presents the numbers of collected, tested, and positive sera samples in different regions in 1993 together and, when sufficient numbers were collected, separately for men and women with exact one sided upper 95% CIs. For all STD patients (regardless the gender) the latter varied between regions from 4.3 per 1000 in the region of Celje to 25 per 100 in the region of Nova Gorica. Relatively high one sided upper 95% CI in some regions, quantifying the highest possible HIV infection prevalence consistent with surveys results with 95% confidence, reflect the uncertainty of null results where low numbers of sera were tested per region.

Of 184 sera samples collected from male STD patients in the STD outpatient service at the Maribor general hospital, 82 were from 24 years old or younger and 102 from 25 years old or older. One serum from the latter group tested positive for anti HIV-1 antibodies, resulting in HIV-1 infection prevalence estimate of 9.8 per 1000 in the age group of 25 years or older (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.0252). Of 38 sera collected from female STD patients

Tab. 2. *Results of unlinked anonymous HIV-1 testing of sera collected for syphilis serology from STD patients in different regions of Slovenia in 1993.*

REGION	Collected	GENDER								
		ALL			MALE			FEMALE		
		Tested	Positive	95 % CI*	Tested	Positive	95 % CI*	Tested	Positive	95 % CI*
Celje	692	692	0	≤ 0,0043	321	0	≤ 0,0093	371	0	≤ 0,0080
Kranj	8	0								
Ljubljana	61	61	0	≤ 0,0479	29	0	≤ 0,1002	32	0	≤ 0,0896
Maribor	260	247	1	≤ 0,0189	184	1	≤ 0,0252	63	0	≤ 0,0465
Ravne	51	51	0	≤ 0,0582	19	0	≤ 0,1487	18	0	≤ 0,1557
M. Sobota	0									
N. mesto	96	96	1	≤ 0,0475	58	0	≤ 0,0515	38	1	≤ 0,1203
N. Gorica	10	10	0	≤ 0,2587						
Koper	31*	26*	0	≤ 0,1105						
SLOVENIJA	1209	1183	2	≤ 0,0025	611	1	≤ 0,0077	522	1	≤ 0,0090

* exact one sided upper 95% confidence limit (CI) quantifying the highest possible HIV infection prevalence consistent with study results with 95% confidence based on the assumption of representativeness; the uncertainty of null results when low numbers of sera were tested per region is reflected

& see information on age group in text

* sera samples from 5 persons were sampled in both laboratories in the region; all 31 collected sera samples were tested; all were negative for HIV-1 antibodies; thus we could conclude that all 26 STD patients whose sera were tested were negative for HIV-1 antibodies

at the two outpatient STD services in Novo mesto region, 1 tested positive for anti HIV-1 antibodies resulting in HIV-1 infection

prevalence estimate of 2.6 per 100 in this group (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.1203).

Discussion

Accurate HIV surveillance information is essential for planning, implementing and monitoring HIV prevention and control activities. Unlinked anonymous testing limits the participation bias and is thus the method of choice for HIV surveillance purposes. It is reasonable to separate HIV testing activities for surveillance purposes from those of voluntary confidential testing aimed at identifying HIV infected people. To try to achieve both objectives with the same testing activities may compromise the objective of obtaining accurate information for surveillance purposes.

Testing for anti HIV-antibodies in pools of several sera with EIA proved to be a reliable and cost efficient method for seroprevalence population studies (20–23). Identification of all pools containing individual sera with anti-HIV antibodies is possible with 10 to 15 pooled sera. The cost of testing is substantially reduced without compromising sensitivity and specificity (20–22). In the United Kingdom testing in pools of 12 with EIA (Wellcome HIV-1/2) is used for unlinked anonymous HIV seroprevalence monitoring of pregnant women since 1991 (12). Because of low HIV incidence and consequent rarity of specimens collected around seroconversion, little, if any, loss of sensitivity would result from it (24). They estimate a reagent saving of 87% – 91% and labour saving of about 50% (24). We tested all sera samples collected for unlinked anonymous HIV prevalence monitoring in 1993 were tested for anti HIV-1 and anti HIV-2 antibodies for approximately 500 000,00 SIT*. Thus, we are using an extremely cost efficient laboratory testing strategy for HIV surveillance purposes.

Regretfully, the numbers of collected sera samples from STD patients, that attended venereological outpatient services in 1993 were too low to achieve the desired precision of HIV prevalence estimates in most of the regions. Rather high exact one sided upper 95% CIs, that quantify the highest possible HIV infection prevalence consistent with surveys results with 95% confidence, reflect the uncertainty of null results where low numbers of sera were tested per region.

The differences in collected numbers of sera samples, that were drawn from patients attending venereological outpatient services and sent for syphilis serology, reflect differences in syphilis testing practices among dermatovenereologists between regions. Low rates of syphilis testing of patients attending venereological outpatient services are surprising in view of the policy to screen all pregnant women with a much lower risk for syphilis.

It is encouraging, that this study has not detected a single HIV infection case among the 9875 tested pregnant women in 1993, however 2 deliveries (in 1989 and in 1991) from HIV infected mothers in Slovenia were documented.

Higher levels of HIV infection prevalence in higher risk groups such as STD patients can be expected. The estimated HIV-1 infection overall prevalence in this group was 1.7 per 1000. This is still relatively low in comparison with the estimated prevalence in STD patients in some countries from Western Europe (in 1991 2.81% in the United Kingdom, 6.13% in France, 5.25% in Switzerland, 2.78% in Belgium, and 9.31% in Italy) (25) and different regions in the United States of America (in 1988 – 1989 in the range 0.0% – 38.5%) (14). In future HIV-1 infection prevalence in STD patients can be expected to rise also in Slovenia. To help containing the prevalence at as low as possible level all patients presenting with signs and symptoms of an STD in Slovenia would require intensive counselling on safer sexual practices (26, 27, 28) including condom promotion in addition to diagnosis, treatment and contact notifying.

We can effectively monitor the prevalence of HIV infection in sexually active population with serial unlinked anonymous HIV

seroprevalence surveys in pregnant women and STD patients. Unfortunately, when HIV infection cases are detected, nothing is known about the risk behaviour indicators, for example a history of injecting drug use. Public health action could be far more precise if the relevant risk categories were known. However, described surveillance system cost efficiently provides for an early warning, where and when HIV infection will increase in the sexually active population, which can be further investigated.

Conclusions and recommendations

Results provide the first reliable estimate of the prevalence of HIV infection among pregnant women in Slovenia. Presently, the proportion infected with HIV in this very low risk heterosexual group is null or very low. Assuming the representativeness of the sample for all pregnant women in Slovenia, we can conclude with 95 % confidence, that in 1993 there were less than 3 per 10 000 pregnant women infected. However, HIV epidemic in Slovenia is in its early phase. We must continue with healthy sexual behaviour promotion efforts in the whole population and especially in the younger age groups to contain HIV infections at the lowest possible level in future.

There are more HIV infections in higher risk groups such as STD patients. Of a total of 1183 sera collected from STD patients in different regions of Slovenia 2 (1.7 per 1000) tested positive for HIV-1 antibodies. None tested positive for HIV-2 antibodies. Assuming representativeness of the sample for all STD patients in Slovenia, we can conclude with 95% confidence, that in 1993 there were less than 2.5 per 1000 STD patients infected with HIV (exact one sided upper 95% CI ≤ 0.0025). To contain the prevalence at as low level as possible in the future all patients presenting with signs and symptoms of STDs in Slovenia would require intensive counselling on safer sexual practices including condom promotion in addition to diagnosis, treatment and contact notifying. The unlinked anonymous HIV prevalence monitoring in sentinel populations is a methodologically appropriate, logistically feasible and extremely cost efficient HIV surveillance method. By repeating the surveys we will be able to infer about the distribution and spread of HIV infection in comparable groups of the Slovene population.

Acknowledgements

These surveys would not have been possible without the dedicated support of the personnel in the Laboratory for Molecular Biology and AIDS, Institute of Microbiology, Medical Faculty, University of Ljubljana and the following syphilis serology laboratories:

- Laboratory of Human Microbiology, Institute of Public Health (IPH) Celje,
- Microbiology Laboratory, IPH Koper,
- Diagnostic Laboratory, General Hospital Izola,
- Laboratory for Medical Microbiology, IPH Kranj,
- Unit for Human Microbiology, Institute of Public Health of the Republic of Slovenia,
- Laboratory for Serologic Diagnostics of Syphilis, Institute of Blood Transfusion of the Republic of Slovenia,
- Laboratory for Diagnostics of Sexually Transmitted Diseases, Institute of Microbiology, Medical Faculty,
- Unit for Serology, IPH Maribor,
- Department for Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, General Hospital Maribor,
- Unit for Blood Transfusion, General Hospital Murska Sobota,
- Microbiology Laboratory, IPH Nova Gorica,
- Microbiology Laboratory, IPH Novo mesto.

We are grateful to Ahilya Noone, M. D., M. Sc. for her support with our learning about the unlinked anonymous HIV surveillance

system in the United Kingdom, and John V. Parry, Ph. D., for his assistance in developing the laboratory testing strategy.

We would like to thank prof. Miha Likar, M.D., Ph.D. and prof. Srečko Koren, M.D., Ph.D. for their support with organizing laboratory testing, and Mario Poljak, M.D., M.Sc. for his support with organizing laboratory testing and comments on the first manuscript, prof. Štefan Adamič, M.D., Ph.D., for his assistance in selecting the statistical method used and his comments on the first manuscript and Andreja Ramšak, dipl. biol. for her assistance with testing.

References

1. Slutkin G, Chin J, Tarantola D, Mann J. Use of HIV surveillance data in national AIDS control programmes. Geneva: Global Programme on AIDS, World Health Organization, 1990: 1–12.
2. World Health Organization. Unlinked anonymous screening for the public health surveillance of HIV infections (Proposed international guidelines). Geneva, 1989: 1–7.
3. Odlok o ukrepih za varstvo prebivalstva pred sindromom pridobljene zmanjšane odpornosti. Ur. l. SFRJ št.: 36/86: 1094–4.
4. Zakon o spremembah in dopolnitvah zakona o varstvu prebivalstva pred nalezljivimi boleznimi, ki ogrožajo vso državo. Ur. l. SFRJ št.: 63/90: 1992–5.
5. Odlok o soglasju k zakonu o spremembah in dopolnitvah zakona o varstvu prebivalstva pred nalezljivimi boleznimi, ki ogrožajo vso državo (Ur. l. SFRJ, št.: 63/90). Ur. l. RS št.: 44/90: 2083–3.
6. Klavs I, Vidmar L, Glonar L. Epidemiologija in naravni potek infekcije HIV in aids. Zdrav Vestn 1990; 59: 125–30.
7. Klavs I. Okužba z virusom HIV in aids: pandemija ter epidemija v Sloveniji. Zdrav Var 1993; 32: 272–5.
8. Dondero TJ, Gill ON. Large-scale HIV serologic surveys: what has been learned? AIDS 1991; 5: Suppl 2: S63–9.
9. PHLS AIDS Centre. The surveillance of HIV-1 infection and AIDS in England and Wales. Communicable Diseases Report 1991; 1: R51–6.
10. Hull HF, Bettinger CJ, Gallaher MM, Keller NM, Vilson J, Mertz GJ. Comparison of HIV-antibody prevalence in patients consenting to and declining HIV-antibody testing in an STD clinic. JAMA, 1988; 260: 935–8.
11. Wan L. The legality of unlinked anonymous screening for HIV infection: the US approach. Health Policy 1990; 14: 29–35.
12. Bayer R, Lumey LH, Wan L. The American, British and Dutch responses to unlinked anonymous HIV seroprevalence studies: an international comparison. AIDS 1990; 4: 283–90.
13. Heptonstall J, Gill ON. The legal and ethical basis for unlinked anonymous HIV testing. CDR 1989; 48: 3–6.
14. Centers for Disease Control. National HIV seroprevalence surveys: summary of results – data from serosurveillance activities through 1989. U. S. Department of Health and Human Services, 1990: 1–26.
15. PHLS AIDS Centre at the CDSC, PHLS Virus Reference Laboratory at the CPHL, PHLS Statistics Unit, Academic Department of Genito-urinary Medicine, University College and Middlesex School of Medicine, for the Collaborative Group. Unlinked anonymous monitoring of HIV prevalence in England and Wales: 1990–92. Communicable Disease report 1993; 3: R1–11.
16. Tappin DM, Girdwood RWA, Follett EAC, Kennedy R, Brown AJ, Cockburn F. Prevalence of maternal HIV infection in Scotland based on unlinked anonymous testing of newborn babies. Lancet 1991; 337: 1565–8.
17. Peckham CS, Tedder RS, Briggs M, Ades AE, Hjel M, Wilcox AH, Parra-Mejia N, O'Connor C. Prevalence of maternal HIV infection based on unlinked anonymous testing of newborn babies. Lancet 1990; 335: 516–9.
18. Klavs I. Evidenca postopkov v Referenčnem laboratoriju za aids. In: Nevezano anonimno testiranje nosečnic in pacientov dermatoveneroloških ambulant na okužbo s HIV v okviru nadzora infekcije s HIV v Sloveniji – Protokol: Prva faza 1993. Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana, 1994: Priloga 4: 1–12.
19. Lothar Sachs. Confidence limits of an observed frequency for binomial distributed population. The comparison of a relative frequency with the underlying parameter. In: Lothar Sachs ed. Applied statistics – A handbook of techniques. New York: Springer Verlag, 1982: 222–40.
20. Mortimer JY. saving tests by pooling sera – how great are the benefits? J Clin Pathol 1980; 33: 1120–1.
21. Cahoon-Young B, Chandler A, Livermore T, Gaudino J, Benjamin R. Sensitivity and specificity of pooled versus individual sera in a human immunodeficiency virus antibody prevalence study. J Clin Microbiol 1989; 27: 1893–5.
22. Behets F, Bertozzi S, Kasali M, Kashamuka M, Atikala L, Brown C, Ryder RW, Quinn TC. Successful use of pooled sera to determine HIV-1 seroprevalence in Zaire with development of cost efficiency models. AIDS 1990; 4: 737–41.
23. Kleine RL, Brothers TA, Brookmeyer R, Zeger S, Quinn TC. Evaluation of human immunodeficiency virus seroprevalence in population surveys using pooled sera. J Clin Microbiol 1989; 27: 1449–52.
24. Parry JV, Mahoney A, Mortimer PP. Are seroepidemiological surveys for human immunodeficiency virus infection based on test on pools of serum specimens accurate and cost-effective? Clin Diagn Virol 1993; 1: 167–78.
25. Anonymous. Prevalence of HIV infection among patients attending STD Clinics. In: AIDS surveillance in Europe, quarterly report No. 40. Paris: European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS, 1994: 37–42.

26. World Health Organization: AIDS Series 8: Guidelines for counselling about HIV infection and disease. Geneva, 1990: 1–48.
27. World Health Organization: AIDS Series 6: Prevention of sexual transmission of Human Immunodeficiency Virus. Geneva, 1990: 1–27.

28. World Health Organization. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Consensus statement from consultation on partner notification for preventing HIV transmission. Wkly Epidem Rec 1989; 64: 77–82.

Izveček – Izhodišča. S ponavljanjem seroprevalenčnih presečnih študij z nevezanim anonimnim testiranjem v različnih skupinah ljudi glede na demografske, vedenjske značilnosti in geografsko področje dobimo zanesljive informacije za javnozdravstveni nadzor okužbe s HIV. Te informacije nujno potrebujemo za smiselno načrtovanje, izvajanje in sledenje programa za preprečevanje in obvladovanje okužbe s HIV. Tak nadzor izvajajo v več državah. Metodo priporočajo tudi pri Globalnem programu za aids Svetovne zdravstvene organizacije.

Metode. V letu 1993 smo izvedli prve seroprevalenčne presečne študije med nosečnicami in venerološkimi pacienti v različnih regijah Slovenije. Vse vzorce serumov teh dveh skupin, ki so jih poslali za serološko diagnostiko sifilisa, smo zbirali z zaporednim vključevanjem v presečne vzorce v 13 laboratorijih. Vzorčili smo celo leto, razen pri nosečnicah v Ljubljanski in Celjski regiji, kjer smo prej dosegli želeno število vzorcev. Mililiter ostanka vsakega seruma smo shranili v posebni epruvetki, označeni s podatkom o spolu in starostni skupini. Serume smo zamrznili in shranili pri -20°C . Na protitelesa proti HIV-1 in HIV-2 smo jih testirali nevezano anonimno, torej šele po nepovratni odstranitvi vseh informacij o identiteti oseb, ki so jim kri odvzeli v druge diagnostične namene.

Rezultati. Vseh 9875 testiranih serumov nosečnic je bilo negativnih na protitelesa proti HIV-1 in HIV-2. Če predpostavimo reprezentativnost vzorca za vse nosečnice v Sloveniji, bi lahko s 95%

gotovostjo zaključili, da v letu 1993 s HIV ni bilo inficiranih več kot 3 na 10 000 nosečnic (točen enostranski zgornji 95% interval zaupanja (IZ) $\leq 0,00030$). Od skupno 1183 testiranih serumov veneroloških bolnikov sta bila dva (1,7 na 1000) pozitivna na protitelesa proti HIV-1. Nobeden ni bil pozitiven na protitelesa proti HIV-2. Če predpostavimo reprezentativnost vzorca za vse venerološke bolnike dermatoveneroloških ambulant v Sloveniji, bi lahko s 95% gotovostjo zaključili, da jih v letu 1993 s HIV ni bilo inficiranih več kot 2,5 na 1000 (točen enostranski zgornji 95% IZ $\leq 0,0025$).

Zaključki. Delež okužb s HIV v heteroseksualnem prebivalstvu Slovenije z zelo nizkim tveganjem, kot so npr. nosečnice, je še nizek. Več okužb s HIV lahko pričakujemo v skupinah z višjim tveganjem, kot so venerološki pacienti. Pri vseh teh pacientih bi morali poleg običajnega zdravljenja in obveščanja kontaktov izvesti tudi obširno svetovanje za varnejšo spolnost, vključno s promocijo dosledne in pravilne uporabe kondomov, za omejevanje tveganja prenašanja vseh spolno prenesenih bolezni. V prihodnosti bomo lahko s ponavljanjem seroprevalenčnih presečnih študij v teh dveh skupinah v različnih regijah Slovenije sledili spreminjanju prevalence. Sklepali bomo lahko tudi o porazdelitvi in širjenju okužbe s HIV z nezaščitenimi spolnimi stiki v demografsko in vedenjsko primerljivih skupinah prebivalstva. Tak nadzor okužbe s HIV nam da kakovostne podatke, je enostaven in cenovno zelo učinkovit.



Če želite delati v zasebni splošni ambulanti, Vam dajemo možnost

Lek d.d.
Verovškova 57, Ljubljana

OBJAVLJA

javni razpis za oddajo splošne obratne ambulante zasebnemu zdravstvenemu delavcu

- Ponujamo:**
- sodobno opremljeno ambulanto na sedežu podjetja
 - pomoč pri preoblikovanju splošne ambulante z dolgoletno tradicijo v zasebno
- Pričakujemo:**
- vaš program o organiziranju zdravstvenega varstva s poudarkom na preventivnem zdravstvenem varstvu delavcev v farmacevtski proizvodnji
- Zahtevamo:**
- da izpolnjujete pogoje za samostojno delo v osnovnem zdravstvenem varstvu in medicini dela zaradi pridobitve koncesije

Rok za prevzem dejavnosti obratne ambulante in najem prostorov bo določen sporazumno, vendar najkasneje do 30. junija 1995.

Razpisno dokumentacijo in dodatne informacije lahko dobite v Kadrovsko - splošnem sektorju podjetja Lek, Verovškova 57, Ljubljana, tel.: (061) 348 963.

Vašo ponudbo pričakujemo v zaprti pisemski ovojnici **do 15. decembra** 1994 do 14.00 ure na naslov:

Lek d.d., Verovškova 57, Ljubljana, s pripisom "javni razpis - obratna ambulanta"

Javno odpiranje ponudb bo 19. decembra 1994 ob 12.00 uri na sedežu družbe.

O izbiri bo odločala komisija na podlagi ponudb in vas o odločitvi pisno obvestila v roku 20 dni po javnem odpiranju ponudb.

ZNANJE TISOČLETIJ ZA KAKOVOST ŽIVLJENJA DANES

Lek d.d.

Strokovni prispevek/Professional article

PERIFERNE NEVROPATIJE PRI OTROCIH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA I*

PERIPHERAL NEUROPATHY IN TYPE I DIABETIC CHILDREN

Miro Denišlič¹, Duška Meh^{1, 2}, Ciril Kržišnik³¹ Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana² Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 61105 Ljubljana³ Univerzitetna pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 61105 Ljubljana

Prispelo 1994-04-15, sprejeto 1994-05-17; ZDRAV VESTN 1994; 63: 665–70

Ključne besede: otroci; sladkorna bolezen tipa I; subklinična diabetična polinevropatija

Key words: children; diabetes type I; subclinical diabetic polyneuropathy

Izvleček – Izhodišča. Pri 33 otrocih s sladkorno boleznijo tipa I, starih od 6,5 do 18,6 leta (povprečno $13,2 \pm 3,0$ let), bolnih od 2,8 do 14,3 leta (povprečno $7,3 \pm 3,3$ leta), brez simptomov ali znakov motenega delovanja perifernega živčevja smo nevrofiziološko ocenili delovanje tankih in debelih, somatskih in avtonomnih živčnih vlaken. Kontrolno skupino je sestavljalo 69 ustrežno starih zdravih otrok. Želeli smo ugotoviti, koliko otrok s sladkorno boleznijo tipa I ima nevrofiziološko dokazljivo subklinično nevropatijo.

Abstract – Background. Small and large, somatic and autonomic nerve fibre functions were neurophysiologically evaluated in 33 asymptomatic type I diabetic children, aged from 6.5 to 18.6 years (mean 13.2 ± 3.0 y.). The diabetes duration was 2.8 to 14.3 years (mean 7.3 ± 3.3 y.). The results were compared with results of 69 aged-matched healthy children. The aim of our study was to seek for the subclinical involvement of peripheral nervous system in type I diabetic children.

Metode. Vse otroke smo klinično nevrološko pregledali. Z elektro-fiziološkimi preiskavami smo izmerili motorične prevodne hitrosti (MPH), končne čase prevajanja (KČP) in amplitude valov M medianega, ularnega in peronealnega živca. Izmerili smo tudi senzorične prevodne hitrosti (SPH) in amplitude nevrogramov medianega, ularnega in suralnega živca. Na palčevi kepi, nadlaktu, brbtu noge in stegnu smo določili širino nevtralnega območja – ŠNO – (razliko med pragoma zaznave toplote in zaznave bladu) ter prage zaznave bolečine zaradi mraza (PZBM) in zaradi vročine (PZBV). Delovanje simpatičnega dela avtonomnega živčevja smo ocenili s pomočjo merjenja latence in amplitude simpatičnega kožnega odziva (SKO) na desnih dlani in podplatu. Za oceno parasimpatičnega dela avtonomnega živčevja smo izmerili spreminljivost R-R intervala in izračunali spreminjanje srčne frekvence.

Methods. All children underwent clinical neurological examination. Motor conduction velocities (MCVs), distal motor latencies (DMLs) and distal compound muscle action potential amplitudes (CMAPs) of the right median, ulnar and peroneal nerves were studied. Sensory conduction velocities (SCVs) and amplitudes of the sensory nerve action potentials (SNAPs) of the right median, ulnar and sural nerves were measured. Thermal and pain sensitivities were assessed at the following sites: the right thenar, right upper arm, right dorsum of the foot and right thigh. Autonomic nerve functions evaluation included the measurement of the sympathetic skin response (SSR) latency and amplitude, R-R interval variation and heart rate variation (HRV).

Rezultati. Rezultati večine preiskav so se med skupinama statistično značilno razlikovali. Najobčutljivejši preiskavi sta bili merjenje senzorične prevodne hitrosti suralnega živca in določanje širine nevtralnega območja na stegnu (nepravilni sta bili pri 18% otrok s sladkorno boleznijo). Rezultati preiskovanja simpatičnih perifernih živčnih vlaken so bili na spodnjih okončinah abnormni pri 15%, na zgornjih pa pri 9% otrok. Parasimpatično živčevje je bilo okvarjeno pri 6% otrok. Subklinično nevropatijo, opredeljeno po merilih Dycka in sodelavcev (1, 2), je imelo 45% otrok. Med rezultati različnih skupin uporabljenih testov ni bilo statistično značilnih povezav.

Results. In our study significant difference between both examined groups was found. Measurements of sural sensory conduction velocities and the warm-cold difference limen determination on the thigh were the most sensitive tests (abnormal in 18% of children). The SSR response showed abnormalities in 15% (lower limbs) and 9% (upper limbs) of the diabetic children. Subclinical neuropathy, neurophysiologically determined according to Dyck and colleagues, was found in 45% of children. There was no significant correlation between different tests results.

Sklepi. Subklinična nevropatija je pri otrocih s sladkorno boleznijo brez simptomov ali znakov okvare perifernega živčevja razmeroma zelo pogosta. Za natančno opredelitev delovanja moramo delovanje živčevja oceniti z obširnimi elektrofiziološkimi in psiho-fizičnim pregledom.

Conclusions. Asymptomatic involvement of peripheral somatic and autonomic, large and small nerve fibres is frequent in diabetic children. Extensive clinical neurophysiological testing including classical electrophysiological and psychophysical methods detect selective nerve fibre involvement in the subclinical stage of neuropathy.

* Članek je delno zasnovan na doktorski disertaciji Duške Meh.

Uvod

Polinevropatija je pogosta bolezen perifernega živčevja bolnika s sladkorno boleznijo. Verjetno je posledica presnovnih motenj, ki jih povzroči kronična hiperglikemija. Subklinične spremembe delovanja živčevja prizadenejo praktično vse bolnike. Pojavijo se lahko zelo zgodaj, resnejše oblike polinevropatije se razvijejo pozneje, otroke s sladkorno boleznijo pa naj bi diabetična polinevropatija prizadela redko. Okvara je lahko retrogradna (3) ali/in posledica več žariščnih ishemičnih okvar (4). Zaradi različne izbire bolnikov, diagnostičnih meril in občutljivosti testov je pogostost pojavljanja diabetične polinevropatije ocenjena različno, od 0% do 93% (5, 6). Samo anamnestični podatki in klinična nevrološka preiskava pri ugotavljanju okvar perifernih živčnih vlaken pogosto ne zadoščajo, subklinične polinevropatije odkrijemo le z uporabo občutljivih nevrofizioloških preiskav; ugotovljena pogostost pojavljanja je večja, če uporabimo nevrofiziološka merila (1, 2).

Diabetična polinevropatija okvari vsa živčna vlakna, najpogostejša pa je simetrična distalna senzorična polinevropatija (7). Večina poročil, objavljenih v literaturi, poroča o raziskovanju polinevropatij pri odraslih diabetikih, kar dodatno potrjuje vtis, da je okvara pri otrocih s sladkorno boleznijo redka.

Diabetična polinevropatija lahko okvari delovanje tankih in/ali debelih živčnih vlaken, z večino klasičnih, najpogostejše uporabljenih nevrofizioloških metod pa ugotovimo le demielinizacijo in/ali propad debelih, mieliniziranih živčnih vlaken. V perifernem živcu je debelih le tretjina ali četrtina vlaken (8, 9), zato ocena delovanja s klasičnimi elektrofiziološkimi metodami, ki so sicer razmeroma enostavne, ni dovolj. Tanka mielinizirana ali nemielinizirana živčna vlakna smo do nedavnega ocenjevali le s kliničnim pregledom, z novimi psihofiziološkimi načini določanja zaznavnih pragov in z ocenjevanjem delovanja avtonomnega živčevja pa kvantitativno ocenimo delovanje najtanjših vlaken, ki bi naj bila pri sladkorni bolezni prizadeta prej (3, 10–12) in huje (5) kot debelejša.

Namen

V raziskavi smo želeli najti sklop kliničnih nevrofizioloških testov, ki bi zadostoval za potrditev normalnega delovanja različnih perifernih živčnih vlaken pri od inzulina odvisnih otrocih s sladkorno boleznijo tipa I. Uporabili smo vrsto različnih nevrofizioloških preiskavnih metod, od klasičnih elektrofizioloških, metod za določanje pragov zaznave toplote, hlada in bolečine do testov za oceno delovanja avtonomnega živčevja.

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili 33 naključno izbranih otrok s sladkorno boleznijo tipa I (od inzulina odvisnih), ki se zdravijo na Univer-

Tab. 1. Klinične značilnosti pregledanih otrok.

Tab. 1. *Clinical characteristics of examined children.*

	sladkorni bolniki diabetics (n=33; 14♀, 19♂) povprečje ± SD mean ± SD	razpon range	zdravi controls (n=69; 34♀, 35♂) povprečje ± SD mean ± SD	razpon range
Starost (leta) Age (years)	13,2±3,0	6,5–18,6	13,1±2,4	7,5–18,3
Trajanje bolezni (leta) Diabetes duration (years)	7,3±3,3	2,8–14,3	–	–
Koncentracija HbA1c (%) Glycosilated haemoglobin (%)	9,6±1,8	5,0–11,9	–	–
Glikemija (mmol/l) Blood glucose (mmol/l)	8,0±4,2	2,1–19,4	–	–

HbA1c – glikozilirani hemoglobin A1

zitetni pediatrični kliniki Kliničnega centra v Ljubljani. Vsi otroci so bili brez nevroloških težav. Po enem od kontrolnih pregledov pri pediatru smo jih pregledali tudi na Inštitutu za klinično nevrofiziologijo. Kontrolno skupino je sestavljalo 69 ustrezno starih zdravih otrok. Klinične značilnosti pregledanih otrok so navedene v tabeli 1.

Preiskave smo opravili v mirnem okolju s temperaturo zraka 22±2°C. Pred ocenjevanjem delovanja avtonomnega živčevja smo ud segrevali, dokler nismo dosegli kožne temperature vsaj 32°C. Vse preiskave sta neodvisna preiskovalca (MD in DM) opravila na desnih udih.

Raziskava je potekala v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Delo je odobrila Republiška komisija za medicinsko-etična vprašanja.

Klinična nevrološka preiskava

Pri vseh bolnikih smo opravili usmerjeno klinično nevrološko preiskavo. Preizkusili smo njihovo površinsko (občutek za dotik, bolečino, toploto in hlad) in globoko (občutek za vibracijo, položaj sklepov in globoko bolečino) občutljivost ter motorične funkcije. Delovanje avtonomnega živčevja smo klinično ocenili z vprašalnikom po Turrki (13).

Elektrofiziološke preiskave

Na desnih palčevi in mezinčevi kepi ter nad kratko iztežalko prstov na desni nogi smo izmerili motorične prevodne hitrosti (MPH), končne čase prevajanja (KČP) in amplitude valov M medianega, ularnega in peronealnega živca. Izmerili smo tudi senzorične prevodne hitrosti (SPH) in amplitude nevrogramov desnih medianega, ularnega in suralnega živca. Uporabljali smo uveljavljeni način merjenja (14). Meritve smo opravili na EMG aparatu Medelec Mystro MS 20. Za draženje in odjemanje smo uporabljali površinske elektrode (Medelec). Amplitude nevrogramov in SPH na rokah smo merili z antidromnim draženjem in prstanastimi elektrodami, na nogah pa s površinskimi.

Termometrija

Občutljivosti za toploto, hlad in bolečino smo določili s pomočjo metode Marstock (15), ki omogoča kvantitativno oceno pragov zaznave toplote, hlada in bolečine zaradi mraza in zaradi vročine. Pri raziskavi smo uporabili Somedic Thermotest (Somedic AB Stockholm, Švedska).

Na desnih palčevi kepi, nadlaktu, hrbtu noge in stegnu smo določili širino nevtralnega območja – ŠNO – (razliko med pragoma zaznave toplote in zaznave hlada) ter prage zaznave bolečine zaradi mraza (PZBM) in zaradi vročine (PZBV). Temperaturo za določitev širine nevtralnega območja smo spreminjali s hitrostjo 0,15°C/s, na zelo občutljivih področjih s hitrostjo 0,04°C/s, za določitev pragov bolečine zaradi mraza ali vročine pa smo uporabili hitrost 1°C/s. Mejni uporabljeni temperaturi sta bili 10°C in 50°C.

Ocenjevanje delovanja avtonomnega živčevja

Delovanje simpatičnega dela avtonomnega živčevja smo ocenili s pomočjo merjenja latence in amplitude simpatičnega kožnega odziva – SKO (16). SKO smo beležili s skledičastimi površinskimi Beckmanovimi elektrodami. Aktivne smo z lepilnim trakom pritrdili na sredino desnih dlani in podplatov, referenčne pa na hrbtno stran rok in nog. Dražili smo na levem zapestju, s pravokotnim električnim dražljajem z napetostjo 250 V in s trajanjem 1 ms. Razmik med zaporednima dražljajema je bil najmanj 20 s.

Za oceno parasimpatičnega dela avtonomnega živčevja smo izmerili spremenljivost R-R intervala (17) in izračunali spreminjanje srčne frekvence. Aktivno elektrodo smo nalepili nad srčno

konico, referenčno pa nad aortno točko. Zabeležili smo dve skupini 25 žarkovnih preletov med globokim dihanjem (6 vdihov v minuti).

Vse meritve smo opravili na dvokanalnem aparatu Mystro, Medelec MS 20. Za merjenje spremenljivosti R-R intervala smo filtre EMG aparata nastavili na območje od 200 Hz do 20 kHz, slikovni prelet žarka na 2 s, za merjenje SKO pa na 1 Hz do 2000 Hz oziroma 10 s.

Statistična analiza

Podatke smo obdelali s Studentovim testom za neodvisne spremenljivke. Rezultate, ki so od povprečne vrednosti odstopali za več kot 2,5 SD, smo opredelili kot nepravilne; tudi če odgovora nismo mogli izzvati, smo rezultat razlagali kot nepravilen. Izračunali smo tudi povezave med rezultati različnih testov.

Rezultati

S klinično nevrološko preiskavo smo ugotovili, da so bili vsi otroci brez znakov ali simptomov okvare perifernega ali osrednjega živčevja. Ocenjevanje z lestvico po Turku je pokazalo, da klinično ugotovljive okvare avtonomnega živčevja ni bilo.

Rezultati elektrofiziološkega ocenjevanja delovanja debelih živčnih vlaken pri zdravih otrocih in otrocih s sladkorno boleznijo so predstavljeni v tabeli 2. Amplitude nevrograma suralnega živca niso normalno razporejene, razpon vrednosti pa je bil pri zdravih od 13 do 107 mV, pri bolnih pa od 7 do 68 mV.

Tab.2. Elektrofiziološke vrednosti motoričnih in senzoričnih prevodnih parametrov pri zdravih otrocih in otrocih s sladkorno boleznijo.

Tab. 2. Motor and sensory conduction study in control subjects and diabetic children.

	zdravi controls (x ± SD) (mean ± SD)	bolni diabetics (x ± SD) (mean ± SD)	p p
KČP (ms)/DML (ms)			
mediani ž./median n.	2,95±0,37	3,03±0,40	0,385
ulnarni ž./ulnar n.	2,12±0,26	2,16±0,23	0,495
peronealni ž./peroneal n.	3,67±0,65	3,84±0,78	0,339
amplituda vala M (mV)/CMAP (mV)			
mediani ž./median n.	8,97±2,25	8,09±2,29	0,114
peronealni ž./peroneal n.	3,24±1,16	2,44±1,13	0,005
MPH (m/s)/MCV (m/s)			
mediani ž./median n.	61,97±4,74	58,42±4,61	0,003
peronealni ž./peroneal n.	54,80±4,71	47,42±3,61	<0,001
amplituda nevrograma (mV)/SNAP (mV)			
mediani ž./median n.	66,80±21,59	53,24±15,16	0,004
ulnarni ž./ulnar n.	53,20±19,25	38,33±16,41	0,001
suralni ž./sural n.	38,72±20,70	18,99±11,94	<0,001
SPH (m/s)/SCV (m/s)			
mediani ž./median n.	59,14±5,07	55,48±5,14	0,004
ulnarni ž./ulnar n.	56,00±6,50	55,76±5,90	0,872
suralni ž./sural n.	54,09±4,42	48,25±5,24	<0,001

KČP – končni čas prevajanja; MPH – motorična prevodna hitrost; SPH – senzorična prevodna hitrost

DML – distal motor latency; CMAP – compound muscle action potential amplitude; MCV – motor conduction velocity; SNAP – sensory nerve action potential amplitude; SCV – sensory conduction velocity

Najpogosteje je bilo nepravilno prevajanje po suralnem živcu (pri 18% bolnikov), pogosto pa so bila okvarjena tudi vlakna peronealnega živca (KČP in MPH sta bila nepravilna pri 12% otrok).

Razporeditev peronealnih MPH in suralnih SPH pri zdravih in bolnih otrocih prikazuje slika 1.

S kvantitativno termometrijo smo določili občutljivost za tople, hladne in boleče dražljaje (tab. 3).

Podatkov o pragi bolečine zaradi mraza v raziskavi nismo upoštevali, saj tudi velik del zdravih otrok do 10°C najnižje uporabljene temperature ni zaznal bolečine.

Tab. 3. Širine nevtralnih območij (ŠNO), pragi zaznave bolečine zaradi mraza (PZBM) in zaradi vročine (PZBV) pri zdravih in bolnih otrocih.

Tab. 3. Thermal and pain sensitivity tests results in control subjects and diabetic children.

	zdravi controls (x ± SD) (mean ± SD)	bolni diabetics (x ± SD) (mean ± SD)	p p
ŠNO (°C)/WCD (°C)			
palčeva kepa/thenar	1,37±0,71	2,15±0,98	<0,001
nadlaket/upper arm	1,55±0,96	2,41±0,87	<0,001
hrbet noge/foot	1,81±1,07	2,85±1,61	0,002
stegno/thigh	1,68±0,82	2,66±1,27	<0,001
PZBV (°C)/HP (°C)			
palčeva kepa/thenar	39,17±4,34	41,17±4,78	0,047
nadlaket/upper arm	37,76±2,91	39,32±3,34	0,025
hrbet noge/foot	37,63±2,24	39,63±3,08	0,002
stegno/thigh	38,31±3,13	39,50±3,70	0,137
PZBM (°C)/CP (°C)			
palčeva kepa/thenar	20,84±6,00	19,93±5,98	0,635
nadlaket/upper arm	24,02±4,37	21,90±5,62	0,201
hrbet noge/foot	21,50±6,11	22,04±5,32	0,762
stegno/thigh	24,23±4,64	23,06±4,64	0,439

Tab. 4. Vrednosti, izmerjene pri ocenjevanju delovanja avtonomnega živčevja pri zdravih in bolnih otrocih.

