

PLJUČNO ZDRAVJE

1. kongres o zdravju in boleznih pljuč

5. 5. - 6. 5. 2015

- ZBORNİK -

PLJUČNO ZDRAVJE

1. kongres o zdravju in boleznih pljuč

5. in 6. maj 2015, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana

ZBORNİK

Organizator: člani delovne skupine Pulmo, ki deluje v sklopu Društva študentov medicine Slovenije

www.dsms.net

Založnik: Društvo študentov medicine Slovenije

Urednik: Tadej Voljč

Organizacijski odbor kongresa: Petra Bukovec, Kosta Cerović, Jerneja Filipič, Aneja Gombač, Veronika Grilj, Vlasta Hadalin, Polona Klavžar, Luka Kobal, Ana Kolenko, Nika Obolnar, Tine Prolič Kalinšek, Ajda Radišević, Matic Sedej, Kendi Sirk, Tadeja Skok, Una Skoliber, Metka Sluga, Ana Šebat, Lučka Šetinc, Lana Škerlj, Tadej Voljč

Oblikovanje naslovne in zadnje strani: Luka Kobal

Nosilci avtorskih pravic: Tomaž Čakš, Luka Kobal, Stane Pajk, Mirjana Rajer, Kendi Sirk, Sabina Škr gat, Nataša Tul, Matjaž Turel, Tadej Voljč

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

616.24(082)(0.034.2)

KONGRES o zdravju in boleznih pljuč (1 ; 2015 ; Ljubljana)

Pljučno zdravje [Elektronski vir] : [zbornik] / 1. kongres o zdravju in boleznih pljuč, 5. 5.-6. 5. 2015, [Ljubljana] ; [urednik Tadej Voljč]. - El. knjiga. - Ljubljana : Društvo študentov medicine Slovenije, 2015

ISBN 978-961-93843-0-5 (pdf)

1. Gl. stv. nasl. 2. Voljč, Tadej
279639552

Vsebina

Predgovor	4
PASIVNO KAJENJE (<i>mag. Tomaž Čakš, dr.med.</i>).....	5
RAZVOJ ZDRAVIL IN ZDRAVLJENJE ASTME (<i>dr. Stane Pajk, mag. farm.</i>).....	14
KAJENJE – ALI RES ŽE VSE VEMO? (<i>dr. Mirjana Rajer, dr. med.</i>)	18
KAJ JE TEŽKEGA PRI TEŽKI ASTMI (<i>dr. Sabina Škrgat, dr. med.</i>)	21
KAJENJE IN REPRODUKTIVNO ZDRAVJE (<i>dr. Nataša Tul, dr. med.</i>)	26
PRESAJANJE PLJUČ (<i>mag. Matjaž Turel, dr.med.</i>)	32

Predgovor

Kendi Sirk, vodja delovne skupine Pulmo

Delovna skupina PULMO, ki deluje pod okriljem Društva Študentov Medicine Slovenije, je bila ustanovljena januarja 2015. Študente Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani je združila skupna ljubezen do pljuč. Ker verjamemo, da je v skupnosti moč, smo se povezali z Mestno Občino Ljubljana in Društvom za zdravje srca in ožilja Slovenije ter postali »Ambasadorji nekajenja«. V sklopu tega projekta bomo izvajali delavnice za mladostnike v mestnih četrtih v Ljubljani. Mlade želimo izobraziti in s tem preprečiti, da bi segli po cigareti ali pa jim pomagati pri odvijanju od kajenja. Hkrati želimo medicinski, zdravstveni in farmacevtski stroki ter vsem, ki jih tematika zanima, predstaviti pomen zdravih pljuč in pomen različnih pljučnih bolezni, predvsem rakavih obolenj, astme, cistične fibroze in KOPB. S tem namenom pripravljamo stojnice, da teoretično znanje tudi v praksi preverimo. Tam izvajamo spirometrijo, merimo količino ogljikovega monoksida v izdihanem zraku in saturacijo krvi, izvajamo test hoje, sodelujemo z različnimi strokovnjaki in društvi. Mimoidoči so željni znanja, zato si želimo biti dobro izobraženi, da bomo suvereno delili znanje naprej. Ključno se nam zdi povezovanje med zdravniki, društvi, neprofitnimi organizacijami in ljudmi. Samo na ta način izvemo, katera področja še niso dovolj znana, in na strokovno podkovan način skušamo sebi in ljudem s pomočjo strokovnjakov odgovoriti na neznana vprašanja. S kongresom in zbornikom smo bližje temu cilju. Uživajte v prebiranju!

Vaš **Pulmo**

PASIVNO KAJENJE

asist. mag. Tomaž Čakš, dr. med.

UVOD

Danes večina ljudi preživlja svoj čas v zaprtem delovnem in bivalnem okolju, zato ni vseeno, kakšno to okolje je. Na splošno preživijo ljudje več kot 90% svojega časa znotraj stavb. Bolni in starejši pa preživijo tako skoraj 100% svojega časa. Ko vstopi določena substanca v zrak notranjega prostora, jo je težko odstraniti. Je v stalnem gibanju zaradi aktivnosti ljudi v samih prostorih. To gibanje dopušča, da ta substanca prihaja v kontakt z drugimi substancami in lahko z njimi vodi do interakcij. Neprimerno načrtovani in narejeni ventilacijski sistemi pripomorejo k tem problemom.

Pasivno kajenje je definirano kot izpostavljenost nekadilcev tobačnemu dimu v okolju zaprtega prostora. Zaskrbljenost zaradi nevarnosti za zdravje nekadilcev se je povečala, odkar so ugotovili, da je kemična sestava dima, ki ga pasivno vdihne nekadilec, podobna sestavi dima, ki ga vdihuje aktivni kadilec (1).

Leta 1986 sta bili dve poročili mejnik v odnosu do pasivnega kajenja. Eno je bilo poročilo ministra za zdravstvo ZDA (2), drugo pa Nacionalne akademije za znanost ZDA (3). Čeprav je v poročilu zapisano, da je manjše tveganje pri pasivnem kajenju kot pri aktivnem, so opozorili, da je število ljudi, ki so izpostavljeni nehotenemu kajenju mnogo

večje, kot število tistih, ki so izpostavljeni drugim vplivom onesnaževanja iz okolja.

Dokončno so dokazali, da je "pasivno kajenje" oziroma izpostavljenost cigaretnemu dimu iz okolice vzročno povezano s pljučnim rakom pri odraslih ter ga lahko z vso gotovostjo opredelimo kot "poznan humani kancerogen" (4). Povezan je tudi s povečano nevarnostjo za nastanek infekcij. Lahko povzroča draženje oči, glavobol, kašelj, bolečine v žrelu, vrtoglavico in slabost. Daljša izpostavljenost poveča nevarnost za nastanek bolezni srca in ožilja.

TOBAČNI DIM IZ OKOLJA

Ob izgorevanju tobaka nastajajo dimni delci ter plinske organske in anorganske molekule. Iz dima se izločajo dokazani karcinogeni kot so N-nitrozamini. Ogljikov monoksid je povezan z razvojem ateroskleroze in boleznimi srca in ožilja. Dušikovi oksidi pospešujejo razvoj emfizema (5).

TDO prihaja iz dveh virov: glavni in stranski dim. Glavni dim - »mainstream« - je kompleksna aerosolna mešanica, ki jo kadilec vdahne, filtrira v pljučih in izdahne. Stranski dim - »sidestream« - je aerosol, ki izpuhneva direktno v okoliški zrak s prižganega konca smodečega se tobačnega proizvoda. Gledano kvalitativno oba dima sestavljajo podobne sestavine, vključno z dušikovimi oksidi, nikotinom, ogljikovim monoksidom in različnimi karcinogeni in kokarcinogeni. Kakorkoli že, nerazredčen, stranski dim ima višji pH, manjše delce in večje koncentracije ogljikovega monoksida kot tudi drugih toksičnih in kancerogenih komponent. Tako je v njem tudi več amoniaka, hitro hlapljivih nitrozaminov in aromatičnih aminov. Ocenjujejo, da 85% dima v povprečni sobi med kajenjem sestavlja stranski dim. V koliki meri je nekadilec izpostavljen TDO se določa

glede na določene faktorje, kot so tip cigaret, količina pokajenih cigaret v prostoru, velikost prostora, prezračevalni pogoji, čas izpostavljenosti in drugo (6). Druge kemične substance, ki jih najdemo v tobačnem dimu in jim je človek lahko izpostavljen, so aceton, akrolein, aldehidi, arzen, kadmij, hidrogen cianid, keton, svinec, metilnitrat, nikotin, dušikov dioksid, fenol, policiklični aromati in drugi.

Tobačni dim se lahko dodatno kontaminira s kemikalijami, ki se uporabljajo na delovnem mestu in se tako poveča količina toksičnih substanc, ki vstopijo v delavčevo telo. Tobačni dim lahko deluje sinergistično s toksičnimi snovmi, ki so prisotne na delovnem mestu in ima tako mnogo močnejši učinek na človekovo zdravje, kot sama toksična snov. Najbolj znana primera sta kombinaciji tobačnega dima in azbesta ter radona. Izpostavljenost tobačnemu dimu in različnim etrom povzroča kronični kašelj in izkašljevanje (7).

Mednarodna agencija za raziskave raka (International Agency for Research on Cancer – IARC) je opravila več serij raziskav mednarodne literature v zvezi z tako imenovanimi »IARC karcinogeni« v tobačnem dimu. Od 227 kemičnih komponent, ki spadajo po opredelitvi v skupino 2B, je bilo za 48 ugotovljenih, da so del cigaretnega dima (8).

Na primeru zaposlenih v restavraciji so prikazali zbirko kemikalij, ki jih človek lahko vdahne direktno v 300 m² velikem prostoru med osem urnim delom. Ta izračun upošteva samo deset kadilcev na 300 m², od katerih vsak pokadi dve cigareti na uro in ko so upoštevani standardni prezračevalni ukrepi (9).

Brauer in Mannetje sta v svoji raziskavi ugotavljala učinkovitost prepovedi kajenja v različnih restavracijah. Določala sta

koncentracijo delcev v zraku v restavracijah z različnimi stopnjami dovoljenja za kajenje. Srednja vrednost koncentracije delcev je bila 70% višja v prostorih, kjer je bilo kajenje dovoljeno kot tam, kjer je bilo vsaj deloma prepovedano. Koncentracije v nekadilskih restavracijah so bile manjše še za nadaljnjih 20% do 30%. Določanje kadmija kot markerja za opredelitev količine tobačnega dima iz okolice (TDO), je pokazalo, da je TDO glavni vir delcev v zraku restavracij, kjer je kajenje dovoljeno (10).

V današnjem času je vse bolj popularno kajenje cigar kot znak neke elitnosti. Pokazalo se je, da v primerjavi z eno cigareto, ki se je pokadi 70%, odda velika cigara, ki se je prav tako pokadi 70%, okoli 20X več ogljikovega monoksida, 5X več drobnih delcev in dvojno količino policikličnih aromatičnih hidrokarbonatov (11,12).

OTROCI IN PASIVNO KAJENJE

Tobačni dim iz okolja je resna nevarnost za zdravje otrok. Zakonski ukrepi za zaščito otrok pred TDO, ki veljajo za vrtce, šole in javne ustanove ne vplivajo na glavni vir njihove izpostavljenosti tobačnemu dimu – to je: v njihovih domovih. Še posebej zaskrbljujoča je občutljivost otrok na TDO, tako zaradi medicinskih kot etičnih razlogov. Otroška pljuča so manjša in njihov imunski sistem je slabše razvit, zaradi česar je mnogo bolj verjeten razvoj respiratornih in ušesnih infektov kot posledica TDO. Ker so manjši in dihajo hitreje kot odrasli, vdahnejo mnogo več škodljivih kemikalij glede na svojo telesno težo kot je to pri odraslih v enakem časovnem obdobju. In končno, otroci imajo mnogo manjšo možnost, da izbirajo, kot odrasli. Mnogo manj možnosti imajo, da zapustijo sobo, polno dima, če si to želijo: dojenčki ne morejo prositi, nekateri otroci se bojijo

vprašati, drugim ni dovoljeno oditi, tudi če bi želeli (13).

Ameriške agencije za zaščito okolja (EPA) je ocenila, da naj bi zaradi tobačnega dima zbolelo 150 000 do 300 000 dojenčkov in manjših otrok do 18 mesecev starosti letno. Ugotovili so vzročno povezanost z dodatnimi epizodami in težjimi simptomi pri otrocih z astmo. Izpostavljenost tobačnemu dimu pa pomeni tudi dejavnik tveganja za nastanek novih oblik astme pri otrocih, ki prej niso imeli simptomov. Tako naj bi nastalo zaradi pasivnega kajenja od 8 000 do 26 000 novih primerov astme med otroci v ZDA (4).

TDO povzroča tako akutna kot kronična vnetja srednjega ušesa. EPA je izračunala, da je sam učinek tobačnega dima vzrok za 0,7 do 1,6 milijonov obiskov pri zdravniku na leto v ZDA (14). WHO ocenjuje, da je zdravje skoraj polovice otrok na svetu ogroženo zaradi izpostavljenosti TDO. Za male otroke je glavni vir tobačnega dima, ki so mu izpostavljeni, kajenje staršev in drugih članov gospodinjstva. Kajenje mater je značilno največji vir obremenitve otroka, saj obstaja kumulativni efekt izpostavljenosti in utero in neposredne bližine matere v zgodnjem otrokovem življenju (15).

Li s sodelavci je pri vseh otrocih, katerih matere so kadile med nosečnostjo, ugotovil manjše vrednosti največjega srednjega pretoka zraka med izdihom in manjši količnik med prostornino zraka izdihanega v prvi sekundi in forsirano vitalno kapaciteto. Manjše vrednosti kazalcev delovanja pljuč so izmerili tudi pri vseh otrocih, ki so bili izpostavljeni cigaretnemu dimu (16).

Samo vpliv tobačnega dima iz okolja na otroke so raziskovali Mannino in sodelavci. Za določitev stopnje izpostavljenosti preiskovancev tobačnemu dimu so merili serumsko koncentracijo kotinina in se tako izognili odvisnosti od podatkov, ki jih

posredujejo starši otrok. Učinki izpostavljenosti TDO so bili izraženi v vseh starostnih skupinah, vendar je bil največji učinek izpostavljenosti opazen pri najmanjših otrocih. Visoka serumsko koncentracija kotinina je bila pri vseh preiskovancih povezana s piskajočim dihanjem v preteklem letu, ki ni bilo posledica prehlada, s šest dni ali več odsotnosti iz šole v preteklem letu ter slabšim delovanjem pljuč. Rezultati so pokazali, da ima nedavna izpostavljenost TDO škodljiv vpliv tudi na otroke, katerih matere med nosečnostjo niso kadile (17). Prvi biokemični dokaz, da so novorojenci pasivnih kadilk ogroženi v merljivih vrednostih zaradi izpostavljenosti cigaretnemu dimu pa je prispeval Eliopoulos s sodelavci (18).

Barbier s sodelavci je prav tako ugotovil, da so povečane vrednosti kotinina v urinu povezane s kajenjem mater, oboje pa s povečanim številom infektov zgornjega respiratornega trakta in povečanim številom operacij mandljev (19).

Dollberg s sodelavci je ugotovil, da imajo dojenčki, rojeni materam, ki so bile izpostavljene pasivnemu kajenju med nosečnostjo, povečano število eritrocitov v krvi v primerjavi s kontrolno skupino. Zato ugotavlja, da bi se pasivnemu kajenju v nosečnosti bodoče matere morale izogibati, ker ima to negativen učinek na fetalno oksigenacijo (20). Cook in sodelavci so ugotovili, da je kajenje mater pomembnejše za pasivno kajenje otrok kot kajenje očetov, kljub temu, da te morda kadijo manj (21).

Ugotavljajo tudi, da je velika verjetnost, da TDO povečuje nevarnost za nastanek sindroma nenadne smrti pri dojenčku. To je lahko povzročeno z izpostavljanjem tobačnemu dimu in utero ali z izpostavljenostjo dojenčka pasivnemu kajenju. WHO zbor mednarodnih strokovnjakov je leta 1999 zaključil, da je

kajenje matere vzrok za eno tretjino do eno polovico primerov nenadne smrti dojenčka (15).

PASIVNO KAJENJE ODRASLIH

Leta 1981 je Takeshi Hirayama objavil svojo epidemiološko študijo, v kateri je prikazal, da pasivno kajenje poveča nevarnost za nastanek pljučnega raka pri nekadilskih ženah, ki so kadile (22). To je bil prvi prikaz povezave pasivnega kajenja in pljučnega raka, kar sta potrdila tudi Trichopoulos (23) in Garfinkel (24). Epidemiološke študije so povezale celo paleto težav z zdravjem zaradi pasivnega kajenja od manjših, kot je draženje oči in nosu (25,26), pa do vse težjih, kot je povečano število respiratornih infektov pri otrocih (27,28), disfunkcijo dihalnih poti (29,30,31), angine pektoris (32) in povečana nevarnost za koronarno srčno bolezen (31,33) ter še posebej za raka (22-24,34-36). Dokončno je bilo pasivno kajenje razpoznano kot »poznani humani kancerogen« v publikaciji EPA, TDO so razvrstili v skupino A kancerogenov. Tako so izračunali, da je TDO v ZDA odgovoren za približno 3 000 letno umrlih zaradi pljučnega raka. Ugotovili so tudi, da ima sicer manjši, vendar signifikanten učinek na zmanjšanje pljučne funkcije, pogostejši kašelj, povečano produkcijo sputuma (4), karcinogenost pa so potrdile tudi druge raziskave (37).

Kmalu po dokazih o tem, da je TDO poznan humani karcinogen, so se pojavili dokazi o povezanosti pasivnega kajenja in bolezni srca in to da je okoli 30% večje tveganje za smrt zaradi ishemične bolezni srca ali miokardnega infarkta med nekadilci, ki živijo s kadilci in celo signifikanten od doze odvisen efekt. Iz študij se tudi vidi, da TDO vpliva na funkcijo trombocitov in okvarja arterijski endotelij tako, da poveča nevarnost za koronarno bolezen. TDO, ob veliki izpostavljenosti,

signifikantno vpliva na delovno sposobnost tako zdravih ljudi kot tistih z boleznijo srca s tem, da zmanjšuje sposobnost telesa, da sprejema in uporabi kisik. V raziskavah na živalih je TDO zaviral celično dihanje na nivoju mitohondrijev. Policiklični aromatični hidrokarbonati v TDO tudi pospešujejo in lahko inicirajo razvoj aterosklerotičnih plakov (38,39). Podobno kot pri otrocih pa TDO vpliva na nastanek tudi drugih respiratornih bolezni in tudi jasno povezanost in odvisnost od doze med izpostavljenostjo TDO na delovnem mestu in kroničnimi respiratornimi problemi pri moških in ženskah. Ta povezanost je bila še posebej visoko signifikantna pri moških (40). Pri astmi so ugotovili, da je bila izpostavljenost astmatikov TDO povezana z večjo resnostjo obolenja, slabšim zdravstvenim stanjem in večjo uporabo zdravstvenih storitev (41).

Novejše raziskave (IARC) dopolnjujejo prejšnje in tako pasivnemu kajenju lahko pripišemo med 16 in 24% primerov pljučnega raka pri kadilcih in bivših kadilcih, predvsem zaradi izpostavljenosti na delovnem mestu. V Franciji so ocenili, da lahko pasivnemu kajenju na delovnem mestu ali zaradi kajenja zakonca, pripišemo 15% primerov pljučnega raka pri ženskah in 12,2% pri moških, v ZDA pa pasivnemu kajenju na delovnem mestu pripisujejo 5,7% primerov pljučnega raka (42).

PREPREČEVANJE PASIVNEGA KAJENJA

Pasivno kajenje je med dejavniki tveganja, ki jih je mogoče povsem odpraviti, na tretjem mestu, takoj za aktivnim kajenjem in alkoholom (38). Delna prepoved kajenja tobaka pomembno zmanjša izpostavljenost TDO, vendar ga ne odstrani. Edino učinkovita je popolna prepoved (10).

Francoski raziskovalci so poročali o presenetljivem 15% upadu sprejemov bolnikov z miokardnim infarktoma od javne prepovedi kajenja v restavracijah, hotelih in igralnicah. Podobne rezultate so objavili v Italiji, saj so raziskovalci v Rimu ugotovili 11,2-odstotno zmanjšanje akutnih koronarnih dogodkov od prepovedi kajenja januarja 2005 v Italiji (43,44).

Ameriški raziskovalci so prav tako ugotovili pomembno zmanjšanje akutnih intervencij v bolnišnici zaradi srčno-pljučnih bolezni v zadnjih dveh letih po prepovedi kajenja še posebej v starostni skupini 20 do 29 let starosti, znaten upad je bil tudi zaradi napadov astme, v starostni skupini 50 do 59 let pa predvsem zaradi koronarnega sindroma (45).

Zakonska prepoved omejevanja kajenja v javnih prostorih je vsekakor učinkovita, podpira pa jo tudi vse več ljudi. Tako tudi pri nas. Ministrstvo za zdravje je izvedlo več anket ob sprejemanju omejitev v zakonu leta 2007. Telefonske raziskave javnega mnenja so bile izvedene na vzorcih cca. 1000 državljanov Slovenije, starejših od 18 let, v različnih časovnih obdobjih (avg 07, nov 07, maj 08, maj 2009, maj 2010, maj 2011).

Izpostavljenost tobačnemu dimu v restavracijah, barih ali drugih gostinskih obratih, se je v primerjavi z letom 2006, ko je bila izvedena metodološko primerljiva raziskava, precej zmanjšala. Leta 2006 je bilo takih, ki so bili v tem okolju izpostavljeni tobačnemu dimu približno 60%, leta 2008 in 2010 pa le še 10%.