Tab. 4. Autonomic function test results in control subjects and diabetic children.

	zdravi controls (x ± SD) (mean ± SD)	bolni diabetics (x ± SD) (mean ± SD)	p p
latenca SKO (s)/SSR latency (s)			
roka/hand	1,28±0,16	1,37±0,32	0,144
noga/foot	1,72±0,19	1,89±0,43	0,044
amplituda SKO (μV)/SSR amplitude (μV)			
roka/hand	467,17±369,63	418,61±412,08	0,611
noga/foot	314,03±302,73	313,28±219,73	0,991
spremenljivost R-R intervala/R-R interval variation			
	1,62±0,18	1,45±0,30	0,006
spremenljivost srčnega ritma/heart rate variation			
	38,09±8,93	33,03±8,68	0,024

SKO – simpatični kožni odziv

SSR – sympathetic skin response

Nevtralno območje je bilo pri 18% bolnikov razširjeno na stegnu, pri 15% pa na hrbtu noge. PZBV so bili največkrat zvišani na hrbtu noge (pri 12% otrok).

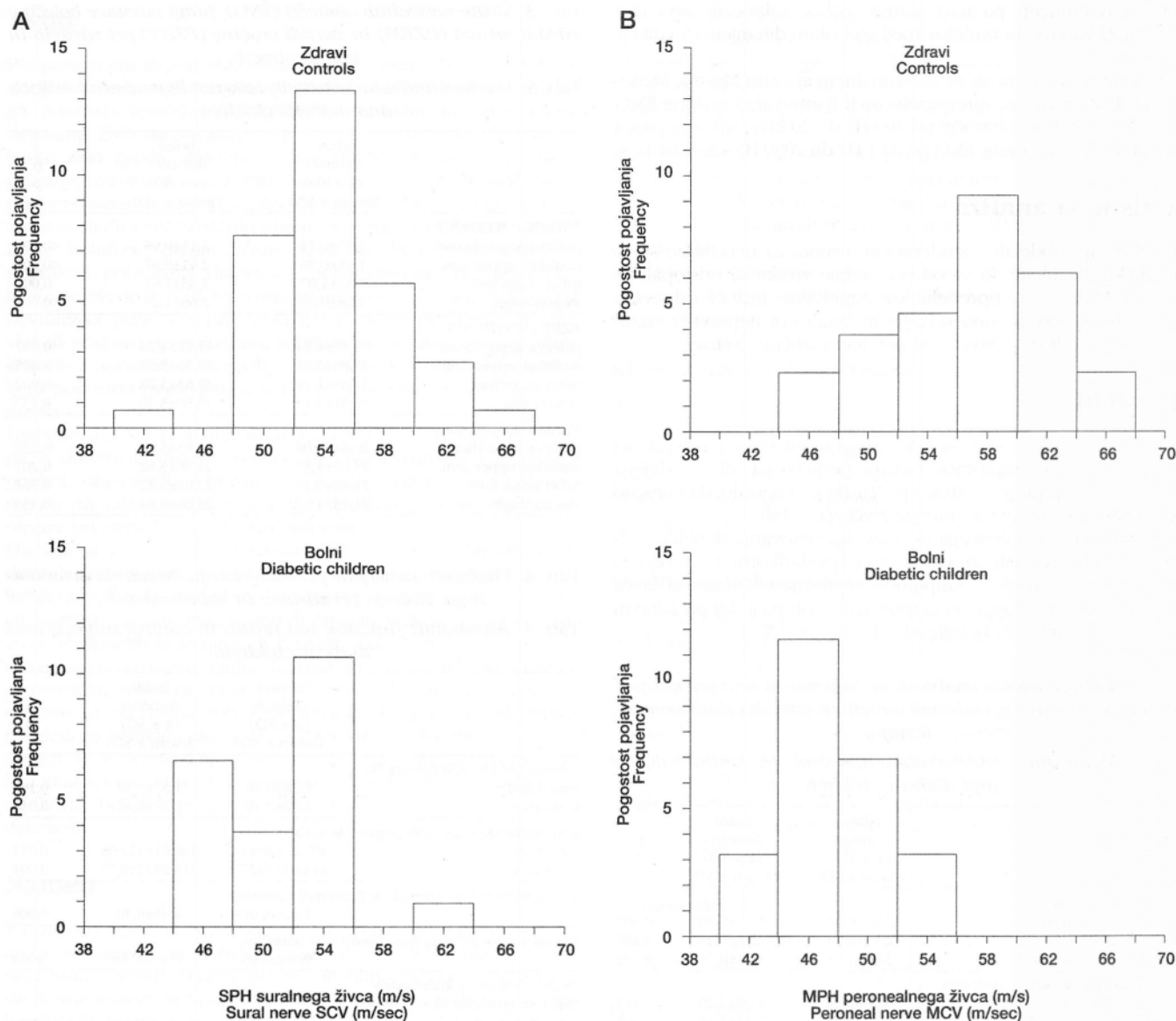
Slika 2 prikazuje razporeditev širin nevtralnega območja in pragov bolečine zaradi vročine na hrbtih nog zdravih in bolnih otrok.

Rezultati ocenjevanja delovanja simpatičnega in parasimpatičnega dela avtonomnega živčevja pri zdravih in od inzulina odvisnih otrocih s sladkorno boleznijo so prikazani v tabeli 4. Amplitude SKO na nogah in rokah niso normalno razporejene, razpon vrednosti na rokah je bil pri zdravih od 25 do 1320 μV, pri bolnih od 5 do 1670 μV, na nogah pa pri zdravih od 50 do 1140 μV in pri bolnih od 5 do 910 μV.

Odziv s podaljšano latenco in/ali zmanjšano amplitudo ali pa neodzivnost kože smo opredelili kot nepravilen (sl. 3). Podaljšano latenco SKO na nogi smo izmerili pri 15% otrok, na roki pa pri 9%. Pri eni bolnici SKO nismo mogli izzvati.

Somatska in avtonomna (simpatična) živčna vlakna, delovanje debelih in tankih živčnih vlaken v zgornjem in spodnjem udu je lahko prizadeto ločeno (tab. 5), odvisno pač od vzorca prizadetosti.

Parametri za oceno delovanja debelih somatskih živčnih vlaken so določanje KČP, amplituda vala M in MPH, debelih senzoričnih somatskih amplitud nevrograma in SPH, tankih senzoričnih somatskih ŠNO in PZBV ter simpatičnih latenca in amplituda SKO.



Sl. 1. Suralne senzorične – SPH – (A) in peronealne motorične – MPH – (B) prevodne hitrosti pri zdravih in bolnih otrocih.

Fig. 1. Distribution of sural nerve sensory – SCV – (A) and peroneal nerve motor – MCV – (B) conduction velocities in control and diabetic children.

Okvare parasimpatičnega dela avtonomnega živčevja smo našli pri dveh (6%) otrocih (ustrezna parametra sta bila spreminjanje R-R intervala in srčne frekvenca).

45% naših otrok s sladkorno boleznijo je imelo dve nepravilni vrednosti ali več, kar je po merilih Dycka (1, 2) znak subklinične polinevropatije.

Med različnimi skupinami uporabljenih testov nismo našli statistično značilnih povezav.

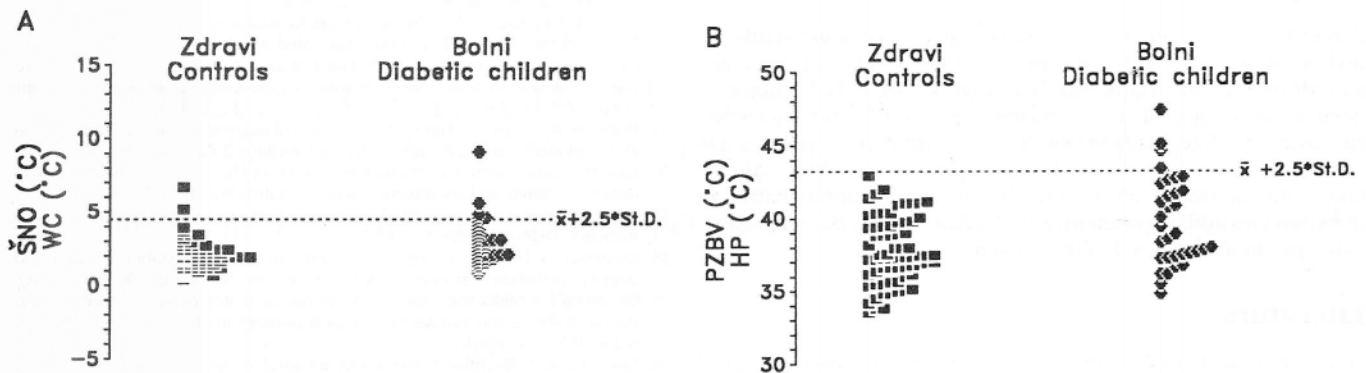
Razpravljanje

Pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa I, ki nimajo klinično dokazljivih nevroloških izpadov, z občutljivimi elektro- in psihofiziološkimi preiskavami pogosto odkrijemo subklinično okvarjeno delovanje živčevja, debelih in tankih, somatskih in avtonomnih živčnih vlaken. Tudi pri odraslih diabetikih s klinično izraženo polinevropatijo se prevalenca ob upoštevanju nevrofizioloških meril za diagnozo subklinične polinevropatije (1, 2) močno poveča (15, 18–20). Diabetično polinevropatijo je v subklinični

obliki težko ugotoviti, zgodnji znaki pa so zaradi možnih hudih posledic polinevropatije izredno pomembni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki nimajo znakov okvarjenega živčevja, moramo za ugotovitev subklinične prizadetosti živčnih vlaken uporabiti različne natančne in občutljive teste, s katerimi preverimo delovanje vseh tipov živčnih vlaken. Merilo za opredelitev subklinične polinevropatije sta namreč nepravilna rezultata vsaj dveh neodvisnih preizkusov (1, 2).

Večina izmerjenih parametrov v naših preiskovanih skupinah se je bistveno razlikovala, 45% otrok s sladkorno boleznijo pa je imelo nepravilna vsaj dva neodvisna testa.

Rezultati elektrofizioloških preiskav so se med preiskovanima skupinama statistično značilno razlikovali. Najpogostejše so bile nepravilne prevodne hitrosti, in to suralna senzorična in peronealna motorična (pri 18% oz. 12% otrok). O zmanjšanih motoričnih in senzoričnih prevodnih hitrostih pri otrocih s sladkorno boleznijo je poročala že vrsta raziskovalcev (21–27). MPH se znatno zmanjšajo že prvo leto po začetku sladkorne bolezni (28). V naši raziskavi smo potrdili mnenje, da so abnormnosti v zgornjih udih



Sl. 2. Širine neutralnih območij – ŠNO – (A) in pragi zaznave bolečine zaradi vročine – PZBV – (B) pri zdravih in bolnih otrocih.
Fig. 2. Warm-cold difference limens – WC – (A) and heat pain thresholds – HP – (B) on the feet of controls and diabetic children.

Tab. 5. Razporeditev živčnih vlaken z okvarjenim delovanjem.

Tab. 5. Distribution of nerve fibre dysfunction.

tip okvarjenega živčnega vlakna affected nerve fibre type	zgornji ud upper limb	spodnji ud lower limb
debelo motorično somatsko somatic motor large	2 (6%)	8 (24%)
debelo senzorično somatsko somatic sensory large	1 (3%)	7 (21%)
tanko senzorično somatsko somatic sensory small	6 (18%)	11 (33%)
simpatično sympathetic	3 (9%)	5 (15%)

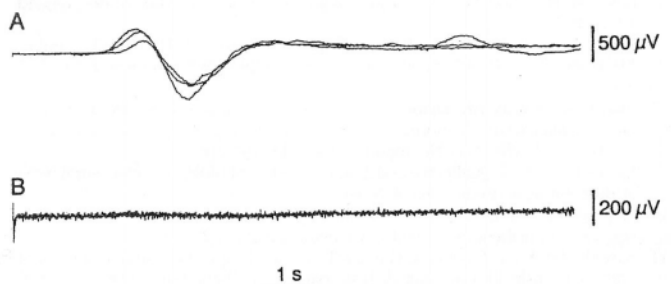
pri otrocih s sladkorno boleznijo redke (29), spodnji udi so tako pri otrocih kot pri odraslih bolj prizadeti, predvsem njihovi distalni deli (1, 30). Vse našete študije potrjujejo mnenje, da so okvaram najbolj izpostavljena najdaljša živčna vlakna (31).

Občutljivosti za toploto, hlad in bolečino zaradi vročine so se med skupinama otrok značilno razlikovale ($p < 0,05$). Moteno delovanje somatskih tankih živčnih vlaken v nogi smo našli pri 33% otrok s sladkorno boleznijo, v roki pa pri 18%. O motenem zaznavanju toplote in hladu pri 14,5% otrok s sladkorno boleznijo je poročal tudi Heimans s sodelavci (32). Po mnenju Conomya in sodelavcev (33) so okvare kožnih živcev pri otrocih s sladkorno boleznijo redkejšje kot pri odraslih bolnikih.

Kvantitativno določanje občutljivosti za toploto, hlad in bolečino je občutljiv preizkus delovanja tankih somatskih živčnih vlaken, ki jih sladkorna bolezen tipa I prizadene zgodaj (10, 12, 34, 35). Delovanje je lahko moteno že pred pojavom simptomov ali znakov (35–37). Lahko je posledica od dolžine odvisne okvare tankih živčnih vlaken, čeprav je Conomy s sodelavci (33) našel zvečane zaznavne prage prej na proksimalnih delih in na rokah. Naši rezultati podpirajo mnenje (30, 33), da občutljivost, predvsem pri bolnikih z začetnimi okvarami perifernih živčnih vlaken, ni vedno prej motena na distalnih delih udov. Živci so lahko okvarjeni v kateremkoli segmentu (31).

Avtonomno živčevje je prizadeto pri večini odraslih diabetikov z diabetično polinevropatijo. Avtonomna, posebej simpatična vlakna naj bi bila okvarjena prej kot drugi tipi perifernih živčnih vlaken (3), njihovo moteno delovanje pa bi naj bilo povezano z okvarjenim delovanjem kožnih simpatičnih efektorskih organov (38).

Merjenje SKO in spremljanje delovanja srca omogočata preprosto, a občutljivo in natančno spremljanje ter kvantitativno opredelitev delovanja avtonomnih živčnih vlaken. Nepravilni rezultati so pravilo pri bolnikih z avtonomno nevropatijo, najdemo pa jih tudi pri asimptomatskih bolnikih (16, 39–44).



Sl. 3. Normalni simpatični kožni odziv – SKO – (A) in zapis pri otroku s sladkorno boleznijo in z okvarjenim simpatičnim delom avtonomnega živčevja (B).

Fig. 3. Normal sympathetic skin response – SSR – in a healthy (A) and absent response (B) in a diabetic child with autonomic dysfunction.

SKO, ki predstavlja spremembo kožne upornosti in nastane kot posledica aktivacije znojnic v koži dlani in podplatov, kaže delovanje nemieliniziranih odvodnih avtonomnih nevronov (16). V skupini naših otrok s sladkorno boleznijo je bila latenca SKO na nogah značilno podaljšana ($p < 0,05$), razlik v amplitudah pa nismo ugotovili. Nepravilne SKO smo ugotovili pri 9% (zgornji ud) oz. 15% (spodnji ud) bolnih otrok. Pri enem otroku na nogah sploh nismo zaznali simpatične aktivnosti. Nepravilne SKO ima velik odstotek odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo (16, 42, 45), ugotovitve elektrofizioloških preiskav pa potrjujejo tudi histološke (3). Delovanje simpatičnega živčevja je bilo pri naših bolnikih prizadeto pogostejše kot delovanje parasimpatičnega, kar nasprotuje ugotovitvam Clausa in sodelavcev (46), ujema pa se z ugotovitvami drugih (26, 47, 48). Rezultatom preiskav parasimpatičnega živčevja so pripisovali večji pomen verjetno zaradi premalo natančnih preiskav za delovanje simpatičnega (49). V naši raziskavi smo sicer dokazali značilno razliko v rezultatih preiskovanja parasimpatičnih kardiovaskularnih funkcij (spreminjanje R-R intervala in srčne frekvence) pri zdravih in bolnih otrocih ($p < 0,01$ oziroma $p < 0,05$), le pri dveh bolnikih pa so bili rezultati preiskav nepravilni.

Naše ugotovitve potrjujejo mnenje, da je pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa I avtonomno živčevje prizadeto zgodaj. Delovanje parasimpatičnega dela avtonomnega sistema je moteno redkeje, preveriti pa moramo delovanje obeh, simpatičnega in parasimpatičnega dela.

Sklep

Periferno somatsko in avtonomno živčevje je pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa I pogosto okvarjeno. Subklinične polinevropatije so tudi pri otrocih s sladkorno boleznijo nevrofiziološko heterogene in so v zgornjih udih izražene predvsem s prizadetostjo zaznavanja toplote, hlada in bolečine, v spodnjih pa so poleg tega okvarjena še motorična in debela senzorična živčna vlakna. Okvarjeno delovanje živcev pravilno in zgodaj prepoznamo z obširnimi elektrofiziološkimi in psihofizičnim preizkušanjem delovanja posamičnih tipov živčnih vlaken.

Literatura

1. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985; 108: 861-80.
2. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.
3. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain* 1983; 106: 791-807.
4. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, Litchy WJ, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1986; 19: 425-39.
5. Bruyn GW, Garland H. Neuropathies of endocrine origin. In: Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 8. Amsterdam: North Holland, 1970; 29-71.
6. Thomas PK, Eliasson SG. Diabetic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R eds. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1984: 1773-810.
7. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1984; 15: 2-12.
8. Ochoa J, Mair WGP. The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol* 1969; 13: 197-216.
9. Jacobs JM, Love S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain* 1985; 108: 897-924.
10. Guy RJC, Clark CA, Malcolm PN, Watkins PJ. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28: 131-7.
11. Sosenko JM, Kato M, Soto RA, Gadia MT, Ayyar DR. Specific assessment of warm and cold sensitivities in adult diabetic patients. *Diabetic Care* 1988; 11: 481-3.
12. Hendriksen PH, Oey PL, Wieneke GH, Bravenboer B, van Huffelen AC. Subclinical diabetic polyneuropathy; early detection of involvement of different nerve fibre types. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 509-14.
13. Turrka JT. Correlation of the severity of autonomic dysfunction to cardiovascular reflexes and to plasma noradrenaline levels in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987; 26: 203-10.
14. Ludin HP. *Electromyography in practice*. Stuttgart: Thieme, 1980.
15. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1071-5.
16. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response - a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 536-42.
17. Kunesch E, Reiners K. A simple method for the routine assessment of heart-rate variation in autonomic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989; 29: 293-7.
18. Levy DM, Abraham RR, Abraham RM. Small and large fibre involvement in early diabetic neuropathy: a study with the medial plantar response and sensory thresholds. *Diabetes Care* 1987; 10: 441-7.
19. Fowler CJ, Sitzoglou K, Ali Z, Halonen P. The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1164-70.
20. Ziegler D, Mayer P, Wiefiels K, Gries FA. Assessment of small and large fiber function in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without painful neuropathy. *Pain* 1988; 34: 1-10.
21. Gamstorp I, Shelburne SA, Engleson G, Redondo D, Traisman HS. Peripheral neuropathy in juvenile diabetes. *Diabetes* 1966; 15: 411-8.
22. Marcus J, Ehrlich R, Kelly M, Murphy EG. Nerve conduction in childhood diabetes. *Can Med Assoc J* 1973; 108: 1116-9.
23. Vodušek DB, Zidar J. Klinična in nevrofiziološka ocena prizadetosti perifernih živcev pri otrocih s sladkorno boleznijo. *Med Razgl* 1977; 16: 19-24.
24. Ludvigsson J, Hohannesson G, Heding L, Häger A, Larsson Y. Sensory nerve conduction velocity and vibratory sensibility in juvenile diabetics. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 739-43.
25. Hoffman WH, Hart ZH, Frank RN. Correlates of delayed motor nerve conduction and retinopathy in juvenile-onset diabetes mellitus. *J Paediatr* 1983; 102: 351-5.
26. Käär M-L, Saukkonen A-L, Pitkänen M, Akerblom HK. Peripheral neuropathy in diabetic children and adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 373-8.
27. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. *Diabetes* 1983; 32: 142-7.
28. Gregersen G. Diabetic neuropathy: influence of age, sex, metabolic control, and duration of diabetes on motor conduction velocity. *Neurology* 1967; 17: 972-80.
29. Gamstorp I. Conduction velocity of peripheral motor nerves in mental retardation, diabetes and various neurological diseases in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1964; 53: 408-16.
30. Lamontagne A, Buchthal F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 442-52.
31. Waxman SG, Alto P. Pathophysiology of nerve conduction: relation to diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 297-301.
32. Heimans JJ, Bertelsmann FW, de Beaufort CE, de Beaufort AJ, Faber Y-A, Bruining GJ. Quantitative sensory examination in diabetic children: assessment of thermal discrimination. *Diabetic Medicine* 1987; 4: 251-3.
33. Conomy JP, Barnes KL, Conomy JM. Cutaneous sensory function in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 656-61.
34. Ziegler D, Mayer P, Gries FA. Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed Type I diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1420-4.
35. Jensen TS, Bach FW, Kastrup J, Deigaard A, Brennum J. Vibratory and thermal thresholds in diabetics with and without clinical neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 326-33.
36. Bertelsmann FW, Heimans JJ, Weber EJM, van der Veen EA, Schouten JA. Thermal discrimination thresholds in normal subjects and in patients with diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 686-90.
37. Le Quesne PM, Fowler CJ, Parkhouse N. Peripheral neuropathy profile in various groups of diabetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 558-63.
38. Fagius J. Microneurographic findings in diabetic polyneuropathy with special reference to sympathetic nerve activity. *Diabetologia* 1982; 23: 415-20.
39. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JMM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975; 37: 882-5.
40. Page MMB, Watkins PJ. The heart in diabetes: autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 377-88.
41. Mackay JD, Page MMB, Cambridge J, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia* 1980; 18: 471-8.
42. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential: a quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985; 67: 239-51.
43. Shahani BT, Timothy JD, Cros D, Khalik N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47: 659-64.
44. Žgur T, Vodušek DB, Kržan M, Vrtovec M, Denišlić M, Šibanc B. Autonomic system dysfunction in moderate diabetic polyneuropathy assessed by sympathetic skin response and Valsalva index. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993; 33: 433-9.
45. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11: 261-4.
46. Claus D, Mustafa C, Vogel W, Herz M, Neundörfer B. Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve* 1993; 16: 757-68.
47. Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986; 9: 592-6.
48. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DER. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12: 399-408.
49. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986; 9: 648-65.

Pregledni prispevek/Review article

ENDOTELNA CELICA IN ANTIENDOTELNA PROTITELESA

ENDOTHELIAL CELL AND ANTI-ENDOTHELIAL CELL ANTIBODIES

Vesna Jurčič¹, Dušan Ferluga¹, Alenka Vizjak¹, Maja Hojnik², Borut Božič², Blaž Rozman²,
Iztok Jakša³

¹ Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, Korytkova 2, 61105 Ljubljana

² Revmatološka klinika Bolnice Petra Držaja, Klinični center, Vodnikova 62, 61000 Ljubljana

³ Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-12-23, sprejeto 1994-03-07; ZDRAV VESTN 1994; 63: 671-5

Ključne besede: *endotel – zgradba in vloga; adhezijske molekule; patologija; antiendotelna protitelesa*

Key words: *endothelium – structure and function; adhesion molecules; pathology; anti-endothelial cell antibodies*

Izveček: – Izhodišča. Endotel je morfološko heterogen – sklenjen, prekinjen in fenestriran. Endotelne celice igrajo aktivno vlogo pri stvarjanju in razgradnji bazalnih membran, uravnavanju žilnega tonusa in pretoka krvi ter njenega strjevanja, presnovi lipoproteinov in angiogenezi. Pogosto so tarča različnih zunanjih in notranjih škodljivih dejavnikov. Pomembna je vloga teh celic pri imunskih in neimunskih bolezenskih dogajanjih. Pri tem pripisujejo poseben pomen adhezijskim molekulam na površini endotelnih celic. V novejših raziskavah imunskih mehanizmov okvare endotelnih celic imajo pomembno mesto antiendotelna protitelesa, ki jih ugotavljajo v serumu pri številnih boleznih, zlasti sistemskih boleznih veziva. In vitro ter na nekaterih živalskih modelih so dokazali, da lahko antiendotelna protitelesa okvarijo endotelne celice, vendar tarčni antigeni še niso opredeljeni. Maloštevilne klinične študije poudarjajo predvsem povezavo antiendotelnih protiteles z aktivnostjo bolezni.

Zaključki. Patogenetska vloga antiendotelnih protiteles je premalo raziskana in še vedno ni jasno opredeljen njihov praktični diagnostični pomen. Predvidevati je mogoče, da ugotavljanje antiendotelnih protiteles ne bo specifičen diagnostični test, ampak predvsem kazalnik žilne prizadetosti pri različnih boleznih.

Abstract – Background. Endothelium is morphologically heterogeneous – continuous, discontinuous and fenestrated. Endothelial cells play an active role in the basement membrane turn over, regulation of vascular tonus, blood flow and coagulation, in the metabolism of lipoproteins and angiogenesis. They are the target of various exogenous and endogenous noxious agents. Endothelial cells play an important role in immune and nonimmune pathologic processes. Of particular importance in these processes are adhesion molecules on the surface of the endothelial cells. Recent investigations of immune mechanisms involved in endothelial cell damage have indicated the significance of anti-endothelial cell antibodies, which were demonstrated in the sera in different diseases, especially systemic connective tissue diseases. In vitro studies and animal models have shown that they might damage the endothelial cell. However, the target antigens are still undefined. Only occasional studies stress the relationship between anti-endothelial cell antibodies and disease activity.

Conclusions. The pathogenic role of these antibodies is poorly established and their diagnostic significance remains to be determined. It seems possible that anti-endothelial cell antibodies assay will not be a specific diagnostic test but an indicator of vascular involvement in various diseases.

Uvod

Novejša spoznanja o pomembni vlogi endotelnih celic (EC) v številnih fizioloških in bolezenskih dogajanjih so povečala zanimanje zanje v biomedicini nasploh in ni nenavadno, da so v zadnjem času v središču temeljnih in kliničnih raziskav po vsem svetu. Čeprav je že Harvey leta 1857 zaslutl, da imajo krvne žile aktivno vlogo pri ohranjanju krvi v tekoči obliki, šele zadnjih dvajset let intenzivno raziskujejo njihovo zgradbo in delovanje. V prvi polovici tega stoletja je še prevladovalo prepričanje, da je endotel predvsem pregrada, skozi katero pasivno prehajajo snovi iz krvi v zunajžilna tkiva in obratno. Napredek tehnike izolacije in kulture EC je bistveno pripomogel k spoznanju, da so te celice aktivni posredniki v življenjsko pomembnih dogajanjih notranjega ravnovesja in izmenjave med krvjo, mezgo in tkivi. EC so gotovo med tistimi celicami, ki so najbolj izpostavljene delovanju najrazličnejših notranjih in zunanjih dejavnikov, ki spreminjajo njihovo aktivnost in druge lastnosti, včasih pa jih reverzibilno ali ireverzibilno okvarijo. Med temi dejavniki se zadnje čase raziskovalci posebej intenzivno ukvarjajo z antiendotelnimi protitelesi.

Zgradba endotelnih celic

EC oblagajo krvne žile in mezgovnice v eni plasti. Celice so sploščene, merijo v dolžino 25 do 30 µm in v širino okrog 15 µm. Ugotovljeno je, da v EC poteka sinteza številnih biološko pomembnih snovi (1). Vseeno izkazujejo EC v primerjavi z drugimi celicami nizko raven biokemične aktivnosti. Morfološko se le-ta kaže v razmeroma pičlem endoplazmatskem retikulumu in majhnem številu ribosomov. EC vsebujejo številne citoplazemske vključke, med njimi plazmalemne vezikule, pomembne za prenos nizkomolekularnih snovi, in Weibel-Paladejeva telesca. V slednjih je ugotovljeno kopičenje von Willebrandove beljakovine, ki jo EC sintetizirajo (1). Na površini EC so mikrovili, katerih vloga še ni povsem razjasnjena (2).

Morfološko je endotel heterogen, kar je gotovo odraz različne dejavnosti v različnih segmentih žila in različnih organih. Endotel kapilar delimo na sklenjen, prekinjen in fenestriran. V sklenjenem endotelu, ki je značilen za žilje možganov, mrežnice, mišic, pljuč in masčevja, so EC med seboj povezane s sklenjenimi, čvrstimi stiki (tight junctions). Med EC prekinjenega endotela, ki je značilen za

jetra, vranico in kostni mozeg, obstajajo nepopolne vezi (gap junctions). Za fenestrirani endotel, ki ga najdemo v ledvičnih glomerulih, črevesnih resicah in vseh endokrinih žlezah, so značilni kanali, ki potekajo skozi EC in omogočajo hitro izmenjavo snovi med krvjo in zunajžilnim tkivom ter filtracijo snovi. Poleg teh razlik se EC v različnih delih cirkulacije tudi nekoliko razlikujejo po obliki in velikosti (3).

Vloga žilnih endotelnih celic v fizioloških dogajanjih

Žilni endotel ima aktivno vlogo v številnih dogajanjih v organizmu, med katerimi nekatere posebej poudarjamo.

Stvarjanje bazalnih membran in zunajceličnega matriksa

EC tvorijo in izločajo sestavine bazalnih membran, kakor tudi nekatere druge sestavine izvenceličnega matriksa: kolagen tip IV in V (4), fibronektin in trombospondin (4–6), elastin (7), mukopolisaharide (8, 9) in laminin (10). Stimulirane EC sodelujejo ne le pri oblikovanju, ampak tudi pri razgradnji in preoblikovanju bazalne membrane. Dokazano je namreč, da tvorijo in izločajo kolagenaze (11).

Strjevanje krvi

Že dolgo je znano, da je sklenjena plast endotela pogoj za ohranjanje krvi v tekoči obliki. Novejše raziskave so pokazale, da je za to potrebna tudi ohranjenost, funkcijsko nepoškodovana EC, ki je dejavno vpletena v koagulacijske in antikoagulacijske mehanizme (12).

EC imajo pomembno vlogo pri agregaciji trombocitov ter stvarjanju, izločanju in vezavi koagulacijskih faktorjev. Ko pride do poškodbe endotela, se na kolagena IV in V v razgaljeni bazalni membrani pritrdijo trombociti. Za vezavo trombocitov na kolagen je potreben von Willebrandov faktor (vWF), ki ga tvorijo EC (1). EC izdelujejo in izločajo tudi koagulacijski faktor V in tkivni faktor. Poleg tega se na EC vežejo koagulacijski faktorji IXa, Xa in XII. Stvarjanje tkivnega faktorja je v fizioloških pogojih neznatno, izrazito pa se poveča pod vplivom trombina, interleukina-1 (IL-1), tumorskega nekroznega faktorja (TNF) in bakterijskih endotoksinov. Večja količina tkivnega faktorja pa zatem sproži znano zaporedje koagulacije (12).

EC izdelujejo in izločajo tudi protein S, ki je naravni antikoagulant in aktivator plazminogena, ta pa je pomemben pri fibrinolizi. Protein S je potreben za učinkovito aktivacijo proteina C, ki razgrajuje koagulacijska faktorja Va in VIIIa (13).

Presnova lipoproteinov

EC igrajo pomembno vlogo pri presnovi maščob. Imajo receptorje ne le za lipoproteine in hilomikrone (14), temveč tudi za encim lipoproteinsko lipazo, ki jo tvorijo makrofagi in gladkomišične celice. Poleg tega imajo EC sposobnost spremeniti lipoproteine nizke gostote v takšno obliko, da jih makrofagi lahko hitreje razgradijo (15).

Angiogeneza

EC izločajo rastne faktorje, ki imajo avtokrino in heterokrino vlogo pri razvoju žilja v fizioloških in bolezenskih dogajanjih, npr. celjenju ran, vnetjih in novotvorbah. Endotelni rastni faktor učinkuje na same EC, medtem ko beljakovina, podobna trombocitnemu rastnemu faktorju, učinkuje na druge celice v žilni steni, zlasti gladkomišične in miofibroblaste (16). EC izločajo tudi heparin podobno snov, ki zavira rast gladkomišičnih celic (17). Nadalje je ugotovljeno, da rastni faktorji, ki jih izločajo druge celice, spodbujajo preseljevanje in pomnoževanje EC ter stvarjanje bazalne membrane med angiogenezo (12).

Uravnavanje žilnega tonusa

Endotel ima aktivno vlogo pri uravnavanju tonusa gladkega mišičja žil. EC stvarjajo in izločajo snovi z dilatatornim delovanjem, kot sta prostaciklin (18) in endotelni sproščujoči faktor (19), ter snovi s konstriktornim delovanjem, kot so tromboksan A2 in superoksidni anioni (20) ter pred nekaj leti odkriti peptid endotelin (21). Njihovo delovanje in vitro in v živalskih modelih je že dokaj dobro raziskano, še ne povsem pojasnjena pa je njihova vloga v človeškem organizmu. V novejših raziskavah je bilo ugotovljeno, da je pri človeku izločanje endotelnega sproščujočega faktorja v koronarnih arterijah moteno ob hiperlipidemiji in pri napredujoči aterosklerozi (22). Endotelin je kot vazokonstriktor učinkovitejši od angiotenzina II (23). Najizrazitejše je njegovo delovanje na žilje ledvic, v katerih povzroča zoženje aferentnih in eferentnih arteriol ter zmanjšanje glomerulne filtracije (24).

Kultura endotelnih celic

V sedemdesetih letih sta napredek tehnike celičnih kultur in povečano zanimanje za vlogo EC spodbudilo njihovo preučevanje. Uporaba rastnega faktorja endotelnih celic v osemdesetih letih je pospešila delitev EC v kulturah in s tem tudi skrajšala trajanje eksperimentov. Od leta 1973 do danes so se uveljavile različne metode izolacije in gojenja EC. Živalske EC najpogosteje izolirajo iz goveje aorte (25, 26). Izvor humanih EC je v večini raziskav vena človeške popkovnice (27, 28), včasih pa uporabljajo tudi pljučno arterijo (29), iliakalne vene in arterije (30) ter drobno žilje dermisa (31) in omentuma (32). Danes je izolacija EC mogoča celo iz ledvičnih glomerulov, kar odpira možnosti preučevanja posebnosti patologije endotela v tem pomembnem področju (33). Različen izvor celic zahteva nekoliko spremenjene pogoje za gojenje. Prisotnost endotelnih celic v rutinskem delu potrjuje na osnovi značilne morfologije in vzorca rasti (rast v eni plasti, videz »s kamenjem tlakovane ceste«) ter s pozitivno imunohistološko reakcijo na vWF. Raziskave EC in vitro bistveno prispevajo k novim spoznanjem o številnih vlogah teh celic v fizioloških in bolezenskih dogajanjih, kultura EC pa omogoča testiranja, ki se že uvajajo v klinično prakso.

Molekule na površini endotelnih celic v fizioloških in bolezenskih dogajanjih

Mirujoče EC izražajo antigene ABO in antigene pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC – major histocompatibility complex) I. razreda. Imajo receptorje za Fc odlomek imunoglobulinov ter za C1q in C3 sestavini komplementa. V zadnjem času raziskujejo predvsem sestavo in vlogo adhezijskih molekul, ki imajo fiziološko vlogo receptorjev, vključenih v procese rasti, diferenciacije in povezovanja celic med seboj in z zunajceličnim matriksom (34–36). Mirujoča EC izraža na svoji površini ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) in vWF, ki glede na najnovejše raziskave tudi sodi med adhezijske molekule (37). Aktivirane EC izražajo MHC antigene II. razreda. Zato te celice lahko delujejo kot antigen predstavitvene celice (38). Pod vplivom različnih dejavnikov se sproži sinteza novih adhezijskih molekul, kot so ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule) in VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) ter se pospeši stvarjanje ICAM-1 in vWF. ICAM-1 in VCAM sodita v skupino adhezijskih molekul, ki so strukturno podobne imunoglobulinom, ELAM pa v skupino lektinom podobnih molekul (34). Na levkocitih se prav tako nahajajo adhezijske molekule – integrini, ki omogočajo vezavo teh celic na EC. Na splošno velja, da se na EC prek VCAM vežejo nevtrofilni granulociti, ELAM je ligand za limfocite T, medtem ko se prek ICAM-1 vežejo monociti (36). Adhezija levkocitov na EC in njihovo prehajanje skozi endotel je zelo pomemben del imunske in vnetne reakcije. Rezultati novejših

raziskav kažejo, da imajo adhezijske molekule pomembno vlogo pri metastaziranju tumorjev (39, 40). Ugotovljeno je tudi, da so nekatere adhezijske molekule receptorji za viruse, npr. HIV in rinoviruse (35). Okužba humanih EC z virusom herpes simplex 1 v kulturi pospeši izražanje receptorjev za Fc odlomek IgG in sestavino komplementa C3 (41).

Dejavniki in mehanizmi okvare endotelne celice

Na EC škodljivo vplivajo najrazličnejši endogeni in eksogeni dejavniki, ki jih reverzibilno ali ireverzibilno okvarijo. Spremembe so lahko same funkcijske narave. Okvarjene EC proizvajajo biološko aktivne snovi v premajhni ali preveliki količini, zato so tudi posledice različne. Najpogostejše se pojavljajo tromboza, motnje v žilnem tonusu in povečana prepustnost. V bolezenskih dogajanjih je EC lahko glavna tarča ali pa je vanje le posredno vključena.