Po letu 2006 se je zmanjšalo tudi redno kajenje v stanovanjskih ali bivalnih prostorih z 17% na 13%. Po uveljavitvi prepovedi kajenja v vseh javnih in delovnih prostorih pa se je v primerjavi z letom 2008 kar za približno 10% povečal delež tistih, ki kajenja v stanovanjskih prostorih ne dovolijo več.

Večina kadilcev v prisotnosti otrok ne kadi, le 3,7% je takih, ki v prisotnosti otrok pokadijo toliko cigaret kot običajno.

Večina vprašanih (okrog 55%) obiskuje lokale enako pogosto kot pred uvedbo prepovedi kajenja v vseh zaprtih javnih in delovnih prostorih, približno enaka, okrog 8 %, pa sta deleža tistih, ki jih obiskujejo pogosteje in tistih, ki jih obiskujejo redkeje. Ti deleži ostajajo na ravni prejšnjih let (46).

Potrebni so različni interventni programi ter medijske in politične aktivnosti na nivoju družbe za ureditev primerne delovnega in bivalnega okolja.

Tobačna industrija se seveda težko sprijazni s spoznanji o škodljivosti TDO in predvidenimi ukrepi. Zato poskuša z različnimi strategijami vplivati na javno mnenje in tobačno zakonodajo ter ovreči raziskave, objavljene v medicinski literaturi (47). Tako so takoj napadli tudi Hirayamo in njegovo študijo (22), organizirali so sofisticirane akcije proti študiji, da bi preprečili omejevanje kajenja po svetu. Kljub temu jim ni uspelo ovreči njegovih spoznanj in je študija tudi po več kot dvajsetih letih še vedno aktualna (48).

V razvitem svetu je sicer vse več omejitev, kje vse se ne sme kaditi. Bistveno večji problem pa so domovi, kjer so otroci najbolj obremenjeni s pasivnim kajenjem, saj starši, ker ne morejo kaditi drugje, to počnejo doma (49). Omejevanja kajenja na domovih pa se seveda ne da urediti z zakonodajo. Zato je zelo pomembno osveščanje staršev. Takšno svetovanje v medicinskih in socialnih ustanovah lahko zaščiti milijone otrok pred TDO v njihovih domovih (50).

ZAKLJUČEK

Nehoteno vdihavanje cigaretnega dima je gotovo velik problem. Marsikdo se mu sicer lahko izogne, še več pa je takih, ki tega ne morejo in so na silo izpostavljeni TDO. Posebej so tukaj v nevarnosti otroci, ki se v večini primerov sami temu ne morejo izogniti, ali pa uveljaviti svojo voljo enostavno zato, ker so še premajhni.

Vendar pa se tudi veliko zaposlenih nekadilcev ne uspe izogniti pasivnemu kajenju. Veliko zaposlenih nima možnosti, da bi spremenili svoje delovno okolje ali zapustili svoje službe, da bi zaščitili svoje zdravje. Zato je izredno pomembna vloga države in družbene skupnosti pri tem, da zaščitijo nekadilce pred neprostoovoljnimi vdihavanjem strupenega tobačnega dima. Zmanjšanje kajenja v domačem okolju, razširitev prepovedi kajenja na javnih mestih bi lahko zmanjšalo delež TDO in vpliv na pasivnega kadilca.

Literatura

1. US Department of Health and Human Services. The Health consequences of involuntary smoking: a report of Surgeon General. Washington, DC: Office on Smoking and Health, 1986 (DHHS publication no. (CDC) 87-8398).
2. Department of Health and Human Services. The Health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1986. (Publication no. DHHS (CDC) 87-8398.)
3. National Research Council, Committee on Passive Smoking. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, D.C.: National Academy Press 1986.
4. US Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 1992.
5. Koren H, Bisesi M. Handbook of Environmental Health and Safety: principles and practices. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1996:327-8.
6. Fielding JE, Phenow KJ. Health Effects of Involuntary Smoking. N Engl J Med 1988;319:1452-60.
7. Koren H, Bisesi M. Handbook of Environmental Health and Safety: principles and practices. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1996:492-3.
8. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA et al. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food & Chemical Toxicology 2000; 38(9):825-48.
9. Consultation Report, International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health, 11-14 January 1999, Geneva. <http://tobacco.who.int/en/health/papers/ets-report.pdf>
10. Brauer M, Marnett A. Restaurant smoking restrictions and environmental tobacco smoke exposure. Am J Public Health 1998; 88(12):1834-6.
11. Baker F, Ainsworth SR, Dye JT et al. Health Risk Associated With Cigar Smoking. JAMA 2000; 284(6):735-40.
12. National Cancer Institute. Cigars: Health Effects and Trends. US Dept of Health and Human Services,

- Public Health Service. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 9. NIH publication 98-4302.
13. Canadian Health Network, <http://www.canadian-health-network.ca>.
 14. Office of Environmental Health Hazard Assessment of the California Environmental Protection Agency. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke, 1997. http://www.oehha.org/air/environmental_tobacco/finalets.html.
 15. Consultation Report, International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health, 11-14 January 1999, Geneva. <http://tobacco.who.int/en/health/papers/ets-report.pdf>
 16. Li Y, Gilliland FD, Berhane K et al. Effects of In Utero and Environmental Tobacco Smoke Exposure on Lung Function in Boys and Girls with and without Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2097-104.
 17. Mannino DM, Moorman JE, Kingsley B et al. Health Effects Related to Environmental Tobacco Smoke Exposure in Children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:36-41.
 18. Eliopoulos C, Klein J, Phan MK et al. Hair Concentrations of Nicotine and Cotinine in Women and Their Newborn Infants. *JAMA* 1994;271:621-3.
 19. Barbier C, Houdret N, Vittrant C et al. Study of passive smoking measured by urinary cotinine in maternal and child protective health centers in North-Pas-de-Calais. *Archives de Pediatrie* 2000; 7(7):719-24.
 20. Dollberg S, Fainaru O, Mimouni FB et al. Effect of passive smoking in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Pediatrics* 2000; 106(3):E34.
 21. Cook DG, Whincup PH, Jarvis MJ et al. Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual, family, and community factors. *BMJ* 1994;308:384-9.
 22. Hirayama T. Nonsmoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br med J* 1981;282:183-5.
 23. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L. Lung cancer and passive smoking: conclusions of Greek study. *Lancet* 1983;2:677-8.
 24. Garfinkel L, Auerbach O, Joubert L. Involuntary smoking and lung cancer: a case-control study. *JNCI* 1985;75:463-9.
 25. Weber A, Jermini C, Granjean E. Irritating effects on man of air pollution, due to cigarette smoke. *Am J Public Health* 1976; 66:672-6.
 26. Speer F. Tobacco and the nonsmoker: a study of subjective symptoms. *Arch Environ Health* 1986; 16:443-6.
 27. Tager IB, Weiss ST, Rosner B, et al. Effect of parental cigarette smoking on the pulmonary function of children. *Am J Epidemiol* 1979;110:15-26.
 28. Burchfiel CM, Higgins MW, Keller JB, et al. Passive smoking in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:966-73.
 29. White JR, Froeb WF. Small airways dysfunction in nonsmokers chronically exposed to tobacco

- smoke. *N Engl J Med* 1980;302:720-3.
30. Kauffman F, Tessier J-F, Oriol P. Adult passive smoking in the home environment: a risk factor for chronic airflow limitation. *Am J Epidemiol* 1983;117:269-80.
31. Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, et al. Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1987;126:783-95.
32. Aronow WS. Effect of passive smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1978;299:21-4.
33. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, et al. Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1985;121:645-50.
34. Correa P, Pickle L, Fontham E, et al. Passive smoking and cancer. *Lancet* 1983;1:595-7.
35. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1985;121:37-48.
36. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Cancer risk in adulthood from early life exposure to parents' smoking. *Am J Public Health* 1985;75:487-92.
37. Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of Lung Cancer from Environmental Exposures to Tobacco Smoke. *Cancer Causes & Control* 1997;8(3):333-45.
38. Glantz SA, Parmley WW. Passive Smoking and Heart Disease. *Circulation* 1991; 83(1):1-12.
39. He Y, Lam TH, Li LS et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMJ* 1994;308:380-4.
40. Lam TH, Ho LM, Hedley AJ et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure Among Police Officers in Hong Kong. *JAMA* 2000; 284 (6):756-63.
41. Eisner MD, Yelin EH, Henke J et al. Environmental tobacco smoke and adult asthma. The impact of changing exposure status on health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):170-5.
42. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2008*. Lyon: IARC, 2008.
43. Circulation. Effect of the Italian Smoking Ban on Population Rates of Acute Coronary Events Circulation published online Feb 11, 2008; Zuccaro and Carlo A. Perucci Giulia Cesaroni, Francesco Forastiere, Nera Agabiti, Pasquale Valente, Piergiorgio
44. European Society of Cardiology. "Heart Attack Rates Fall Following National Smoking Bans." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 26 February 2008. <www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080226102607.htm>.
45. American Thoracic Society. "Smoking ban reduces emergency room admissions." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 18 May 2011. <www.sciencedaily.com/releases/2011/05/1105171105800.htm>.
46. Nataša Blažko, Ministrstvo za zdravje, Direktorat za javno zdravje. Svetovni dan brez tobaka 2011 – povzetek srečanja, inštitut za vatrovanje zdravja, 30. 5 . 2011 (26-27)

47. Bero LA, Galbraith A, Rennie D. Sponsored Symposia on Environmental Tobacco Smoke. JAMA 1994; 271: 612-7.
48. Ong E, Glantz SA. Hirayama's work has stood the test of time. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78(7):938-9.
<http://www.who.int/bulletin>.
49. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V et al. Children's exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence from population surveys. BMJ 2000;321:343-5.
50. Hovell MF, Zakarian JM, Matt GE et al. Effect of counselling mothers on their children's exposure to environmental tobacco smoke: randomised controlled trial. BMJ 2000;321:337-42.

RAZVOJ ZDRAVIL IN ZDRAVLJE- NJE ASTME

asist. dr. Stane Pajk, mag. farm.

UVOD

Značilni simptomi astme so posledica zoženja dihalnih poti (bronhokonstrikcije) in vnetja, zato so farmakoterapevtski pristopi usmerjeni v preprečevanje omenjenih stanj. Na tej osnovi tudi zdravila za zdravljenje astme delimo na **BRONHODILATORJE** ali **OLAJŠEVALCE** ter na **PREVENTIVNA ZDRAVILA** ali **PREPREČEVALCE**.

BRONHODILATORJI - OLAJŠEVALCI

Bronhodilatatorji so zdravila, ki širijo dihalne poti. Delujejo tako, da sproščajo gladke mišice v bronhijih, kar zmanjša upor v dihalnih poteh in količino ujetega zraka, zmanjša kongestijo sluznice ter občutek težkega dihanja. Ravno zato, ker olajšajo ali celo preprečijo bronhospazem, jih imenujemo tudi olajševalci.