Endogeni dejavniki, posebej pomembni za patogenezo žilne okvare pri vaskulitisih, so humoralni in celični imunski mehanizmi (42). Pri vaskulitisih, ki se lahko pojavijo ob nekaterih sistemskih avtoimunskih boleznih, kot je sistemski lupus eritematosus (SLE), imajo odločilni pomen imunski kompleksi in aktivirani komplement kot osnovni mediator vnetja. Pri večini primarnih vaskulitsov pa ni mogoče dokazati odlaganja imunskih kompleksov. Prisotna je mononuklearnocelična vnetna infiltracija in včasih granulomi, kar govori za vpletenost celičnih imunskih mehanizmov, kot so citotoksičnost CD8 limfocitov T, od protiteles odvisna celična citotoksičnost in pozna preobčutljivost (43). V današnjem času pa so v ospredju raziskave antiendotelnih protiteles, katerih vloga morebitnega dejavnika okvare EC še vedno ni z gotovostjo potrjena (44–63).

Poleg imunskih lahko EC okvarijo tudi drugi endogeni dejavniki, npr. produkti motene presnove in hipoksija (37).

Med eksogene dejavnike, ki lahko poškodujejo EC, sodijo različni mikroorganizmi, kot so virusi, bakterije in rikcije ter toksini bakterijskega ali drugega porekla (37).

Antiendotelna protitelesa

Definicija, metode določanja in specifičnost

Antiendotelna protitelesa (v literaturi se najpogostejše uporablja okrajšava AECA = anti-endothelial cell antibodies) so protitelesa, ki se in vitro vežejo na endotelne celice. Leta 1971 sta jih dokazala Lindquist in Osterland (64) na zamrznjeni rezini mišje ledvice. Od leta 1973 se za njihovo dokazovanje uporablja kultura EC iz vene človeške popkovnice (27), ki je najlažje dostopni izvor velikega števila svežih in vitalnih EC. Za dokazovanje se uporabljajo celotne celice, ker tarčni antigen(i) še ni(so) jasno opredeljen(i).

AECA večinoma sodijo v razred IgG, redko tudi IgM in IgA. Dokazujejo jih s posredno imunofluorescenčno metodo (64, 65), radioimunskim testom (53) in encimskim imunskim testom na trdnem nosilcu (ELISA) (60, 61, 63, 66). Zadnji dve metodi se uporabljata tudi v sklopu funkcijskih testov, s katerimi dokazujejo citotoksične lastnosti AECA in imunske mehanizme citotoksičnosti (citotoksičnost povezana s komplementom ali z levkociti).

Znanje o antigenih, proti katerim so usmerjena AECA, je še vedno zelo pomanjkljivo. Pri SLE naj bi to bili beljakovinski deli celične membrane EC molekulske teže 15–200 kD (63) oziroma 40–90 kD (60), vendar ni jasno, kakšna je njihova vloga in zakaj sprožijo nastanek AECA. Razen tega so raziskave specifičnosti pokazale, da se ta protitelesa včasih vežejo tudi na trombocite, fibroblaste in monocite (52, 55).

Klinične povezave

AECA so opisana pri mnogih boleznih in bolezenskih stanjih, kot so SLE (45, 53, 61, 63), sistemska skleroza (47, 51, 56), Kawasakijev

sindrom (48, 49), hemolitično-uremični sindrom (50), trombocitopenija, ki se včasih pojavi pri zdravljenju s heparinom (46), zavrnitev presadkov (44, 57), vaskulitisi, kot so Wegenerjeva granulomatoza, mikroskopski poliarteritis (54, 58, 59, 62) in vaskulitis v sklopu revmatoidnega artritisa (55), kakor tudi sladkorna bolezen (67) in ulcerozni kolitis (68). AECA pri tem niso specifični kazalnik za posamezne bolezni.

Pri SLE so bila AECA ugotovljena pri 0–75% bolnikov (45, 53, 61, 63) in so po podatkih iz najnovejših študij povezana z aktivnostjo bolezni (60, 61) in s stopnjo ledvične prizadetosti (61). Najvišje vrednosti so ugotovljene pri bolnikih s SLE, pri katerih je izražen tudi vaskulitis (61). Pri Wegenerjevi granulomatozi in mikroskopskem poliarteritisu je ugotovljena povezava med AECA in stopnjo žilne okvare (59, 61).

Domneve o nastanku in delovanju

Čeprav iz ugotovljenih klinično-patoloških povezav lahko sklepamo, da so AECA povezana z bolezenskimi dogajanji, ni jasno, kakšna je narava te povezave. Ključno vprašanje je, ali so AECA vzrok ali posledica okvare endotela. Če AECA dejansko okvarijo EC, bi bilo pomembno razjasniti, kateri imunski mehanizmi so vključeni v ta dogajanja.

Rezultati večine in vitro raziskav serumov bolnikov s sistemsko sklerozo, sistemskim vaskulitisom, hemolitično-uremičnim sindromom in Kawasakijevo boleznijo so pokazali, da so AECA pri nekaterih bolnikih citotoksična za EC (47–51, 54, 56, 62). Redke raziskave AECA pri zavrnitvi presadka so pokazale, da so celo ob skladnosti ledvičnega presadka glede antigenov MHC nastala citotoksična protitelesa, ki so bila specifična za EC (44, 57). Doslej so le v eni raziskavi SLE dokazali, da AECA pri nekaterih bolnikih lahko lizirajo endotelne celice (45).

Pri sistemski sklerozi je ugotovljen mehanizem od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (47, 51, 56), pri SLE, Kawasakijevem sindromu in hemolitično-uremičnem sindromu pa naj bi šlo za citolizo, posredovano s komplementom (45, 48–50). Pri Wegenerjevi granulomatozi in mikroskopskem poliarteritisu navajajo oba mehanizma (54, 62). Raziskave Kawasakijevega sindroma in hemolitično-uremičnega sindroma odkrivajo dinamično vlogo endotela. In vitro je namreč ugotovljeno, da citokini, kot so TNF, IL-1 in interferon- γ , na površini EC povečajo izražanje antigenskih determinant, ki jih prepoznavajo AECA (48). Sklepati je mogoče, da tudi in vivo povečana koncentracija citokinov stopnjuje učinkovitost AECA. Na živalskih modelih je bilo nadalje dokazano, da imajo AECA, ki se vežejo za EC glomerulnih kapilar, pomembno vlogo pri razvoju nekaterih oblik glomerulonefritisa, med njimi tudi lupusnega (69, 70). Nejasnost v obravnavano problematiko vnašajo podatki nekaterih raziskovalcev, ki ob vezavi AECA na EC niso mogli dokazati znakov celične okvare (52, 58, 59, 61).

Povezava antiendotelnih protiteles z antikardiolipinskimi, anti-DNA in antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi

V serumu bolnikov s SLE pogosto ugotavljajo sočasno prisotnost AECA in antikardiolipinskih protiteles, ki so del širše skupine antifosfolipidnih protiteles (53, 60, 61, 63, 71, 72). Še vedno ni razrešeno vprašanje, ali je med obema vrstama protiteles neposredna povezava in kakšna je narava te povezave. Fosfolipidi so pomembna sestavina citoplazemske membrane EC. Domnevati je mogoče, da so med AECA tudi protitelesa z antifosfolipidno aktivnostjo. Takšno razlago podpirajo ugotovitve, da se je po inkubaciji AECA pozitivnih serumov s kardiolipinom na EC vezalo značilno manj protiteles (53, 72). Nekateri raziskave tega niso uspele potrditi (60, 71), delno morda zaradi obstoja različno usmerjenih AECA, od katerih se nekatera ne vežejo na kardiolipin. Podobna vprašanja so sprožila obravnavo povezave med AECA in protitelesi proti DNA. Medtem ko Frampton in sod. (60) poročajo o statistično značilni povezavi med vrednostmi AECA in anti-DNA ter o zmanjšanju antiendotelne aktivnosti serumov, iz katerih so

bila odstranjena protitelesa anti-DNA, več skupin avtorjev tega ni uspelo dokazati (52, 61, 63, 70). Novejši rezultati poskusov na živalih kažejo, da se protitelesa anti-DNK vežejo na membrano EC prek DNA molekul (73) ali DNA/histonskega kompleksa (74). Kljub temu ni izključeno, da se nekatera anti-DNA protitelesa neposredno vežejo na EC in izražajo antiendotelno aktivnost (60). Sočasna prisotnost AECA in antinevtrofilnih citoplazemskih protiteles (ANCA) je bila ugotovljena v serumu bolnikov z Wegenerjevo granulomatozo in mikroskopskim poliarteritisom (58) ter bolnikov s SLE (61). Danes je splošno sprejeto, da ANCA, usmerjena proti različnim citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov in monocitov, najpogosteje mieloperoksidazi ali proteinazi 3, niso pomembna le za diagnozo nekaterih vaskulitov (75-77), ampak so neposredno vpletena v patogenezo okvare žilne stene (78, 79). Abbott in sod. (80) so ugotovili, da se monoklonska protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov in serumu bolnikov z Wegenerjevo granulomatozo vežejo ne le na nevtrofilne granulocite, ampak tudi na humane glomerulne epitelne in endotelne celice v kulturi. V nasprotju s temi ugotovitvami Ferraro in sod. (58) niso uspeli dokazati navzkrižne reakcije med ANCA in površinskimi antigeni endotela pri bolnikih z vaskulitisi ter prisotnimi ANCA in AECA v serumu. Povezanosti med AECA in ANCA prav tako niso ugotovili v študiji 96 bolnikov s SLE (61), pri katerih so AECA našli pri 68, ANCA pa le pri dveh brez izraženega vaskulitisa. Nekatere študije navajajo večjo pogostnost večinoma nizkih vrednosti ANCA pri bolnikih s SLE (81, 82), vendar pa njihov pomen v patogenezi te bolezni ni jasen.

Pomen AECA za kliničnega zdravnika

V diagnostiki žilnih bolezni razpolagamo z vrsto morfoloških in funkcijskih preiskav, ki pa ne ocenjujejo neposredno endotelnih celic. Histološke in imunofluorescenčne preiskave tkiv so sicer ključne v diagnostiki vaskulitov, vendar skupaj z elektronsko mikroskopijo ne morejo predstavljati rutinskega pristopa za oceno delovanja in bolezenskih sprememb endotela.

Zdravnik ob postelji pogreša teste, ki bi na čimbolj preprost način pokazali vpletenost endotela pri bolezenskih dogajanjih, še posebej pri vaskulitidih. Danes v ta namen uporabljamo določanje ravnin von Willebrandovega faktorja v krvi, ki pa le zelo grobo navaja na okvaro endotelnih celic. Dokaz antifosfolipidnih protiteles in lupusnih antikoagulantov ima večjo težo, saj so tesneje povezani s trombotično vaskulopatijo. Določanje AECA danes še ne predstavlja rutinskega testa. Najbrž bosta šele jasnejša opredelitev antigenov, ki jih prepoznavajo AECA, in standardizacija metod za določanje AECA omogočila, da si bo tudi klinični zdravnik s tem testom uspešno pomagal v diagnostiki žilnih bolezni.

Literatura

- Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol* 1987; 18: 234-9.
- Sternberg SS. *Histology for pathologists*. New York: Raven Press, 1992: 206-13.
- Geritsen ME. Functional heterogeneity of vascular endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 2701-11.
- Sage H, Bornstein F. Endothelial cells from umbilical vein and a hemoendothelium secrete basement membrane largely to the exclusion of interstitial procollagens. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 27-36.
- Jaffe EA, Mosher DF. Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells. *J Exp Med* 1978; 147: 1779-91.
- Mosher DF, Doyle MJ, Jaffe EA. Synthesis and secretion of thrombospondin by cultured human endothelial cells. *J Cell Biol* 1982; 93: 343-8.
- Carnes WH, Abraham PA, Buonassisi V. Biosynthesis of elastin by an endothelial cell culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 90: 1393-9.
- Buonassisi V. Sulfated mucopolysaccharide synthesis and secretion in endothelial cell cultures. *Exp Cell Res* 1973; 76: 363-8.
- Wasteson A, Glimelius, Busch E et al. Effect of platelet endoglycosidase on cell surface associated heparan sulfate of human cultured endothelial and glial cells. *Thrombos Res* 1977; 11: 309-21.
- Gospodarowicz D, Greeburg G, Foidart JM et al. The production and localization of laminin in cultured vascular and corneal endothelial cells. *J Cell Physiol* 1981; 107: 171-83.
- Moscattelli D, Jaffe E, Rifkin DB. Tetradecanoyl phorbol acetate stimulates latent collagenase production by cultured human endothelial cells. *Cell* 1980; 20: 343-51.
- Fajardo LF. The complexity of endothelial cells. *Am J Clin Pathol* 1988; 92: 241-50.
- Busch C, Owen WG. Identification in vitro of an endothelial cell surface cofactor for antithrombin III. Parallel studies with isolated perfused rat hearts and microcarrier cultures of bovine endothelium. *J Clin Invest* 1982; 69: 726-9.
- Baker DP, Van Lenten BJ, Fogelman AM, Edwards PA, Kean C, Berliner JA. LDL, scavenger, and beta-VLDL receptors on aortic endothelial cells. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 248-55.
- Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6499-503.
- DiCorleto PE, Bowen-Pope DF. Cultured endothelial cells produce a platelet-derived growth factor-like protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1919-23.
- Castellot JR, Addonizio ML, Rosenberg R et al. Cultured endothelial cells produce a heparinlike inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981; 90: 372-9.
- Moncada S, Grylewski R, Bunting S et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-5.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Release of nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- Vanhoutte PM. The endothelium-modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1988; 319: 512-3.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- Zeher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
- Yanagisawa M, Masaki T. Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1877-83.
- King AJ, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: A potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 1989; 256: F1051-F8.
- Booyse FM, Sedlak BJ, Rafelson ME. Culture of arterial endothelial cells. Characterization and growth of bovine aortic cells. *Thrombos Diathes Haemorrh (Stuttg)* 1975; 34: 825-39.
- Ando J, Ohtsuka A, Korenaga R, Kamiya A. Effect of extracellular ATP level on flow-induced Ca^{2+} response in cultured vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 1192-9.
- Jaffe EA, Nachman RL, Becker CG, Minick CR. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J Clin Invest* 1973; 52: 2745-56.
- Gimbrone MA Jr., Cotran RS, Folkman J. Human vascular endothelial cells in culture. Growth and DNA synthesis. *J Cell Biol* 1974; 60: 673-84.
- Johnson AR. Human pulmonary endothelial cells in culture. Activities of cells from arteries and cells from veins. *J Clin Invest* 1980; 65: 841-50.
- Ando J, Albelda SM, Levine EM. Culture of human adult endothelial cells on liquid-liquid interfaces: A new approach to the study of cell-matrix interactions. *In Vitro Cell Dev Biol* 1991; 27A: 525-32.
- Davison PM, Bensch K, Karasek MA. Isolation and long-term serial cultivation of endothelial cells from the microvessels of the adult human dermis. *In Vitro Cell Dev Biol* 1983; 19: 937-45.
- Pötzsch B, Grulich-Henn J, Rössing R, Wille D, Müller-Berghaus G. Identification of endothelial and mesothelial cells in human omental tissue and in omentum-derived cultured cells by specific cell markers. *Lab Invest* 1990; 63: 841-51.
- Green DF, Hwang KH, Ryan UA, Bourgoignie JJ. Culture of endothelial cells from baboon and human glomeruli. *Kidney Int* 1992; 41: 1506-16.
- Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 1990; 4: 2868-80.
- Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
- Pober JS, Cotran RS. What can be learned from the expression of endothelial adhesion molecules in tissue. *Lab Invest* 1991; 64: 301-5.
- Vercellotti GM, Tolins JP. Endothelial activation and the kidney: Vasomediator modulation and antioxidant strategies. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 331-43.
- Hirshberg H, Bergh OJ, Thorsby E. Antigen-presenting properties of human vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1980; 152: 249s-55s.
- Giavazzi R, Garofalo A, Bani MR et al. Interleukin 1-induced augmentation of experimental metastases from a human melanoma in nude mice. *Cancer Res* 1990; 50: 4771-5.
- Rekonen R, Paavonen T, Nortamo P, Gahmberg CG. Expression of endothelial adhesion molecules in vivo. Increased endothelial ICAM-2 expression in lymphoid malignancies. *Am J Pathol* 1992; 140: 763-7.
- Friedman HM. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11: Suppl 4: S700-S4.
- Savage COS. Pathogenesis of systemic vasculitis. In: Churg A, Churg J eds. *Systemic vasculitides*. New York: Igaku-Shoin, 1991: 7-30.
- Meroni PL, Del Papa N, Gambini D, Barcellini W, McCarty GA, Lister KA. Endothelium as a target for the immune injury in systemic vasculitis. In: Sessa A, Meroni M, Battini G eds. *Systemic lupus erythematosus: Renal vasculitis*. Vol 99. Basel: Karger, 1992: 1-6.

44. Soullilou PJ, Peyrat MA, Guenel J. Studies of pre- and postgraft antibodies against endothelial cells (umbilical cord) in kidney allografts. *Transplant Proc* 1981; 13: 1551-5.
45. Cines DB, Lyss AP, Reeber M, Bina M, DeHoratius RJ. Presence of complement-fixing anti-endothelial antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1984; 73: 611-25.
46. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 316: 581-9.
47. Penning CA, French MAH, Rowell NR, Hughes P. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1985; 17: 125-30.
48. Leung DYM, Geha RS, Newburger JW et al. Two monokines, interleukin-1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki disease. *J Exp Med* 1986; 164: 1958-72.
49. Leung DYM, Collins T, Lapiere LA, Geha RS, Pober JS. Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 1986; 77: 428-35.
50. Leung DYM, Moake JL, Havens PL, Kim M, Pober JS. Lytic anti-endothelial cell antibodies in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1988; ii: 183-6.
51. Marks RM, Czerniecki M, Andrews BS, Penny R. The effects of scleroderma serum on human vasculature on human microvascular endothelial cells. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1524-34.
52. Rosenbaum J, Pottinger BE, Woo P et al. Measurement and characterization of circulating anti-endothelial cell IgG in connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 1988; 72: 450-6.
53. Vismara A, Meroni PL, Tincani A et al. Relationship between anti-cardiolipin and anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 247-53.
54. Brasile L, Kremer JM, Clarke JL, Cerilli J. Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1989; 87: 74-80.
55. Heurkens AHM, Hiemstra PS, Lafeber GJM, Daha MR, Breedveld FC. Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 7-12.
56. Holt CM, Lindsey N, Moul J et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium: characterization and pathogenic associations in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 359-65.
57. Miltenberg AMM, Meijer-Paape ME, Weening JJ, Daha MR, van Es LA, Van der Woude FJ. Induction of antibody dependent cellular cytotoxicity against endothelial cells by renal transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 681-8.
58. Ferraro G, Meroni PL, Tincani A et al. Anti-endothelial antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyarteritis. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 47-53.
59. Frampton G, Jayne DRW, Perry GJ, Lockwood CM, Cameron JS. Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 227-32.
60. Frampton G, Perry GJ, Chan TM, Cameron JS. Significance of anticardiolipin and antiendothelial cell antibodies in the nephritis of lupus. In: Sessa A, Meroni M, Battini G eds. *Systemic lupus erythematosus: Renal vasculitis*. Vol 99. Basel: Karger, 1992: 7-16.
61. D'Cruz DP, Houssiau FA, Ramirez E et al. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 254-61.
62. Savage COS, Pottinger B, Gaskin G, Lockwood CM, Pusey CD, Pearson J. Vascular damage in Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis: presence of anti-endothelial cell antibodies and their relation to anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 14-9.
63. Van der Zee JM, Siegert CEH, De Vreede TA, Daha MR, Breedveld FC. Characterization of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 238-44.
64. Lindqvist KJ, Osterland CK. Human antibodies to vascular endothelium. *Clin Exp Immunol* 1971; 9: 753-60.
65. Cerilli J, Joseph JE, Miller AC. The significance of antivascular endothelium antibody in renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 300: 1258-60.
66. Hashemi S, Smith CD, Izaguirre CA. Anti-endothelial cell antibodies: detection and characterization using a cellular enzyme-linked immunosorbent assay. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 434-40.
67. Wangen AG, Kontiainen S, Scheinin T, Schenzka A. Anti-endothelial cell antibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 410-3.
68. Stevens TR, Harley SL, Groom JS, Cambridge G, Leaker B, Blake CC. Anti-endothelial cell antibodies in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 426-32.
69. Matsuo S, Fukatsu A, Taub ML, Caldwell PRB, Brentjens JR, Andres G. Glomerulonephritis induced in the rabbit by antiendothelial cell antibodies. *J Clin Invest* 1987; 79: 1798-811.
70. Matsuda M. Experimental glomerular tissue injury induced by immunisation with cultured endothelial cell plasma membrane. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 823-39.
71. LeRoux G, Wautier MP, Guillemin L, Wautier JL. IgG binding to endothelial cells in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1986; 56: 144-6.
72. Hasselaar P, Derksen RHW, Blokzijl L, de Groot PG. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Haemost* 1990; 63: 169-73.
73. Frampton G, Hobby P, Morgan A, Staines NA, Cameron JS. A role for DNA in anti-DNA antibodies binding to endothelial cells. *J Autoimmun* 1991; 4: 463-79.
74. Chan TM, Frampton G, Staines NA, Perry GJ, Hobby P, Cameron JS. The mechanisms by which monoclonal anti-DNA antibodies bind to human endothelial cells and glomerular mesangial cells. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 68-74.
75. Van der Woude FJ, Daha MR, Van Es LA. The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 143-8.
76. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: A review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-29.
77. Andrassy K, Koderisch J, Rufer M, Erb A, Waldherr R, Ritz E. Detection and clinical implication of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 159-67.
78. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 188-95.
79. Meyer O. The pathogenic role of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143: 423-5.
80. Abbott F, Jones S, Lockwood CM, Rees AJ. Autoantibodies to glomerular antigens in patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1-8.
81. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: A rheumatologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 175-9.
82. Lawton JWM, Lee SS. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 200-1.

[®]**Voltaren Rapid** – kalijev diklofenak,

posebej prirejen za hitro djelovanje

[®]**Voltaren Rapid** – pri:

- * zvinih sklepov
- * nategih mišic
- * udarninah
- * zlomih in dislokacijah

Analgetsko začne delovati že po 15 do 30 minutah.

Učinkovito zmanjšuje otekanje in edem.

[®]**Voltaren Rapid**

DELUJE, KJER BOLI

[®]**Voltaren Rapid** hitro ublaži bolečine in vnetje, s tem pa pospeši okrevanje bolnika.

Oprema

10 dražejev po 50 mg kalijevega diklofenaka



PLIVA d.d. Zagreb
Program farmaceutike
PLIVA d.o.o. Ljubljana
Dunajska 51, Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

NOVI POGLEDI NA ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE SRČNIH BOLNIKOV

CONTEMPORARY APPROACH TO ANTICOAGULANT TREATMENT OF CARDIAC PATIENTS

*Polona Peterne¹, Marjeta Povše², Anton Grad²*¹ Interna klinika Trnovo, Univerzitetni klinični center, Riharjeva 24, 61000 Ljubljana² Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1994-02-17, sprejeto 1994-06-18; ZDRAV VESTN 1994; 63: 677–80

Ključne besede: možganska embolija; kronična atrijska fibrilacija; varfarin; umerjeno mednarodno razmerje protrombinskega časa

Izvleček – Izhodišča. Vsak šesti ishemični cerebrovaskularni inzulit povzroči embolija, izvirajoča iz srca. Najpogostejše je možganska embolija povezana z neregularno atrijsko fibrilacijo, ki nastopa pri 5 do 12% oseb po 60. letu starosti. Tveganje za možgansko embolijo pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je 5-krat večje kot pri bolnikih v sinusnem ritmu. Redkejši vzroki za možgansko embolijo so hibe mitralne in izjemoma aortne zaklopke, umetne srčne zaklopke, akutni srčni infarkt, difuzne motnje krčljivosti levega prekata, infekcijski endokarditis in prirojene srčne hibe.

Zaključki. Antikoagulacijsko zdravljenje z varfarinom pomembno zmanjšuje pogostost možganskih embolij pri srčnih bolnikih. Zdravljenje je sorazmerno varno, če upoštevamo priporočilo, da vrednost umerjenega mednarodnega razmerja (INR) protrombinskega časa ne presega 2,0 do 3,0. Izjemo predstavljajo bolniki z umetnimi srčnimi zaklopkami, pri katerih naj bo INR med 2,5 in 3,5.

Uvod

Cerebrovaskularne bolezni, med katerimi je najpogostejši ishemični cerebrovaskularni inzulit, so pomemben povzročitelj invalidnosti v tako imenovanih razvitih deželah. Žal še ne poznamo učinkovitega zdravljenja, zato je toliko boljše preprečevanje teh bolezni. Pogost vzrok ishemičnega cerebrovaskularnega inzulita je embolija s krvnim strdkom, ki nastane v srcu, od koder ga tok krvi odnese v možgane. Ocenjujejo, da je okoli 20% ishemičnih cerebrovaskularnih inzulitov povzročenih z embolijo, ki izvira v srcu. Med mladimi je delež bolnikov, ki imajo tovrstno možgansko embolijo, še večji: 22%–39% (1). Z veliko zanesljivostjo lahko trdimo, da gre pri bolniku za kardioembolično ishemično cerebrovaskularni inzulit le tedaj, ko ima bolnik poprej ali istočasno tudi embolije v druge organe. To simptomatiko srečujemo redko – le pri 3% vseh bolnikov z ishemičnim inzulitom. Sočasni pojav večjih vaskularnih incidentov v različnih povirjih možganskih arterij, kar opisujejo pri 15–25% bolnikov z ishemičnim inzulitom, kaže z veliko verjetnostjo na kardioembolično etiologijo bolezni (1). Številne bolezni so povezane z nastankom trombov v srcu, ki so možen izvor sistemske embolije, ki kar v 90% prizadene možgane. Tako emboli lahko izvirajo iz tromba, ki nastane v levem predvoru ali levem prekatu. Možni izvor embolije je tudi v bolezensko spremenjeni in s trombov naplasterjeni mitralni zaklopki ali pa

Key words: cerebral embolism; chronic atrial fibrillation; warfarin; prothrombin time international normalised ratio

Abstract – Background. Cardiogenic embolism accounts for one in six ischemic strokes. Atrial fibrillation in the absence of rheumatic valvular heart disease, which affects 5 to 12% of the population over the age of 60, is the single most important characteristic associated with cerebral embolism. The risk of stroke in this population is 5 times that of comparable population without atrial fibrillation. Other underlying conditions connected with cardioembolic events are: mitral and rarely aortic valvular heart disease, prosthetic heart valves, acute myocardial infarction, left ventricular dysfunction, infectious endocarditis and congenital heart disease.

Conclusions. Long term anticoagulant therapy with warfarin is highly effective in preventing stroke in cardiac patients. Low intensity regimen with prothrombin time international normalised ratio (INR) from 2.0 to 3.0 may be sufficient prophylaxis for most embolism-prone cardiac disorders. Only in patients with prosthetic heart valves INR should be 2.5 to 3.5.

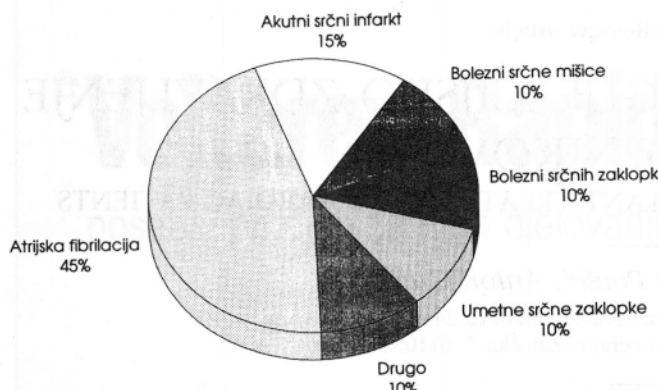
v umetnih srčnih zaklopkah, ki predstavljajo trombogeno površino. Zelo redko pa je izvor embolije strdek v venskem sistemu, ki zaradi desno-levega obkroga preide v sistemski obtok.

Najpogostejše, to je kar pri 45% bolnikov, ki utrpel možgansko embolijo z izvorom v srcu, zasledimo atrijsko fibrilacijo. Pri preostali polovici bolnikov povezujemo možgansko embolijo z boleznijo srčnih zaklopk, oziroma umetnimi srčnimi zaklopkami ter nekaterimi boleznimi srčne mišice, povezanimi z moteno funkcijo levega prekata. Manjšina (10% bolnikov) pa ima možgansko embolijo zaradi redkejših srčnih bolezni, kot so tumorji srca ter prirojene srčne hibe (2) (sl. 1).

Rezultate raziskav, ki proučujejo preprečevanje in zdravljenje trombotičnih bolezni, je mednarodna skupina izvedencev strnila v obvezujoče priporočilo (v nadaljevanju konsenz), ki nas zavezuje k ustrezni obravnavi srčnih bolnikov (Third ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, 1992).

Ocena ogroženosti

Ocena stopnje ogroženosti pred nastopom možganske embolije pri srčnih bolnikih je podana na osnovi epidemioloških opažanj. Kadar opisujejo sorazmerno pogost dogodek, kot je npr. možganska embolija pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, so podatki lažje dostopni in zato tudi osnovani na rezultatih kakovostno vodenih



Sl. 1. Vzroki kardioemboličnega ishemičnega infarkta.

Fig. 1. Sources of cerebral embolism.

prospektivnih raziskav. V primeru pa, da proučujejo redek dogodek, kot je npr. možganska embolija pri bolnikih z atrijskim miksomom, se moramo zadovoljiti zgolj z redkimi poročili, ki se naslanjajo na retrospektivne raziskave ali posamezna zapažanja.

Atrijska fibrilacija

Atrijska fibrilacija, ki ni posledica revmatične bolezni srčnih zaklopk (nerevmatična atrijska fibrilacija), je zaradi svoje pogostosti vodeči vzrok za nastanek možganske embolije. Ocenjujejo, da nastopa pri 2–5% oseb po 60. letu, s starostjo njena pogostost narašča (3). Klinično jasno možgansko embolijo ima ob atrijski fibrilaciji 5% bolnikov letno. Še večje je tveganje za nastanek klinično neme možganske embolije, ki je lahko vzrok za kognitivne okvare v starosti (4). Vsi dejavniki, ki so povezani z nastopom možganske embolije pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, niso znani. Vemo, da se nevarnost večja tedaj, kadar atrijsko fibrilacijo spremlja napredovala srčna bolezen in srčno popuščanje. Posebej ogroženi so bolniki z dilatativno miokardiopatijo, med katerimi jih ima 20% atrijsko fibrilacijo. Znatno tveganje za nastop možganske embolije predstavlja tireotoksikoza z atrijsko fibrilacijo, kar opažamo pri 10–30% bolnikov. Ocenjujejo, da ima med njimi možgansko embolijo 6,4% bolnikov letno, kar je 3-krat pogostejše kot pri bolnikih s tireotoksikozo, ki so v sinusnem ritmu (5). Opozorimo naj tudi na pogostost sistemskih embolij pri bolnikih z elektivno kardioverzijo. Ocenjujejo, da ima sistemsko embolijo 5,3% nezaščitenih bolnikov, medtem ko doživi ta zaplet le 0,8% tistih bolnikov, ki dobivajo antikoagulacijska zdravila (6).

Nevarnost za možgansko embolijo pri bolnikih pred 60. letom starosti s tako imenovano osamljeno (»lone«) atrijsko fibrilacijo ali pri bolnikih s paroksizmi atrijske fibrilacije je v nasprotju s starejšimi bolniki oziroma tistimi, ki imajo atrijsko fibrilacijo ob organski srčni bolezni, majhna.

Bolezni srčnih zaklopk

Revmatična mitralna hiba se ponaša z največjo incidenco možganske embolije. Incidenca sistemske embolije pri bolnikih z mitralno stenozo je 10% letno, z mitralno insuficienco pa 1–3% letno. Podatki so veljavni za obdobje, ko še vztraja sinusni ritem. Z nastopom atrijske fibrilacije se nevarnost možganske embolije dramatično poveča, saj nastopa 5- do 18-krat pogostejše kot v času, ko ima bolnik še sinusni ritem. Na veliko verjetnost nastopa skorajšnje atrijske fibrilacije pri bolnikih z mitralno hibo nas opozarja povečanje premera levega atrija nad 55 mm (7, 8). Nevarnost za nastop možganske embolije pri bolnikih s prolapsom mitralne zaklopke je majhna. Ocenjujejo, da je incidenca mo-

žganske embolije pri tej pogosti nepravilnosti mitralne zaklopke 1/6000 bolnikovih let. Sistemska embolija pri bolnikih z izolirano hibo aortne zaklopke je redek dogodek. Kalcinirana aortna in mitralna zaklopka sta možna izvora sistemske embolije, ni pa znana pogostost tega zapleta (8).

Umetne srčne zaklopke predstavljajo trombogeno površino in zato stalno nevarnost za nastanek sistemskih embolij. Iz etičnih razlogov niso nikoli izvedli raziskave, v kateri bi proučevali pogostost sistemskih embolij pri bolnikih z umetnimi zaklopkami brez zaščite. Posamična opažanja pri bolnikih z umetnimi zaklopkami, ki niso dobivali antikoagulacijskih zdravil, so namreč pokazala nesporemljivo veliko incidenco sistemskih embolij. Žal tudi antikoagulacijsko zdravljenje ni popolnoma odpravilo možganskih embolij pri nosilcih umetnih srčnih zaklopk. Pogostost možganskih embolij pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila, je 3% letno pri mehnični mitralni zaklopki in 1,5% letno pri mehnični aortni zaklopki. Pri bolnikih z biološkimi zaklopkami, ki ne prejemajo antikoagulacijskih zdravil, je pogostost možganskih embolij 2 do 4% letno (7).

Bolniki z infekcijskim endokarditisom so zelo ogroženi pred sistemsko embolijo, saj jo ima kar 12 do 40% bolnikov. Še večji pa je delež sistemskih embolij pri endokarditisu na umetnih zaklopkah (8). Nebakterijski trombotični endokarditis nastopa predvsem pri malignomih in pri terminalno bolnih. Sistemske embolije opisujejo pri 40% bolnikov z nebakterijskim trombotičnim endokarditisom.

Prirojene srčne hibe

Pogostost sistemskih embolij pri tej skupini bolnikov ni znana. Kar pri polovici mladih bolnikov s sicer nepojasnjenim ishemičnim cerebrovaskularnim infarktom opisujejo odprti foramen ovale. Pri teh bolnikih prihaja do paradokskih embolij z izvorom v venskem bazenu, njihov nastanek običajno sprožijo Valsalvini manevri (1).

Bolezni srčne mišice

V akutnem obdobju srčnega infarkta ima možgansko embolijo 2 do 4% bolnikov. Ogroženi so predvsem bolniki s sprednjestenskim infarktom. Tveganje večja še anevrizma in/ali slaba funkcija levega prekata ter srčno popuščanje (9). Prisotnost tromba v levem prekatu močno poveča nevarnost za možgansko kap, doživi jo kar 20% bolnikov (10). Tolikšna ogroženost je značilna le za akutno obdobje in prve tri mesece po nastopu srčnega infarkta, v kasnejšem obdobju pa anevrizma in/ali tromb v levem prekatu ne predstavljata dejavnika povečane ogroženosti pred možgansko embolijo (10). Tveganje za nastop možganske embolije pri difuznih motnjah krčljivosti levega prekata je 3 do 4% letno (11).

Antikoagulacijsko zdravljenje

Preprečevanje možganske embolije ob atrijski fibrilaciji

Spoznanje, da je atrijska fibrilacija brez spremljajoče hibe zaklopke že sama po sebi močan dejavnik nevarnosti za nastanek kardioemboličnega možganskega infarkta, je navedlo različne skupine raziskovalcev k proučevanju uspešnosti zaščite z antikoagulacijskimi in antiagregacijskimi zdravili. V zadnjih letih so naredili pet raziskav o primarnem preprečevanju možganske embolije pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. V vseh so proučevali uspešnost antikoagulacijskega zdravljenja z varfarinom, v dveh tudi učinek aspirina [Atrial Fibrillation Aspirin Anticoagulation Study from Copenhagen, AFASAK (12), Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, SPAF (13), Boston-Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation BAATAF (14), Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study, CAFA (15); Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study SPINAF (16)].

Te raziskave predstavljajo povsem nov pristop k obravnavi bolnikov z atrijsko fibrilacijo, saj gre za primarno preprečevanje

možganske embolije pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Po prisotnosti spremljajočih bolezni so se bolniki po posameznih raziskavah razlikovali. Poleg atrijske fibrilacije so imeli še naslednje bolezni: arterijsko hipertenzijo (31–58%), angino pectoris (11–25%), preboleli srčni infarkt (7–19%), srčno popuščanje (19–51%). Tabela 1 prikazuje značilnosti bolnikov, uspešnost antikoagulacijskega zdravljenja in zaplete navedenih raziskav (17).

Tab. 1. Opis in rezultati petih raziskav o učinkovitosti varfarina in aspirina pri preprečevanju kardioemboličnega ishemičnega cerebrovaskularnega inzulata (ICV) pri bolnikih z neregularno atrijsko fibrilacijo.

Tab. 1. Study summaries and main results of 5 studies – effectiveness of warfarin and aspirin in prophylaxis of ischemic cardioembolic insults (ICV) in patients with nonrheumatic atrial fibrillation.

Raziskava	štev. boln.	starost boln. (x. leta)	trajanje razisk. (leta)	INR			ICV (%/leto)			krvavitev (%/leto)		
				V	A	P/K	V	A	P/K	V	A	P
AFASAK	1007	75	1,2	2,8–4,2	2,0*	5,5	5,5	0,3	0,3	0,0		
SPAF	1330	66	1,3	2,0–3,5	2,3*	3,6*	6,3	1,5	1,4	1,6		
BAATAF	420	68	2,2	1,5–2,7	0,4*		3,0	0,9		0,4		
CAFA	383	67	1,3	2,0–3,0	3,5		5,2	1,5		0,5		
SPINAF	525	67	1,8	1,4–2,8	0,9*		4,3	1,5		0,9		

* – značilno zmanjšanje ICV v primerjavi s placebom ali kontrolo ($p < 0,05$)

* – statistically significantly different from P/C ($p < 0,05$)

V – varfarin; A – aspirin; P/K – placebo ali kontrola

V – warfarin; A – aspirin; P/C – placebo or control

Vse raziskave so bile zaključene predčasno, ker so z vmesno analizo ugotovili, da se je pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, pogostost možganskih kapi zmanjšala za 59 do 86%. V SPAF raziskavi je tudi aspirin v odmerku 325 mg/dan zmanjšal pogostost možganske kapi za 42%, ni pa se izkazal za uspešnega v AFASAK raziskavi, kjer so uporabljali aspirin v odmerku 75 mg/dan. Pogostost pomembnih krvavitev pri bolnikih, ki so dobivali varfarin, ni bila večja kot pri kontrolnih skupinah, znašala je od 0,3–1,5%/leto. Tudi prizadetost bolnikov po možganski kapi, ki so dobivali antikoagulacijska zdravila, ni bila večja kot pri kontrolnih osebah.