Ravnotežje med aktivnostjo adrenergičnega in holinergičnega sistema določa tonus gladkih mišic dihalnih poti. Bronhodilatacijo

dosežemo, če povečamo aktivnost adrenergičnega sistema oz. zaviramo holinergičnega.

Glede na to kako dosežejo bronhodilatacijo jih razdelimo na:

- kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (simpatikomimetiki β_2),
- antagonisti muskarinskih receptorjev (parasimpatikolitiki) in
- teofilin (inhibitorji fosfodiesteraz).

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (simpatikomimetiki β_2)

Adrenergični receptorji β_2 se nahajajo na gladkih mišicah, ki obdajajo dihalne poti, stimulacija pa povzroči relaksacijo gladkih mišic. Kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 predstavljajo najučinkovitejšo terapijo za hitro sprostitev (in preprečevanje) bronhospazma. Poleg delovanja na gladke mišice, učinkujejo tudi na mastocite, kjer z vezavo na receptorje β_2 zavirajo sproščanje histamina in drugih mediatorjev. Primerni so za zdravljenje intermitentne astme in pri akutnih poslabšanjih persistentne astme.

Nekateri predstavniki te skupine zdravilnih učinkovin so *salbutamol*, *terbutalin* in *fenoterol*. Aplicira se jih lokalno v obliki inhalacij s pomočjo pršilnika, izjemoma sistemsko v obliki tablet ali injekcij. Vsem je skupen hiter začetek bronhodilatacijskega delovanja (začetek delovanja v 5 minutah ali manj, z maksimalnim delovanjem v naslednjih 30 do 60 minutah), ki pa traja relativno kratek čas (navadno 4 do 6 ur). Po jakosti delovanja se med seboj razlikujejo, vendar dosežejo pri maksimalnih odmerkih primerljiv bronhodilatacijski učinek. Ob redni uporabi (4x ali več dnevno) se bronhodilatacijski učinek ne zmanjša, skrajša pa se čas delovanja. Priporočena je uporaba le po potrebi ob akutnih poslabšanjih (ali pred

pričakovano izpostavitvijo sprožilcem, npr. fizičnim naporom) in ne v rednih časovnih razmikih. Stranski učinki so pogojeni z odmerkom in so pri običajnih odmerkih relativno redki. Pri višjih odmerkih se lahko pojavijo stranski učinki kot so: tresenje skeletnih mišic (tremor), anksioznost in tahikardija. Stranski učinki so izrazitejši ob sistemski aplikaciji npr. v obliki tablet ali injekcij.

Antagonisti muskarinskih receptorjev (parasimpatikolitiki)

Antagonisti muskarinskih receptorjev preprečujejo vezavo acetilholina na muskarinske receptorje, kar povzroči sproščanje gladkih mišic dihalnih poti in zmanjša izločanje bronhialnih žlez. Predstavnik te skupine zdravilnih učinkovin je *ipratropij*. Aplicira se lokalno v obliki inhalacij s pomočjo pršilnika, pri čemer začne delovati po 20 do 30 minutah, maksimalni učinek nastopi po 60 do 90 minutah in traja 4 do 6 ur. Iz pljuč se ne absorbirajo in zato nimajo sistemskih učinkov.

Predvsem zaradi počasnejšega nastopa učinka v primerjavi z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 , je ipratropij manj primeren za zdravljenje akutnih poslabšanj. Uporaba antiholinergičnih dilatatorjev kot olajševalcev je omejena na redke primere intolerance na vse agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 ali za zdravljenje hude bronhokonstrikcije povzročene z β -blokatorji. Nasprotno pa so antiholinergični dilatatorji zelo učinkovita zdravila pri kronični obstruktivni bolezni (KOPB).

Teofilin (inhibitorji fosfodiesteraz)

Kako točno teofilin povzroči bronhodilatacijo ni povsem znano, kot glavni mehanizem pa se največkrat navaja inhibicija fosfodiesteraze v gladkih mišicah. Bronhodilatacija pa naj bi bila tudi posledica

antagonističnega delovanja na adenozijske receptorje in povečanega sproščanja adrenalina iz nadledvične žleze. Bronhodilatacijski učinek je v primerjavi z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 relativno šibak in se zato teofilin sedaj redkeje uporablja pri zdravljenju astme. Poleg tega ima ozko terapevtsko okno, zaradi česar je potrebno spremljati plazemske koncentracije teofilina. Predoziranje lahko povzroči hiter nastop ventrikularnih aritmij, konvulzij ali celo smrt brez predhodnih simptomov. Plazemske koncentracije teofilina lahko povišajo tudi številne učinkovine (kinolonski in makrolidni antibiotiki, neselektivni β -blokatorji, blokatorji kalcijevih kanalov, peroralni kontraceptivi ...). Uporaba teofilina je omejena na bolnike s hudo persistentno astmo ali izrazito nočno astmo (tablete s podaljšanim sproščanjem) ter pri hudem poslabšanju astme (parenteralno).

PREVENTIVNA ZDRAVILA – PREPREČEVALCI

Namen preventivnih zdravil pri zdravljenju astme je stabilizacija bolezni oz. preprečevanje poslabšanja. Farmakoterapija je usmerjena predvsem v blažitev vnetja, z izjemo dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 .

Glede na način delovanja jih razdelimo na:

- glukokortikoidi,
- dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (simpatikomimetiki β_2),
- levkotrienski antagonisti,
- inhibitorji degranulacije mastocitov.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi predstavljajo najpomembnejšo skupino med preventivnimi zdravili, saj edini pomembno zmanjšujejo vnetje bronhijev in zmanjšajo možnost trajnih okvar pljuč. Iz stališča zdravljenja astme so najpomembnejši učinki glukokortikoidov protivnetno delovanje, zaviranje sinteze citokinov in zaviranje sproščanja vnetnih mediatorjev iz mastocitov. Glavni del učinka dosežejo tako, da se vežejo na citosolni glukokortikoidni receptor, nastali kompleks nato preide v jedro in preko vezave na DNA regulira gensko ekspresijo. Že iz samega mehanizma pa je jasno, da učinki ne nastopijo takoj, v najboljšem primeru šele nekaj ur po vnosu. Pomembno je zavedanje, da glukokortikoidi sicer zelo učinkovito blažijo vnetje pri astmi, vendar bolezen ne ozdravijo; simptomi vnetja se ponovno pojavijo 2 tedna potem, ko je bila terapija ustavljena.

Nekateri predstavniki te skupine zdravilnih učinkovin so *beklometazon*, *flunizolid*, *flutikazon* in *budezonid*. Preferenčna je lokalna aplikacija v obliki inhalacij, ker se s takšnim vnosom v veliki meri izognemo sistemskemu učinkom glukokortikoidov. Sistemskega zdravljenja z glukokortikoidi se poslužujemo le v primerih, ko astme ne moremo dovolj stabilizirati z velikimi odmerki inhalacijskih glukokortikoidov.

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (simpatikomimetiki β_2)

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (simpatikomimetiki β_2) imajo enak mehanizem delovanja in bronhodilatacijski učinek kot predhodno opisani kratkodelujoči agonisti. Kot že samo ime pove, pa je njihov učinek dolgotrajnejši, nad 12 ur, vendar s poznejšim nastopom maksimalnega učinka (izjema je formoterol). Načeloma jih skoraj vedno uporabljamo v

kombinaciji s glukokortikoidi v obliki inhalacij (tudi fiksnih kombinacij). Predstavnik iz te skupine sta *salmeterol* in *formoterol*. Formoterol

Levkotrienski antagonisti

Levkotrieni so močni mediatorji astmatičnega vnetja, ki se sintetizirajo iz arahidonske kisline v eozinofilcih, mastocitih in makrofagih. Zaviranje njihovega delovanja ima zato ugodne učinke na simptome astme, slednje pa lahko dosežemo na dva načina.

Prva možnost predstavlja zaviranje sinteze levkotrienov z inhibicijo katerega izmed encimov, ki pri tem sodeluje. V tej skupini poznamo eno zdravilno učinkovino, to je *zileuton*, ki inhibira 5-lipoksigenazo. Aplicira se ga v obliki tablet, ima visoko biološko uporabnost (absorbira se ga nad 90%), vendar kratek razpolovni čas (2,5 ure).

Drugo možnost predstavlja direktni antagonizem na levkotrienskih receptorjih. V to skupino zdravilnih učinkovin sodita *montelukast* in *zafirlukast*. Oba se uporabljata tako preventivno kot tudi za zdravljenje akutnih zapletov (predvsem sta učinkovita pri bolnikih z aspirinsko astmo).

Inhibitorji degranulacije mastocitov

Ta skupina zdravilnih učinkovin, mednje sodita *kromglikat* in *nedokromil*, inhibira sproščanje histamina, levkotrienov, prostagladinov in ostalih vnetnih mediatorjev iz senzitiviranih mastocitov. Vsaj v primerjavi z glukokortikoidi izkazuje ta skupina učinkovin le blag protivnetni učinek.

NOVEJŠA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME

Monoklonska Anti-IgE protitelesa (omalizumab)

Alergen specifična IgE protitelesa vezana na površino mastocitov ob stiku z alergenom sprožijo degranulacijo vnetnih mediatorjev. Monoklonska anti-IgE protitelesa (omalizumab) vežejo prosta IgE protitelesa in preprečijo njihovo vezavo na mastocite, ne vežejo se pa na IgE že prisotna na mastocitih. Ob intravenski aplikaciji omalizumab tako zmanjša koncentracijo IgE za 95%. Zmanjšanje koncentracije IgE pa zmanjša izražanje receptorja za IgE na mastocitih in posledično se zmanjša tudi količina IgE vezana na mastocite. Omalizumab je predvsem uporaben za zdravljenje alergijske astme, kadar z ostalimi zdravili ne dosežemo želenega učinka.

Literatura

1. Fanta CH (2009) Asthma. New England Journal of Medicine 360: 1002-1014.
2. Holgate ST, Polosa R (2008) Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev Immunol 8: 218-230.
3. Zito SW. Astma and chronic obstructive pulmonary disease. V: Lemke TL, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry, 7th Edition. Williams & Wilkins, 2013; 1309-1345.
4. Košnik M. Bronhodilatatorji. V Šuškovič S, Košnik M, Šorli J. Astma, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2000; 61-65.
5. Šuškovič S. Preventivna zdravila. V Šuškovič S, Košnik M, Šorli J. Astma, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2000; 67-74.

KAJENJE – ALI RES ŽE VSE VEMO?

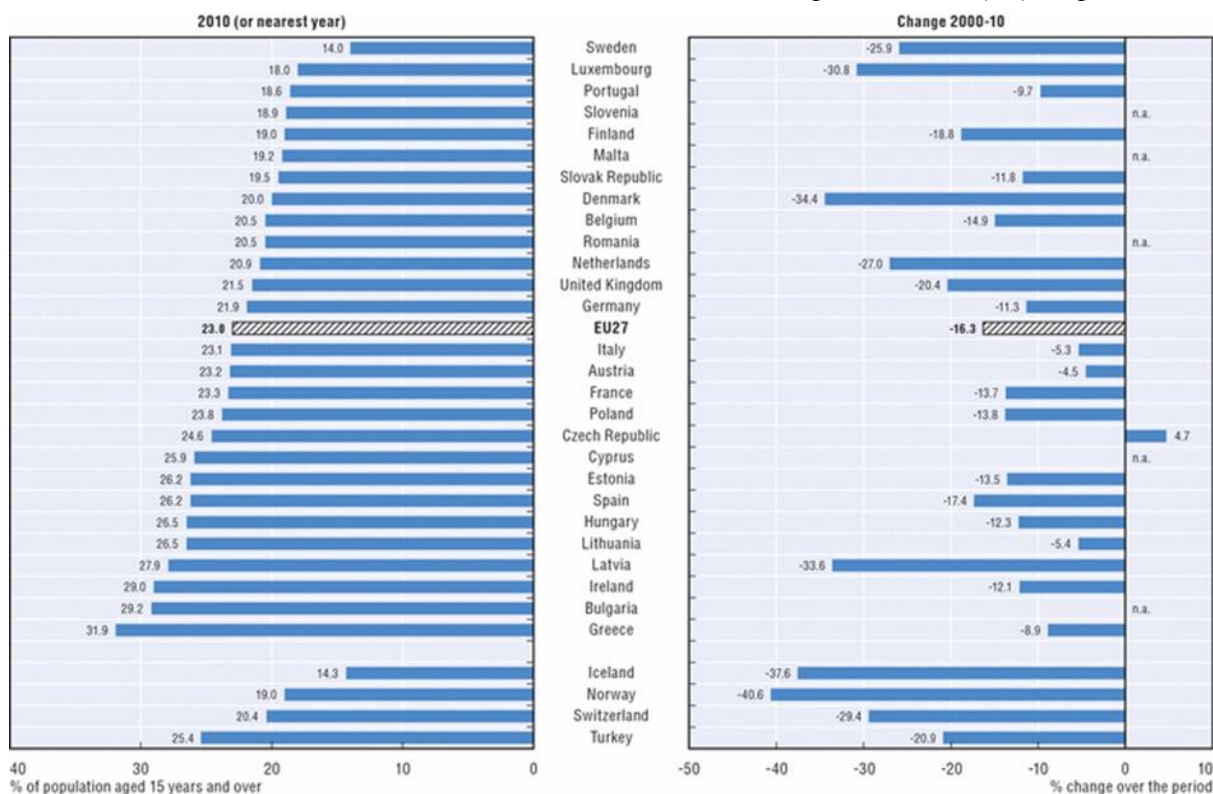
asist. dr. Mirjana Rajer, dr. med.

Kajenje predstavlja velik družbeni problem. Ocenjujejo, da v svetu kadi 1,2 milijarde ljudi. Dodatno je pasivnemu kajenju izpostavljeno še nekaj sto milijonov ljudi. Samo na Kitajskem kadi 300 milijonov moških, kar je enako kot celotna populacija v Združenih državah Amerike. V svetu letno pokadijo 1000 cigaret na vsakega zemljana. Dnevno to znese približno 15 milijard pokajenih cigaret. Cena pokajenih cigaret je visoka, vsako leto namreč zaradi kajenja v svetu umre milijon ljudi. Ocenjujejo, da lahko 21% vseh smrti

zaradi raka pripišemo kajenju.^{1,2} Enako kakor po svetu, je kajenje velik družbeni problem tudi v Sloveniji. Po podatkih OECD je v letu 2010 v Sloveniji kadilo 18,9% odraslih ljudi, kar je sicer nekaj pod evropskim povprečjem 23% odraslih. Primerjavo med Slovenijo in drugimi evropskimi državami, nam prikazuje Slika 1.³

Cigaretni dim vsebuje 7000 snovi, od tega je vsaj 70 rakotvornih. Glavne rakotvorne snovi v cigaretinem dimu so: policiklični aromatski ogljikovodiki, nitrozamini in aromatski amini, benzen in aldehidi. Prva poročila o škodljivosti kajenja segajo že v leto 1950, ko so sočasno epidemiologa Doll in Hill v Angliji ter Wynder in Graham v Ameriki objavili prve izsledke. Od tedaj dalje se je nabralo nešteto dokazov o njegovi škodljivosti.^{1,2}

V Sloveniji vsako leto za pljučnim rakom zboli 1200 in umre 1000 ljudi. Kajenje je glavni dejavnik tveganja za nastanek raka pljuč.¹⁻⁶ Incidenca (število novih bolnikov/100.000 prebivalcev) pljučnega raka odraža prevalenco kajenja v preteklosti.



Slika 1: Primerjava med Slovenijo in drugimi evropskimi državami.

Tako v zadnjih letih opažamo upad incidence pri moških in še vedno naraščanje pri ženskah, kar odseva kadilske navade v preteklosti. Ženske so zaradi kulturnih razlik pričele kasneje kaditi kakor moški.^{1,4} Več raziskav je pokazalo, da je kajenje za ženske nevarnejše od moških. V raziskavi Powella in sodelavcev, so imele ženske kadilke za 19x večje tveganje, da zbolijo za rakom pljuč v primerjavi z nekadilkami, medtem ko je bilo to tveganje pri kadilcih 12x večje.^{6,7} Podatki pri slovenskih bolnikih s pljučnim rakom kažejo, da kadi ali je kadilo 96,3% moških bolnikov in 81,3% bolnic.²

Aktivno kajenje poveča tveganje za razvoj pljučnega raka za 8-30 krat in je odvisno od količine pokajenih cigaret in starosti ob pričetku kajenja. Znano je tudi, da tako imenovane »lahke« in »ultralahke« cigarete niso nič manj škodljive od navadnih.¹ Po 5 letih po prenehanju kajenja se tveganje za nastanek pljučnega raka zmanjša na polovico tveganja pri aktivnem kadilcu. Tudi po 30 letih ima bivši kadilec 2x večje tveganje, da zboli od nekadilca. Pasivno kajenje prav tako povečuje tveganje za nastanek pljučnega raka. Povezavo med pljučnim rakom in kajenjem dodatno potrjuje dejstvo, da s spremembo v kadilskih navadah pride tudi do spremembe v vrsti in lokaciji raka pljuč. Tako je kajenje filtrskih in nizko-katranskih cigaret privedlo do spremembe v histologiji. Prevladujoče ploščatocelične so zamenjali adenokarcinomi, predhodno centralno ležeče pa so zamenjali tumorji, ki vzniknejo na periferiji pljuč.^{1,4}

Kljub dokazanim vplivom kajenja na nastanek pljučnega raka pa ostaja odprtih še nekaj vprašanj. Tako ni znano zakaj manj kot 20% hudih kadilcev zboli za pljučnim rakom. Med bolniki s pljučnim rakom je 20% nekadilcev, nadaljnjih 40% pa bivših kadilcev. Mnogi so prenehali s kajenjem pred 10 ali 20 leti. Kdo izmed kadilcev bo zbolel, se ne da napovedati.¹⁻⁴

Poleg pljučnega raka, povzročajo kajenje še vrsto drugih bolezni. Tako pripomore k nastanku raka v ustni votlini, glasilk, žrela, obnosnih votlin, požiralnika, želodca, trebušne slinavke, jeter, ledvic, mehurja, sečevodov, materničnega vratu in levkemije. Od ne-rakavih obolenj pa so s kajenjem povezani: infarkt, koronarna srčna bolezen, možganska kap, ateroskleroza, stalno vnetje dihalnih poti, KOPB, kašelj, povečano izločanje sluzi, oteženo dihanje, pogostejše in resnejše okužbe dihal. Pri ženskah kajenje lahko privede do: zmanjšane plodnosti, manjše rasti plodu, nizke porodne teže, prezgodnjih porodov in slabšega delovanja pljuč pri novorojenčku; pri moških pa lahko pride do motenj erekcije. Tudi nekatere bolezni, pri katerih na prvi pogled ne najdemo povezav, so s kajenjem povezane. To so siva mrena, nizka kostna gostota, zlomi kolka, razjede želodca ter splošno slabše zdravstveno stanje. Poleg tega spoznavamo vedno nove povezave. Tako je v zadnjem poročilu o škodljivostih kajenja, ki ga je izdala organizacija »Surgeon General«, rak debelega črevesa uvrščen med bolezni povezane s kajenjem, kar do sedaj ni bilo znano.¹⁻⁵

Literatura

1. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, Marks LB, Giaccone G. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 799-845.
2. Rajer M. Pljučni rak kot poklicna in socialna bolezen [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2015.
3. Smoking among adults. Health at a Glance: Europe 2012. OECD. Dosegljivo 20.4.2015 s spletne strani:

<http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-24-en>.

4. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dosegljivo 20.4.2015 s spletne strani: www.slora.si.
5. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014. Dosegljivo 20.4.2015 s spletne strani: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html#execsumm>.
6. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard EB, Baldwin DR, Tata L. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. *Chest* 2010; 143: 123-9.
7. Papadopulos A, Guida F, Cence S, Cyr D, Schmaus A, Radoi L, et.al. Cigarette smoking and lung cancer in women: Results of the French ICARE case-control study. *Lung Cancer* 2007; 74: 369-77.

KAJ JE TEŽKEGA PRI TEŽKI ASTMI

doc. dr. Sabina Škr gat, dr. med.

IZVLEČEK

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti. Bolezen prizadane velike in male dihalne poti, to je tiste, ki so ožje od 2 mm. V klinični praksi je pomembna pravilna postavitev diagnoze, opredelitev do možnih pridruženih bolezni, pravilno zdravljenje, ocena urejenosti astme in ukrepanje ter načrt v primeru neurejene astme. Bolniki s težko astmo ostajajo simptomatski kljub visokim odmerkom inhalacijskih glukokortikoidov, dolgodelujočim beta agonistom, antilevkotrienom. Pogosto potrebujejo sistemski glukokortikoid. Vizija zdravljenja težke astme stremi v smer personalizirane terapije astme, ki temelji na opredelitvi fenotipa in endotipa astme. O endotipu astme govorimo, ko klinične karakteristike povežemo z molekularnimi determinantami. Opis endotipa astme naj tako opiše klinične karakteristike, biomarkerje, pljučno fiziologijo, genetiko, histopatologijo, epidemiologijo in končno odgovor na zdravljenje. Ločiti moramo astmo, ki je za vodenje težavna (difficult to treat) od astme,

ki je težka/refraktarna. Tak bolnik vedno sodi v specialistično ambulanto. Del personalizirane terapije astme predstavljajo biološka zdravila.