Pomemben izsledok raziskav je tudi ugotovitev, da je varfarin učinkovit že ob manj intenzivnem zdravljenju (INR 2–3), v območju torej, ko so zapleti antikoagulacijskega zdravljenja redki. Na osnovi teh rezultatov je konsenz priporočil, da bolniki z neregularno atrijsko fibrilacijo po 60. letu starosti dobivajo varfarin.

Uvedba antikoagulacijskega zdravljenja je potrebna tri tedne pred elektivno kardioverzijo, opustimo ga štiri tedne po prehodu v sinusni ritem. Izjemo predstavljajo le bolniki, pri katerih traja atrijska fibrilacija manj kot dva dni. Za urgentno kardioverzijo uvedba antikoagulacijskega zdravljenja ni potrebna. Konsenz priporoča, da tireotoksični bolniki z atrijsko fibrilacijo dobivajo antikoagulacijska zdravila še štiri tedne po konverziji v sinusni ritem.

Konsenz ne priporoča antikoagulacijskega zdravljenja bolnikov pred 60. letom starosti, ki imajo osamljeno (lone-) atrijsko fibrilacijo, kakor tudi ne bolnikov s paroksizmalno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je ogroženost pred možgansko embolijo neznatna (17).

Antikoagulacijsko zdravljenje pri srčnih hibah in umetnih zaklopkah

Splošno sprejeto načelo je, da vsi bolniki z revmatično mitralno hibo in že prebolelo sistemsko embolijo ter vsi, ki imajo paroksizmalno ali trajno atrijsko fibrilacijo, dobivajo antikoagulacijska zdravila. Uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja priporoča konsenz tudi pri bolnikih z mitralno hibo v sinusnem ritmu v primeru, da je premer levega atrija 55 mm ali več, ker obstaja velika verjetnost skorajšnjega nastopa atrijske fibrilacije (8).

Konsenz strogo priporoča, da vsi bolniki z mehaničnimi srčnimi zaklopkami trajno dobivajo antikoagulacijsko zdravilo. Bolnikom, ki kljub ustreznemu antikoagulacijskemu zdravljenju doživljajo sistemske embolije, dodamo aspirin (160–400 mg dnevno) (8). Vsi bolniki z biološkimi zaklopkami v mitralnem položaju naj prve tri mesece po vsaditvi zaklopke dobijo antikoagulacijsko zdravilo. Bolnikom z biološko zaklopkjo in atrijsko fibrilacijo predpisujemo ta zdravila dolgotrajno. Isto velja za bolnike, ki so v preteklosti že preboleli sistemske embolije (8).

V primeru, da ima bolnik s prolapsom mitralne zaklopke kronično atrijsko fibrilacijo ali da je že doživel sistemsko embolijo, je utemeljeno dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje. Bolniku s hibo aortne zaklopke uvedemo antikoagulacijsko zdravljenje le tedaj, ko ima sočasno mitralno hibo ali je že imel sistemsko embolijo. V primeru, da ob kalcinirani mitralni zaklopkji nastopi sistemska embolija, je potrebna uvedba antikoagulacijskega zdravljenja (8).

Ker bolniki z infekcijskim endokarditisom nagibajo k možganskim krvavitvam, je antikoagulacijsko zdravljenje problematično. Konsenz meni, da antikoagulacijsko zdravljenje ni utemeljeno, dokler ima bolnik endokarditis na lastni zaklopkji in je v sinusnem ritmu. Težje postane odločanje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. V tem primeru naj bo odločanje o antikoagulacijski zaščiti individualno, upoštevajoč spremljajoče okoliščine (velikost levega atrija, obsežnost vegetacij na zaklopkah, težina embolije). Pri bolnikih z endokarditisom na umetni zaklopkji konsenz sicer priporoča antikoagulacijsko zdravljenje, sočasno pa opozarja na dokajšnjo nevarnost možganskih krvavitev. Pri bolnikih z nebakterijskim trombotičnim endokarditisom priporoča konsenz antikoagulacijsko zdravljenje s heparinom v primeru, da gre za sistemske embolije (8).

Antikoagulacijsko zdravljenje pri akutnem srčnem infarktu

Konsenz priporoča antikoagulacijsko zdravljenje s heparinom pri bolnikih z akutnim sprednjestenskim srčnim infarktom. Bolniki naj nadaljujejo antikoagulacijsko zdravljenje z varfarinom do tri mesece po nastopu srčnega infarkta. Antikoagulacijsko zdravljenje priporoča tudi bolnikom z akutnim srčnim infarktom, spremljanim s slabo funkcijo levega prekata ali trombotom v levem prekatu (10).

Antikoagulacijsko zdravljenje pri prirojenih srčnih hibah

Zaradi odsotnosti relevantnih raziskav o učinkovitosti antikoagulacijskega zdravljenja pri prirojenih srčnih hibah konsenz ne zavzema stališča do tega problema. Tako ostaja odločanje o antikoagulacijskem zdravljenju na ravni individualne presoje. Priporočila konsenza o antikoagulacijskem zdravljenju srčnih bolnikov so strnjena v tabeli 2.

Vodenje antikoagulacijskega zdravljenja

Antikoagulacijsko zdravljenje uvedemo takoj, ko ugotovimo prisotnost srčne bolezni, ki bolnika ogroža za nastopom možganske kapi. Pred tem izključimo zdržke za to obliko zdravljenja (18) in bolnika v polni meri seznanimo z naravo antikoagulacijskega zdravljenja. Zdravilo izbora med oralnimi antikoagulacijskimi sredstvi je varfarin. Običajno uvedemo zdravljenje po shemi: 1. dan 6 do 9 mg, 2. in 3. dan po 3 mg/dan, zatem pa se oziramo na izvide protrombinskega časa oziroma trombotesta. Pri vodenju antikoagulacijskega zdravljenja upoštevamo umerno mednarodno razmerje (INR), ki omogoča varnejše vodenje (19). Antikoagulacijsko zdravljenje naj bo tako intenzivno, da bo INR med 2,0 in 3,0, izjemo predstavljajo le bolniki z umetnimi zaklopkami, pri katerih naj bo INR med 2,5 in 3,5.

Vodenje antikoagulacijske zaščite pri bolniku, ki je nedavno že doživel kardioembolični ishemični inzulat, moramo krmariti med Scilo in Karibdo, ki jo predstavljata verjetnost 12–20% ponovitve

Tab. 2. Priporočila za antikoagulacijsko zdravljenje srčnih bolnikov.

Tab. 2. Recommendations for anticoagulant treatment of cardiac patients.

Bolezen	Trajanje antikoagulacijskega zdravljenja	Standardizirani protrombinski čas (INR)
Organska srčna bolezen z atrijsko fibrilacijo	trajno	2-3
Osamljena (lone) atrijska fibrilacija po 60. letu starosti	trajno	2-3
Nameravana konverzija atrijske fibrilacije, trajajoče več kot 48 ur	3 tedne pred konverzijo, 4 tedne po vzpostavitvi sinusnega ritma	2-3
Prolaps mitralne zaklopke s kronično atrijsko fibrilacijo ali po preboleli sistemski emboliji	trajno	2-3
Revmatična mitralna hiba s paroksizmalno ali trajno atrijsko fibrilacijo ali tudi s sinusnim ritmom ob povečanem premeru levega atrija nad 55 mm	trajno	2-3
Mehanične srčne zaklopke	trajno	2,5-3,5
Akutni sprednjestenski srčni infarkt	do 3 mesece	2-3
Akutni srčni infarkt s hudo disfunkcijo levega prekata	1 do 3 mesece	2-3

možganske embolije znotraj prvih 2-3 tednov in možnost hemoragične transformacije, ki običajno nastopi znotraj 48 ur. Konsenz priporoča, da bolniku 24-48 ur po možganski emboliji naredimo računalniško tomografijo možganov. Po izključitvi hemoragične transformacije uvedemo antikoagulacijsko zdravljenje s heparinom, nadaljujemo ga z varfarinom. Pri bolnikih, ki imajo večjo možgansko embolijo ali nekontrolirano arterijsko hipertenzijo in se zato močno nagibajo k hemoragični transformaciji, antikoagulacijsko zdravljenje odložimo za 5-14 dni (20).

Zapleti antikoagulacijskega zdravljenja

Krvavitve so glavni zaplet antikoagulacijskega zdravljenja. Dejavniki, ki vplivajo na nastop krvavitve, so: intenziteta antikoagulacijskega zdravljenja, sočasno jemanje zdravil, ki imajo vpliv na hemostazo, spremljajoče bolezni in trajanje antikoagulacijskega zdravljenja.

Manj intenzivna antikoagulacijska zaščita (INR 2-3) pomembno zmanjšuje nevarnost za krvavitve. V izogib krvavitvam sočasno z antikoagulacijskimi zdravili ne predpisujemo zdravil s protitrombotnim učinkom. Bolniki z vensko trombozo in z boleznimi osrednjega živčevja še posebej nagibajo h krvavitvam. Kumulativna nevarnost za krvavitve je povezana s trajanjem antikoagulacijskega zdravljenja. Ocenjujejo, da ima pomembno krvavitev med antikoagulacijskim zdravljenjem okoli 4% bolnikov (21). Sorazmerno majhno število krvavitve, opisano v raziskavah o preprečevanju kardioemboličnega infarkta pri neregularni atrijski fibrilaciji, lahko pripišemo manj intenzivnemu antikoagulacijskemu zdravljenju in skrbnemu nadzoru.

Poudarimo naj, da so nedavne raziskave pokazale, da starost sama po sebi ne predstavlja povečanega tveganja za krvavitve med antikoagulacijskim zdravljenjem (22, 23).

Sklep

Čeprav je večina srčnih bolezni, ki bolnika ogrožajo z možgansko embolijo, mogoče odkriti že pred nastopom tega zapleta, je neredko šele možganska embolija simptom, ki zdravnika navede k uvajanju antikoagulacijskega zdravljenja. Nedvomno ustrenejši pristop je pravočasna razpoznava bolezenskih stanj na srcu, ki bolnika ogrožajo z možgansko embolijo in uvedba antikoagulacijskega zdravljenja pred nastopom tega, za bolnika pogosto usodnega zapleta.

Antikoagulacijsko zdravljenje ne prepreči kardioemboličnega možganskega infarkta v polni meri, pomembno pa zmanjša njegovo pogostost. Zaradi kontraindikacij antikoagulacijsko zdravljenje tudi ni primerno za vsakega bolnika, pri katerem bi bilo, gledano ozko s stališča srčne bolezni, sicer indicirano. Ocenjujejo, da je za to zdravljenje primernih 50% srčnih bolnikov v starosti od 50 do 69 let, delež primernih bolnikov med 70. in 80. letom pa zdrkne na 30%. Skrbna izbira bolnikov, ki morajo biti tudi ustrezno motivirani in seveda dobro vodeni, je zagotovilo, da bo antikoagulacijsko zdravljenje pomembno zmanjšalo število bolnikov s kardioemboličnim infarktom. Nedavno so objavili stroškovno analizo antikoagulacijskega zdravljenja neregularne atrijske fibrilacije, ki je dokazala tudi pomemben denarni prihranek, ki pa seveda ne more izraziti vseh prednosti, ki jih predstavlja preprečitev cerebrovaskularnega infarkta za posameznega bolnika (24).

Literatura

1. Cardiogenic brain embolism: the second report of the cerebral embolism task force. Arch Neurol 1989; 46: 727-43.
2. Halperin JL, Petersen P. Thrombosis in the cardiac chambers; ventricular dysfunction and atrial fibrillation. In: Fuster V, Verstraete M eds. Thrombosis in cardiovascular disorders. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo: WB Saunders Company, 1992: 215-36.
3. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. N Engl J Med 1982; 306: 1018-22.
4. Chesebro JH, Fuster V, Halperin JL. Atrial fibrillation-risk marker for stroke. N Engl J Med 1990; 323: 1556-8.
5. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. Stroke 1988; 19: 15-8.
6. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1969; 23: 208-8.
7. Chesebro JH, Fuster V. Valvular heart disease and prosthetic heart valves. In: Fuster V, Verstraete M eds. Thrombosis in cardiovascular disorders. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo: WB Saunders Company, 1992: 191-214.
8. Levine JH, Pauker SG, Salzman EW, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Chest 1992; 102: 434S-44S.
9. Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FV, Chesebro JH, Vliestra RE, Fuster V. Systemic embolization in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 534-8.
10. Cairns JA, Hirsh J, Lewis DH, Resnekov L, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Chest 1992; 102: 456S-81S.
11. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1981; 47: 525-31.
12. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. Lancet 1989; 1: 175-9.
13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation trial: final results. Circulation 1991; 84: 527-39.
14. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990; 323: 1505-11.
15. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 349-55.
16. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1992; 327: 1406-12.
17. Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1992; 102: 426S-33S.
18. Peternel P. Antikoagulacijsko zdravljenje. In: Keber D, Fras Z eds. Zdravljenje notranjih bolezni - algoritmi odločanja in ukrepanja. Med Razgl 1993; 5-16 - 5-22.
19. Stegnar M, Peternel P. Varnejši nadzor oralne antikoagulacijske tromboprofilakse s standardiziranim protrombinskim časom. Zdrav Vestn 1987; 56: 485-7.
20. Sherman DG, Dyken ML, Fisher M, Gent M, Harrison MJG, Hart RG. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. Chest 1992; 102: 529S-37S.
21. Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raszkov G. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. Chest 1992; 102: 352S-63S.
22. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1988; 148: 1733-6.
23. Peternel P, Salobir-Pajnič B, Stegnar M. Monitoring of long term oral anticoagulant treatment in elderly patients (Abstract). Thromb Haemostas 1993; 69 (6): 1133-3.
24. Gustafsson C, Asplund K, Britton M, Norrving B, Olsson B, Marke LA. Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective. Brit Med J 1992; 305: 1457-60.

Pregledni prispevek/Review article

NOVOSTI V PSIHOFAKMAKOLOGIJI

I. DEL: NOVA ANTIPSIHOTIČNA ZDRAVILA

NOVEL DRUGS IN PSYCHIATRY
PART I: NOVEL ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Blanka Kores-Plesničar, Virginija Novak-Grubič, Jože Darovec

Psihiatrična klinika Ljubljana, Center za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 61260 Ljubljana-Polje

Prispelo 1994-07-15, sprejeto 1994-10-15; ZDRAV VESTN 1994; 63: 681-4

Ključne besede: farmakološki profil; atipični nevroleptiki

Key words: pharmacological profile; atypical antipsychotic drugs

Izvelek – Izhodišča. Autorji podajajo novosti, predvsem nove farmakološke profile zdravil, uporabljanih v zdravljenju shizofrenije in paranoidnih psihoz.

Z razvojem novih atipičnih antipsihotičnih zdravil postaja zdravljenje shizofrenije in ostalih psihoz vse bolj ciljano in s tem uspešnejše. Ta učinkovitost je povezana tudi z redkejšimi in blažjimi ekstrapiramidnimi stranskimi učinki.

Zaključki. Pregledni članek predstavlja nova antipsihotična zdravila in njihove farmakološke profile, kar bi naj pripomoglo k boljšemu razumevanju mehanizmov delovanja sodobnih psihofarmakov in s tem olajšalo njihovo uporabo.

Abstract – Background. The new antipsychotic drugs with their pharmacological profiles used in treatment of schizophrenia and paranoid disorders are presented.

Treatment of schizophrenia and other paranoid disorders is becoming more specific and successful with development of new atypical antipsychotics. This efficacy is combined with fewer and more tolerable extrapyramidal side effects.

Conclusions. The aim of this review article is to present new pharmacological profiles of atypical neuroleptics. Better understanding of their mechanism of action might promote their use in psychiatric practice.

Uvod

Izraz »psychopharmacum« je prvi uporabil Reinhardus Larichius l. 1548 v svoji knjigi, ki je bila zbirka tolaženj in molitev ob smrtni postelji. Sam izraz se je kasneje uporabljal v različnih oblikah, do svoje moderne veljave in pomena pa je prišel šele z odkritjem klorpromazina, ki je predstavljal izhodiščno točko moderne psihofarmakologije in prvo ciljano terapijo psihotičnih znakov. Danes označujemo kot psihofarmake vse substance, ki imajo psihotropni učinek. Nevroleptiki ali antipsihotiki (izraz, ki se v zadnjem času več uporablja) so tiste substance, ki imajo klinično-terapevtski učinek predvsem na psihomotorično vznemirjenje, formalne in vsebinske motnje mišljenja, zaznavne motnje, agresivno vedenje, afektivne napetosti, katatone elemente in depersonalizacijske fenomene.

V zadnjih tridesetih letih je bilo raziskovanje shizofrenije in antipsihotičnih zdravil povezano predvsem z vlogo dopaminergičnega sistema v osrednjem živčnem sistemu. Kljub temu, da je že bila dokazana učinkovitost klasičnih nevroleptikov v terapiji akutnih psihotičnih znakov in v preventivni terapiji shizofrenije, je še vedno 30% bolnikov z akutnimi psihotičnimi znaki, ki ne reagirajo ali pa slabo reagirajo na terapijo s klasičnimi nevroleptiki (1). Klasični nevroleptiki so učinkoviti predvsem v zdravljenju pozitivnih psihotičnih znakov pri shizofreniji in so samo delno učinkoviti v zdravljenju negativnih znakov shizofrenije (2). Klasični nevroleptiki tudi povzročajo stranske učinke, ki so povezani predvsem z njihovo blokado dopaminergičnih (D) 1 in 2 receptorjev. Klasična antipsihotična zdravila, kot je npr. haloperidol, dosežejo svoj terapevtski učinek z blokado dopaminergične nevrottransmisije v mezolimbični poti, istočasno pa blokirajo

dopaminergično nevrottransmisijo v nigrostriatalni poti in s tem povzročajo ekstrapiramidne stranske učinke. Posledica te dominantne antagonistične aktivnosti receptorjev D2, ki jo povzročajo klasični nevroleptiki, je, da se poleg terapevtskih učinkov teh zdravil pojavljajo tudi neugodni ekstrapiramidni stranski učinki. Z razvojem novih antipsihotičnih zdravil je postala klasična, nikoli popolnoma dokazana dopaminergična teorija shizofrenije preozka in je ponovno prišla v ospredje nekoč že pomembna teorija o vpletenosti serotonergičnega sistema ter drugih nevrottransmiterskih poti. S tem pa je povezan tudi razvoj različnih skupin novih atipičnih antipsihotičnih zdravil, kot so (3):

1. klopazin kot osnovni atipični nevroleptik,
2. selektivni dopaminergični receptorski antagonisti,
3. serotonergični (5-HT) receptorski agensi (agonisti in antagonisti receptorjev 5-HT_{1a}, 5-HT₂ in 5-HT₃),
4. kombinirani antagonisti serotonergičnih in dopaminergičnih receptorjev (5-HT₂/D₂ receptorski antagonisti),
5. selektivni dopaminergični agonisti in delni agonisti,
6. antagonisti mesta sigma in ekscitacijskih aminokislin,
7. mešane atipične komponente.

Izraz atipični nevroleptiki ali antipsihotiki se uporablja za opis zdravil, ki v predkliničnih študijah ne povzročajo katepsije pri živalih, ne povzročajo porasta števila receptorjev D2 ali pa razvoja tolerance na povečan dopaminski obrat ter prav tako ne povzročajo depolarizacijske blokade A9 in A10 dopaminskih nevrottransmisivnih celičnih teles (4, 5). V kliničnih študijah pa atipičnost nevroleptikov pomeni zmanjšano sposobnost tvorbe ekstrapiramidnih stranskih učinkov in tardivnih diskinezij ter manjšo sposobnost indukcije akinezije in hiperprolaktinemije ob enakem antipsihotičnem učinku, kot ga imajo klasični nevroleptiki (tab. 1).

Tab. 1. *Prikaz novih atipičnih antipsihotikov glede na njihov farmakološki profil.*Tab. 1. *Novel atypical antipsychotic drugs according to their pharmacological profile.*

Substanca Drug	Farmakološki profil Pharmacological profile
klozapin* clozapine	– mešana atipična komponenta – antagonistično delovanje na receptorje 5-HT ₂ /D ₂ – mixed atypical compound – 5-HT ₂ /D ₂ receptors antagonism – ++D ₂ , ++D ₁ , – +++5-HT ₂ , – +++α ₁ , +++α ₂ , – ++ACH, ++H ₁
remoksiprid remoxipride	– selektivni antagonist receptorjev D ₂ – selective D ₂ receptor antagonist – velika afiniteta za vezavo na sigma/ fenciklidinsko vezavno mesto na receptorju NMDA – high affinity for binding on sigma/ phencyclidine binding site on NMDA receptor
raklopid raclopride	– selektivni antagonist receptorjev D ₂ – selective D ₂ receptor antagonist
preklamol (–3PPP) preclamol (–3PPP)	– agonist dopamina – dopamine agonist
risperidon risperidone	– 5-HT ₂ /D ₂ receptorski antagonist – 5-HT ₂ /D ₂ receptors antagonist – ++5-HT ₂ , ++D ₂ , – ++α ₁
melperon melperone	– 5-HT ₂ /D ₂ receptorski antagonist – 5-HT ₂ /D ₂ receptors antagonist – ++D ₂ , ++5-HT ₂ , – ++α ₁ , ++α ₂
olanzapin olanzapine	– 5-HT ₂ /D ₂ receptorski antagonist – 5-HT ₂ /D ₂ receptors antagonist – ++D ₁ , ++D ₁ – +++5-HT _{2c} – +M ₁ , +H ₁ , +α ₁
ondansetron ondansetron	– antagonizem receptorjev 5-HT ₃ – 5-HT ₃ receptor antagonism
sertindol sertindole	– mešana atipična komponenta – mixed atypical compound – ++D ₂ , +D ₁ , – ++5-HT ₂ , ++α ₁
BWU 234 BMY 14802	– antagonizem na mestu sigma – sigma-site antagonism

* Klozapin – Leponex je edini registriran atipičen antipsihotik v Sloveniji.

receptorji D – dopaminergični receptorji; receptorji 5-HT – serotoninergični receptorji; receptorji H – histaminski receptorji; receptorji M – muskarinski receptorji; receptorji ACH – acetilholinski receptorji; GABA – gamaaminomaslena kislina; NMDA – N-metil-D-aspartat; CCK – holecistokinin; receptorji α – alfa adrenergični receptorji; + – moč vezave določenega nevrotransmiterja na receptor, dobljena v vezavnih študijah in vitro

Farmakološki profili novih atipičnih antipsihotičnih zdravil

Klozapin kot osnovni atipični nevroleptik

Klozapin je prototip atipičnih nevroleptikov. V Sloveniji se uporablja že skorajda 20 let, v svetu pa je doživel svojo renesanso z registracijo v ZDA.

V svojem kliničnem profilu ima poleg delovanja na pozitivno psihotično simptomatiko tudi vpliv na negativne psihotične znake in redko povzroča akutne ekstrapiramidne stranske učinke. Ob njegovi uporabi je močno znižana pojavnost tardivnih diskinezij. Farmakološki profil njegovega delovanja je nepoznan in omogoča razvoj različnih hipotez.

Prva izmed hipotez pravi, da klozapin povzroča selektivnejšo ali pa močnejšo blokado dopaminergičnih receptorjev v mezolimbičnem in mezokortikalnem sistemu, ki sta udeležena v psihopatologiji shizofrenije, kot pa v striatalnem dopaminergičnem

sistemu (4, 6). Vendar so elektrofiziološke študije pokazale, da klozapin blokira mezolimbične in striatalne dopaminergične nevrone podobno kot haloperidol (7). Fardejeva študija s pozitronsko emisijsko tomografijo je prikazala 80% zasedenost receptorjev D₂ s klasičnimi nevroleptiki v primerjavi s 30% zasedenostjo receptorjev D₂ s klozapinom (8), kar pa ne pojasni zmanjšane pojavnosti ekstrapiramidnih stranskih učinkov v terapiji s klozapinom.

Druga hipoteza izhaja iz razumevanja celotnega dopaminergičnega sistema in iz predpostavke, da imajo klasični nevroleptiki večjo afiniteto za vezavo na receptorje D₂, kot pa za druge receptorske podtipke. Klozapin pa obratno kaže manjšo afiniteto za vezavo na receptorje D₂ in bistveno večjo afiniteto za vezavo na receptorje D₁, prav tako pa tudi večjo afiniteto za vezavo na receptorje D₄. Tako nekateri menijo, da so receptorji D₄ primarni dopaminski receptorji, ki sodelujejo v antipsihotičnem učinku klozapina (5), drugi avtorji pa menijo, da pomembnost receptorjev D₄ v farmakološkem profilu klozapina ostaja nepojasnjena (6). Mnenja avtorjev tretje hipoteze pa izhajajo iz delovanja klozapina tudi na druge nevrotransmitterske sisteme. Klozapin ima anti-muskarinski učinek, ki pa ni dovolj velik, da bi z njim pojasnili odsotnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Ena izmed možnih razlag je kombinirano delovanje klozapina na receptorje D₂/5-HT₂. Vloga serotoninergičnega sistema je v psihopatologiji shizofrenije še vedno nepojasnjena. Nekateri menijo, da je shizofrenija povezana s povečano serotoninergično nevrotransmisijo, kar bi naj vodilo v zmanjšanje števila receptorjev 5-HT₂. Druga možna razlaga je, da je pri shizofreniji porušen celoten serotoninergični sistem. Ta motena regulacija serotoninergičnega sistema pa vodi v moteno ravnotežje med serotoninergičnim in dopaminergičnim sistemom ali pa v moteno ravnotežje med levo in desno možgansko hemisfero, saj je serotoninergični sistem pomemben v integraciji obeh hemisfer (7, 8).

Mehanizem, s katerim antipsihotična zdravila z visokim antagonizmom receptorjev 5-HT₂ in nizkim antagonizmom receptorjev D₂ vplivajo na psihopatologijo shizofrenije, še ni znan. Antagonizem receptorjev 5-HT₂ morda popravi moteno ravnotežje med levo in desno hemisfero ali pa med različnimi komponentami serotoninergičnega in dopaminergičnega sistema. Na splošno serotoninergični sistem tudi zavira aktivnost dopaminergičnega sistema. Končni rezultat je, da morda dodajanje antagonizma receptorjev 5-HT₂ v farmakološkem profilu zdravila lahko zmanjša akutne ekstrapiramidne učinke, ki so povzročeni z antagonizmom receptorjev D₂ (9).

V fazi kliničnih testiranj je celotna nova generacija antipsihotičnih zdravil z močnim antagonizmom receptorjev 5-HT₂ in slabim receptorskim D₂ antagonizmom. K tej novi generaciji zdravil prištevamo risperidon, sertindol, rilapin in druge. Ti novi atipični antipsihotiki so 20–40-krat močnejši antagonisti receptorjev 5-HT₂ kot pa receptorjev D₂ in imajo podobne klinične prednosti kot klozapin. Risperidon je v kliničnih študijah pokazal enako klinično učinkovitost v zdravljenju negativnih znakov shizofrenije kot klozapin (5, 6, 10).

Selektivni antagonisti dopaminergičnih 2 (D₂) receptorjev

Antagonizem receptorjev D₂ je pomemben dejavnik v tvorbi antipsihotičnega odgovora. V to skupino zdravil spadajo do sedaj veliko uporabljani sulpiridi ter novi substituirani benzamidni derivati, kot sta remoksiprid in raklopid.

Substituirani benzamidi so selektivni in potentni blokatorji receptorjev D₂. Verjetno je, da so tudi specifični za določeno podvrsto teh receptorjev (site-specific), predvsem za mezolimbične receptorje D₂. Remoksiprid ima visoko selektivnost za receptorje D₂, ki se kaže tudi v različni afiniteti za dolge in kratke oblike receptorje D₂. Praktično nima skorajda nobene afinitete za receptorje D₁, prav tako se tudi slabo veže na receptorje 5-HT₂, muskarinske in α-adrenergične receptorje (10). Ima pa veliko afiniteto za vezavo

na sigma/fenciklidin vezavno mesto na receptorjih N-metil-D-aspartat (NMDA), vloga in posledice te vezave pa so še nepojasnjene (6).

Selektivni receptorski antagonisti D2 imajo različno potentnost, učinkovitost in stranske učinke. Redkeje kot klasični nevroleptiki povzročajo parkinsonizem in distonije, akatizijo pa enako pogosto, imajo pa tudi nižjo rizičnost za razvoj tardivnih diskinezij. Supersenzitivnost za podvrste receptorjev D2, predvsem za D2-b (kratka oblika), oblikuje atipičnost sulpiridov, predvsem substituiranih benzamidov, vendar pa ne predstavlja izrazitega izboljšanja antipsihotičnega zdravljenja.

Selektivni antagonisti dopaminergičnih 1 (D1) receptorjev

To je skupina substanc, ki do sedaj še ni dosegla faze kliničnih testiranj. Prvi takšen agens je bil SCH-23390, ki pa je preveč toksičen in ni prešel faze predkliničnih testiranj.

V živalskih študijah bi naj selektivni antagonisti receptorjev D1 imeli antipsihotičen učinek in manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Predvsem pa so ti agensi pomembni v ugotavljanju mehanizma delovanja atipičnih nevroleptikov, podobno kot substance, ki bi delovale selektivno na receptorske podvrste D3, D5 in delno na D4 (5).

Agonisti dopamina

Agonisti dopamina bi naj delovali kot popolni ali pa delni agonisti predvsem na avtorceptorje in postsinaptične receptorje in s tem preprečevali njihovo stimulacijo z endogenim nevrottransmiterjem, oziroma preprečevali bi postsinaptično aktivacijo nevronov (5). Na ta način bi naj nastopil antipsihotičen učinek z manj ekstrapiramidnimi stranskimi učinki. Preklamol (–3 PPP) je novi delni agonist dopamina, ki pa je še v razvojni fazi (4).

Antagonisti serotonergičnih receptorjev

Raziskave serotonergičnega sistema so trenutno vodilne v farmakologiji antipsihotičnih zdravil. Izsledki, dobljeni iz anatomskih, živalskih in študij in vitro serotonergičnega sistema, kažejo na svojevrsten pojav – na povečano in na znižano aktivnost receptorjev 5-HT2 v različnih predelih možganov. Za to obstaja več možnih razlag. Ena pravi, da je shizofrenija povezana s povečanjem serotoninske nevrottransmisije, kar vodi v zmanjšanje števila receptorjev 5-HT2. Druga možna razlaga pa ugotavlja moteno ravnotežje celotnega serotonergičnega sistema. To moteno ravnotežje lahko moti tudi ravnovesje med serotonergičnim in dopaminergičnim sistemom. Ni pa popolnoma jasno, kateri podtipi serotonergičnih receptorjev so zajeti v shizofreniji (4). Glede na to, da je serotonin v interakciji z dopaminergičnim sistemom v ventralni tegmentalni areji, striatumu, skorji in drugih možganskih regijah, je verjetnost njunega medsebojnega vpliva zelo velika. Že razvoj klopazina je pripeljal do mnenja, da je za klinični učinek pomembna relativna potentnost za receptorski antagonizem 5-HT2/D2.

Razvila se je nova generacija substanc, ki imajo močno antagonistično delovanje na receptorje 5-HT2 in slabo na receptorje D2. Vodilni v tej skupini in sedaj že v svetu veliko uporabljan je risperidon. Risperidon je benzisoksazolski derivat, ki se veže na receptorje 5-HT2 in D2, prav tako pa tudi na adrenergične receptorje $\alpha 1$ in histaminske receptorje, za razliko od klopazina pa se ne veže na holinergične receptorje. Risperidon in druge mešane 5-HT2/D2 receptorske antagonistične komponente povzročajo tudi manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov kot klasični nevroleptiki in so tudi učinkovitejši v zmanjševanju negativnih znakov pri shizofreniji. Atipičnost teh komponent predstavlja ravno ta kombinacija blokade receptorjev 5-HT2 in D2. Obstaja pa še nepojasnjeno, ali je atipičnost tudi v boljši klinični učinkovitosti in zmanjšani sposobnosti za indukcijo tardivnih oziroma kasnih diskinezij.

Melperon kot butirofenonski derivat tudi blokira receptorje 5-HT2 in $\alpha 1$ -adrenergične receptorje, manj pa receptorje D2, ne deluje pa na histaminske in muskarinske receptorje.

Olanzapin je s svojo kemično strukturo podoben klopazinu. Z njim ima primerljivo afiniteto za vezavo na receptorje D2 in D4, ima pa tudi visoko afiniteto za vezavo na receptorje 5-HT2c, veže pa se tudi na receptorje D1, muskarinske (M) 1 receptorje ter na $\alpha 1$ adrenergične in histaminske (H) 1 receptorje. V do sedaj opravljenih zgodnjih kliničnih testiranjih je bil uspešen v odpravljanju negativnih znakov shizofrenije in ni povzročal akutnih distonij, akatizije in parkinsonizma.

Vsi omenjeni atipični nevroleptiki te skupine redko povzročajo ekstrapiramidne stranske učinke, tardivne diskinezije do sedaj niso opisane in imajo podoben terapevtski profil kot klopazin. Ni podatkov, da bi agensi, ki povzročajo čisto oz. samo blokado receptorjev 5-HT2, kot npr. ritanserin, imeli antipsihotičen učinek. Se pa raziskave usmerjajo v študij antagonizma receptorjev 5-HT3, ki bi naj povzročali zmanjšano sproščanje dopamina in zavirali z dopaminom prenašano vedenje (11). Prvi takšen agens je ondansetron, katerega klinična testiranja še niso končana. Podobno velja tudi za agoniste receptorjev 5-HT1a.

Mešane atipične komponente

Klopazin deluje kot atipični nevroleptik na različne nevrottransmitterske sisteme. Kot smo že omenili, še ni popolnoma jasno, kako nevrottransmiterji, razen dopamina, delujejo v farmakološkem učinku zdravila in v pojavnosti stranskih učinkov. Serotonin smo že omenili kot pomemben nevrottransmitter. Antimuskarinski učinek zdravila verjetno ublaži ekstrapiramidne stranske učinke, ki nastanejo zaradi dopaminergične blokade nigrostriatne poti, blokada receptorjev H1 pa povzroči sedacijo. Oba učinka le malo pripomoreta k antipsihotičnemu učinku zdravila. Antiadrenergični učinek pa ima poleg sedativnega in hipotenzivnega tudi potencialno terapevtski učinek. Nevrokemični vpliv atipičnih nevroleptikov na gamaaminomasleno kislino (GABA) in neuropeptide (nevo-terentin, metenkefalin in holecistokinin) še ni pojasnjen.

Sertindol je predstavniki skupine mešanih komponent. Povzroča dolgotrajen in močan antagonizem receptorjev 5-HT2, ima pa tudi visoko afiniteto za vezavo na adrenergične $\alpha 1$ in receptorje D2. Klinična testiranja še niso popolnoma končana.

Komponente, ki delujejo na mesto sigma, in antagonisti ekscitacijskih aminokislin

V zgodnji fazi razvoja so komponente, ki oblikujejo aktivnost glutamata ter tiste, ki se vežejo na ekscitacijske aminokislinske. BWU 234 in BMY 14802, ki povzročata antagonizem na mestu sigma, v zgodnjih kliničnih testiranjih nista pokazala antipsihotičnega delovanja. Remoksidrid, tiospiron in haloperidol tudi delujejo kot antagonisti na mestu sigma, vendar je njihovo antipsihotično delovanje verjetno rezultat blokade receptorjev D2 (4).

Stimulacija receptorjev za ekscitacijske aminokislinske, ki vključujejo glutamat, N-metil-D-aspartat, kainično kislino in kvizkualat, bi naj vodila v degeneracijo nevronov, ki sprejemajo glutamatni signal prek zmanjšanja proteinske sinteze in razpada celične membrane. Kortikalni glutamatni nevroni pa zavirajo subkortikalno dopaminergično aktivnost. Če popusti ta inhibicija glutamata zaradi degeneracije glutamatnih nevronov, pride do porasta dopaminergične aktivnosti, kar vodi v psihozo.

Zaključek

Atipični antipsihotiki imajo vsaj tako dober antipsihotični učinek kot klasični antipsihotiki in boljši profil stranskih učinkov. Vendar kljub temu še vedno ne nadomeščajo klasičnih antipsihotikov kot sredstvo prvega izbora in je njihovo mesto predvsem v terapiji rezistentnih in slabo tolerantnih psihoz. Predpostavlja pa se, da bo v prihodnjih desetih letih uporaba atipičnih antipsihotikov prese-

gla uporabo klasičnih, že uveljavljenih antipsihotikov. V Sloveniji in drugod po svetu je klopazin najpogostejše in najuspešnejše uporabljan atipičen antipsihotik. Razvoj atipičnih antipsihotikov zagotavlja nenadne obrate v psihofarmakologiji, pa tudi v razumevanju etiopatogeneze shizofrenije in s tem zanika nekatere trditve o zastoju razvoja nevroleptične terapije.

Literatura

- Kane JM. The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 322-8.
 - Carpenter WT, Heinrich DW, Wagmon AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-83.
 - Meltzer HJ. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 1991; 17: 263-87.
 - Kerwin RW. The new atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 141-8.
 - Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 1993; 163: Suppl 22: 7-14.
 - Klages W, Hippus H, Müller-Spahn F. Atypische Neuroleptika, Pharmakologie und klinische Bedeutung. *Fortschr Neurol Psychiat* 1993; 61: 390-8.
 - Rebec GV, Bashore TR, Zimmerman KS et al. Neostriatal and mesolimbic neurons: dose dependent effects of clozapine. *Neuropharmacology* 1980; 19: 281-8.
 - Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-44.
 - Jackson DM, Mohell N, Bengtsson A, Malmberg A. What are atypical neuroleptics and how do they work. In: Brunello N, Mendlewicz J, Racagni G eds. *New generation of antipsychotic drugs: Novel mechanisms of action*. Basel: Karger, 1993: 15-26.
 - Chouinard G, Arnott W. Clinical review of risperidone. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 89-95.
 - Blandina P, Goldfarb J, Green JP. Activation of a 5-HT₂ receptor releases dopamine from rat striatal slices. *Eur J Pharmacology* 1988; 155: 349-50.
- V tej številki so sodelovali:
- Vladimir Auer, dr. med., specializant psihiatrije, Psihiatrična bolnišnica Ormož
- višji svetnik prof. dr. Mitja Bartenjev, dr. stom., dekan Medicinske fakultete v Ljubljani, predstojnik Stomatološke klinike in predstojnik Katedre za otroško in preventivno zobozdravstvo MF v Ljubljani
- mag. Borut Božič, ing. pharm., Revmatološka klinika, Bolnišnica dr. Petra Držaja, KC Ljubljana
- Mateja Bulc, dr. med., specialistka splošne medicine, ZD Ljubljana-Šiška
- Mirjam Cvelbar, dr. med., ZD grosuplje
- prim. Jože Darovec, dr. med., specialist psihiater, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
- prof. dr. Miro Denišlić, dr. med., specialist nevrolog, Ljubljana
- prof. dr. Dušan Ferluga, dr. med., specialist patolog, Inštitut za patologijo, MF Ljubljana
- doc. dr. Anton Grad, dr. med., specialist internist in specialist nevrolog, Nevrološka klinika, KC Ljubljana
- Maja Hojnik, dr. med., Revmatološka klinika, Bolnica dr. Petra Držaja, KC Ljubljana
- prim. Iztok Jakša, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
- mag. Vesna Jurčič, dr. med., Inštitut za patologijo, MF Ljubljana
- Janko Kersnik, dr. med., specialist splošne medicine, ZD Kranjska gora
- mag. Irena Klavs, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana
- asist. Blanka Kores-Plesničar, dr. med., specialistka psihiatrinja, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
- prof. dr. Janko Kostnapfel, dr. med., specialist psihiater, Psihiatrični dispanzer, KC Ljubljana
- asist. mag. Matija Kozak, dr. med., specialist internist, Interna klinika Trnovo, KC Ljubljana
- Lidija Kristančič, dipl. ing. org. dela, Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana
- prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
- dr. Duška Meh, dr. med., Inštitut za klinično nevrofiziologijo KC in Inštitut za anatomijo MF Ljubljana
- Virginija Novak-Grubič, dr. med., specialistka psihiatrinja, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
- doc. dr. Polona Petermel, dr. med., specialistka internistka, Interna klinika Trnovo, KC Ljubljana
- prim. Dunja Piškur-Kosmač, dr. med., Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, Ljubljana
- spec. akad. st. Rafael Podobnik, dr. stom., specialist čeljustne in zobne ortopedije, ZD Nova Gorica
- prim. Marjeta Povše, dr. med., specialistka nevrologinja, Nevrološka klinika, KC Ljubljana
- doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, prometa in športa, ZD Nova Gorica
- prof. dr. Blaž Rozman, dr. med., specialist internist, Revmatološka klinika, Bolnišnica dr. Petra Držaja, KC Ljubljana
- mag. Alenka Vizjak, dipl. biol., Inštitut za patologijo, MF Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

NOVOSTI V PSIHOFARMAKOLOGIJI

II. DEL: NOVI ANKSIOLITIKI IN HIPNOTIKI

NOVEL DRUGS IN PSYCHIATRY
PART II: NOVEL ANXIOLYTICS AND HYPNOTICS

Virginija Novak-Grubič, Blanka Kores-Plesničar, Jože Darovec

Psihiatrična klinika Ljubljana, Center za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 61260 Ljubljana-Polje

Prispelo 1994-07-15, sprejeto 1994-10-15; ZDRAV VESTN 1994; 63: 685-7

Ključne besede: farmakološki profil; anksiolitiki; hipnotiki

Izvleček – Izhodišča. Avtorji predstavljajo nove substance in nove farmakološke profile zdravil, ki se uporabljajo v zdravljenju anksioznosti in nespečnosti.

Sodobna molekularna biologija omogoča vse boljše poznavanje neurotransmiterskih sistemov v osrednjem živčnem sistemu in tudi na periferiji. Razvoj moderne psihofarmakologije je usmerjen v raziskovanje vse bolj selektivnih zdravil, ki so zato bolj klinično učinkovita ob manjši pojavnosti stranskih učinkov.

Zaključki. V preglednem članku je poudarek predvsem na novih, nebenzodiazepinskih anksiolitiki in hipnotiki, na njihovem načinu delovanja na receptorje in s tem povezanim farmakološkim profilom.

Key words: pharmacological profile; anxiolytic drugs; hypnotic drugs

Abstract – Background. The authors present newer substances, and their pharmacological profiles, used in treatment of anxiety and insomnia.

Modern biochemistry and molecular biology enable new insights into the mechanisms of action of neurotransmitters in the brain and in the peripheral tissues. The research in psychopharmacology is oriented toward production of more selective drugs with better clinical efficacy and fewer side effects.

Conclusions. In this review article new, mostly nonbenzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs, from the point of their action on receptor mechanisms and pharmacological profile, are presented.

Uvod

Anksiolitiki in hipnotiki spadajo v skupino zdravil, ki jo poimenujejo z izrazi mali trankvilizanti, ataraktiki ali psihosedativi. V slovenščini se najpogosteje uporablja izraz anksiolitiki oziroma pomirjevala in hipnotiki ali uspavala. Za to skupino zdravil je značilen anksiolitičen, sedativen, hipnotičen, antikonvulziven in miorelaksanten učinek.

Prvo moderno zdravilo iz te skupine je bil meprobamat, ki so ga odkrili leta 1946. Kot uspavala so bili od začetka 20. stoletja v uporabi barbiturati, ki pa so po odkritju benzodiazepinov (BZD) izgubili mesto v zdravljenju nespečnosti in anksioznosti. Neposreden predhodnik BZD je bil klordiazepoksid, leta 1963 pa se je uveljavil diazepam.

Odkritje načina delovanja na receptorje gamaaminomaslene kisline (GABA) in tudi na druge receptorje je omogočilo sintezo številnih novih zdravil.

Zadnja tri desetletja so se v zdravljenju anksioznosti in nespečnosti uveljavili benzodiazepini, predvsem zaradi specifičnega delovanja na receptorski kompleks GABA in relativne varnosti uporabe. Vendar pa ta skupina zdravil ni idealna, saj povzroča nekatere neprijetne stranske učinke, kot so sedacija, utrujenost, motena koordinacija gibov in motorike, spominske motnje in motnje ravnotežja pri starejših. Na benzodiazepine se lahko razvije toleranca, pri skoraj polovici bolnikov pa odtegnitveni sindrom

(1). Nevaren je tudi pojav psihične in fizične odvisnosti, ki nastopi po mnenju nekaterih avtorjev kar v 30% (2).

Zaradi opisanih stranskih učinkov iščejo nove substance, ki bi delovale bolj specifično in selektivno na posamezne podskupine receptorjev. Z novimi metodami, kot je npr. sekvencioniranje proteinskih verig, se je razširilo poznavanje delovanja receptorjev in omogočil razvoj novih ligandov.

Razvoj novih anksiolitikov in hipnotikov je v smeri naslednjih vrst delovanja:

1. delovanje na receptorski GABA A kompleks
2. delovanje na serotomergične (5-HT) receptorje
3. delovanje na druge receptorske sisteme.

Farmakološki profili novih anksiolitikov in hipnotikov

Delovanje na receptorski GABA A kompleks

Delovanje na vezavno mesto za BZD

V osrednjem živčevju je okoli 30% sinaps, v katerih je GABA prenašalec. GABA A je receptor, ki ima pomembno vlogo v nastanku anksioznosti. Ima več podenot, ki so vezavna mesta za različne substance. Na podenoti α je vezavno mesto za benzodiazepine (BZD). To mesto se imenuje tudi benzodiazepinski receptor ali ω receptor. BZD delujejo agonistično in povečajo

delovanje GABA, s tem pa se poveča vtok kloridnih ionov v celico, doseže se hiperpolarizacija membrane ter zmanjšana vzdražnost nevrona. Odkrite so tri podskupine benzodiazepinskih receptorjev, dve centralni in ena periferna (3). Benzodiazepinski receptorji tipa I ($\omega 1$) se nahajajo v neokorteksu, hipokampusu in malih možganih. Agonisti receptorjev $\omega 1$ povzročijo sedacijo in zmanjšanje anksioznosti. Receptorji tipa II ($\omega 2$), ki so jih odkrili v korteksu, hipokampusu, limbičnem sistemu, striatumu in hrbtenjači, so odgovorni za motnje gibanja. Periferni receptorji ($\omega 3$) se nahajajo znotraj in zunaj osrednjega živčnega sistema, v različnih organih in tkivih, v mitohondrijih in v levkocitih. Periferni tip benzodiazepinskih receptorjev ni povezan z receptorjem GABA. Nanj se vežejo le specifični ligandi. Mitohondrijski benzodiazepinski receptorji bi naj imeli vlogo v biosintezi steroidov. Domnevajo, da sodelujejo tudi pri imunskem odgovoru na stres (4). Benzodiazepinski receptorji so heterogeni tudi znotraj teh skupin in se ločijo glede na podenote. Do sedaj je odkritih več vrst α , β in podenot γ (5). Raziskave gredo v smeri odkrivanja bolj selektivnih ligandov za posamezne podskupine receptorjev. Hipotetično bi tako lahko imeli zdravila z bolj anksiolitičnim učinkom, ki bi imela manj vpliva na motoriko in ne bi povzročala odtegnitvenega sindroma (6, 7).

Popolni in delni agonisti, antagonisti in inverzni agonisti benzodiazepinskih receptorjev

Ligandi za benzodiazepinske receptorje pa se ne ločijo samo glede na selektivnost, temveč tudi glede na moč vezave. Imamo popolne in delne agoniste, ki se vežejo z različno intrinzično aktivnostjo, kar tudi vpliva na farmakološki profil. Agonisti imajo gabaergičen učinek, ki se kaže v anksiolizi, sedaciji, miorelaksaciji in antikonvulzivnem delovanju. Inverzni agonisti delujejo v smislu negativne modulacije GABA receptorjev in delujejo nasprotno: so anksiozni, stimulirajoči in povzročajo konvulzije. Antagonisti pa kompetitivno zavirajo delovanje tako agonistov kot inverznih agonistov, sami pa nimajo farmakološke aktivnosti. Popolni agonisti imajo intrinzično aktivnost +1, popolni antagonisti 0, vmes pa so razporejeni vsi delni ligandi (8). Inverzni agonisti imajo intrinzično aktivnost od 0 do -1 in so prav tako lahko popolni ali le delni.

Popolni agonisti benzodiazepinskih receptorjev

Popolni agonisti so benzodiazepini. Novejši so triazoloderivati, kot sta triazolam in alprazolam. Triazolam je zaradi kratkega razpolovnega časa dober hipnotik in skoraj ne povzroča jutranje utrujenosti, vendar pa lahko povzroči spominske motnje in redko abnormne reakcije. Alprazolam naj bi imel tudi antidepresiven in antipaničen učinek (9). V raziskavah je adinazolam, ki ima poleg anksiolitičnega tudi antidepresivno delovanje, verjetno pa deluje tudi pri paničnih napadih. V tujini je na tržišču še estazolam, hipnotik z anksiolitičnim delovanjem (10). Triazolobenzodiazepini bi naj imeli anksiolitične, antipanične in antidepresivne učinke. V zdravljenju depresij pa se ne obnesejo, ker so potrebni visoki odmerki, ki povzročajo več stranskih učinkov, ob ukinitvi pa se lahko pojavi odtegnitveni sindrom (6).

Delni agonisti benzodiazepinskih receptorjev

Nekateri ligandi imajo nepopoln alosteričen učinek na receptor GABA A in zato povzročajo manj sedacije, tolerance in razvoja odvisnosti. To so nebenzodiazepinska zdravila, ki pa imajo anksiolitičen učinek, čeprav je ta slabši od BZD. Odkrite so bile naslednje skupine:

a) imidazodiazepini: predstavnik je bretazenil. Potrebna je 3-krat večja zasedenost benzodiazepinskih receptorjev z bretazenilom kot pa z diazepamom, da se doseže enak vtok kloridnih ionov. Študije na živalih so dokazale anksiolitičen učinek in antikonvulzivno delovanje, ne da bi povzročal sedacijo ali motnje

motorike. To potrjuje pričakovanja, da delni agonisti benzodiazepinskih receptorjev povzročajo manj depresije osrednjega živčevja (8);

b) imidazopirimidini: sem sodijo alpidem, zolpidem in divaplon. Alpidem se je pokazal kot učinkovit anksiolitik v številnih kliničnih testiranjih (6). Je agonist perifernih $\omega 3$ in osrednjih $\omega 1$ benzodiazepinskih receptorjev. Za receptorje $\omega 1$ je visoko selektiven. Njegov farmakološki profil se razlikuje od BZD v študijah pri živalih. V tujini je že registriran zolpidem, ki ima močan hipnotičen in sedativen učinek, manj pa anksiolitičen in miorelaksanten (11). Je delni agonist benzodiazepinskih receptorjev tip $\omega 1$. Živalske študije niso ugotovile razvoja tolerance in odtegnitvenega sindroma, kar se je potrdilo v kliničnih testiranjih. Spada med ultrakratke hipnotike in ne spreminja arhitekture spanja (12);

c) ciklopiroloni: so skupina zdravil s hipnotičnim in anksiolitičnim delovanjem. Registriran je zopiklon kot hipnotik, ki ne povzroča depresije spanja rapid eye movements (REM) in ne vpliva na arhitekturo spanja. Suriklon je anksiolitik, ki je učinkovit v zdravljenju generalizirane anksioznosti in ima manj stranskih učinkov kot benzodiazepini (13).

Antagonisti benzodiazepinskih receptorjev

Te substance antagonizirajo delovanje agonistov na benzodiazepinske receptorje, so pa brez farmakološkega učinka, kot npr. flumazenil, ki se uporablja kot antidot pri zdravljenju zastrupitev z benzodiazepini, saj le-te izrine iz vezavnega mesta na receptorju.

Inverzni agonisti benzodiazepinskih receptorjev

Imajo anksiogeno, epileptogeno in stimulirajoče delovanje. V raziskavah je njihovo delovanje na kognitivne motnje v zvezi z demencami (8, 14).

Beta karbolini

So derivati beta karbolin-3 karboksilne kisline. Z visoko afiniteto se vežejo na osrednje benzodiazepinske receptorje. Glede na strukturo so lahko agonisti, inverzni agonisti ali antagonisti teh receptorjev (15). Imajo različno intrinzično aktivnost. V fazi testiranja je nekaj substanc z delno agonistično aktivnostjo na benzodiazepinske receptorje, ki imajo anksiolitičen učinek. Abekarnil ima dober anksiolitičen in antikonvulziven učinek in ne vpliva na motoriko. Verjetno so te lastnosti vezane na selektivnost za podskupino benzodiazepinskih receptorjev, ne pa samo na delni agonizem.

Delovanje na druga vezavna mesta v receptorskem GABA kompleksu

Pirazolopiridini so ligandi pikrotoksinskega mesta v receptorju GABA A in pojačajo vezavo GABA in BZD. To so trakazolam, estazolam in kartazolam, ki imajo tudi anksiolitične učinke. Zaenkrat niso v klinični uporabi (6).

Delovanje na serotonergične receptorje

Ker benzodiazepini lahko vplivajo tudi na serotonergične receptorje, so raziskave usmerjene na substance, ki bi delovale na te receptorje in imele anksiolitičen učinek (16).

Zdravila, ki delujejo na receptorje 5-HT 1A

Stimulacija serotonergičnih somatodendritičnih avtoreceptorjev zavira serotoninsko nevronske sproščanje. Receptorji 5-HT 1A se nahajajo v visoki koncentraciji v nukleusu rafe. 8 OHDPAT je popoln agonist teh receptorjev in deluje anksiočno pri živalih. Delni agonisti so buspiron, gepiron in ipsapiron. Njihovo anksio-

Tab. 1. Prikaz novih anksiolitikov in hipnotikov glede na farmakološki profil.

Tab. 1. Novel anxiolytics and hypnotics according to their pharmacological profile.

Ime substance/zdravila Name of substance/drug	Farmakološka skupina Pharmacological group	Farmakološki profil Pharmacological profile
triazolam [*] , alprazolam ^{**} , adinazolam, estazolam, triazolam, alprazolam, adinazolam, estazolam	triazolobenzodiazepini triazolobenzodiazepines	popolni agonisti ω vezavnega mesta na GABA A receptorju full agonists of ω binding site on GABA A receptor
bretazenyl	imidazodiazepini	delni agonist ω vezavnega mesta na GABA A receptorju partial agonist of ω binding site on GABA A receptor
alpidem, zolpidem, divaplon	imidazopiridini	delni agonisti ω vezavnega mesta na GABA A receptorju partial agonists of ω binding site on GABA A receptor
alpidem, zolpidem, divaplon	imidazopyridines	
zopiklon, suriklon	ciklopiroloni	delni agonisti ω vezavnega mesta na GABA A receptorju partial agonists of ω binding site on GABA A receptor
zopiclone, suriclone	cyclopyrrolones	
abekamil	beta karbolin	delni agonist ω vezavnega mesta na GABA A receptorju partial agonists of ω binding site on GABA A receptor
abecarnil	beta carboline	
trakazolat, estazolam, kartazolam	pirazolopiridini	ligandi pikrotoksinskega mesta na GABA A receptorju ligands of picrotoxin binding site on GABA A receptor
tracazolate, estazolate, cartazolate	pyrazolopyridines	
bupiron ^{***} , gepiron, ipsapiron	azapironi	delni agonisti 5-HT 1A receptorjev partial agonists of 5-HT 1A receptors
bupirone, gepirone, ipsapirone	azapyrones	

* – registriran v Sloveniji pod tržnim imenom Halcion

** – registriran v Sloveniji pod tržnim imenom Helex, Xanax

*** – registriran v Sloveniji pod tržnim imenom Travin

litčno delovanje razlagajo z vplivom na postsinaptične receptorje 5-HT 1A v možganski skorji in limbičnem sistemu. Bupiron povzroča manj evforičnosti kot benzodiazepini in ima počasnejši nastop delovanja, nima pa antiepileptogenih in miorelaksantnih lastnosti. Ima manj stranskih učinkov, ki so značilni za benzodiazepine, povzroča pa več slabosti in glavobola. Ne povzroča odvisnosti in znakov odtegnitve, na vpliva pa na te znake, povzročene z benzodiazepini. Tudi ipsapiron nima stranskih učinkov, značilnih za BZD, ob tem pa ima primerno anksiolitično učinkovitost.

Zdravila, ki delujejo na receptorje 5-HT 2 in 5-HT 3

Ritanserin in ketanserin sta selektivna antagonist receptorjev 5-HT 2 in sta v fazi raziskav pri ljudeh kot nesedativna anksiolitika. Receptorji 5-HT 2 se nahajajo v areji postremlja in imajo vlogo pri bruhanju po kemoterapiji. Antagonisti se uporabljajo kot antiemetiki pri bolnikih na kemoterapiji.

Nekatere substance, kot sta odansetron in zakoprid, imajo anksiolitične lastnosti pri živalih, v teku pa so preliminarne testiranja v terapiji anksioznosti. Vplivajo tudi na druge nevrottransmitske sisteme na osi hipotalamus-korteks in bi lahko bile učinkovite v zdravljenju psihoz in Alzheimerjeve demence.

Delovanje na druge receptorske sisteme

V raziskavah so substance, ki delujejo na receptorski N-metil-D-aspartat kompleks (NMDA kompleks), na sistem sekundarnih prenašalcev in na blokado kalcijevih kanalov (6). Zaviralci kalcijevih kanalov druge in tretje generacije naj bi imeli tudi anksiolitične in antipanične učinke.

Že uveljavljeni so blokatorji adrenergičnih receptorjev β , kot je propranolol, ki je uspešen v zdravljenju simptomov anksioznosti. Anksiolitične učinke imajo tudi agonisti adrenergičnih receptorjev α_2 (klonidin, idazoksan). Holecistokinin je peptidni nevrottransmitter, ki deluje na holecistokininske (CCK) A in B receptorje. Proučuje se tudi vloga holecistokinina pri anksioznosti in paničnih motnjah.

Zaključek

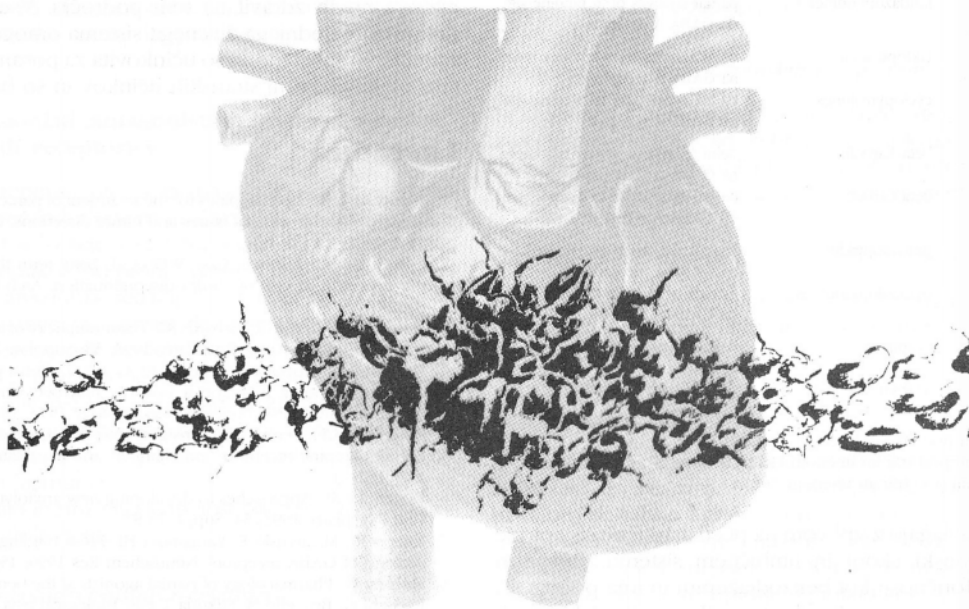
Anksiolitiki in hipnotiki so ena od najpogostejše predpisovanih skupin zdravil. Farmacevtska industrija posveča veliko pozornost razvoju novih zdravil na tem področju. Vse boljše poznavanje delovanja osrednjega živčnega sistema omogoča sintezo vse bolj specifičnih substanc, ki so učinkovite za posamezne simptome, ob tem pa imajo manj stranskih učinkov in so bolj varna.

Literatura

- Bradwejn J. Benzodiazepines for the treatment of panic disorder and generalized anxiety disorder: clinical issues and future directions. *Can J Psychiatry* 1993; 38: S109-13.
- Rickels K, Schweizer E, Case WG et al. Long term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 899-907.
- Haefely WE, Martin JR, Richards JG. The multiplicity of actions of benzodiazepine receptor ligands. *Can J Psychiatry* 1993; 38: Suppl 4: 102-8.
- Ferrarese C, Appolonio I, Bianchi G et al. Benzodiazepine receptors and diazepam binding inhibitor: a possible link between stress, anxiety and the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 3-22.
- Zorumsky CF, Isenberg KE. Insights into the structure and function of GABA benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 162-73.
- Dubovsky SL. Approaches to developing new anxiolytics and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: Suppl: 75-83.
- Knapp RJ, Malatynski E, Yamamura HI. From binding studies to the molecular biology of GABA receptors. *Neurochem Res* 1990; 15: 105-12.
- Haefely W. Pharmacology of partial agonists at the benzodiazepine receptor. In: Racagni G, Brunello N, Fukuda T eds. *Biological psychiatry, vol I. Proceedings of the 5th world congress of biological psychiatry*. Florence: Elsevier Science Publishers, 1991: 705-8.
- Shelton RC, Harvey DS, Stewart PM, Loosen PT. Alprazolam in panic disorder: a retrospective analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1993; 17: 423-34.
- Post GL, Patrick RO, Crowder JE. Estazolam treatment of insomnia in generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 249-53.
- Goldberg ME, Salama AI, Malick JB. Novel non benzodiazepine anxiolytics. *Neuropharmacology* 1983; 22: 1499-504.
- Lavoisy J, Živkovic B, Benavides J, Perrault GH, Robert P. Apport du zolpidem dans la prise en charge des troubles du sommeil. *L'encephale* 1992; 18: 379-92.
- Stutzmann JM, Piot O, Reibaud M, Doble A, Blanchard JC. Pharmacological properties and mechanism of action of the cyclopyrrolones. *L'encephale* 1992; 18: 393-400.
- Sanger DJ, Perrault GH, Morel E, Joly D, Živkovic B. Animal models of anxiety and the development of novel anxiolytic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1991; 15: 205-12.
- Stephens DN, Hillmann M, Huba R et al. Pharmacology of β carbolines. In: Racagni G, Brunello N, Fukuda T eds. *Biological psychiatry, vol I. Proceedings of the 5th world congress of biological psychiatry*. Florence: Elsevier Science Publishers, 1991: 721-3.
- Marsden CA. The pharmacology of new anxiolytics acting on 5-HT neurones. *Postgrad Med J* 1990; 66: Suppl 2: 2-6.

ASPIRIN® 100

inhibitor agregacije trombocitov



- preprečevanje sekundarnega miokardnega infarkta
- preprečevanje miokardnega infarkta pri bolnikih z nestabilno angino pectoris
- preprečevanje in zdravljenje tranzitornih ishemičnih napadov



Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

132. REDNO LETNO SREČANJE SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

Bled, 12.–13. maj 1995

Petek, 12. maj 1995

132. redna letna skupščina Slovenskega zdravniškega društva

Protokolarni del

Otvoritev, izvolitev organov, poročila, razprava o poročilih, volitve častnih članov in druge zadeve

Stanovsko organizacijski del

Sobota, 13. maj 1995

Strokovni del: SPOLNO PRENOSLJIVE BOLEZNI

09.00–11.00	<i>Matičič M.:</i>	Spolno prenosljive bolezni danes v svetu in doma
	<i>Marolt-Gomišček M.:</i>	Spolno prenosljive okužbe s klamidijami
	<i>Potočnik M.:</i>	Sifilis in gonoreja danes
	<i>Fetih A.:</i>	Pelvične vnetne bolezni kot posledica spolno prenosljivih okužb
		Diskusija
11.00–13.00		Odmor
11.30–13.00	<i>Radšel-Medvešček A.:</i>	Spolno prenosljivi herpesvirusi
	<i>Uršič-Vrščaj M.:</i>	Voznik ali sopotnik – pomen virusov humanega papiloma pri nastanku nekaterih vrst raka
	<i>Tomažič J.:</i>	Aids kot spolno prenosljiva bolezen
		Diskusija

SPOŠTOVANE KOLEGICE IN KOLEGI, ČLANI SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA!

Upravni odbor Slovenskega zdravniškega društva je na osnovi razprave po regionalnih društvih sprejel pobudo Organizacijske komisije SZD, da bodo imele nove članske izkaznice obliko preproste, plastične identifikacijske kartice, ki so predvsem v zadnjem času tudi v Sloveniji že precej razširjene (oblika t. i. plačilne, kreditne kartice). Odločeno je bilo tudi, da bodo izkaznice opremljene s sliko in nekaterimi osnovnimi podatki o lastniku, vključno z najrazličnejšimi (ne)poklicnimi nazivi. Grafično oblikovanje nove izkaznice je končano, smo pred njihovo izdelavo. Zaradi relativno zahtevne tehnologije izdelave te oblike izkaznice v primeru, ko je le-ta opremljena s sliko, je potrebno naenkrat izdelati kolikor je mogoče veliko število kosov. Seveda je od števila odvisna tudi cena. Dodatna težava je v tem, da ugotavljamo, da je evidenca o strokovnih, znanstvenih in akademskih nazivih naših članov pomanjkljiva.

*Zaradi vsega navedenega vas prosimo, da nam kot član SZD čimprej pošljete eno **fotografijo velikosti 2,5 X 3,0 cm** (prosimo, da na hrbtno stran zapišete ime in priimek) in izpolnjen vprašalnik, ki je objavljen v nadaljevanju na naslov:*

Slovensko zdravniško društvo
Komenskega 4, 61001 Ljubljana

PODATKI O ČLANU

Ime in priimek _____

Nazivi (strokovni, znanstveni, akademski) _____

Datum in kraj rojstva _____

Leto včlanitve v SZD _____

Natančen naslov _____

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
PNEVMOFIZIOLOŠKA SEKCIJA

vabi na

LETNO KONFERENCO PNEVMOFIZIOLOGOV

in

OBČNI ZBOR SEKCIJE

Z MEDNARODNO UDELEŽBO

16. in 17. decembra 1994 v hotelu Palace v Portorožu

STROKOVNI PROGRAM

Petek, 16. decembra 1994

14.00	Postavitev in ogled posterjev
15.00–16.30	Okrogla miza Moderator: <i>Jurij Šorli</i> Sodelavci: <i>Matjaž Bizjak, Matjaž Fležar, Franc Kandare, Stanislav Šušković</i> Odmor
17.00	Predstavitev in diskusija posterjev Moderator: <i>Stanislav Šušković</i>
18.00	Občni zbor
20.00	Skupna večerja

Sobota, 17. decembra 1994

Pričetek strokovnega programa
Moderator: *Ema Mušič*

8.00	<i>Andrej Debeljak, Jurij Šorli, Marjana Zupančič:</i>	Bronhoskopsko odstranjevanje tujkov iz sapnika in bronhijev pri odraslih.
8.20	<i>Stanislav Kajba:</i>	Ali je neinvazivna nočna oksimetrija potrebna pri bolnikih s KOPB in kronično respiracijsko odpovedjo?
8.40	<i>Manca Žolnir-Dovč, Mario Poljak, Alenka Rus:</i>	Molekularno-biološke metode pri ugotavljanju navzočnosti bacilov tuberkuloze.
9.00	<i>Marko Kumelj:</i>	Izolacija in občutljivost patogenih bakterij iz bronhoskopskih vzorcev v letu 1994.
9.20	<i>Tomaž Varga, Rajko Kavalar:</i>	Endobronhialni paragangliom – prikaz primera.
	Odmor	

Satelitski simpozij o zdravljenju bronhialne astme (organizator Boehringer Ingelheim)

10.00	<i>Karl Harnoncourt:</i>	Strategies of today in the fight against bronchial asthma.
10.20	<i>Gunther Boenisch:</i>	Bronilide in the treatment of bronchial asthma.
10.40	<i>Wolfgang Leopold:</i>	Inhalative therapy of childhood asthma. Drugs, dosing, inhalation technics.
11.00	<i>Stanislav Šušković:</i>	Bronilide v klinični praksi.
11.15	<i>Vasilija Maček:</i>	Učinkovitost in varnost Berodual raztopine v zdravljenju astmatičnih napadov pri otrocih.
13.00		Skupno kosilo (vabi Boehringer Ingelheim).

Obvestila udeležencem

Vabimo člane sekcije, da se konference udeležijo aktivno s posterjem. Avtorje in naslove sporočite do srede, 7. 12. 1994. Prijava posterja je potrebna iz organizacijskih razlogov.

Kotizacija je 6.000 SIT. Plačate jo lahko s položnico na SZD Pnevmoftiziološka sekcija Golnik, št. žiro računa: 51500-678-86127 s pripisom »Kotizacija za letno konferenco« ali osebno ob prihodu na sestanek. V kotizacijo je vključen strokovni program, večerja in prispevek Zdravniški zbornici za podaljšanje licence.

Prenočišče je zagotovljeno v hotelu Palace v Portorožu.

Prijave sprejema tajništvo sekcije g. Dragica Sukič, Inštitut za pljučne bolezni in tuberkulozo Golnik, tel (064) 46-122, int. 209.

INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA REPUBLIKE SLOVENIJE

Trubarjeva 2, 61000 Ljubljana, telefon (061) 1323-245

objavlja
prosto delovno mesto

ANALITIKA RAZISKOVALCA

za področje aidsa in spolno prenosljivih bolezni

Kandidati morajo poleg splošnih, z zakonom določenih pogojev izpolnjevati še naslednje pogoje:

- končana medicinska fakulteta in opravljeno pripravništvo,
- 1 leto delovnih izkušenj.

Želena dodatna znanja:

- poznavanje osnov računalništva, uporabe informacijskih sistemov in orodij za obdelavo podatkov,
- aktivno znanje drugega svetovnega jezika,
- specializacija, magisterij.

Kandidate vabimo, da oddajo svoje ponudbe z dokazili o izpolnjevanju objavljenih pogojev in opisom dosedanjih izkušenj v kadrovske službe Inštituta.

Prijave pošljite v osmih dneh po objavi oglasa.

Prijavljene kandidate bomo o izbiri obvestili v osmih dneh po sprejemu sklepa o izbiri.

Delovno razmerje bomo sklenili za nedoločen čas, s polnim delovnim časom.

OBVESTILO NEVROLOŠKE KLINIKE

Če želite biti seznanjeni z najnovejšimi spoznanji o glavobolih, vam sporočamo, da imamo na razpolago brošuro z naslovom **Current Views on Headache**, ki zajema najnovejše poglede na klasifikacijo, patofiziologijo in terapijo glavobolov. Avtorji so znani strokovnjaki s področja glavobolov iz Italije, Avstrije, Nemčije in Slovenije.

Menimo, da bi bila brošura koristna v vsaki splošni in specialistični ambulanti ter na kliniki, saj vemo, da približno 80% populacije trpi za glavoboli.

Brošura je na razpolago na Nevrološki kliniki v Ljubljani, cena 1.000,00 SIT. Kličite na tel. (061) 311-585.

Pismo uredništvu/Letter to the editor

RAVNANJE OB ZELO BOLNEM BOLNIKU – POGLED Z ETIČNE STRANI

Matija Kozak

Poštovani gospod urednik!

S svojim pismom skušam obrniti pozornost na nekatere etične dileme, ki nastajajo pri zdravljenju bolnika, ki je na smrt bolan, kot takšno stanje poimenuje Kodeks v členu 44 (1). Gre za bolnika, pri katerem z možnimi ukrepi zdravljenja ne moremo več izboljšati skorajšnje fatalne prognoze, kot tudi za bolnika, ki umira (2).

Medicina je s svojimi postopki v vseh obdobjih svoje zgodovine poskušala zdraviti bolezni in s tem tudi odlagati smrt. Skozi zgodovino zahodne človeške civilizacije se v zvezi s tem pojavljajo tudi etični pomisleki, ki obravnavajo ustreznost zdravljenja zelo bolnega ali umirajočega bolnika. V glavnem sta se izoblikovali dve načeli. Prvo načelo postavlja v ospredje kvaliteto življenja. Tedaj, ko se z zdravljenjem ne ohranja tudi določena kvaliteta življenja, se nagiba bolj k opuščanju zdravljenja. Drugo načelo pa poudarja svetost življenja in s tem tudi zahteva vse možno zdravljenje ne glede na izhod. Medtem ko je šlo pri tem v prejšnjih obdobjih za bolj ali manj teoretično razpravo, pa moderna tehnologija pripelje zdravnika do točke, ko se mora odločiti, kateremu od obeh načel bo dal pri svojih postopkih prednost, saj upoštevanje obeh načel hkrati največkrat ni možno.

V Kodeksu se neposredno z zdravljenjem umirajočega ukvarja več členov. Najpomembnejši je gotovo člen 44, kjer piše, da naj zdravnik med zdravljenjem na smrt bolnega bolnika opravlja ali izvaja le smiselne ukrepe. Kodeks se kot okvirni dokument s podrobnejšim razčlenjevanjem smiselnosti ne ukvarja. Zdravljenje in ukrepi ob takšnem bolniku ostajajo domena lečečega zdravnika. Njemu je prepuščeno, da oceni, kako daleč bo šel v svojih postopkih. Logično je, da bo v jasnih primerih, kot jih na primer predstavljajo umirajoči bolniki z dobro poznano neozdravljivo boleznijo na koncu poteka, bolj gotov v svojih postopkih in se bo za opustitev še možnih ukrepov prej odločil, kot bo to storil pri zelo bolnem z nejasno boleznijo ali stanjem. Smiselnost je tista, ki vodi ravnanje. Navodilo v Kodeksu je tako zelo uporabno in v vsakem primeru po zdravnikovi meri. Vendar pa je smiselnost, ki ji je zdravnik zavezan, v veliki meri odvisna od njegovega znanja, možnosti ukrepanja in od pogleda na svet. Verjetno je v praksi, češče nočeš, opredeljena tudi s potrebnim ukrepom samim, saj se pri terminalno bolnemu najbrž lažje odločimo za opustitev umetne ventilacije kot za opustitev kakšnega drugega zdravljenja, katerega opustitev je manj dokončna. Tak pristop se pojavlja tudi v literaturi (3), čeprav ga nekateri načelno zavračajo, ker v etičnem smislu izenačujejo vse ukrepe od umetne ventilacije do hranjenja po sondi (4). Kljub vsemu pa gre tudi pri tem še vedno le za variacije različnih zdravnikovih odločitev v okviru smiselnih ukrepov. Večji problem nastane, ko vključimo v ocenjevanje smiselnosti bolnika samega ali njegovega zastopnika. Tudi bolniki in/ali njihovi zastopniki imajo namreč svoj pogled na smiselnost. Kot primer različnega pojmovanja takšne smiselnosti lahko vzamemo zdravljenje Baby L., ki je prišlo tudi v naše časopise. V tem primeru je mati nevrološko prizadete novorojenke zahtevala ponovno uvedbo umetne ventilacije, zdravniki pa se s tem niso strinjali (5). Možna je seveda tudi obrnjena situacija, ko bolnik ali bolnikovi svojci – zastopniki zahtevajo prekinitev zdravljenja, zdravniki pa temu nasprotujejo. Verjetno najbolj obravnavan takšen primer je zdravljenje Nancy Cruzan (6).