UVOD

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti. Bolezen prizadane velike in male dihalne poti, to je tiste, ki so ožje od 2 mm. V klinični praksi je pomembna pravilna postavitev diagnoze, saj simptome ter znake kot so dispneja, kašelj, piskanje ali stiskanje v prsnem košu lahko najdemo tudi pri drugih boleznih. Obravnava bolnika naj obsega več zaporednih korakov (1):

- pravilno postavitev diagnoze
- opredelitev do možnih pridruženih bolezni
- pravilno zdravljenje
- oceno urejenosti astme
- ukrepanje in načrt v primeru neurejene astme

Na raven specialista sodi fenotipizacija astme. Bolniki z astmo se med seboj zelo razlikujejo glede na čas pojava astme, alergijsko ozadje bolezni, intenziteto eozinofilnega vnetja v dihalnih poteh, odziv na inhalacijski glukokortikoid, intenziteto preoblikovaja dihalnih poti in s tem stopnjo obstrukcije v dihalnih poteh, ki pri nekaterih napreduje in postane tudi ireverzibilna (fiksna). Na pohodu so biološka zdravila zoper astmo. Izbira teh zdravil pa temelji na opredelitvi do fenotipa astme in endotipa astme.

OBRAVNAVA BOLNIKA Z ASTMO

1.korak

Pravilna postavitev diagnoze

Pravilna postavitev diagnoze je ključna. Pri astmi, ki ima neugoden potek moramo diferencialno diganostično misliti na sledeče bolezni (2,3):

KOPB

Churg-Strauss sindrom

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina

Bolezni zg. dihalnih poti (alergijski rhinitis, nosna polipoza, sinusitis, apneja v spanju)

Gastroezofagealni refluks

Disfunkcija glasik

Cistična fibroza

Alergijska bronhopulmonarna aspergiloza

Pljučna embolija

Eosinofilna pljučnica

Bronhiektazije

Bronhiolitis obliterans

Bolezni srca (srčno popuščanje)

Psihološki dejavniki

Sistemske bolezni (tirotoksikoza, karcinoidni sindrom, vaskulitis)

Živčnomišična obolenja

Diagnoze astma nikoli ne postavimo brez preiskave pljučne funkcije. Temeljna preiskava je spirometrija. Diagnoza astme torej temelji na anamnezi, telesnem pregledu in funkcijskih preiskavah. Če v spirometriji ugotovimo obstrukcijo, moramo narediti bronhodilatatorni test. Obstrukcija je definirana kot zmanjšanje indeksa Tiffeneau (T.I.) ($FEV1 / VC$) za več kot 12% pod normo (referenčno vrednost) za bolnikovo starost in spol.

Za astmo je diagnostična le (skoraj) popolna normalizacija pljučne funkcije po aplikaciji bronhodilatatorja.

V primeru normalne pljučne funkcije napravimo provokacijski test z metaholinom.

Odmerke metaholina podvajamo do skupne (kumulativne) doze 2 mg. Rezultat izrazimo z PD20 – provokacijski (kumulativni) odmerek metaholina, ki je povzročil 20% zmanjšanje FEV1 glede na FEV1 izmerjen po aplikaciji fiziološke raztopine. Pozitiven metaholinski test ni diagnostičen za astmo. Največjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme, saj negativen test z zelo veliko verjetnostjo izključuje astmo.

PEF (peak expiratory flow) Dnevna variabilnost PEF, ki je večja od 20%, je značilna za astmo. Variabilnost PEF izračunamo po formuli: Variabilnost PEF (%) = $100 \times (\text{maksimalni PEF} - \text{minimalni PEF}) / (0.5 \times (\text{maksimalni PEF} + \text{minimalni PEF}))$. PEF meter ima bolnik doma pri sebi, vrednosti meritev pa si zapisuje.

2.korak

Ocena pridruženih bolezni ali stanj, ki lahko otežujejo potek astme

Usmerjeno iščemo sledeča stanja (1,2):

Rinosinusitis, nosni polipi
Psihološki faktorji, depresija, anksioznost
Disfunkcija glasilk (VCD-vocal cord disfunction)
Debelost
Kajenje
Apneja v spanju
Hiperventilacijski sindrom
Hormonski vplivi: predmenstrualno obdobje, menopavza, menarha, bolezen ščitnice
Gastroezofagealna refluksna bolezen
Zdravila: aspirin, NSAID, blokatorji beta receptorjev, ACE inhibitorji

Problem je tudi sodelovanje bolnika pri zdravljenju. Ocenjujejo, da je pri problematičnih bolnikih z astmo slabo sodelovanje pri zdravljenju prisotno v 32-56% bolnikov. Naslednji problem je nepravilna tehnika prejemanja zdravil.

3.korak

Pravilno zdravljenje

Temeljno zdravilo je inhalacijski glukokortikoid, ki ga bolnik prejema redno (1,2,3).

Tabela 1 prikazuje primerljive odmerke različnih inhalacijskih glukokortikoidov.

IGK	Majhen dnevni odmerek	Srednji dnevni odmerek	Velik dnevni odmerek
beklometazon	<500 µg	500 - 1000µg	>1000 µg
budezonid	< 400 µg	400 - 800 µg	> 800 µg
ciklezonid	<160 µg	160-320 µg	>320µg
flutikazon	<250 µg	250-500 µg	>500 µg
mometazon	<400 µg	400-800 µg	>800 µg

Tabela 1: primerljivost odmerkov inhaliranih glukokortikoidov (IGK).

Kratkodelujoče bronhodilatatorje (salbutamol, fenoterol) uporablja bolnik samo po potrebi.

Nasvet o poviševanju (step up) intenzitete zdravljenja podamo ob kontrolnih pregledih glede na urejenost astme. V zdravljenje lahko ob IGK dodamo dolgodelujoči bronhodilatator (LABA-long acting beta agonist) ali antilevkotrien.

Pri bolnikih z astmo nikoli ne predpisujemo dolgodelujočih bronhodilatatorjev salmeterola in formoterola kot monoterapijo, ampak samo ob sočasni rabi inhalacijskega glukokortikoida. Bolniki s težko astmo so velikokrat simptomatski kljub maksimalni »standardni« terapiji.

Nekateri bolniki s težko astmo potrebujejo sistemski glukokortikoid v bazični shemi zdravljenja in ne le v času oslabšanja bolezn.

Vizija zdravljenja težke astme stremi v smer personalizirane terapije astme, ki temelji na opredelitvi fenotipa in endotipa astme (4). O endotipu astme govorimo, ko klinične

karakteristike povežemo z molekularnimi determinantami. Opis endotipa astme naj tako opiše klinične karakteristike, biomarkerje, pljučno fiziologijo, genetiko, histopatologijo, epidemiologijo in končno odgovor na zdravljenje.

Primer opredelitve endotipov težke astme po Wenzlovi prikazuje tabela 2.

Alergijska astma
Eozinofilna astma
Alergijska bronhopulmonalna mikoza
Astma pri debeluhu
Nevtrofilna astma

Tabela 2: Primer opredelitve endotipov težke astme po Wenzlovi

Na osnovi opredelitve fenotipa/endotipa astme nastaja koncept zdravljenja z biološkimi zdravili. Za sedaj uporabljamo biološko zdravilo omalizumab (anti IgE). Indikacijo ima za težko alergijsko astmo. Pri nealergijski eozinofilni astmi, ki nastane v srednjih letih in je velikokrat povezana z nosno polipozo in intoleranco za Aspirin in nesteroidne antirevmatike je terapija izbora kot kaže mepolizumab (anti-IL5), ki pri nas ta hip še ni na voljo. Za pravilno izbiro zdravljenja bo potrebno ne samo doreči ali ima bolnik astmo ali ne, ampak tudi katero vrsto astme ima.

3. Korak

Ocena urejenosti astme

Astma je neurejena ko je prisoten vsaj eden od sledečih kriterijev (2,3):

- ACT enako ali manj kot 19 točk.
- pogosta poslabšanja bolezn: 2 ali več poslabšanj, v preteklem letu, ki so vsakič zahtevala predpis sistemskega glukokortikoida za več kot 3 dni.

- huda poslabšanja astme: vsaj eno bolnišnično zdravljenje, intenzivni oddelek ali mehanična ventilacija.
- Obstrukcija v dihalnih poteh: FEV1 pod 80%.

Test nadzora astme« (Asthma Control Test- ACT), vsebuje le 5 vprašanj o tem, koliko težav je imel bolnik zaradi astme v preteklih 4 tednih . Bolnik ga torej izpolni enkrat mesečno. Pri vsakem vprašanju izbere odgovor, ki je ocenjen med 1 in 5 točkami. Vsota točk 19 ali manj pomeni slab nadzor nad astmo. Za bolnika to pomeni, da naj prilagodi zdravljenje v skladu z navodili, ki jih je dobil pri zdravniku, ali pa se posvetuje z medicinsko sestro ali celo z zdravnikom. Če pa je astma pod nadzorom, nadaljuje zdravljenje astme po ustaljenih navodilih.

4. korak

Ukrepanje v primeru neurejene astme

V primeru neurejene astme preidemo na korak 1 in se najprej torej vprašamo ali je diagnoza pravilna. Nato sledimo koraku 2 in 3. Ne smemo zanemariti nefarmakoloških vzrokov neurejene astme! Preverimo ali bolnik kadi in kako je z izpostavljenostjo neugodnim vplivom npr. okolja na delovnem mestu, ali jemlje zdravila in predvsem kako jih jemlje. Farmakološki ukrep (step up) z uvajanjem kombinacije inhalacijskih zdravil in /ali antilevkotrienov ali celo bioloških zdravil sledi šele po preverjanju koraka 1 in 2.

Ločiti torej moramo astmo, ki je za vodenje težavna (difficult to treat) od astme, ki je težka/refraktarna (1). Prva je težavna zaradi npr. pridruženih bolezn, sodelovanja bolnika. Težka astma je tista, kjer:

- so alternativne diagnoze izključene
- pridružene bolezni zdravljene

- ima bolnik pravilno zdravljenje z visokimi odmerki IGK in LABA in/ali antilevkotrien/teofilin ali predpis sistemskega glukokortikoida v več kot 50% časa v preteklem letu.

Tak bolnik vedno sodi v specialistično obravnavo

ZAKLJUČEK

Čeprav bi astmo pri večini bolnikov lahko uredili, ostaja tudi v današnjem času urejanje astme težavno pri previsokem deležu bolnikov.

Vzrok tiči tudi v nefarmakoloških razlogih, ki jih moramo vedno preverjati. Bolnikov nikoli ne zdravimo »na pamet«, pomeriti moramo pljučno funkcijo. Ta je poleg klinične slike ključna tudi pri sami postavitvi diagnoze.

Ločiti moramo astmo, ki je za vodenje težavna od težke/refraktrne astme. Trenutno stroka kaže na možnosti različnega biološkega zdravljenja težke astme. Gre za koncept personalizirane terapije astme. Pred uvedbo tako specifičnega zdravljenja bo potrebno opredeliti za kateri fenotip/endotip astme gre. Tak bolnik sodi v specialistično obravnavo.

Literatura

1. Chung KF et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma ERJ Express. Published on December 12, 2013 as doi: 10.1183/09031936.00202013
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated

2008. Available from:
<http://www.ginasthma.org>.

3. Šuškovič S et al. Stališče bolnišnice Golnik, Združenja pnevmologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. Zdrav Vestn 2007; 76: 369–79.
4. Wenzel S et al. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. Clin Exper Allergy 2012;42:650-8.

KAJENJE IN REPRO- DUKTIVNO ZDRAVJE

doc. dr. Nataša Tul, dr. med.

UVOD

Poleg dobro poznanih »splošnih« negativnih učinkov ima kajenje še »specifične« škodljive učinke na reproduktivno zdravje; nekateri med njimi so ljudem manj znani. Bolj so poznani škodljivi učinki kajenja pri nosečnicah, kljub temu še vedno kadil okoli 10% slovenskih nosečnic. Kajenje ima lahko negativne posledice za zdravje potomcev v odrasli dobi.

VPLIV NA PLODNOST

Moški, ki kadijo, imajo slabšo kvaliteto semena, ki je lahko vzrok za zmanjšano plodnost para. Kajenje slabo vpliva na erekcijo (1).

Pri kadilkah je tveganje za spontani splav za 30 % večje kot pri nekadilkah, ker nikotin negativno vpliva na vgnezditev blastociste. Pogostejša je tubarna neplodnost in izvenmaternična nosečnost, saj nikotin vpliva na motiliteto jajcevodov in cilarno aktivnost, zato je pri ženskah, ki pokadijo več kot 20 cigaret dnevno, 2,5x večje relativno tveganje za izvenmaternično nosečnosti (1).

Pri kadilkah je pogostejša zgodnja menopavza (1).

KONTRACEPCIJA

Kadilke, ki uporabljajo kombinirano hormonsko kontracepcijo (KHK), imajo (v primerjavi z nekadilkami, ki uporabljajo KHK) večje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni, zlasti srčne kapi; tveganje narašča s številom pokajenih cigaret dnevno (zlasti > 15 cigaret dnevno), s starostjo ter pridruženimi stanji, ki imajo negativen učinek na ožilje (sladkorna bolezen, hipertenzija, debelost). Vse te dejavnike je treba upoštevati pri predpisovanju kontracepcije.

Pri kadilkah starih ≥ 35 let, se uporaba KHK ne priporoča. Če pa pokadijo ≥ 15 cigaret dnevno, se KHK ne sme uporabljati (je kontraindicirana) in se je potrebno pogovoriti o drugih metodah kontracepcije.

Raba KHK je mogoča pri uporabnicah, starih ≥ 35 let, ki so prenehale kaditi pred ≥ 1 letom (2).

Pri kadilkah < 35 let se KHK lahko uporablja, če ženska nima težjih pridruženih bolezni oz stanj.

Uporaba materničnega vložka je možna ne glede na starost in število pokajenih cigaret (3). Pri ženskah, ki imajo več dejavnikov tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni (starost, kajenje, sladkorna bolezen, povišan krvni tlak, debelost), ni omejitev za bakreni maternični vložek, pri predpisovanju materničnega vložka z levonorgestrelom pa je potrebno pazljivo oceniti vse dejavnike tveganja in uporabnico natančno podučiti o opozorilnih znakih za srčno-žilne zaplete (3).

Uporba progesteronske oralne kontracepcije je varna ne glede na starost in število pokajenih cigaret (4).

Uporaba vseh oblik nujne kontracepcije (to je kontracepcije v kratkem času po

nezaščitenem odnosu; je v dveh oblikah: oralna hormonska kontracepcija ali maternični vložek) je možna tudi pri kadilkah (ne glede na starost in število cigaret), saj nujna kontracepcija ne poveča tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni (5).

NOSEČNOST

V razvitem svetu kadi 10 -35 % nosečnic, v nerazvitem verjetno še več. V Sloveniji je delež kadilk v zadnjih desetletjih upadel - v letih 1987 – 91 je kadilo 18 % nosečnic, med 1992 – 96 je kadilo 11,5 %, v letih 2002-12 pa 10,9 % slovenskih nosečnic, med temi okoli 1,1 % več kot deset cigaret dnevno.

Tako v Sloveniji kot drugje po svetu pogosteje kadijo nosečnice z nižjo izobrazbo in slabšim socialno-ekonomskim položajem; tiste, ki so brez zaposlitve ali imajo težave na delovnem mestu. Med kadilkami je več takih, ki nimajo stalnega partnerja. Delež kadilk se ne znižuje enako v vseh socio-ekonomskih kategorijah, visok ostaja zlasti med revnjimi in neizobraženimi (6).

Kajenje v nosečnosti je povezano s številnimi zapleti. Je pomemben dejavnik, na katerega lahko vplivamo ter tako omilimo zaplete. Škodljiv vpliv kajenja na nerojene otroke so opisali že leta 1935 v ameriški strokovni literaturi. Številne raziskave so potrdile povezanost kajenja z zapleti v nosečnosti.

Mehnižmi delovanja cigaretnih strupov v nosečnosti

Škodljive učinke kajenja na nosečnost povzročata predvsem nikotin in ogljikov monoksid (CO). Nikotin povzroča vazokonstrikcijo, zato se zmanjša prekrvavitev maternice in posteljice. Učinek nikotina na prekrvavitev se pozna že po eni pokajeni cigareti, vendar učinek čez nekaj časa izzveni. Če pa nosečnica pokadi večje število cigaret dnevno, je učinek nikotina

praktično stalen. Razvijejo se patološke spremembe v žilnih stenah in okolici, kar povzroči kronično slabo prekrvavitev posteljice.

Nikotin in njegovi presnovki prehajajo skozi posteljico, se kopičijo v njej, v plodovih tekočinah in tkivih. Nikotin neposredno vpliva tudi na pretoke v plodovih žilah, vključno v žilah, ki oskrbujejo plodove možgane. Koncentracija kotinina (to je glavni metabolit nikotina) je v krvi v popkovnici in v plodovem seču odvisna od števila pokajenih cigaret dnevno, povišana je že pri nosečnicah, ki se le zadržujejo v zakajenem okolju. Metabolite nikotina so dokazali v mekoniju novorojenčkov mater, ki so v nosečnosti kadile ali so bile le izpostavljene tobačnemu dimu v okolici ter v laseh teh novorojenčkov.

Tobačni toksini, kot npr. kadmij, poškodujejo žile posteljice in zavirajo nekatere posteljčne encime. Trajno so lahko prizadete celice v posteljici. Razvijejo se degenerativne spremembe, v posteljici se nalaga kalcij. Zaradi vseh teh sprememb je prenos aminokislin in drugih hranilnih snovi od matere do ploda slabši. Slabše je tudi nastajanje beljakovin v posteljici.

Med kajenjem se sprošča ogljikov monoksid, ki se močno veže na hemoglobin v eritrocitih matere, zato pride manj kisika do posteljice. Ogljikov monoksid prehaja skozi posteljico in se močno veže tudi na plodov hemoglobin, zato pride manj kisika do vseh plodovih tkiv. Plod izloča monoksid zelo počasi.

Škodljivi učinki nikotina in CO se seštevajo, posledica je, da so pretoki krvi skozi žile in prenos kisika na plodovo stran zmanjšani, hkrati pa je zmanjšana tudi sposobnost plodove krvi za privzem in prenos kisika. Razvije se kronična hipoksija ploda, dobiva tudi premalo hranilnih snovi.

Posteljica lahko inaktivira kancerogene snovi in tako ščiti plod pred njihovimi učinki. Vendar sposobnost posteljice ni neomejena in je z dolgotrajnim vplivom kancerogenov lahko presežena.

ZAPLETI POVEZANI S KAJENJEM

Zapleti v nosečnosti

Čim več cigaret pokadi nosečnica, večje je tveganje za zaplete. Škodljive učinke ima že dolgotrajnejše bivanje nosečnice v zakajenem prostoru. Pri nosečnicah, ki »pasivno kadijo«, so učinki podobni kot pri nosečnicah, ki aktivno pokadijo 1 do 5 cigaret dnevno.

Kajenje poveča tveganje za placentalne zaplete – pogostejši so spontani splavi, krvavitve v nosečnosti, prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice, predležča posteljica, placentalna insuficienca, nizka porodna teža in smrt ploda v maternici (7). Pogostejši je prezgodnji razpok plodovih ovojev. Nekatere prirojene nepravilnosti ploda so pogostejše pri kadilkah.

Najpogostejši problemi, povezani s kajenjem v nosečnosti, so rojstvo otrok z nizko porodno težo (pod 2500 gramov) in zelo prezgodnji porod (pred dopoljeni 32. tednom nosečnosti). Na porodno težo otrok bolj vpliva kajenje v drugi polovici nosečnosti. Nosečnice, ki celo nosečnost kadijo po 10 ali več cigaret dnevno, imajo po podatkih iz literature 300 do 500 gramov lažje otroke kot nekadilke, po naših podatkih pa so otroci kadilk 200 gramov lažji. Pri pasivnih kadilkah ter pri nosečnicah, ki do 20. tedna prenehajo kaditi, so razlike v teži otrok v primerjavi z nekadilkami manjše (novorojenčki so lažji do 150 gramov) (7).

Kadilke imajo za 47% večje tveganje za mrtvorojenost kot nekadilke. Tveganje je

odvisno od števila pokajenih cigaret in ni odvisno od gestacijske starosti. Delež kadilk narašča zlasti v nerazvitem svetu, kjer je tudi tveganje za mrtvorojenosti sicer večje kot v razvitih državah (6).

Zanimivo je, da je pri kadilkah, kjer se ne razvijejo tipični placentalni zapleti, manj preeklampsije kot pri nekadilkah. Vzrok ni znan in škodljivi vplivi kajenja ne odtehtajo zmanjšane tveganja za preeklampsijo (7).

Kajenje vpliva na rezultate biokemičnih presejalnih testov za kromosomopatije v nosečnosti, verjetno zato, ker vpliva na nastajanje beljakovin v posteljci. To dejstvo je treba upoštevati pri izračunavanju tveganja, sicer imajo kadilke več lažno pozitivnih rezultatov in posledično več invazivnih prenatalnih testov.

Zapleti med porodom

Pri kadilkah je dokazano več zapletov med porodom. Porodi so dolgotrajnejši in več se jih konča s carskim rezom. Plod, ki je v slabši kondiciji, ker je med nosečnostjo dobival premalo kisika, slabo prenaša napore, ki jih predstavlja porod, zato pride med porodom pogosteje do distresa, kar je glavni vzrok za pogostejše carske reze. Novorojenčki kadilk imajo slabše ocene po Apgarjevi in več težav po rojstvu, zlasti so pogostejše dihalne motnje. Opažajo, da pri kadilkah pogosteje zaostane posteljica ali njen delček v maternici po porodu (7).

Pri kadilkah, ki med porodom potrebujejo anestezijo, so opazili več anestezioloških zapletov, zato vsem kadilkam svetujemo, naj prenehajo kaditi, ko se prord začne (ko nastopijo popadki ali odteče plodovnica). Svetujemo jim tudi, naj prenehajo kaditi pred vsemi načrtovanimi posegi (7).

Dojenje

Kadilke pogosteje kot nekadilke ne dojijo. Tiste, ki dojijo, pa dojijo krajši čas kot nekadilke. Vzrok za ne-dojenje je verjetno v motivaciji kadilk za dojenje, saj kajenje nima neposrednega negativnega učinka na količino mleka. Dokazali so namreč, da količina mleka ni zmanjšana, če kadilke dojijo enako pogosto kot nekadilke.