Kljub temu da vključevanje bolnika ali zastopnika v proces odločanja v takšnih primerih ni lahko ali olajšujoče za zdravnika, pa menim, da je treba o njem vsaj razmišljati. K takšnemu ravnanju nas obvezuje spoštovanje avtonomnosti bolnika, ki sodi med temeljna načela zdravljenja. To velja še toliko bolj, ker gre za ukrep, ki nima samo strokovnih dimenzij, temveč tudi etične. Glede na našo sedanjo prakso, ko je avtonomnost bolnika vsaj pri resnejših odločitvah včasih bolj navidezna kot dejanska, je pisanje o obveznem vključevanju bolnikov, ki ga posredno zahteva tudi Kodeks (čl. 17), nerealno. Izvzemanje bolnika pri tovrstnih odločitvah bi morda lahko opravičilo tudi z etičnega stališča, saj v okolju in na področju, kjer ima zdravnik, če malo pretiramo, edino besedo, seznanjanje z neprijetnimi dejstvi bolniku lahko tudi škoduje. V tem primeru postavimo torej nasproti načelu avtonomnosti načelo neškodljivosti. Kljub temu da avtonomnost ne more biti a priori nadrejena (7), bo verjetno tudi v našem prostoru postopoma pridobivala na veljavi. S tem bo postalo soodločanje pri tovrstnih ukrepih obveznost in ne le etična dilema.

Menim, da bi se že danes dalo subjektivno obarvano smiselnost v nekaterih primerih vseeno bolje opredeliti. Pravila potrebuje morda bolj kot bolnik, ki umira, zdravnik, ki bolnika zdravi. Najočitnejši primer, ko se pokaže potreba po pravilih, je po moji presoji ukrep »ne oživljaj«, ki se uporablja vsaj v intenzivnih enotah pogosto, po mnenju nekaterih celo premalo pogosto (8). To je jasno določena situacija, ki lahko traja tudi več dni. Zdravnik ima pred uvedbo tega ukrepa običajno dovolj časa za temeljit premislek. V praksi se v takšnih primerih običajno posvetujemo s kolegi in s tem ocenimo lastno pojmovanje smiselnosti: To pa, vsaj kot je meni znano, ni nujna. Morda bi kazalo takšen posvet institucionalizirati, ga narediti za obveznega in ga tudi zapisati tako, da se ve, kdaj in zakaj je bila takšna odločitev sprejeta. Predpisali bi lahko tudi, kdaj je potrebno o njej razpravljati. To bi sicer povzročilo nekaj dela, vendar bi potem tak ukrep zanesljivo pridobil na teži. Postal bi bolj natančen. Lažje bi zagovarjali individualno obarvano smiselnost. Poročajo, da je takšno ravnanje na neki kliniki povzročilo manj nesmiselnih oživljanj, ker je skupina lahko bolje presodila pravzaprav etični problem kot pa neposredno prizadeti zdravnik sam (8). Takšen pristop je zanesljivo bolj human (8), hkrati bi s tem tudi zmanjšali stroške zdravljenja, kar tudi z etične plati ni zanemarljivo ob omejenih materialnih možnostih zdravstva. S skupinsko odločitvijo bi tudi lažje stopili pred bolnika ali svojce, ki se bodo sicer gotovo v takšnem trenutku spraševali o zanesljivosti ocene neposrednega zdravnika. Verjetno bi morali vsaj v tem primeru v proces odločanja vključiti tudi bolnika in/ali zastopnika, ki bi moral biti polno obveščen. Prepričan sem, da se v praksi tako že večkrat postopa, vendar bi tudi to zahtevo kazalo narediti obvezno, če hočemo pojem bolnikove avtonomnosti jemati resno. Čeprav to ni nikjer zapisano, je običajno tako, da zdravnik pravzaprav skriva slabe novice pred bolnikom. Z njim ne razpravlja o smrti, čeprav je kot statistični pojem prisotna skoraj pri vsakem bolj diferentnem diagnostičnem ali terapevtskem postopku. Zato bi takšno nepričakovano seznanjanje o bližajoči se smrti, ki je ne moremo več odložiti, v začetku gotovo ne bilo dobro sprejeto. Pričakujem pa,

da bi s časom postalo cenjeno predvsem v očeh tistih, ki želijo sami odločati o svojih zadevah in ki se hkrati bojijo dolgotrajnega umiranja s pomočjo sodobnih aparatov. Vsaj strah pred aparaturno pomočjo v terminalnem obdobju bolezni je prisoten pri številnih sorazmerno »zdravih« bolnikih. Uvedba takšnih pogovorov v zdravljenje bi nam verjetno kasneje omogočila tudi lažje seznanjanje bolnikov z realnimi možnostmi naših ukrepov v zadnjih, še ne terminalnih obdobjih hudih bolezni. Menim, da nam tako ravnanje nalaga tudi Deklaracija o promociji bolnikovih pravic v Evropi (2).

Spoštovani gospod urednik, nanizal sem nekaj vprašanj ob zdravljenju umirajočega v želji, da bi se na tem področju izoblikovala trdnejša navodila.

Literatura

1. Zdravniška zbornica Slovenije. Kodeks medicinske deontologije Slovenije, Zdrav Vestn 1992; 61: 5-6.
2. WHO Regional office for Europe: A declaration on the promotion of patient's rights in Europe. Copenhagen: WHO, 1994: 1-7.
3. Smedira NG, Bradley HE, Grais LS in sod. Withholding and withdrawal of life support from the critically ill. N Engl J Med 1990; 322: 309-15.
4. Institute of medical ethics working party on the ethics of prolonging life and assisting death. Withdrawal of life-support from patients in a persistent vegetative state. Lancet 1991; 337: 96-8.
5. Paris J, Crone RK, Reardon F. Physician's refusal of requested treatment: The case of Baby L. N Engl J Med 1990; 322: 1012-5.
6. Fairman RF: Withdrawing life-sustaining treatment. Lessons from Nancy Cruzan. Arch Intern Med 1992; 152: 25-7.

Pismo uredništvu/Letter to the editor

ALI JE V SLOVENSKI ZOBOZDRAVSTVENI PREVENTIVI RES VSE DOREČENO?

Rafael Podobnik

Uvod

Kljub presenetljivim uspehom slovenske zobozdravstvene preventive moramo ugotoviti, da mnoge njene ključne sestavine niso dodelane. Najbolj nedorečena je zdravstvena zakonodaja na izvedbeni ravni (1, 2). Brez dejavne vključitve ministrstev za zdravstvo in šolstvo ne bo optimalne vsedrjavne zobozdravstvene preventive (ZP), pri čemer ne mislimo samo na njene vzgojne in pedagoške sestavine, ampak tudi na njeno nemoteno izvajanje v vrtcih in šolah. Na odraslo prebivalstvo običajno pozabljamo. Kjer ni preventivno osveščenih in organizacijsko prodornih zobozdravnikov ter strokovnih vodij, ZP spi. Sprememba družbenega sistema stanje poslabša. Nenehni pritiski za zmanjševanjem zdravstvenega kadra, ko območne enote Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije zanima samo število zaposlenih, bolj siromašijo preventivo kot kurativo. Organizacijski avtomatizem ni vzpostavljen. Šolski ravnatelj in sanitarni inšpektorji ZP lahko čez noč ukinejo. V osnovni zdravstveni mreži porabimo ogromno časa in energije, da ZP uvedemo in jo ohranjamo pri življenju, namesto da bi se ukvarjali z njenim izvajanjem. Vsi skupaj pozabljamo, da sta zdravstvena vzgoja in preventiva strokovni ter znanstveni disciplini (2). Čeprav se preventivna doktrina sprejema v najvišjih strokovnih organih, ne upošteva zmeraj razmer in izkušenj na celotnem državnem ozemlju (1). Predlagamo, da bi preventivne programe pred dokončnim sprejetjem preverili v demokratični razpravi, v kateri bi poleg strokovnjakov sodelovali tudi neposredni izvajalci. Strokovni članki niso ustrezna oblika za objavo nacionalnega preventivnega programa. Teren potrebuje odločbe in pravilnike.

V ZP ni nepomembnih malenkosti. Z njo se obračamo na celotno prebivalstvo. Če nismo znanstveno dosledni, lahko napravimo ogromno moralno in zdravstveno škodo. Večino preventivnih opravil izvajajo varovanci in laični sodelavci, ki jih stomatološko znanje ne varuje pred na prvi pogled logičnimi, toda škodljivimi stranpotmi. Zato mora biti ZP domišljena do podrobnosti. Ne moremo jo zamenjati kakor umazano srajco. Spreminjanje ZP vzbudi nezaupanje ljudi in lahko prinese več škode kot koristi. Kopica navržtenih pomanjkljivosti kaže, da bi lahko v ZP še marsikaj izboljšali. Ne nazadnje morajo oblastni organi računati s predpostavko, da se bo zaradi družbenih sprememb zmanjševala pripravljenost za ljubiteljsko in nedonosno ukvarjanje z ZP.

Ustna higiena

Umivanje zob je bilo in ostaja temelj ZP. Konec sedemdesetih let smo se odločili za navpični način čiščenja zob s potegi z dlesni proti vrhu zoba. Vodoravni način nas ni zadovoljil, ker pušča bakterijske obloge v medzobnih prostorih in ob dlesni, pri razgaljenih vratovih pa povzroča klinaste okvare. Tudi s krožnim načinom ni veliko bolje, saj se posebno pri otrocih izrodi v vodoravnega. Primeren je bolj za masažo dlesni kot za čiščenje zob. Razstavimo ga lahko v vodoravne in navpične premike. Prve smo že zavrnili. Pri navpičnih pa bi morali popustiti pritisk v tistem delu krožnice, ko krtačka prehaja z zoba na dlesen. Navedena

zahteva pa presega povprečno ročno spretnost ljudi. S krožnim čiščenjem ne smemo zamenjati rotacijske oblike navpičnega načina, ko ščetko nastavimo poševno na dlesen in jo zavrtimo okrog vzdolžne osi proti vrhu zoba.

ZP se mimogrede sprevrže v svoje nasprotje. Opažamo vse več prezgodnjega umikanja dlesni in klinastih okvar zobnih vratov. Zobne krtačke ne bi smele biti pretrde. Pri vračanju v izhodiščni položaj naj ščetka kvečjemu masira dlesen.

Za čiščenje stalnih zob s ščetko in nitko rabimo okrog pet minut. Če učimo, da se to da opraviti v dveh do treh minutah, navajamo ljudi na površnost. Pojavljanje kredastih madežev kaže, da je bolje enkrat na dan natančno očistiti zobe, kot da jih dvakrat nepopolno, saj mehke obloge praviloma puščamo na istih mestih. Preostale bakterijske obloge najpogosteje opažamo na desnih stranskih sekalcih in podočnikih pri desničarjih, zunanjih in zadnjih ploskvah zadnjih kočnikov, jezičnih ploskvah spodnjih kočnikov ter ploskvah ob vrzeli. Klinične izkušnje kažejo, da mezialni dlesnin žep ob naprej nagnjeni spodnji sedmici ne nastane toliko zaradi patoloških sil kot zaradi slabe higiene prizadetega področja.

Da bi odpravili nečiščena mesta, predlagamo, da bi zobna loka razdelili na čistilne odseke. V vsakem transkaninem predelu naj bi imeli sedem odsekov: po dva z bukalne, okluzalne in oralne strani ter distalna ploskev zadnjega molarja. Tudi v interkaninem sektorju bi jih bilo sedem: levi, srednji in desni z labialne ter štirje z oralne strani.

Fluoriranje zob

Zaradi sporov med pristaši jemanja tablet in topikalne uporabe fluoridov je v Sloveniji enkrat že zamrlo ne samo fluoriranje zob, ampak tudi ostala ZP. Nikjer v svetu se ne poraja toliko pomislekov proti uživanju fluoridnih tablet kot pri nas. Res je, da jih je nerodno jemati vsak dan, vendar so številne prednosti boljše kot druge oblike sistemske uporabe. Prva je natančno doziranje, česar pri fluoriranju pitne vode in kuhinjske soli ne moremo doseči. Druga je možnost izbire, saj jih lahko jemljemo ali ne. Zelo primerne so za razdeljevanje v vrtcih in prvih štirih razredih osnovnih šol. Paziti moramo le, da količino zaužitih fluoridov uskladimo z njihovo vsebnostjo v pitni vodi.

Zadnje čase nekateri zobozdravniki hipokalcifikacije sklenine pripisujejo fluorozi, ki naj bi bila posledica neusklajene ZP. Čuječnost je na mestu. Vendar smo trdno prepričani, da zaradi občutljivosti ZP s sumi ne bi smeli seznaniti niti strokovne javnosti, dokler jih ne bi znanstveno potrdili ali ovrgli. Skregano z zdravniško etiko pa bi bilo, če bi individualno preventivo uvajali na rovaš možne škodljivosti fluoridnih tablet.

Zalivanje fisur

Čeprav so uspehi čepljenja fisur prepričljivi (3, 4), bi le morali reči, da nepopolna, delno izpadla zalitja in tista s predrtimi zračnimi mehurčki pospešujejo karies. Sem lahko prištevamo zahtevo, da je treba delno izpadla zalitja nemudoma obnoviti (4).

Kadrovska politika

Ortodontske raziskave kažejo, da dobra tretjina pacientov sodeluje dobro, slaba tretjina srednje in tretjina slabo. Nekje v teh okvirih se vrtijo stvarni dometi individualne preventive. Bistveno več varovancev zajamemo, če kolektivno preventivo izvajamo v vrtcih in šolah. Poleg tega še dolgo ne bomo tako bogati, da bi kolektivno ZP nadomestili z dražjo individualno, ki bi jo za nameček opravljali še specialisti. Ceneje in skladneje s tujimi izkušnjami bi bilo, če bi izšolali zadostno število preventivnih sester ter ustnih higienikov. Za oba profila bi morala biti obvezna višja ali visoka izobrazba. Kmalu bo imela večina vzgojiteljev ter učiteljev visokošolsko izobrazbo in bo neprimerno pošiljati srednji kader v vrtce ter šole. Višjemu kadru bi lahko prepustili tudi uvajanje nitkanja v predšolskem obdobju, kar naj bi po očitno prezahtevnih merilih lahko delal samo zobozdravnik. Razumni razvoj zobozdravstva bo verjetno zahteval, da bomo ohranili podobno razmerje med specialisti in stomatologi, kot ga beležimo v socialnomedicinsko naravnanih evropskih državah.

Oshovni zobozdravstveni preventivni program

Še tako dober preventivni program ostane na nivoju ljubiteljskega početja, če ni podprt z medresorskim sodelovanjem, izvedbeno zakonodajo in ustrezno preventivno službo (1, 2). Če se omejimo na ZP otrok in mladine, bi se morali pod okriljem Sveta za zdravje pri slovenski vladi sestati strokovnjaki ministrstev za zdravstvo in šolstvo ter se dogovoriti, kaj od kolektivne ZP se bo izvajalo v vrtcih, osnovnih in srednjih šolah. Posebej bi kazalo naglasiti, da

zobozdravstvo ne prihaja v vrtce in šole samo z zobozdravstveno vzgojo, ampak tudi s precejšnjim delom ostale ZP. Slediti bi moral sprejem podzakonskih aktov, ki bi poleg vrste in obsega preventivnih storitev določali tudi izvajalce iz vrst vzgojnih, pedagoških in zdravstvenih delavcev, rezervirali potreben čas v šolskih urnikih ter zagotovili finančna sredstva. V osnovnih in srednjih šolah bi bili nujno potrebni higienski kabineti, ki bi omogočali umivanje rok, vsaj občasno ustno higieno, neoporečno hranjenje zobnih krtačk ter redno želiranje zob.

Čeprav se ZP izvaja že več kot 30 let (5), enotni preventivni zobozdravstveni program ni uveden v tretjini slovenskih občin (6). Terenske izkušnje kažejo, da tudi prisotnost specialistov za otroško in preventivno zobozdravstvo ter specialistov za ustne in zobne bolezni ni zanesljivo porok za njegovo izvajanje. Uvajanje zasebnosti poraja nove težave. Zasebno in preventivno delo imata različni življenjski filozofiji. Vendar smo trdno prepričani, da bi odpadla večina ovir za polno uveljavitev ZP, če bi jo razen na deklarativni uzakonili tudi na izvedbeni ravni.

Literatura

1. Podobnik R. Uzakonitev zobozdravstvene preventive. Zdrav Vestn 1992; 61: 385-6.
2. Arko U. Zdravstvena vzgoja otrok in mladine. Zdrav Vestn 1994; 63: 281-3.
3. Vrbič V. Naše petletne izkušnje z zalitjem zob. Zobozdrav Vestn 1985; 40: 217-20.
4. Ladič J. Zaščita prvih stalnih kočnikov z zalitjem fisur. Zobozdrav Vestn 1991; 46: 35-6.
5. Bartenjev M. Otroško in preventivno zobozdravstvo v spremenjenih razmerah. Zobozdrav Vestn 1994; 49: 9-11.
6. Premik M, Vrbič V. Vrednotenje preventivnega zobozdravstvenega programa v Sloveniji. Zobozdrav Vestn 1994; 49: 5-8.

Strokovno izpopolnjevanje

POLETNA ŠOLA SPLOŠNE MEDICINE, London, 24. 7. do 5. 8. 1994

Mateja Bulc, Janko Kersnik

Letošnje poletne šole splošne medicine v Londonu (International Course in General Practice) sva se udeležila dva slovenska zdravnik: dr. Mateja Bulc iz Zdravstvenega doma Ljubljana in dr. Janko Kersnik iz Zdravstvenega doma Jesenice. Zdravstvena postaja Kranjska Gora. V neobičajno vročem, sončnem in soparnem Londonu sva skupaj s še dvajsetimi kolegi s treh celin nabirala znanje in izkušnje. Najini kolegi so prišli iz Brazilije, Hrvaške, Izraela, Madžarske, Nepala, Nigerije, Portugalske, Rusije in Španije. Gostitelji so se potrudili in nam delovni dan zapolnili od 9. do 17. ali celo 18. ure s predavanji, seminarji in delom v skupinah, tako da je za ogled britanske prestolnice ostalo le malo časa.

Tečaj so letos že četrty skupaj organizirale tri katedre pri medicinskih fakultetah: The Royal Free Hospital School of Medicine, University College in Middlesex School of Medicine in St. Mary's Hospital. Tečaj so vodili prof. Paul Wallace, prof. Andy Haines in dr. Anita Berlin. Poleg teh so nam predavali in se z nami pogovarjali še dr. Charles Engel, dr. Tudor Hart, dr. Margaret Lloyd, dr. Judy Gilley, dr. Charles Todd in drugi. Obdelali smo naslednje teme: organizacija zdravstvenega varstva, specializacija splošne medicine in zagotavljanje kakovosti v Veliki Britaniji, pregled medicinskega izobraževanja, stalno strokovno izpopolnjevanje, učenje in poučevanje v splošni medicini, učenje s pomočjo dokazov iz znanstvenih raziskav, spretnosti pri poučevanju idr. Študijski del je bil obsežen, naporen in nič kaj »počitniški«, vsebinsko pa zelo bogat. Predavanja so bila dinamična in dobro pripravljena, tako da smo jim ves dan pozorno sledili.

S pomočjo videa smo se učili veščin komuniciranja z bolniki v splošni ambulanti. Pri tem so sodelovali poklicni igralci, posebej usposobljeni za takšno »igranje vlog«. Znano je, da so Angleži mojstri in začetniki te tehnike učenja. Bilo je silno zanimivo in obenem poučno.

Vsi udeleženci tečaja smo morali pripraviti 15-minutni pregled organizacije zdravstvenega varstva v svoji domovini s poudarkom na osnovnem zdravstvenem varstvu. Poleg informacij o položaju in delu zdravnika splošne medicine v omenjenih državah, ki se med seboj izredno razlikujejo po višini bruto narodnega dohodka, deležu narodnega dohodka, namenjenega zdravstvenemu varstvu, narodni patologiji, organizaciji zdravstvenega varstva in načinu dela, smo dobili natančen pregled razmer v zdravstvenem varstvu v Veliki Britaniji. Kljub vsej različnosti pa smo se vsi udeleženci strinjali, da so težave, ki pestijo zdravnike splošne medicine po svetu, dokaj podobne in da so naši cilji podobni ne glede na razlike v življenjskih in družbenopolitičnih razmerah. Skozi dva tedna smo po skupinah pripravljali končni izdelek, projekt za ministrico za zdravstvo izmišljene dežele Anilandije, v kateri smo morali predlagati svoj načrt za medicinsko izobraževanje v državi. Skupine so obdelovale tri področja: dodiplomsko izobraževanje, specializacijo iz splošne medicine, stalno strokovno izpopolnjevanje oziroma »prekvalifikacijo« zdravnikov drugih strok za delo zdravnika splošne medicine. (Predpostavka je bila, da v Anilandiji na Medicinski fakulteti še ni predmeta splošna medicina, specializacije iz splošne medicine ne poznajo, med zdravniki je le 5% zdravnikov splošne medicine in nimajo organiziranega stalnega strokovnega izpopolnjevanja.)

Bili smo povabljeni na čaj v akademsko ustanovo angleških zdravnikov splošne medicine The Royal College of General Practitioners, ki je na nas naredila silen, a zelo hladen akademski vtis. Na kosilo so nas povabili tudi visoki funkcionarji sindikata angleškega zdravništva British Medical Association, pri katerih bi se imeli kaj naučiti tudi naši sindikalisti. Tradicija, ponos in profesionalnost so temelji njihove moči. Eden naših popoldnevov

je bil namenjen obisku London Lighthouse, pribežališču bolnikov z aidsom, ki je izredno dobro organizirano in deluje kot prijazna, prijateljska »luč« v temi in nenaklonjenem, včasih tudi sovražnem okolju. Funkcionarji enega izmed Family Health Service Authority v Londonu so nam razložili načela in način financiranja osnovnega zdravstvenega varstva v Veliki Britaniji, ki je nekakšna mešanica našega sedanjega in preteklega sistema.

Vsakega od udeležencev tečaja so dodelili enemu zdravniku splošne medicine (ali skupini zdravnikov splošne medicine). Z njimi smo preživeli cele tri dni v ambulanti, na terenu, izmenjevali izkušnje in poglede. Večinoma so nam želeli posredovati svoje izkušnje in so se resnično potrudili, da smo izvedeli čim več o (za zdravnike splošne medicine) »Meki« splošne medicine in sedanjih razmerah in trendih v razvoju splošne medicine v Veliki Britaniji. Izreden vtis je naredil njihov način dela. Delajo mirno, sproščeno in prijazno. »Take it easy« in »misli pozitivno« sta dve njihovi odliki, ki nam včasih manjkajo.

Organizatorji, ki so nam ves čas dajali občutek resnične dobrodošlosti in sprejetosti, so nas oborožili z znanjem, bogatimi izkušnjami in relevantno strokovno literaturo. Kljub visoki kotizaciji (650 funtov) tečaj toplo priporoča vsem zdravnikom splošne medicine, ki jih zanimajo strokovne rešitve našim podobne težave v tujini in jim angleščina ni tuja, saj je vsaj sorazmerno dobro znanje jezika za komunikacijo silno pomembno.

POROČILO Z MEDNARODNEGA TEČAJA MEDICINSKE ETIKE V BRATISLAVI

Mirjam Cvelbar

Na povabilo organizatorja sem se od 2. do 4. septembra udeležila mednarodnega tečaja medicinske etike v Bratislavi, ki ga je pripravil tamkajšnji Inštitut za medicinsko etiko in bioetiko, ob sodelovanju in finančni pomoči sorodnih centrov iz Zahodne Evrope. Tako so na tečaju aktivno sodelovali predstavniki ustanov CBPP (Centre for Bioethics and Public Policy) in Linacre Centre for Health Care Ethics iz Londona, Life Health Centre iz Liverpoola, International Institute for the Studies of Matrimony and Family z Nizozemske (Kerkrade), Centro di Bioetica iz Rima in Fondazio Lanza iz Padove in pa seveda domači strokovnjaki, med njimi tudi predstavnik Raziskovalnega inštituta za socialne zadeve in družino iz Bratislave. Vseh udeležencev nas je bilo okrog petdeset, od tega je prišlo nekaj zdravnikov iz Ukrajine, z Madžarske, s Poljske in s Češke, poleg zahodnih gostov pa jih je bilo seveda precej s Slovaške. Iz Slovenije sem bila edina (so pa okrog mene govorili »slovensko«, deželo so imenovali »Slovensko«, tudi slovaška država pa se uradno imenuje »Slovenska republika«, zato nas s Slovaki vsi zlahka pomešajo).

Naslov tečaja je bil »Etični vidiki družinskega zdravlja in skrbi za družino«. Program predavanj, ki so bila poleg razprav poglavitna oblika dela, je bil zelo pester in obširen, saj je zajemal najrazličnejša področja družinske in širše družbene problematike, ki je povezana z družino. Tako smo obravnavali demografska vprašanja, nacionalno družinsko politiko, pokomunistično reformo zdravstvenega sistema in njen vpliv na družino, antropološke temelje bioetike in prispevek personalizma, skrb za starejše v družini, položaj družine z otrokom z Downovim sindromom, problem zlorabljenih otrok, skrb za kroničnega pljučnega bolnika v družini, za bolnika z rakom, za umirajočega, mentalno zdravlje v družini, vpliv bolezní na dinamiko družinskih odnosov, problem zasvojenosti z mamili in alkoholizma, položaj in perspektive družinske medicine, etično vzgojo v družini in v šoli... Veliko časa smo posvetili tudi etičnim vprašanjem v zvezi z

načrtovanjem družine, z metodami umetne oploditve, s klinično genetiko, s splavom in z evtanazijo.

Ob marsikakšnem podatku, ki smo ga slišali, smo se zamislili in razprave po predavanjih so postajale vse intenzivnejše, odmerjeni čas zanje pa vse bolj prekratek. Ob predavanjih je skozi strokovnost dihala osebna izkušnja predavatelja, njegova življenjska zavzetost za določeno – največkrat medicinsko – problematiko in za njene etične razsežnosti. Tako je bila npr. imunologinja dr. Šustrova, ki je govorila o Downovem sindromu, v preteklosti strokovna sodelavka zdaj že pokojnega prof. Lejeuna (odkritelja trisomije 21), hkrati pa je tudi sama mati 16-letnega fanta s to genetsko boleznijo. V razpravi je povedala, da jo je prav delo s prof. Lejeunom prepričalo, da je tudi življenje otroka z Downovim sindromom smiselno in vredno. Zavzela se je za večjo družbeno pomoč družinam s prizadetimi otrokom.

Poleg take dvojne kvalifikacije na določenem področju je bil prijetno presenečenje tudi pojav, da so zdravniki-specialisti v svojih prispevkih predstavili teme, ki na prvi pogled niso neposredno povezane z njihovim strokovnim področjem, čeprav jih v resnici globoko zadevajo. Tako je nevrolog dr. Troščák iz Košic spregovoril o reformi zdravstvenega sistema, nato pa še o pomenu religioznosti v odnosu med bolnikom in zdravnikom; kardiologinja in infektologinja dr. Scheidová iz Bratislave pa nas je opozorila na potrebnost eshatološke vzgoje, kakor je imenovala vzgojo za umiranje in smrt. Njeno pobudo so slovaški kolegi takoj sprejeli in se začeli z njo dogovarjati o programu te vzgoje, ki bi ga posredovali vsem osnovnim (in srednjim?) šolam.

Že tretje leto v slovaških osnovnih in srednjih šolah teče tudi etični pouk, ki je uspešno preстал dvoletno poskusno dobo. Program tega predmeta, ki so ga na tečaju sicer le kratko predstavili, mi je v angleškem prevodu prijazno posredovala ing. Lenczová z Raziskovalnega inštituta za socialne zadeve in družino. Obsega teme, kot so komunikacija, samozaupanje, pozitivno sprejemanje drugih, ustvarjalnost, sodelovanje, pomoč, delitev z drugimi in dajanje. Ob tem se mi ponuja primerjava z našimi razmerami in na misel mi prihajajo besede mlade slovenske ženske: »Vsega nas učijo v šoli, samo živeti ne. Nihče nam ni povedal, kako sprejeti smrt v družini, kako živeti skupaj, kako znati potrpeti drug z drugim...«

A ne le osnovnošolcem in srednješolcem – tudi nam zdravnikom marsičesa niso povedali. Ko sem letos na rimskem Inštitutu za bioetiko, ki deluje v okviru Medicinske fakultete »A. Gemelli«, izvedela, da predmet Bioetika spremlja študente medicine skozi vseh šest let študija, sem z žalostjo pomislila na slovenske medicine, od katerih mnogi za bioetiko še slišali niso. In vendar pri svojem delu zavestno ali – žal največkrat – podzavestno zdravniki nujno zavzemajo določena bioetična stališča, ki so lahko tudi usodna za življenje drugega človeka.

Na tečaju v Bratislavi so bile predstavljene tudi zelo pomenljive nizozemske in britanske izkušnje z evtanazijo. Ob paradoksalni nekaznivosti nizozemskih zdravnikov, če pod določenimi – paradoksalnimi – pogoji kljub še vedno obstoječi formalni prepovedi izvršijo evtanazijo (eden od pogojev je npr. ta, da se po izvršenem dejanju sami prijavijo oblastem, kar pa se po ugotovitvah nedavne raziskave v 75% ne zgodi), se vse bolj razkriva temeljni problem zdravnika: naučen je, da ne sme nikdar narediti napake in da mora nujno vedno imeti avtomatičen odgovor na vsak problem. Kakor pa pravi rek, ki nam ga je posredovala specialistka za paliativno medicino dr. Finlayeva iz Britanije, »za vsako težko vprašanje obstaja odgovor: kratek, enostaven in napačen«. Tako po nizozemskih kot po britanskih izkušnjah je pacientova zahteva po evtanaziji predvsem krik po pomoči – krik človeka, ki je ostal sam, brez prijateljev, brez sorodnikov, brez ljubeče nege in oskrbe, brez upanja. Dr. Finlayeva, ki je med drugim direktorica hospica, nam je v visoko strokovnem in z mnogimi življenjskimi zgodbami njenih bolnikov podprtem predavanju prepričljivo pokazala, kako za evtanazijo ni nobenih resničnih razlogov in je kakršnakoli legalizacija evtanazije poraz družbe in prevlada njenih agresivnih članov nad najslabotnejšimi.

Zelo podobna dinamika pa se skriva tudi v problematiki splava. Ginekologinja dr. Simsova iz Anglije nam je spregovorila o spoznanjih, pridobljenih v 27-ih letih, odkar so v Angliji leta 1967 legalizirali splav. Uzakonjeni splav naj bi po predvidevanjih deloval kot socialna terapija – pa se je izkazalo, da to ni. Omogočil naj bi, da bi se vsak otrok rodil zaželen – tudi to se ni zgodilo. Nasprotno, vrednost človeškega življenja se zmanjšuje – in to ne le prenatalnega. Položaj je vse bolj protisloven, saj se spodnja starostna meja preživetja otroka znižuje in so tako v Angliji prišli do situacije, ko je otrok pri 24. tednih lahko že preživel, splav pa je bil še vedno dovoljen do 28. tedna. Zdaj je splav dovoljen do 24. tedna, s tem da je v privatnih klinikah za splav najbolj uporabljana najhitrejša in najnevarnejša metoda tudi za žensko, to je »dilatacija z ekstrakcijo« otroka – kos za kosom... Kljub temu da uzakonjeni splav ni rešil nobenega od družbenih problemov, pa je zelo težko spremeniti uveljavljeno miselnost in znova začeti bolj spoštovati vsako človeško življenje. Potrebna je sprememba srca, je zaključila dr. Simsova.

Tudi pregled najnovejših »dosežkov« in perspektiv na področju umetne prokreacije nas je navdal z mnogimi vprašanji, dvomi in skrbmi. Vedno bolj očitno postaja, da IVF ni rešitev problema zmanjšane ali odsotne plodnosti, ampak le njegov obvod (bypass). Po angleških podatkih je 1/3 primerov znižane plodnosti idiopatskih; o psiho-hormonskih dejavnikih pa se ob tem raje ne razmišlja. IVF je mikavnejša – vendar pa se ob tem zelo znižuje vrednost človeškega življenja. Motivi za IVF postajajo v tehnološko razvitih državah vse bolj utilitaristični, embrii in fetusi postajajo večkrat le sredstvo za pridobitev določenih organov in tkiv za starše, brate, sestre in za nove »znanstvene raziskave«, pojavljajo pa se tudi predlogi na ravni nacionalne populacijske politike, da bi celotno moško populacijo določene države na začetku reproduktivne dobe najprej sterilizirali, nato pa bi ob želji po otroku rutinsko izvajali IVF z odmrznjeno spermo steriliziranega očeta. Družba s »svobodno ljubeznijo« in brez družine, o kakršni je sanjal že Engels in jo obljubljal v komunizmu, se tako uresničuje v liberalnem kapitalizmu; le da je človek v nasprotju s pričakovanji mnogih ob tem strahotno razvrednoten – še posebej, če je še nesposoben (otrok pred rojstvom in prva leta po njem), že nesposoben (ostarel, kronično bolan) ali trajno nesposoben (od rojstva prizadet), da bi bil »avtonomni moralni subjekt«, ki uveljavlja svoje odločitve, svoje pravice in interese. Vendar – ali ni človek mnogo več kot borilec v areni, sam proti vsem? Ali ni življenje nekaj več kot strašna samota individualizma, ki ne prenese nobene šibkosti drugega, pa tudi ne lastnega trpljenja, lastnega življenjskega poraza in neizbežnega soočenja s smrtjo? Naslov tečaja v Bratislavi zgovorno izpričuje, da je človek bitje družine, bitje medčloveških odnosov, bitje skupnosti, in da je to njegovo resnico potrebno gojiti, ji namenjati ustrezno skrb in pozornost, jo negovati. Zdravje družine ima tudi vse pomembne etične vidike, ki jih družba – in s tem tudi medicina – ne bi smela zanemarjati. To je bilo sporočilo vseh predavateljev in vseh skupnih razprav. Tudi za Slovenijo.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 11

Anton Prijatelj

Enajsta številka, letnik VI – 1934, je izšla 30. 11. 1934.

Uvodni članek je bil:

– Obča državna bolnišnica v Ljubljani – odsek za kirurg. ortop.

Šef prim. dr. Minař

Pomen myelografije za lokalizacijo tumorjev hrbtne mozga

Dr. Breclj, sekundarj

- Iz oto-rhino-laryng. oddelka občne državne bolnišnice v Ljubljani
Šef dr. J. Pogačnik
Cholesteatoma auris sin., meningitis purulenta, abscesus lobi temporal. sin. sanat.
Dr. Janko Pompe, asistent
- Iz otolaringološke univ. klinike v Zagrebu – Predstojnik: prof. dr. A. Šercer
Razvoj govora i njegove smetnje
Dr. Hinko Freund, pretstojnik ambulatorija za mane govora
- Iontophoreza s percainom
Dr. Aleksej Novoselskij – Kranj
- Iz IV. oddelka splošne državne bolnišnice v Ljubljani – Šef: primarij dr. J. Demšar
Primer operiranega tumorja hipofiz
Dr. Rajner Bassin, specialist za očesne bolezni
Lues naraščal!
Dr. Milavec – dr. Bregant
- Petdesetletnica kokaina v okulistiki
Dr. Rajner Bassin – Ljubljana
- Evgenika ali rasna higiena?
Priv. doc. dr. B. Škerlj
Drobne novice

V vsaki številki Zdravniškega vestnika so bile objavljene drobne novice, v katerih so objavljali osebne vesti, napredovanja, upokojitve pa tudi datume smrti uglednih zdravnikov. Iz »dronih novic« v številki 11 me je začudil podatek o posvetovalnici za alkoholike, ki je delovala v Zagrebu od leta 1931, kot tudi podatek, da obstoja v Zürichu že 23 let oskrbovalnica za alkoholike. To pomeni od leta 1911. Škoda, da ni točnejšega podatka, kaj pomeni to oskrbovalnica.

Ne čudi podatek, da je nemški avtomobilski klub sklenil, da dobijo člani društva – zdravniki tablice in ročno lekarno, in bi lahko nudili prvo pomoč ob prometnih nezgodah. Tudi pri nas smo to imeli pred leti, pa je ta oblika zamrla. Zaradi nas – zdravnikov, ki smo se bali imeti označen avto – ali zaradi drugih razlogov?

Posebej je zanimiv podatek, da so v irskem parlamentu sprejeli zakon proti seksualni nenravnosti, ki med drugim prepoveduje prodajo antikoncepcijskih, pa četudi bi bili predpisani od zdravnikov. Le kako je na Irskem danes? Vemo pa, da na veliko povsod priporočajo uporabo kondomov, še zlasti kot učinkovito sredstvo v borbi proti aidsu.

In v zadnji »droni novici« obveščajo, da Société Médicale du Littoral Méditerranéen priredi za božič potovanje na Cote d'Azur in opozarja kolege na to zanimivo prireditvev. In če bi danes to priporočali, bi nas zopet obsojali kot...

Podlistek

MOSTAR, JULIJ 1994

Vladimir Auer

»Uh, kako je pobegnil oni gluhoem,« mi v parku pred nevropsihiatrijskim oddelkom stare mostarske bolnišnice (mimogrede, bližnja zgradba kirurgije je bila edina, ki sem jo videl, da ji že popravljajo vojne rane) razlaga mlad Hrvat iz centralne Bosne, zaradi bolezni evakuiran v Mostar.

»Jaz pa sem jim pomagal, tudi pri previjanju,« ponosno nadaljuje kratko ostrizeni mladenič s šopom las nad čelom svojo pripoved o nekem poškodovancu, ki je pijan padel, si preklal uhelj in bil oskrbljen na sosednjem ORL oddelku. »Meni to ni nič, mi smo jih rezali sovražnikom med ali po bitki. Dvanajst proti enemu jih je bilo, Muslimanov, pa nas niso mogli. Reševala nas je televizija.«

»Televizija?« Ja, to je škaf, napolnjena z razstrelivom in vse sorte

železnimi delci, ki jo nastaviš pred bunker. Potem pa potegneš vrstico. Kar dobro jih razprši. Nasprotni vojake, mislim.»

Vojna pripoved skoraj nehote potegne v svoj ritem, ki celo človeka, ki ima (ali naj bi vsaj imel) nekaj izkušenj z jemanjem anamneze, zavede v napačno vprašanje. Namesto da bi ga namreč vprašal, v katerem potoku so se kopali kot otroci ali kateri hodža jih je vabil v svoj vrt na slive – na kar bi njegova pripoved počasi zavila na pot, na kateri bi čez čas izjavil, da jih on sam sicer ni rezal, da pa je o tem nedvomno slišal, ga vprašam, kako je to, če odrežeš uho. In ostanem tako pri fantu, ki mi je sicer prostodušno povedal, da je v bolnišnici zaradi vojne nevrose (»če slišim granate ali sirene, se pričnem ves tresti«), brez lepšega dela zgodbe. Njegov odgovor na napačno vprašanje je seveda: »O tem se pa ne govori.«

Sicer pa se kaže posledica muslimansko-hrvaške vojne med drugim tudi v spremenjeni narodnostni sestavi bolnikov: namesto Muslimanov – Hrvati iz centralne Bosne. Če medicinske tehnike povprašam po tem ali onem muslimanskem imenu, npr. Ramiz – »Io parlo Italijano« ali Amra – velik tekst v francoščini, mi na kratko odgovorijo: Italija. Holandija. Tudi za dr. Ramiza O., ki sem ga prav tako spoznal l. 92, je odgovor kratek: »Ostal je na oni strani.«

Kasneje se nam na kamnitem stopnišču pridruži še dežurni zdravnik, ki mu prične ena od zdravljenk (»dvakratna doktorica znanosti«, kot so me že prej opozorili drugi) s sijočimi očmi razlagati, da je zanosila z mladim specialistom iz ORL. V njegovem beamveju. Doktor jo mirno in razumevajoče posluša, odsvetuje morebiten abortus, priporoča pa ji UZ pregled. To dama vznemirjeno zavrne, namigujoč nejasno nekaj o tem, da je še dekle oz. devica in da že ne bo pustila, da... Pomiri se šele, ko ji doktor pojasni, da je to čisto zunanji pregled, prek trebušne stene.

Potem doktor odide, sam pa še malo posedim v večernem »hladu«. Prisede »oddelčni pesnik«, evakuiranec iz Travnika, in mi ob odobravanju navzočih odrecitira dve ali tri precej dolge domoljubne pesmi v verzih: »...če bi meni dal nekdo cel svet, v mislih jaz ne bi pohodil mravlje, komu pa uničiti človeka se zdi, kot da je prav zabava...« itd.

Ko zaključim, me poprosi, če bi ne mogel potegniti iz travniškega pekla njegovega znanca, Slovenca (ki je tam živel dolga leta in ima seveda družino), in ki je eden najčistivrednejših ljudi, kar jih »pesnik« pozna. »Moj bog, kako si ta človek želi tam ven! Jaz osebno bi vam v zahvalo pripravil pečeno jagnje v kakšni lepi dolinici pod Vlašičem ali morda ob tistem jezeru s kristalno vodo, o katerem sem vam govoril, ko bo te nesrečne vojne konec,« mi mirno razlaga človek, medtem ko mi podaja listek z naslovom znanca: Zvonko Kosec, Novi Travnik. Preden se odpravim, se želim posloviti še od doktorja.

»Zgoraj v prvem nadstropju,« me napoti bolničar. Na vratih me preseneti napis: Dr. Esad B. Takoj se spomnim, da je prej res z neko nenavadno toplino govoril o težkih razmerah na muslimanski strani, posebno v začetku, ko je morala tudi na hitro ustanovljena bolnišnica delati v nemogočih razmerah, a so vendar morali operirati... »ali pa pustiti umreti, ni druge...«

Takoj pomislim, da ga ne smem postavljati v delikaten položaj, vendar ko ob splošnem pogovoru o tem, da vojna najbrž nima posebnega vpliva na psihoze, ki imajo, kot pravi, dokaj trden notranji ritem, rahlo nakažem vprašanje, kako je njemu, kot Muslimanu, na tej strani, vidim, da nima posebnega zadržka, sicer zadržano in diplomatsko, a vendarle sproščeno spregovoriti stavek ali dva o tem, da ni imel posebnih težav. Ali o tem, da je dr. Ramiz O., po njegovem, ostal na drugi strani bolj po naključju, ker je imel tam pač stanovanje.

Vtem potrka in na vratih se pojavi mlad stražar, s katerim smo se še malo prej spodaj pogovarjali in šalili.

»Eh, hm... veste, dokumente bi prosil,« se v zadregi nasmiha, »prej nam jih niste pokazali, sedaj pa... veste, ja, intervjuji niso dovoljeni, saj razumete, takoj vam jih prinesem...«

Doktor si, kot da naju ni, mirno razpostavlja krožnike po pladnju, na katerem so mu malo prej prinesli večerjo. Ko mladenič odide, pa nadaljuje tam, kjer se je prej ustavil: »...seveda pa ne morem reči,

komu je težje, Muslimanom tu ali Hrvatom tam. To bomo morda kdaj izvedeli, morda nikoli.»

Ko stražarja kakšnih pet minut ni nazaj, se, da ne bi mislili, kaj se z doktorjem pogovarjava, odpravim za njim. Najdem ga skupaj v sestrski sobi s sestro resnega videza.

«Vse je v redu, ravnokar sem vam jih mislil prinesiti,» se reži dolgin. «Saj magnetofona nimate, ne? In z aparatom, ste kaj slikali?» se mi zdi, kot da malo vprašujoče pogleduje proti sestri.

Kadar začnejo spraševati po fotoaparatu, nikoli ne veš, če jih ne bi pičilo, odpreti ga – kot so brali v kakšni kriminalki. Vendar sta ta dva dobrodušna, verjameta mi na besedo.

Ko se poslavljam, ju poprosim, naj še doktorja obvestita, da je vse v redu.

«Izvolite, saj lahko še malo stopite do njega,» sta vljudna. Res se pozna, da se hrvaško-muslimanski odnosi urejujejo, da prihaja Hans Koschnig, ki bo dve leti načelnik mesta, predvsem pa, da je tod naokoli spomin na Slovenijo, v kateri so služili vojsko, gradili soseske ali preprosto prodajali Slovenkam zapestnice ali pisano tkane torbice v tistih trgovinicah okrog starega mosta, ki jih ni več in jih verjetno, žal, nikoli več ne bo, še trdno zasidran. Pri čemer je moči v stavku: «Eh, srečno ste se vi izvlekli!» samo s pomočjo kančka slabe vesti zaznati očitek, da smo jih zapustili. Posebno, ko takoj nato dodajo: «Eh, pa nek vam je sa srečom, kad več nije moglo drukčije...»

Nove knjige

RECENZIJA

Psihologija

Jurij Zalokar: *Psychological and Psychopathological Problems of Immigrants and Refugees*. (Psihološka in psihopatološka vprašanja priseljencev in beguncev.) Didakta, Radovljica 1994. 94 strani, 12 tabel, 153 literaturnih navedb.

Knjiga je plod praktičnega in raziskovalnega dela avtorja v Avstraliji v letih 1986–1989. Prvi del obravnava splošno problematiko priseljencev, drugi prikazuje stiske imigrantov s področja takratne Jugoslavije.

Primarni problem predstavlja že stres zaradi izseljenstva. Nastopajoči škodljivi vplivi so raznoteri glede na razloge izselitve, ki so lahko ekonomski, politični, tudi zelo intimni, ali gre za begunce. Priseljenci se čutijo izruvane, stare navade morajo opuščati, občutijo kulturno vrzel, vsak dan pa udarjajo nanje nove in večkrat neprijetne sile. Izjemno težak problem predstavlja učenje novega jezika. Jezik ni samo komunikacijski mehanizem, marveč je tudi bistveno gibalno mišljenje in osebnosti. Vsi ti in še mnogi drugi stresni povzročajo odgovor nanje, torej distres, stisko. Priseljenci živijo v napetosti, negotovosti in zapadajo v depresijo. Opaziti je jezo, sovraštvo in celo agresivnost kot izgubo «ego identitete». Prav dobro vemo, da je vsaka agresija vselej in povsod le odraz

frustracije. Prihaja lahko do ideoloških ekstremov, religioznega fundamentalizma in fanatizma. Prikažejo se tudi zavist, nezaupanje, ljubosumnost. Imigranti se bojijo, da bi ne bili «kompletne osebnosti», ki jih tujina od njih pričakuje. Nekateri pretiravajo z delom. Vendar delovna gorečnost ne sme postati zasvojenost («workaholizem»). Ekscesivnih alkoholikov je manj pri tistih priseljencih, ki so aktivni v etničnih socialnih skupinah. Religija je običajno zadnji element, ki bi ga imigrant opustil. Avtor poudari, da je reševanje problemov v gojitvi zvestobe svojemu narodu in osebnostne identitete. Takšno prizadevanje lahko transcendirajo ne le ozkih nacionalnih meja, ampak ohranja tudi človečanske vzore. V obdobju prilagajanja se kažejo še zlasti stresne reakcije v anksioznosti in depresiji, v izolaciji ter tudi v motnjah vedenja. Včasih nastopajo akutne psihogene reakcije in celo psihoreaktivne psihoze. Avtor svari, da pri psihogenih motnjah ne kaže razsipavati z anksiolitiki in sedativi, ampak je treba posvetiti pozornost enostavni komunikaciji, nuditi pacientu svoj pozitiven emocionalni odnos, človeško toplino in simpatijo, dialog ter včasih tudi sugestijo – torej podpirajočo («supportiv») psihoterapijo.

Glede nastanka psihoreaktivnih motenj navaja avtor še posebej negativen vpliv socialne marginalizacije. Kroničnost takšnega stanja poskuša marsikdo reševati s tem, da se pretirano prehranjuje, pije alkohol, kadi, govoriči in pleteniči, se seksualno izživlja, uporablja droge, poseda pred televizorjem...

Avtor se zaustavi še pri paranoidni simptomatiki, torej pri manifestaciji blodnjavosti. Nekateri psihiatri navajajo visoko prevalenco shizofrenije pri imigrantih. Tovrstno diagnostiko pa kaže preveriti. Pacientom, ki ne obvladajo zdravnikovega jezika, bodo kaj kmalu postavili diagnozo shizofrenije.

Pri projekciji za leto 2000 naj bi živel v Avstraliji okrog 300.000 priseljencev s področja nekdanje Jugoslavije. Največ je Hrvatov in Makedoncev. Avtor nas seznaja, da v državi Victoria deluje računalniški register od leta 1969 in predstavlja osnovo za epidemiološke raziskave. Pri priseljencih s področja tedanje Jugoslavije sta najbolj pogosti anksioznost in depresija. Po podatkih je pri njih več samomorov kot doma. Koefficient samomora je bil pri jugoslovanskih imigrantih višji kot pri domačinih. Alkoholizma je bilo več kot pri drugih priseljenjskih skupinah. Glede shizofrenije avtor tudi za takratne jugoslovanske imigrante sodi, da je ni bilo toliko, kot navajajo podatki. Paciente s paranoidno preokupacijo so pogostoma diagnosticirali kot shizofrenijo in paciente zdravili z nevroleptiki in tudi z EKT (elektrokonvulzivna terapija). Ko so se nekateri od teh vrnili v domovino, niso več kazali blodnjavosti, «shizofrenije» pa sploh ne. Takšno napačno diagnostiko poznamo tudi od prej pri delavcih na začasnem delu v Nemčiji, ko so mnoge vrnili domov zaradi «shizofrenije», ki pa je po vrnitvi ni bilo mogoče ugotoviti. Blodnjavost nastopa vendar zaradi različnih razlogov, shizofrenija pa je globlja duševna bolezen. Avtor na nekem mestu zelo ustrezno citira V. Frankla (1966): «Abnormna reakcija na abnormno situacijo predstavlja normalno vedenje.»

Avtor zaključi svojo knjigo z nekaterimi pesniki in pisatelji – priseljenci v Avstraliji. Mnoge njihove izpovedi so otožne. Knjiga dr. Jurija Zalokarja bo koristila zdravstvenim delavcem pri njihovem delu s priseljenci in begunci, žal tudi pri nas.

Janko Kostnapfel



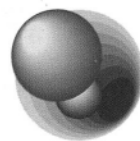
LEUCOMAX Molgramostim (GM-CSF)

rekombinantni človeški dejavnik,
ki pospešuje nastanek kolonij
in vzpodbuja aktivacijo granulocitov in makrofagov

- za zaščito in zdravljenje mielosupresije
- za pospeševanje celjenja ran

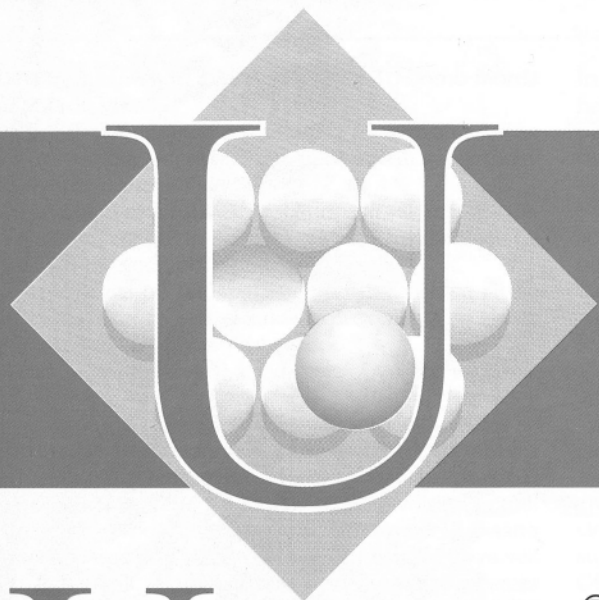
- zagotavlja povečano obrambno sposobnost organizma

LEUCOMAX[®]
Molgramostim (GM-CSF)



 **SANDOZ** |  Schering-Plough

co-development co-marketing co-operation for Leucomax[®]



ULFAMID[®] *famotidin*
tablete, 20 mg in 40 mg

Enostavno, učinkovito!

- **najmočnejše protikulusno zdravilo iz skupine specifičnih zaviralcev receptorjev H_2**
- **zavira bazalno in stimulirano sekrecijo želodčne kisline**
- **primeren za zdravljenje in profilakso**
- **večinoma zadošča ena doza na dan**

Indikacije: Razjeda na dvanajstniku, želodčna razjeda, Zollinger-Ellisonov sindrom, reflukсни ezofagitis in druga stanja, pri katerih je hiperacidnost huda motnja za bolnika. **Doziranje:** Razjeda na dvanajstniku in želodcu: 1 tableta po 40 mg dnevno, zvečer, največ 8 tednov. Zdravljenje prekinemo, ko endoskopsko ugotovimo ozdravitev razjede. Profilaksa recidivov razjede na dvanajstniku: 1 tableta po 20 mg dnevno, zvečer. Zollinger-Ellisonov sindrom: Začetna doza je 20 mg na 6 ur. Doziranje prilagodimo klinični sliki in količini hipersekrecije kisline. Bolniki, predhodno zdravljeni z drugimi zaviralci receptorjev H_2 , potrebujejo višjo začetno dozo famotidina. Pri kreatininskem očistku manjšem od 30 ml/min (0,5 ml/s) oz. pri vrednosti serumskega kreatinina nad 3 mg/100 ml (265 μ mol/l) je treba dnevno dozo znižati na 20 mg. **Stranski pojavi:** Redko se pojavijo driska, glavobol, utrujenost; zelo redko zaprtje, suha usta, slabost, bruhanje, napihnjenost, zmanjšan apetit, spuščaji. Zaradi farmakodinamične podobnosti z drugimi zaviralci receptorjev H_2 , teoretično ne moremo izključiti drugih stranskih učinkov, ki jih ta zdravila pri posamezniku lahko povzročijo. **Kontraindikacija:** Preobčutljivost za famotidin. **Opozorila:** Ne priporočamo dajanja zdravila med nosečnostjo in dojenjem, ker ni dovolj izkušenj. Možno je jemanje zdravila pod strogim zdravniškim nadzorom. Pred zdravljenjem želodčne razjede je treba izključiti obstoj malignoma. Blagih težav v prebavilih, npr. nervoznega želodca, ne zdravimo s famotidinom. Doslej niso znane interakcije z drugimi zdravili. **Oprema:** 10 tablet po 40 mg, 20 tablet po 20 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 **KRKA**
SLOVENIJA

KAKOVOSTNA GRAFIKA DOMAČIH IN TUJIH UMETNIKOV ZA ZDRAVNIKE IN FARMACEVTE

Uredništvo Zdravniškega vestnika in galerija Visconti Fine Art Kolizej iz Ljubljane sta za svoje bralce slovenske zdravnike in farmacevte pripravila v naslednjih letih kakovostni izbor grafičnih listov priznanih slikarjev v omejeni nakladi.

Na vsake tri mesece skupaj izberemo po enega od domačih grafikov in enega iz tujine. V vernih barvah dela ponatiskujemo v Zdravniškem vestniku, črno bele reprodukcije pa v Farmaceutskem vestniku in ponatise praviloma ponovimo še v naslednjih dveh številkah. Okvirno predstavljamo vsakokratnega slikarja-grafika in tudi dimenzije ter tehniko grafičnega lista.

Za zdravnike in farmacevte nudi galerija znaten (galerijski) popust. Takšna ugodnost pa je pri vsakem listu omejena na 10 izvodov.

Pisne rezervacije za želeni grafični list pošljite na telefaksa: Zdravniški vestnik 061 30 19 55 in Farmaceutski vestnik 061 34 48 05, z zagotovilom, da boste list zagotovo tudi kupili. Razumljivo je, da imajo prednost zgodnejše dospelje rezervacije. Cene posameznega lista so dostopne po telefonu v uredništvih Zdravniškega vestnika in Farmaceutskega vestnika. Če bo interesentov dovolj pred potekom treh mesecev, bomo z objavljanjem listov končali predčasno. Po sklenjeni objavi bomo vse naročnike povabili v prostore galerije Visconti Fine Art Kolizej, Ljubljana, Gosposvetska 13, II. nadstropje, kjer bodo interesenti grafične liste ob manjši slovesnosti in ogledu stalne zbirke tudi prevzeli. Nadaljnji izvodi predstavljenih listov in druga dela iz zbirke (brez posebnega popusta) so na voljo neposredno v galeriji.

Skupaj z galerijo smo prepričani, da je med slovenskimi zdravniki, stomatologi in farmacevti veliko zavzetih ljubiteljev slikarstva, celo zbiralcev in poznavalcev. Če bo zanimanje preseglo začetna pričakovanja, se bomo skupaj z Vami lotili tudi podjetniških akcij, morebitnih ogledov slikarskih del pred razstavami, tako v Sloveniji kot v drugih državah, s prednostjo pri nakupu, ogled posameznih grafičnih in slikarskih tehnik v največjih slikarskih delavnicah v Evropi in podobno.

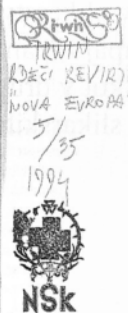
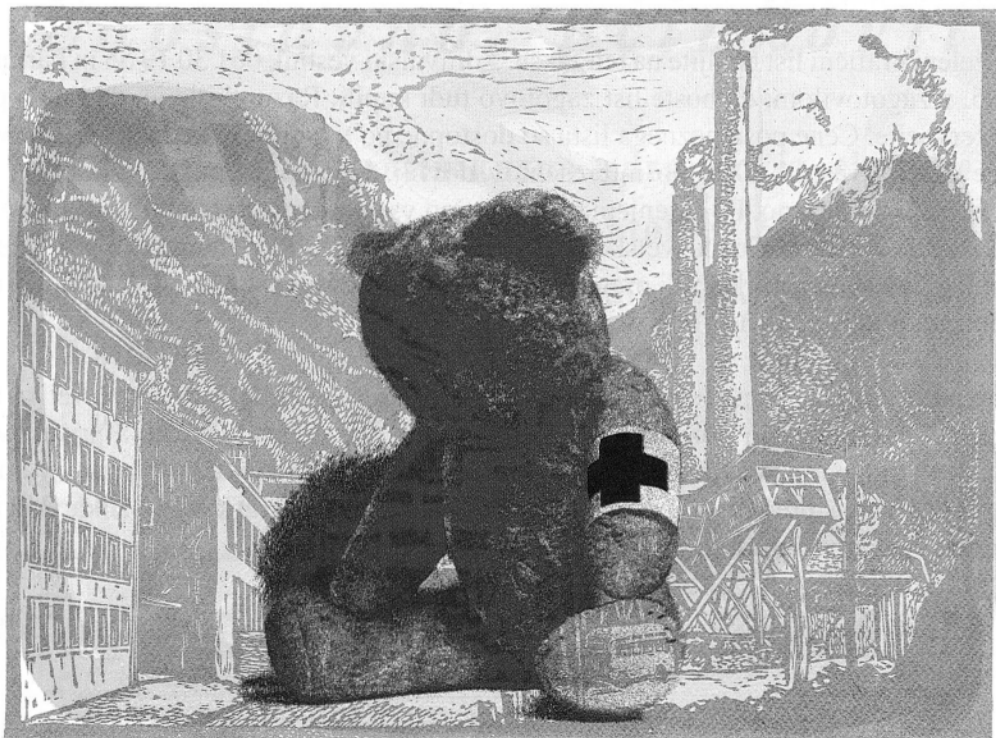
Uredništvo

IRWIN

Skupino IRWIN, ustanovljeno v Ljubljani leta 1993, sestavljajo: Dušan Mandić (rojen v Ljubljani 1954), Miran Mohar (rojen v Novem mestu 1958), Andrej Savski (rojen v Ljubljani 1961), Roman Uranjek (rojen v Trbovljah 1961) in Borut Vogelc (rojen v Kranju 1959).

Vsi so študirali na Akademiji za likovno umetnost v Ljubljani, preden so se povezali v skupino, je samostojno razstavljal le Dušan Mandić (njegova dela iz tega časa nimajo nič skupnega s kasnejšo usmeritvijo IRWIN-a), medtem, ko se je Miran Mohar ukvarjal predvsem z grafičnim oblikovanjem (v ateljeju Matjaža Vipotnika). Aprila 1984 je IRWIN objavil svoj program, v katerem je poudaril tri principe delovanja: retrogardizem, potencialni eklekticizem in afirmacijo nacionalne kulture. Poleg kolektivizma je zelo izrazita intelektualizma polna vsebina likovnih del te skupine. Kot likovni segment gibanja NSK (Neue Slowenische Kunst) je začel javno nastopati s predstavitvijo v Disku FV in na Kersnikovi 4 v Ljubljani, v galerijskih prostorih pa prvič v galeriji ŠKUC v Ljubljani leta 1984. Sledile so številne razstave v slovenskih in jugoslovanskih galerijah, po projektu ob beneškem bienalu leta 1986 pa tudi v tujini – najprej v Veliki Britaniji (Edinburgh, London 1987), nato na Nizozemskem, v Nemčiji, Švici, Avstriji, Franciji, ZDA, Belgiji, Rusiji in Italiji. Prvo fazo ustvarjanja morda najizraziteje označuje tematska skupina del »Rdeči revirji«, drugo fazo »Slovenske Atene«, tretjo fazo pa »Država v času« – ruska v Moskvi in zadnja pekinška, ki je bila prikazana poleti 1994. Čeprav provokacija ni prvotni smoter skupine IRWIN, so njiova dela zelo pogosto imela za posledico izrazito politično provokacijo z državno represijo, kot se je zgodilo s plakatom za dan mladosti in zadnjo realizirano štafeto v Jugoslaviji. Unikatna dela so praviloma razstavljena in prodana z izvirnim, nenavadnim in neredko bogato reliefnim okvirjem. Skupina IRWIN je bistveno bolj znana v tujini (kjer je poleg Zorana Mušiča najbolj znana slikarska skupina, predstavljajoč Slovenijo, tudi za najvišjo ceno), kot doma. V Slovenijo se skupina ponovno vrača, tudi v novih, cenejših in nekoliko bolj množičnih oblikah.

Dela skupine IRWIN imajo bodisi značilen žig ali pa inventarski zapis. Njihovo razvojno umetniško pot so do leta 1991 najustrezneje predstavili v knjigi Neue Slowenische Kunst (Grafički zavod Hrvatske, Zagreb 1991).



Barvna grafika »Rdeči revirji – Nova Evropa«, mešana tehnika, 40 × 30 cm, 1994.

EMILIO GRECO

je kipar in grafik. Rojen je bil leta 1913 v Cataniji, Italija. Študiral je na akademiji za likovno umetnost v Palermu. Kot formirana osebnost sodobnega italijanskega kiparstva je predaval po različnih akademijah likovnih umetnosti doma in v tujini, bil je tudi dekan akademije za kiparstvo v Rimu, kjer sedaj živi in dela. Je eno največjih imen sodobnega italijanskega kiparstva. Imel je neštevilne samostojne razstave doma in v tujini; realiziral je več javnih spomenikov, posvečen mu je muzej v Hakoneu, Japonska – »Vrt Greco«, ter stalne razstavne dvorane v muzeju Puškin v Moskvi in Ermitažu v St. Petersburgu.



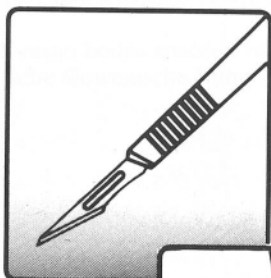
Grafično delo »Deklica z golobi«, 1983, suha igla, 85 × 63 cm, tiskano na kolažiranem papirju China in 280 gr papirju Fabriano.

Tramal[®]

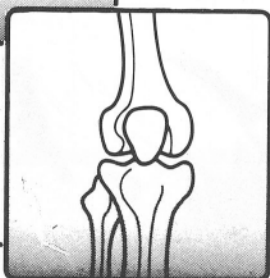
tramadol HCl

NOVO

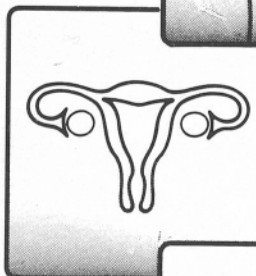
zanesljiv analgetik s centralnim delovanjem



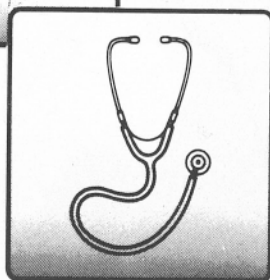
v kirurgiji



**v travmatologiji
in ortopediji**



**v ginekologiji
in porodništvu**

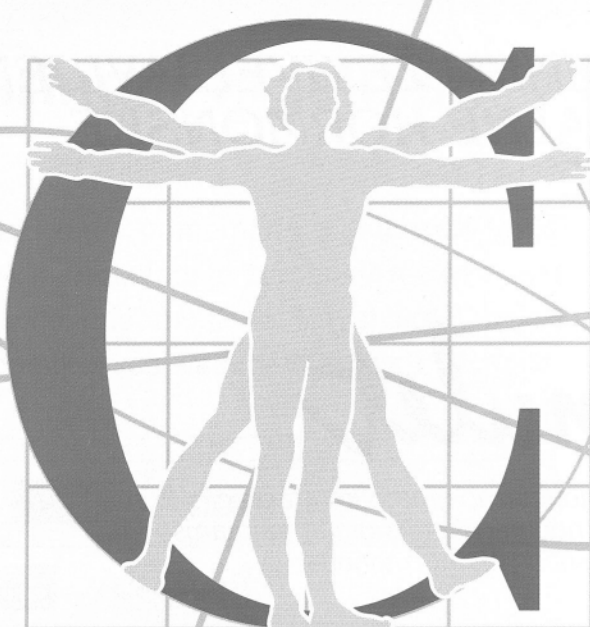


v interni medicini

Oblike: Tramal 50: 5 ampul po 50 mg tramadola/ml
Tramal 100: 5 ampul po 100 mg tramadola/2 ml
Tramal kapljice: 10 ml raztopine (100 mg tramadola /ml)
Tramal kapsule: 20 kapsul po 50 mg tramadola
Tramal svečke: 5 svečk po 100 mg tramadola

Izdeluje: Bayer Pharma d.o.o. Ljubljana
po licenci Grünenthal GmbH


GRÜNTHAL



Ciprinol[®]

ciprofloksacin

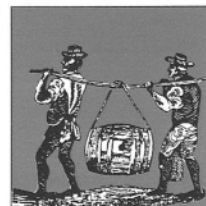
Antimikrobni spekter: rodovi po Gramu negativnih aerobov: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Providencia*, *Serratia*, *Morganella*, *Legionella*. Po Gramu pozitivni aerobi: stafilokoki; različno so občutljivi streptokoki. **Indikacije:** infekcije sečil, dihal, ušesa, nosu in grla, prebavil in trebušne votline, jeter in žolča, kosti in sklepov ter kože; infekcije v ginekologiji ter septicemija; zdravljenje in preprečevanje infekcij pri bolnikih z oslajeno imunostjo. **Stranski učinki:** prebavne motnje, vrtoglavica, glavobol, utrujenost, senzorične motnje, vznemirljivost, občutek tesnobe, redkokdaj motnje vida in konvulzije, alergične reakcije, padec krvnega tlaka, paroksizmalna tahikardija, bolečine v sklepih, redko fotosenzibilnost, prehodne spremembe nekaterih laboratorijskih vrednosti. Nevarnost kristalurije pri premajhnem uživanju tekočine. **Interakcije:** antacidi z aluminijevimi in magnezijevimi hidroksidi, teofilin, barbituratni anestetiki. **Opozorila:** previdnost pri starejših bolnikih in okvarah ČŽS-a; zdravilo zmanjša sposobnost reagiranja (sinergizem z alkoholom). **Kontraindikacije:** preobčutljivost za kemoterapevtike kinolonskega tipa; pri otrocih v obdobju rasti; nosečnost, dojenje. **Doziranje na dan:** infekcije spodnjih dihal (bolnišnične) 2-krat 500 do 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; infekcije spodnjih sečil 2-krat 250 do 500 mg oralno; nezapletene infekcije zgornjih sečil 2-krat 250 do 500 mg oralno, 2-krat 100 do 200 mg iv.; zapletene infekcije zgornjih sečil, bakteriemija, septicemija 2-krat 500 do 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; osteomielitis 2-krat 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; druge infekcije 2-krat 500 do 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; kronično klicenoštevno salmonel 4-krat 250 mg oralno; akutna gonoreja - enkratna doza 500 mg oralno; pri zelo hudih infekcijah lahko oralno dozo povečamo na 3-krat 750 mg in intravensko na 3-krat 400 mg dnevno; dozo zmanjšamo pri starejših bolnikih in hudih okvarah ledvične funkcije. **Trajanje zdravljenja:** pielonefritis vsaj 10 dni, peritonitis (v kombinaciji z metronidazolom) vsaj 14 dni, osteomielitis vsaj 6 tednov, druge infekcije še vsaj 3 dni po prenehanju kliničnih znakov. **Oprema:** 10 tablet po 250 mg ali 500 mg; 5 ampul po 100 mg / 10 ml. Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.



**za ambulantne bolnike
in zdravljenje tudi
najhujših infekcij
v bolnišnicah**



**sistemske protimikrobno
zdravilo hkrati v oralni in
parenteralni obliki**



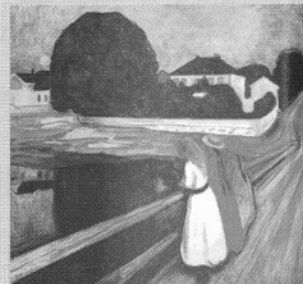
**dosega visoke koncentracije
v telesnih tekočinah, tkivih
in znotraj celic**

NOVOSTI V KRKINEM ŽE UVELJAVLJENEM PROGRAMU ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE

Minulet®

gestoden, etinilestradiol

monofazno oralno kontracepcijsko sredstvo
z novim gestagenom in najmanjšo
usebnostjo hormonov



TRI-STEDIRIL®

levonorgestrel, etinilestradiol

trifazno kontracepcijsko sredstvo
v koraku s časom



SODOBNO VODENJE MENOPAVZE

Cyclo-Menorette®

estradiolvalerat, estriol, levonorgestrel

sekvenčno zdravljenje klimakteričnih tegob
in preprečevanje posledic zaradi
pomanjkanja hormonov



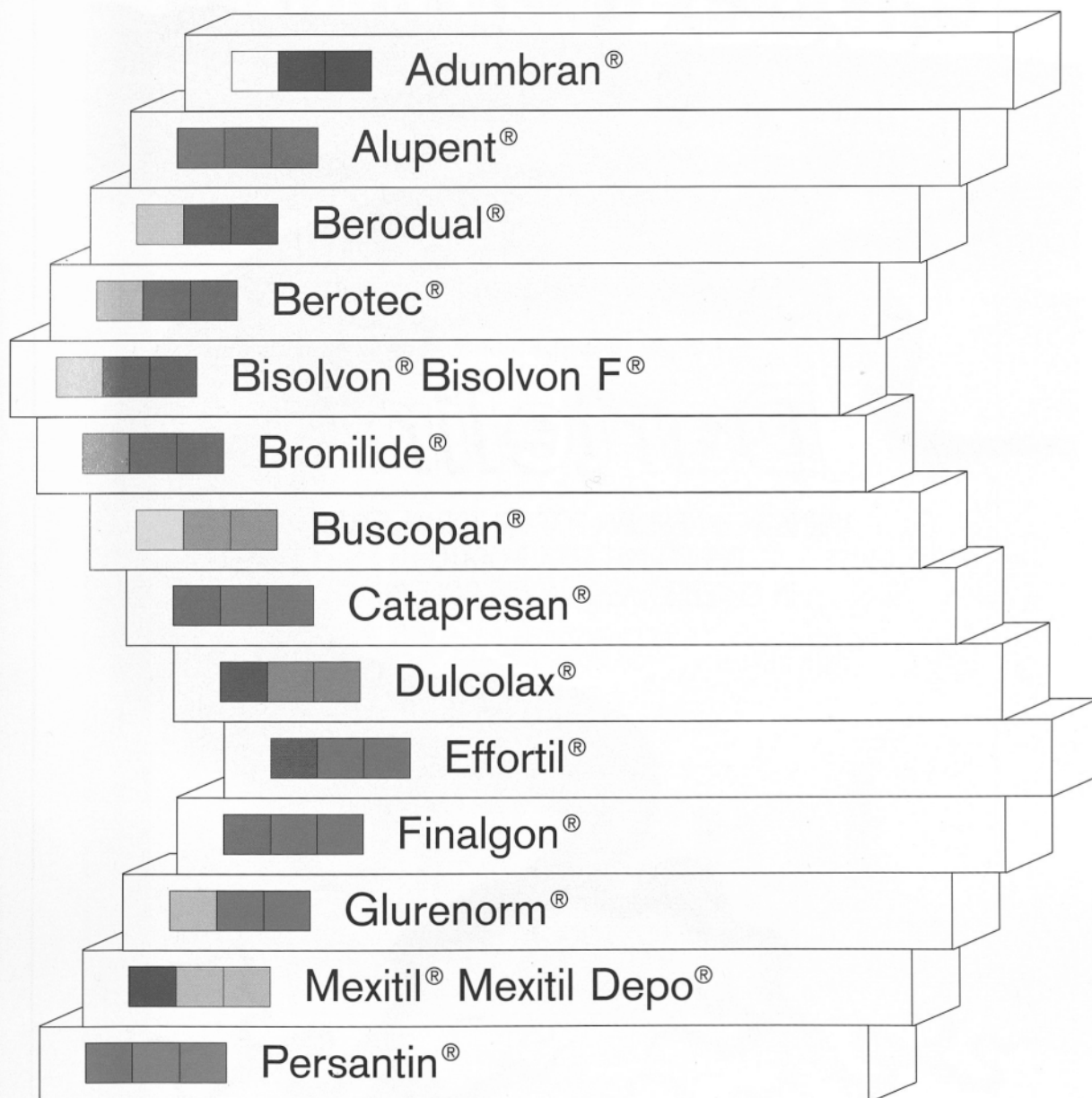
Navodila so na voljo pri proizvajalcu.

 **KRKA**
SLOVENIJA

s sodelovanjem WYETH, Nemčija

Boehringer Ingelheim v Sloveniji

Boehringer Ingelheim zavzema pomembno mesto med vodečimi farmacevtskimi firmami, ki se ukvarjajo z raziskavo in proizvodnjo zdravil. V njihovo učinkovitost in varnost ste se lahko prepričali skozi dolgoletno prisotnost na slovenskem tržišču. Upamo, da vam bodo naši proizvodi še vnaprej koristili v vaši vsakdanji praksi.

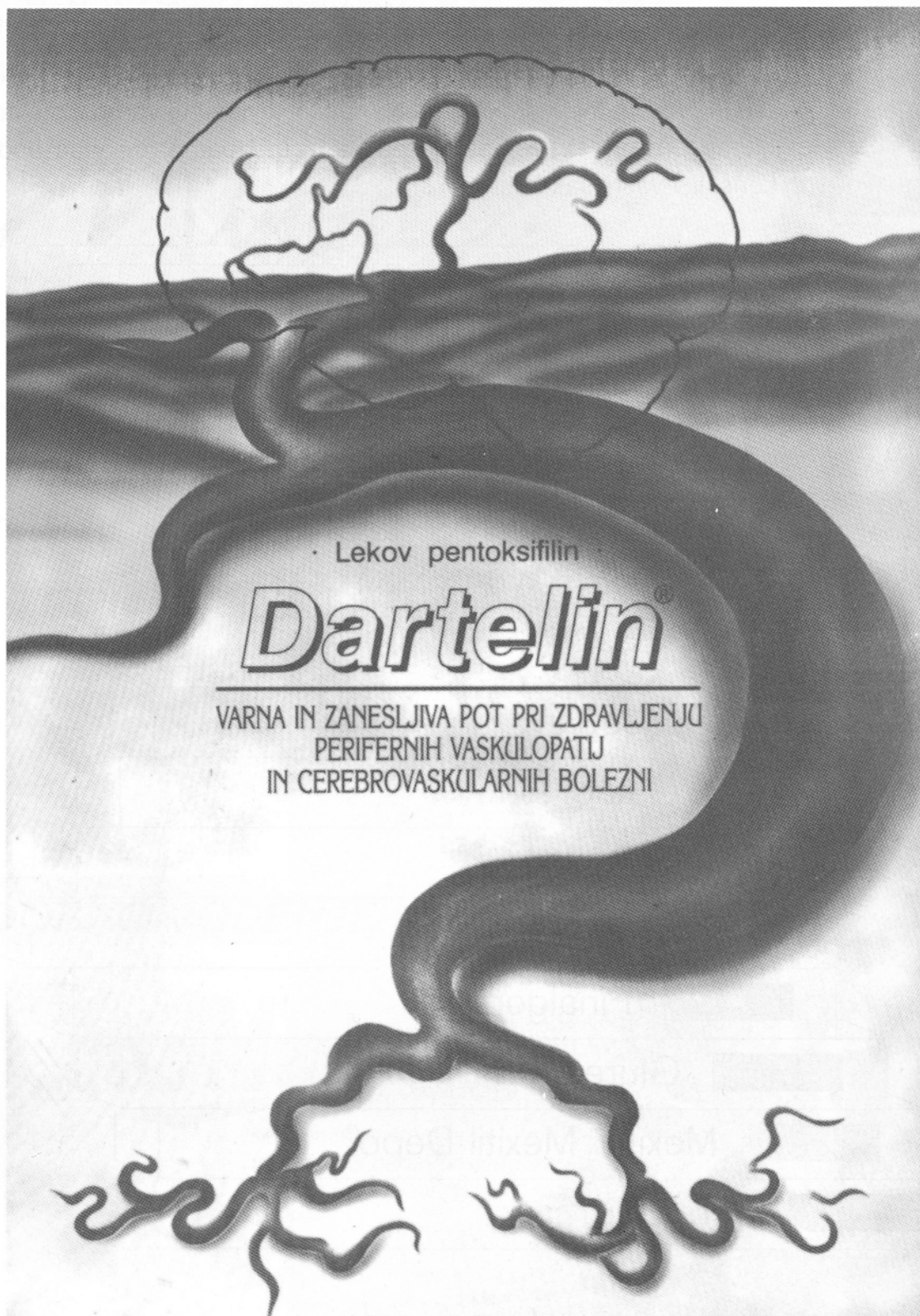


**Boehringer Ingelheim Pharma
v Sloveniji**

Mašera Spasičeva ul. 10
61 000 Ljubljana



tel.: (061) 372 861, 1681 144
fax.: (061) 372 861



· Lekov pentoksifilin ·

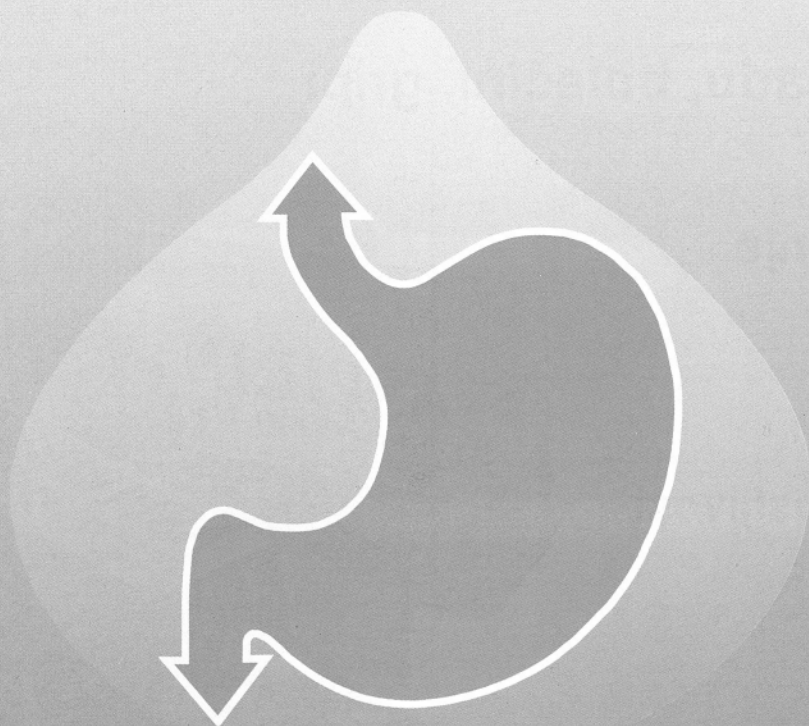
Dartelin[®]

VARNA IN ZANESLJIVA POT PRI ZDRAVLJENJU
PERIFERNIH VASKULOPATIJ
IN CEREBROVASKULARNIH BOLEZNI



lek tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov, d.d.
Ljubljana

✓ DANES NAJUČINKOVITEJŠE PROTIULKUSNO ZDRAVILO



Ortanol[®]

omeprazol

zaviralec protonske črpalke v parietalni celici

**učinkovito ozdravi bolnike z refluksnim ezofagitisom,
razjedo na dvanajstniku in želodcu in bolnike s
Zollinger–Ellisonovim sindromom**

hitro olajša bolečino in izboljša kvaliteto življenja

Natančnejše navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu.



**lek tovarna farmaceutskih in
kemičnih izdelkov, d.d.
Ljubljana**

ASPIRIN[®] PLUS C

šumeče tablete

proti prehladu, bolečini, gripi

hitro delovanje

dobra prenosljivost

dodatno delovanje
vitamina C



Uporaba: Šumeče tablete raztopimo v kozarcu vode in popijemo. **Opozorilo:** Pri bolnikih z ulkusom želodca in dvanajstnika je potreben skrben zdravniški nadzor. Pri otrocih in mladini s sumom na virusne infekcije se uporablja le po posebni odločitvi zdravnika. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za salicilate, astma, ambulantno zdravljenje z antikoagulanti, pomanjkanje glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze.



Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

PREPROSTO • KRATKO • UČINKOVITO

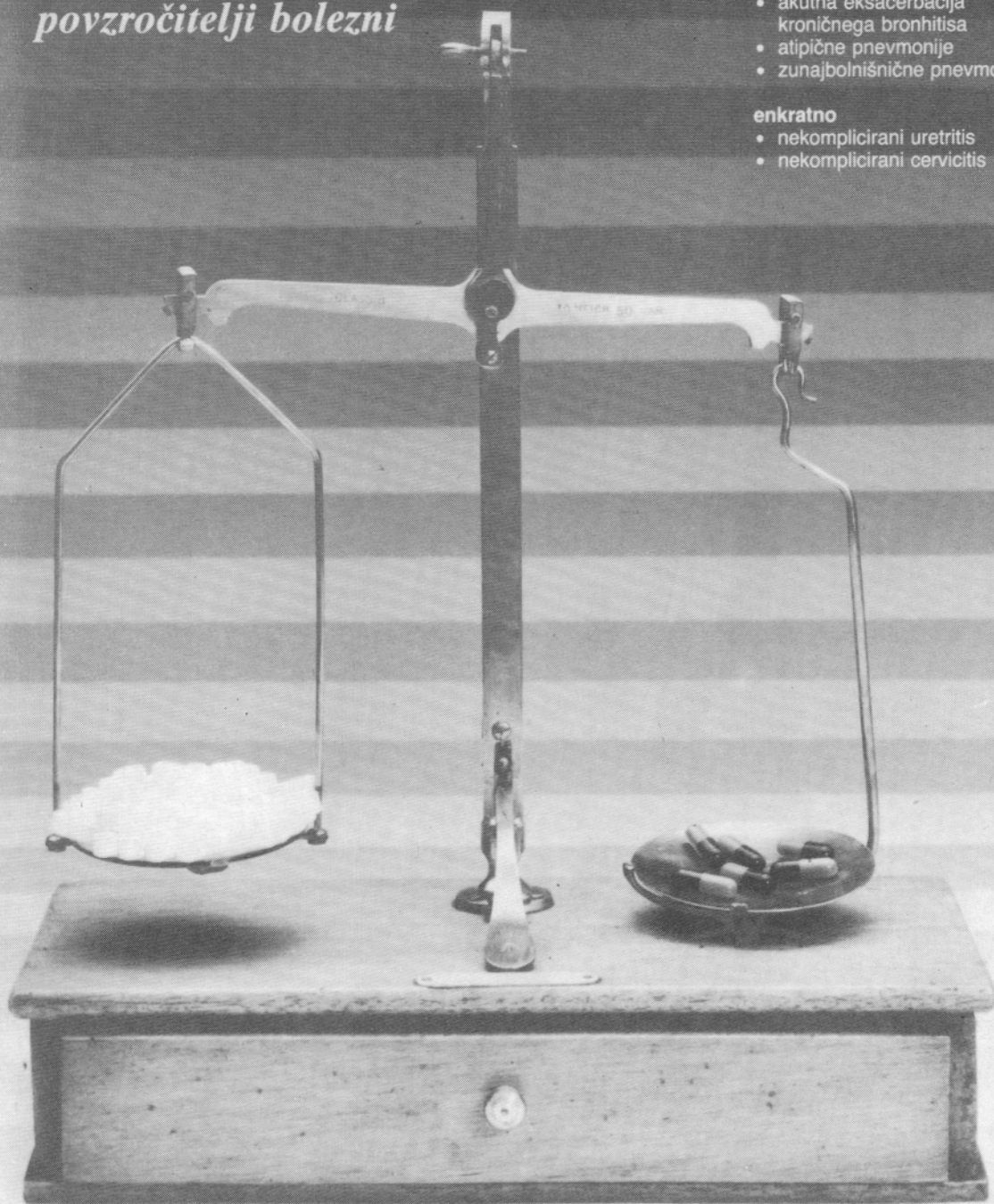
*Sumamed deluje
na mikroorganizme,
ki so najpogostejši
povzročitelji bolezni*

enkrat na dan 5 dni

- akutni faringitis/tonzilitis
- akutni otitis media
- akutni sinusitis
- akutni bronhitis
- akutna eksacerbacija
kroničnega bronhitisa
- atipične pnevmonije
- zunajbolnišnične pnevmonije

enkratno

- nekomplikirani uretritis
- nekomplikirani cervicitis



Sumamed®
azitromicin



PLIVA LJUBLJANA d.o.o.
Dunajska 51, Ljubljana



Berodual®

fenoterol hidrobromid + ipratropium bromid

Dvokomponentni bronhodilator za preprečevanje napadov in dolgotrajno zdravljenje bronhialne astme in kroničnega obstruktivnega bronhitisa

BERODUAL-osnova zdravljenja bronhoobstrukcije

- hitro začetno in nato dolgotrajno delovanje
- višja stopnja bronhodilatacije
- daljši učinek zdravljenja
- brez sistemskih učinkov
- uporaba nastavka za inhalacijo olajša uporabo aerosola, kar je zelo pomembno za otroke in starejše osebe

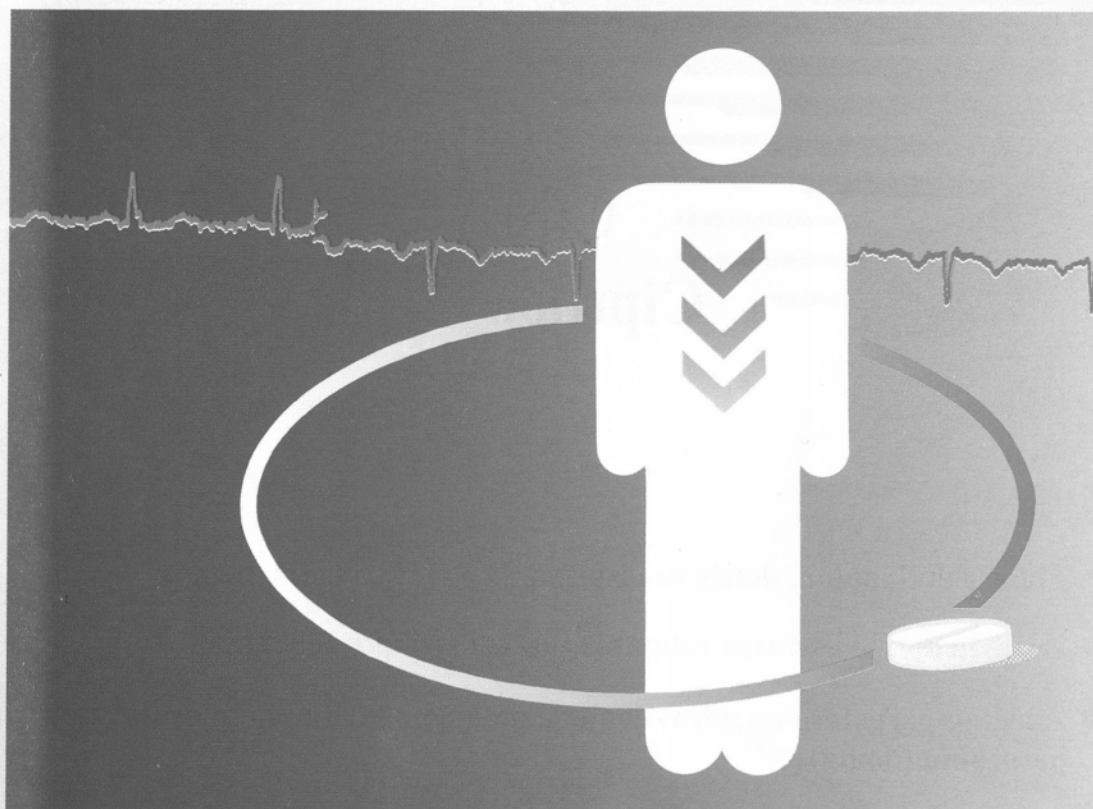
**Boehringer Ingelheim Pharma
v Sloveniji**

Mašera Spasičeva ul. 10
61 000 Ljubljana



tel.: (061) 372 861, 1681 144
fax.: (061) 372 861

**KALCIJEV ANTAGONIST DRUGE GENERACIJE
JE UČINKOVIT PRI ZDRAVLJENJU
HIPERTENZIJE
IN ANGINE PEKTORIS**



Amlopin[®]

amlodipin

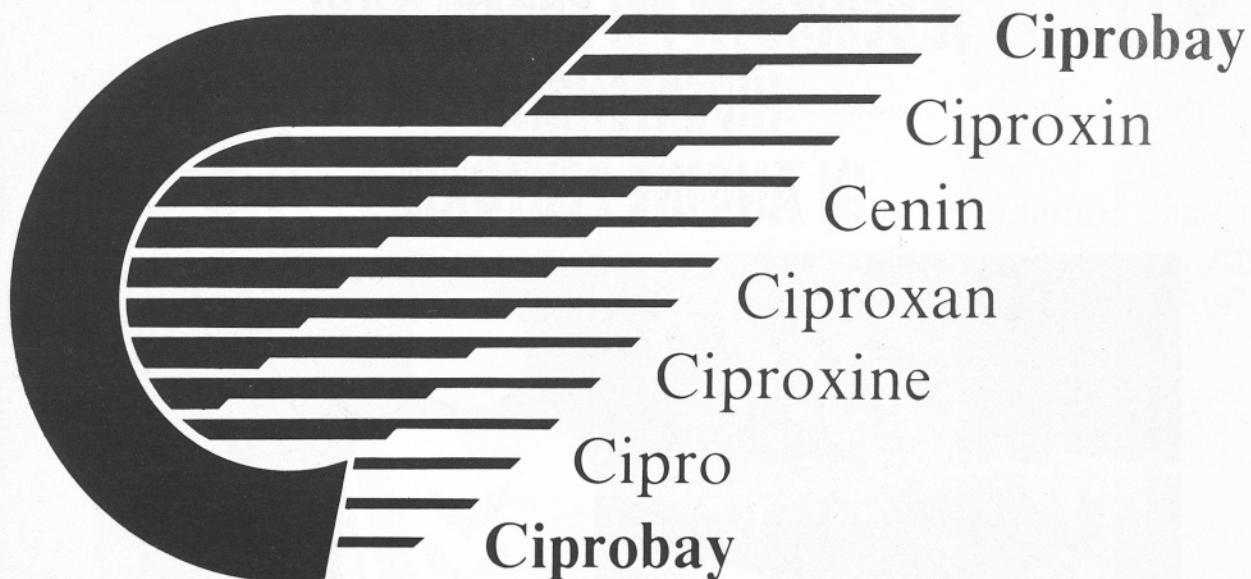
V primerjavi z drugimi kalcijevimi antagonisti deluje Amlopin kot dobro znani dihidropiridini, hkrati pa omogoča še:

- **podaljšano delovanje** – 24 ur
- **bolniki ga** zaradi **postopnega začetka delovanja** **dobro prenašajo**
- **preprosto doziranje** in titiranje doze: ena tableta na dan, ne glede na – indikacijo – bolnikovo starost – spremljevalno bolezen (ledvična insuficienca, astma idr.)

Natančnejše navodilo o zdravlilu lahko dobite pri proizvajalcu.



**lek tovarna farmaceutskih in
kemičnih izdelkov, d.d.
Ljubljana**



- Fluorirani kinolon, danes najuspešnejši v svoji skupini
- Zdravljenje, ki ustvarja zaupanje (preizkušen pri 100 milijonih bolnikov)
- Začetno parenteralno zdravljenje je moč učinkovito nadaljevati peroralno (doma)



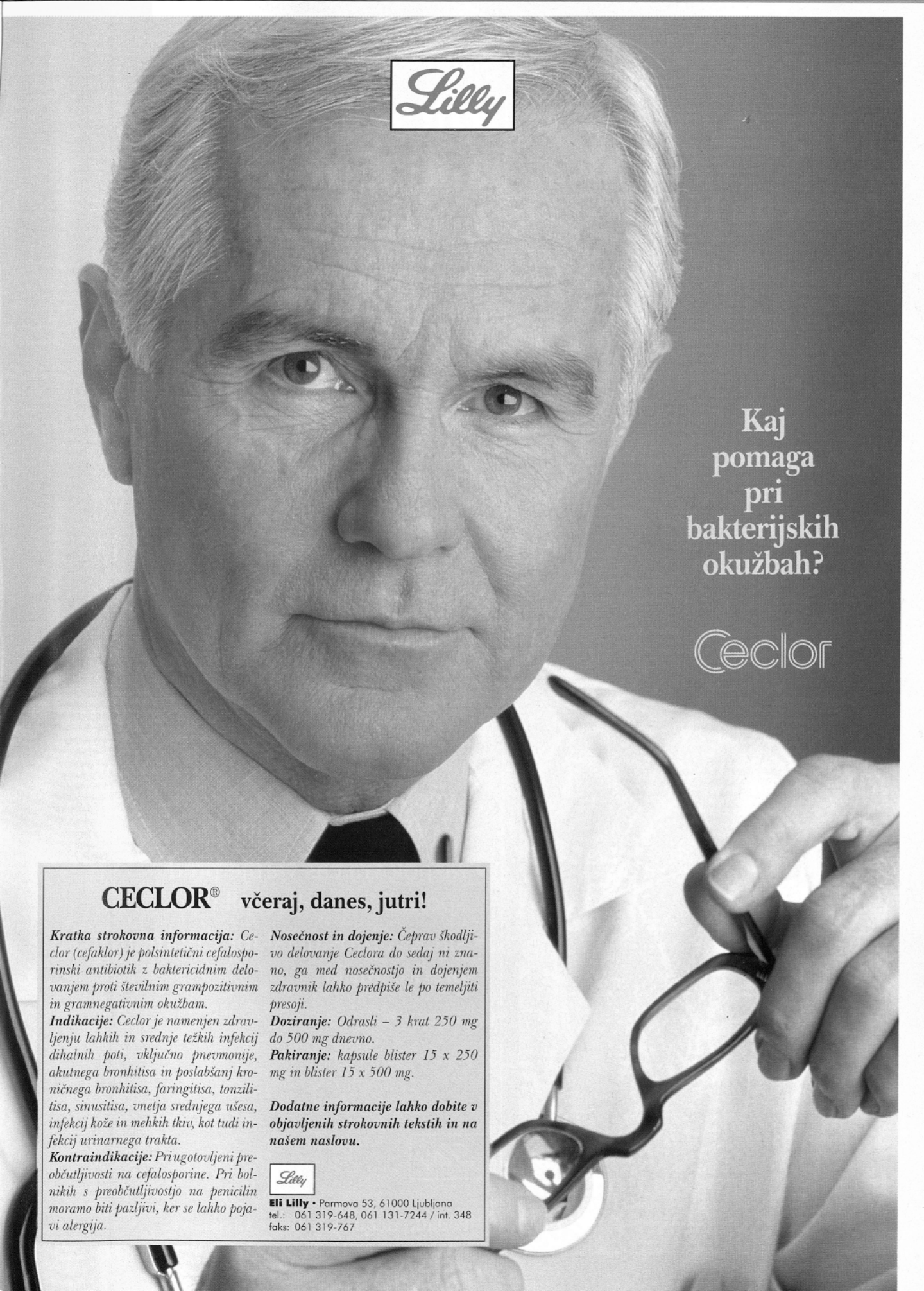
Ciprobay[®]

ciprofloksacin — Bayerjeva kakovost
v 57 državah (tudi v ZDA, Veliki Britaniji, Japonski in Rusiji)

Ciprobay: ciprofloksacin: 10 tablet 250/500 mg; infuzijski raztopini (50 ml, 100 ml) 100/200 mg.
Doziranje: Peroralni odmerek Ciprobaya je 125—750 mg dvakrat na dan ali 100—400 mg (i.v.) dvakrat na dan. Polovični odmerek je priporočljiv kadar je očistek kreatinina manjši od 20 ml/min. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za ciprofloksacin in druge kinolone; otroci in mladi v obdobju rasti, nosečnost, dojenje dokler ni dovolj izkušenj o možnih poškodbah sklepne hrustanca med rastjo, posebej previdno dajemo zdravilo starejšim bolnikom in pri tistih s poškodbami osrednjega živčevja.

Bayer

Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana



Lilly

Kaj
pomaga
pri
bakterijskih
okužbah?

Ceclor

CECLOR® včeraj, danes, jutri!

Kratka strokovna informacija: Ceclor (cefaklor) je polsintetični cefalosporinski antibiotik z baktericidnim delovanjem proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim okužbam.

Indikacije: Ceclor je namenjen zdravljenju lahkkih in srednje težkih infekcij dihalnih poti, vključno pnevmonije, akutnega bronhitisa in poslabšanj kroničnega bronhitisa, faringitisa, tonzilitisa, sinusitisa, vnetja srednjega ušesa, infekcij kože in mehkih tkiv, kot tudi infekcij urinarnega trakta.

Kontraindikacije: Pri ugotovljeni preobčutljivosti na cefalosporine. Pri bolnikih s preobčutljivostjo na penicilin moramo biti pazljivi, ker se lahko pojavi alergija.

Nosečnost in dojenje: Čeprav škodljivo delovanje Ceclora do sedaj ni znano, ga med nosečnostjo in dojenjem zdravnik lahko predpiše le po temeljiti presoji.

Doziranje: Odrasli – 3 krat 250 mg do 500 mg dnevno.

Pakiranje: kapsule blister 15 x 250 mg in blister 15 x 500 mg.

Dodatne informacije lahko dobite v objavljenih strokovnih tekstih in na našem naslovu.

Lilly

Eli Lilly • Parmova 53, 61000 Ljubljana
tel.: 061 319-648, 061 131-7244 / int. 348
faks: 061 319-767



PROZAC[®]
fluoxetin hidroklorid

**Zdravilo, ki ga v
antidepresivni
farmakoterapiji
najpogosteje
predpisujejo
ameriški psihiatri***

- dokazano učinkovito zdravljenje depresivnih bolnikov
- 10 milijonov bolnikov v 58 deželah
- ugodno doziranje 20 mg enkrat dnevno
- prvi je terapevtski odmerek – titracija največkrat ni potrebna
- dokazano blagi profil stranskih učinkov, ki jih lahko nadzorujemo, zagotavlja bolnikom prednosti neprekinjenega zdravljenja
- razpolovni čas varuje pred sporadično nekomplianso
- širok varnostni faktor v primeru predoziranja

Lilly

* Podatki neodvisne tržne raziskave
od decembra 1988 do avgusta 1992.

PROZAC®

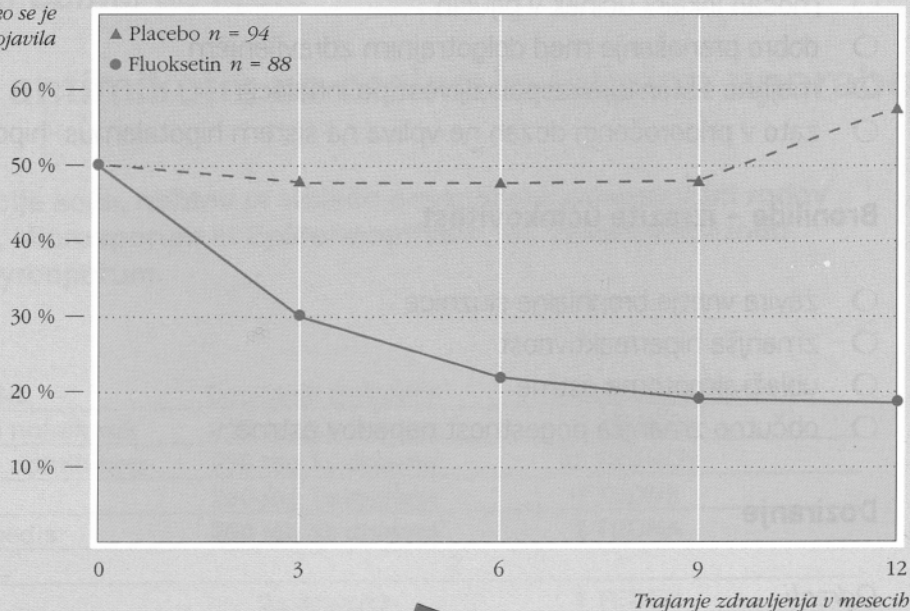
fluoksetin hidroklorid

dolgoročno več varnosti

- Prozac – antidepresiv z edinstvenim delovanjem
- Varnost in zanesljivost zaradi selektivnega delovanja^{3,4}
- Enostavno odmerjanje: 1-krat 20 mg dnevno⁵
- Izredno dobro prenašanje^{3,4}

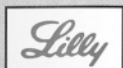
Manjše število ponovitev bolezni v enoletni profilaksi depresije¹

Odstotek primerov, ko se je
depresija ponovno pojavila



Priporočilo
Svetovne
zdravstvene
organizacije

Da bi preprečili recidiv
priporočamo, da še
nadaljnjih 6 mesecev po
ozdravitvi nadaljujete z
zdravljenjem depresije.²



Eli Lilly

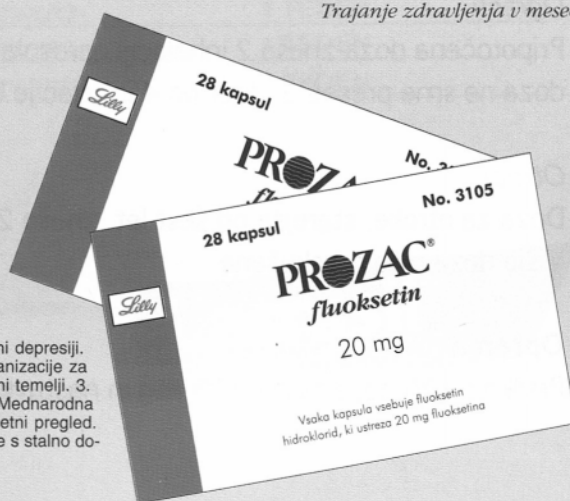
Predstavništvo Ljubljana
61000 Ljubljana, Parmova 53
telefon (061) 319-648, (061) 131-7244 / int. 346, telefaks (061) 319-767

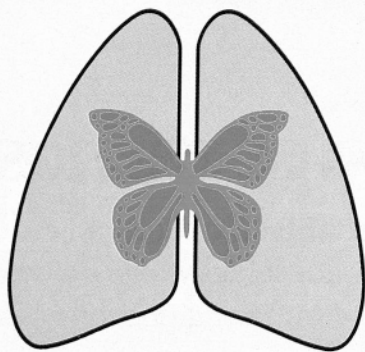
Literatura

1. Montgomery SA, Dufour H et al. Profilaktična učinkovitost fluoksetina pri enopolarni depresiji. Brit J Psychiatry, 153, zvezek 3, 69-76, 1988. 2. Centri Svetovne Zdravstvene Organizacije za duševne bolezni (februar 1989). Farmakoterapija depresivnih bolezni, Splošno veljavni temelji. 3. Montgomery SA. Kratkoročna in dolgoročna uspešnost fluoksetina kot antidepresiva. Mednarodna klinična psihofarmakologija, zvezek 1, 113-119, 1989. 4. Stokes PE, Fluoksetin: Petletni pregled. Klinična terapija, zvezek 15, št. 2, 1992. 5. Wernicke JF et al. Zdravljenje depresije s stalno dozo fluoksetina. Bilten psihofarmakologije, 23, št. 1, 164-68, 1987.

Kratka strokovna informacija

Prozac 20 mg kapsule. **Sestava:** Vsaka kapsula vsebuje fluoksetin hidroklorid oziroma 20 mg fluoksetina. **Indikacije:** Fluoksetin je namenjen zdravljenju depresije, obsesivno-kompulzivne nevroze in bulimie nervose. **Doziranje:** Depresija pri odraslih in starejših bolnikih: priporočamo odmerek 20 mg dnevno; obsesivno-kompulzivna-nevroza: 20 do 60 mg dnevno; bulimie nervosa pri odraslih in starejših bolnikih: priporočamo odmerek 60 mg dnevno. Odmeki fluoksetina naj ne presegajo 80 mg dnevno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za fluoksetin. O uporabi pri otrocih in mlajših od 18 let še ni na voljo ustreznih kliničnih izkušenj. Pri hudih okvarah jeter in ledvic ter epilepsiji je potrebna previdnost. **Nosečnost in dojenje:** Čeprav ni dokazov o škodljivem vplivu fluoksetina na naraščaj, priporočamo, da pred uporabo fluoksetina v prvih treh mesecih nosečnosti zdravnik pretehta med koristjo in morebitnim tveganjem. Fluoksetina ne dajemo doječim materam. **Dodatne informacije so na voljo v strokovnih publikacijah.**





Novo:

Bronilide®

flunisolid

učinkovit lokalni kortikosteroid za inhalacijsko zdravljenje obstruktivnih obolenj dihal

Bronilide - sodobna učinkovina

- močan lokalni učinek v pljučih
- dobro prenašanje med dolgotrajnim zdravljenjem
- majhna sistemska raspoložljivost po inhalaciji
- zato v priporočenih dozah ne vpliva na sistem hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvične žleze

Bronilide - izrazita učinkovitost

- zavira vnetje bronhialne sluznice
- zmanjša hiperreaktivnost
- ublaži simptome astme
- občutno zmanjša pogostnost napadov astme

Doziranje

Odrasli

Priporočena doza znaša 2 inhalaciji aerosola, 2-krat na dan (zjutraj in zvečer). Najvišja dnevna doza ne sme preseči 2-krat po 4 inhalacije aerosola (2 mg).

Otroci

Doza za otroke, starejše od šest let, znaša 2 inhalaciji-aerosola 2-krat na dan (1 mg). Višje doze niso preskušene.

Oprema

Pršilka s 120 dozami po 0,25 mg in nastavkom za inhaliranje

**Boehringer Ingelheim Pharma
v Sloveniji**

Mašera Spasičeva ul. 10
61 000 Ljubljana



tel.: (061) 372 861, 1681 144
fax: (061) 372 861

Lamisil®

Terbinafin

Tablete, krema

NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH BOLENIJ NOHTOV IN KOŽE

-  *v kratkem času uspešno ozdravi glivična obolenja nohtov, kože in lasišča*
-  *pri infekcijah z dermatofiti deluje fungicidno*
-  *stranski učinki so redki*

Lamisil®, antimikotik za oralno in lokalno uporabo

Indikacije:

Glivične infekcije kože, nohtov in lasišča povzročene z dermatofiti rodov *Trychophyton*, *Microsporum* in *Epidermophyton*, ter kvasovkami rodu *Candida* in *Pityrosporum*.

Doziranje:

TABLETE LAMISIL	Doziranje (odrasli)*	Trajanje zdravljenja
Onihomikoza na nohtih rok	250 mg 1x dnevno	6 TEDNOV
Onihomikoza na nohtih nog	250 mg 1x dnevno	12 TEDNOV
Tinea kapitis	250 mg 1x dnevno	4 TEDNE
Kronična tinea pedis	250 mg 1x dnevno	2 TEDNA
KREMA LAMISIL		
Tinea pedis	2x dnevno	1 TEDEN
Tinea korporis/kruris	1x dnevno	1 TEDEN
Kutana kandidiaza	1x dnevno	1 TEDEN

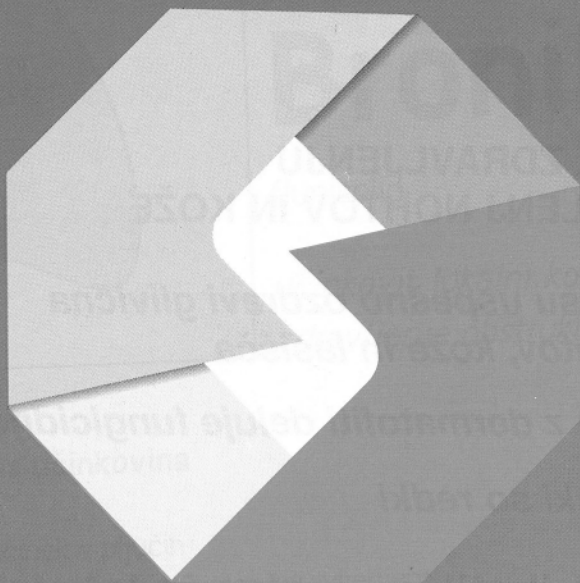
* Otroci - glej celotno navodilo!



Lamisil®
terbinafine

Sandostatin[®]

octreotide



- oktreotid v obliki prostega peptida
- prvi sintetični derivat naravnega somatostatina, ki je klinično učinkovit
- farmakološko učinkuje podobno kot somatostatin
- odlikuje se z znatno podaljšanim časom delovanja (razpolovna doba je okoli 90 minut po intravenskem dajanju)

Sandostatin

- * prvi analog somatostatina z dolgotrajnim delovanjem
- * že uveljavljen v endokri-nologiji
- * že uveljavljen v gastro-enterologiji
- * uveljavlja se za zdravljenje diareje tudi pri bolnikih z AIDSOM

INDIKACIJE

- *akromegalija*
- *GEP endokrini tumorji*
- *krvavitev iz varic požiralnika*
- *dumping sindrom*
- *diareja vsled različnih motenj in obolenj*

Podrobnejše informacije so vam na voljo pri:
SANDOZ PHARMA SERVICES AG BASEL

Predstavništvo Ljubljana
Dunajska 107/XI
tel: 061 - 16 18 422
fax: 061 - 340 096

Proizvajalec:

SANDOZ PHARMA LTD
Basel ŠVICA



Betrion® mazilo
mupirocin

**KORAK BLIŽJE IDEALNEMU
ZDRAVLJENJU KOŽNIH OKUŽB**

- * impetigo
- * folikulitis
- * furunkuloza
- * sekundarno okužene dermatoze
- * okužene rane in manjše opekline

Oprema
Tuba s 15 g mazila

Betrion® ... dokazan klinični uspeh



PLIVA d.d. ZAGREB
PROGRAM FARMACEUTIKE



Podrobnejša pojasnila dobite v
PLIVA LJUBLJANA d.o.o.
Dunajska 51, Ljubljana

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 61000 Ljubljana, tel. (061) 317-868.

Splošna načela

ZV objavlja le izvirna, še neobjavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če ima članek več avtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo kontaktiralo pri pripravi teksta za objavo, ter kateremu avtorju se pošiljajo zahteve za reprint.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Kodeksa etike zdravstvenih delavcev SFRJ in Deklaracije iz Helsinkov/Tokia.

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

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, pismo 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 jedrnato ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, deskriptorji (ključne besede), tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (s tabelami, slikami in literaturo vred).

V besedilu se lahko uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih (Uradni list SFRJ št. 13/76).

Spremlni dopis

Spremlno 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 ev. 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 27 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 na 5 1/4 inčnih disketah, formatiranih na 360 Kb ali 1,2 Mb, kar bo pospešilo uredniški postopek. Ko bo le-ta končan, uredništvo diskete vrne. Besedila naj bodo napisana s programom Wordstar 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 akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim priimkom in imenom daljši od 90 znakov, je treba 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 eventualni financerji raziskave (s številko pogodbe).

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

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

Metode (Methods): Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave (npr. trajanje), opisati vzorec, ki se ga proučuje (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 ugotovitve.

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, prevedeni tudi v angleščino in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

Tabele

Natipkane naj bodo na posebnih listih in zaporedno oštevilčene. Imeti morajo najmanj dva stolpca. Vsebovati morajo: 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; treba je navesti, 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 morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če ev. manjkajo podatki.

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 (88 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (180 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z letaset črkami Helvetica Medium. Treba je 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 pa 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 ali 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 v seznamu literature.

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

Primeri citiranja

– primer za knjigo:

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

– primer za poglavje iz knjige:

2. Garnick MB, Brenner BM. Tumors of the urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, 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. Proceedings of 4th international meeting of Danubian league against thrombosis and haemorrhagic diseases. Istanbul: Goetzlem Printing and Publishing Co, 1985: 11–5.

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 61000 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 vrnemo 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 pomote. 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 od Uredništva Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 61000 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, da poleg njega prosimo 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 neznani 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 ter jim 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 da 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 treba, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej prosimo, da je pozoren na to, ali je naslov dela jasen in koncizen in ali ustreza vsebini; ali izveček povzema bistvene podatke članka; ali avtor citi isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



THE ISSUE OF MEDICAL FACULTY ON THE 75TH ANNIVERSARY OF THE MEDICAL FACULTY AND UNIVERSITY IN LJUBLJANA

LEADING ARTICLE

The place and programme of development of Medical Faculty in Ljubljana, M. Bartenjev 657

RESEARCH ARTICLES

Unlinked anonymous HIV prevalence monitoring of pregnant women and STD patients in Slovenia: Results for 1993, I. Klavs, L. Kristančič, D. Piškur-Kosmač 659

PROFESSIONAL ARTICLES

Peripheral neuropathy in the diabetic children, M. Denišlič, D. Meh, C. Kržišnik 665

REVIEW ARTICLES

Endothelial cell and anti-endothelial cell antibodies, V. Jurčič, D. Ferluga, A. Vizjak, M. Hojnik, B. Božič, B. Rozman, I. Jakša 671

Contemporary approach to anticoagulant treatment of cardiac patients, P. Peternel, M. Povše, A. Grad 677

Novel drugs in psychiatry Part I: Novel antipsychotic, drugs, B. Kores-Plesničar, V. Novak-Grubič, J. Darovec 681

Novel drugs in psychiatry Part II: Novel anxiolytics and hypnotic, V. Novak-Grubič, B. Kores-Plesničar, J. Darovec 685

LETTERS TO THE EDITOR

NEWS AND VIEWS