Dolgoročni zapleti pri otrocih kadilk

Posledice kajenja matere so dolgoročne in vplivajo na otrokov razvoj in zdravje celo življenje. V obdobju novorojenčka je tveganje za nenadno smrt novorojenčka (=smrt v zibki) trikrat večje kot pri novorojenčkih nekadilk (6). Novorojenčki pogosteje obolevajo, so bolj razdražljivi, pogosteje razvijejo alergije in imajo prebavne krče.

Slabši pogoji za razvoj ploda v maternici so lahko odgovorni za nagnjenost h kroničnim boleznim, ki se pojavljajo v odrasli dobi. Dokazali so, da je pri ljudeh, ki so se rodili s prenizko porodno težo krvni tlak pogosteje povišan, pogosteje se pojavljata sladkorna bolezen in povišane maščobe v krvi. Otroci, ki se rodijo z nizko porodno težo, imajo tudi večje tveganje za debelost v odrasli dobi kot otroci, ki se rodijo primerno težki. Otroci kadilk imajo kar 50% večje tveganje za prekomerno težov otroštvu in odrasli dobi (različne raziskave so potrdile to dejstvo pri osebah od 1 leta do starosti 33 let) (8). Poleg negativnega vpliva okolja in morebitnega odnosa okolice do zdravih navad (prehrana, telesna aktivnost, razvade) je možno, da ima nikotin negativen vpliv na fetalni hipotalamus in centre za apetit in kontrolo vnosa hrane ter tako na debelost kasneje v življenju (8).

Raziskave tudi dokazujejo, da imajo otroci mater, ki so v nosečnosti kadile, že pri petih letih višji tlak kot sovrstniki. Otroci tistih

kadilk, ki so v prvi polovici nosečnosti prenehale kaditi, niso imeli višjega tlaka.

KAKO PRENEHATI S KAJENJEM?

Nosečnost je čas, ko začnejo ljudje bolj odgovorno gledati na svoje zdravje in se zavedajo pomena zdravega življenjskega sloga (8) ter so bolj pripravljeni spreminiti slabe razvade.

Približno četrtnina kadilk preneha kaditi, ko ugotovijo, da so noseče. Običajno so to ženske, ki pokadijo manj cigaret dnevno, tiste, ki so že prej poskušale prenehati s kajenjem ter so trdno prepričane, da je kajenje škodljivo. Med nosečnicami, ki same nehajo kaditi najdemo predvsem take, ki imajo močno vzpodbudo in podporo za prenehanje kajenja v domačem okolju.

Nosečnice, ki želijo prenehati kaditi, ne smejo uporabiti nadomestnih nikotinskih preparatov (žvečilni gumiji, obliži ipd.). S temi preparati si lahko pomagajo kadilke, ki želijo prenehati kaditi pred načrtovano nosečnostjo.

V vsakodnevnem varstvu nosečnic bi morali kajenju posvečati vsaj toliko pozornosti kot merjenju krvnega tlaka. Nosečnice, ki kadijo, bi morale še bolj spodbujati k prenehanju kajenja, tistim, ki so prenehale kaditi, pa nuditi podporo, da v nekajenju vztrajajo. Prepogosto se žal zgodi da nosečnice ponovno začnejo kaditi že v nosečnosti, mnoge pa kmalu po porodu.

Za preprečevanje kajenja v nosečnosti so najbolj učinkoviti ukrepi, ki preprečujejo kajenje v celotni družbi, zlasti med mladimi. Raziskave kažejo, da nenoseče ženske lažje prenehajo kaditi kot nosečnice in da je pri tistih, ki prenehajo ko niso noseče, manj povratnic. Socialno šibke nosečnice več

kadijo, zato se s preprečevanjem socialnih razlik, revščine in neizobraženosti preprečuje tudi negativne učinke kajenja v nosečnosti.

POVZETEK:

TVEGANJA
<ul style="list-style-type: none"> Kajenje v nosečnosti je povezano s povečanim tveganjem za zastoje rasti ploda v maternici, za prezgodnji porod, za zaplete pri porodu, za zaplete pri novorojenčku.
<ul style="list-style-type: none"> Vsa tveganja so odvisna od števila dnevno pokajenih cigaret.
<ul style="list-style-type: none"> Pasivno kajenje je povezano z enakimi zapleti kot aktivno kajenje 1 – 5 cigaret dnevno.
<ul style="list-style-type: none"> Pri starejših nosečnicah je tveganje za zaplete še večje kot pri mlajših nosečnicah.
<ul style="list-style-type: none"> Kajenje v nosečnosti in nadaljevanje kajenja po nosečnosti skrajša življensko dobo žensk.
<ul style="list-style-type: none"> Kajenje poveča tveganja za nenadno smrt v zibki (za 3-krat!), za alergije, za prebavne krče, obolenost in debelost otrok, za vedenjske motnje ter za motnje v intelektualnem razvoju.

NASVETI:
<ul style="list-style-type: none"> Ženske spodbujamo, naj prenehajo kaditi še preden zanosijo ali čimprej v nosečnosti. S prenehanjem kajenja se zmanjšajo škodljivi vplivi in izboljša izid nosečnosti.
<ul style="list-style-type: none"> Nosečnica, ki ne more prenehati kaditi, naj vsaj zmanjša dnevno število pokajenih cigaret.
<ul style="list-style-type: none"> Stalna podpora nekajenju s strani družinskih članov in zdravstvenega osebja zniža število nosečnic, ki ponovno začnejo kaditi.
<ul style="list-style-type: none"> Ko porod začne, je treba prenehati s kajenjem.
<ul style="list-style-type: none"> Kajenje ni razlog za opustitev dojenja. Dojenje pa je dodaten razlog za opustitev kajenja.

Literatura

- Jonathan S. Berek (ur.) Berek & Novak's Gynecology, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B, Srnovršnik T (2012). Slovenske smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. Zdravniški vestnik, letnik 81, številka 4, str. 277-288.
- Pinter B, Trojner-Bregar A, Imamović-Kumalić S (2012). Slovenske smernice za rabo materničnega vložka. Zdravniški vestnik, letnik 81, številka 9, str. 589-601.
- Pinter B, Srnovršnik T, Korošec Sara (2012). Slovenske smernice za rabo progestogenske oralne kontracepcije. Zdravniški vestnik, letnik 81, številka 5, str. 355-362.
- Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B (2011). Smernice za rabo nujne

kontracepcije. Zdravniški vestnik, letnik 80, številka 10, str. 727-733.

6. MS 1 Marufu TC, Ahankari A, Coleman T, Lewis S. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2015 Mar 13
1. 7. James D, Steer P, Weiner C, Gonik B (ur). High Risk Pregnancy, 4th Edition. Management Options . Elsevier 2011.
7. Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Arnaoutis G, Karteroliotis K, Sidossis LS. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Mar 21;

PRESAJANJE PLJUČ

prim. mag. Matjaž Turel, dr. med.

IZVLEČEK

Presaditev pljuč je uveljavljena metoda zdravljenja končne odpovedi pljuč in je na voljo tudi slovenskim bolnikom. V Sloveniji zaenkrat nimamo kirurškega programa presaditve pljuč, zato napotimo bolnike na presaditev v bolnišnico AKH Dunaj, po presaditvi pa jih vodimo na Kliniki za pljučne bolezni in alergije v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.

Izboljšati je potrebno prepoznavanje bolnikov, ki so kandidati za presaditev pljuč, in jih pravočasno uvrstiti na čakalno listo. Za zagotavljanje dobrega preživetja bolnikov po presaditvi je pomembno, da so vodeni v centru, ki ima dovolj izkušenj, da pravočasno razreši zaplete po presaditvi.

UVOD

Presaditev pljuč je postala uveljavljen način zdravljenja za bolnike z napredovalo pljučno boleznijo, pri katerih so izčrpane vse druge možnosti. Ustrezno izbranim kandidatom podaljša življenje in, kar je še bolj pomembno, izboljša kvaliteto življenja. Dolgoročno preživetje še ni primerljivo s preživetjem bolnikov s presajenim srcem ali jetri. Poročilo Mednarodnega združenja za presaditev srca in pljuč (The International Society for Heart and Lung Transplantation - ISHLT) iz leta 2012 navaja celokupno 1-letno preživetje nad 80% in celokupno 5-letno preživetje okoli

55% za bolnike presajene v obdobju 2004-2010 (1).

PRESADITEV PLJUČ PRI NAS

Tudi v našem prostoru se presaditev pljuč v zadnjih letih uspešno uveljavlja. Ker gre za redko obliko zdravljenja smo se odločili, da namesto svojega programa bolnike napotimo v Dunajsko univerzitetno bolnišnico (AKH Dunaj), ki je eden največjih svetovnih centrov za presaditev pljuč (letno opravijo okvirno 100 presaditev pljuč in so po številu na tretjem mestu v svetu). Na prvo presaditev je bil naš bolnik v AKH Dunaj napoten leta 1997. Edina presaditev pljuč v Sloveniji je bila v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana opravljena leta 2003 (uspešno). S kirurškim programom nato nismo nadaljevali. Trenutno mnenje strokovne skupnosti namreč je, da naj bi center za presaditev pljuč opravljal vsaj 20 posegov letno (1), kar pa za enkrat v Sloveniji ni dosegljivo.

Do januarja 2014 je bilo tako skupno opravljenih 41 (20 žensk, mediana starost ob presaditvi 36 let, razpon 9 – 64 let) presaditev pljuč pri slovenskih bolnikih (40 v AKH Dunaj in 1 v UKC Ljubljana). Število napotitev vztrajno narašča. Enoletno preživetje je bilo 85%, triletno 76,5% in petletno ravno tako 76,5%. V primerjavi s podatki ISHLT registra gre za boljše preživetje bolnikov 5 let po presaditvi (5-letno preživetje bolnikov v registru je bilo 54%).

Do pisanja članka je umrlo 9 (30%) bolnikov iz opazovane skupine. Med neposrednimi vzroki smrti je šlo najpogosteje za septično stanje.

INDIKACIJE ZA PRESADITEV

Presaditev pljuč je indicirana pri številnih boleznih pljuč, ki privedejo do končne dihalne odpovedi. Med najpogostejšimi so KOPB oziroma emfizem, idiopatska pljučna fibroza (IPF), in cistična fibroza (CF), ki skupaj predstavljajo indikacije za skoraj 75% vseh presaditev pljuč **(1)**. Enotnih in zanesljivih kriterijev kdaj napotiti bolnika za presaditev pljuč zaradi zelo variabilnega poteka bolezni ni (tudi znotraj posameznih skupin bolnikov) **(2)**. Napotitev v transplantacijski center mora biti pravočasna, saj je nujna presaditev povezana tako z visokim perioperativnim tveganjem kot s slabšimi dolgoročnimi rezultati **(1,3)**. Boljša je zgodnja napotitev. V primeru, da se v centru oceni, da presaditev še ni potrebna, se bolnika le evidentira in nato v primeru slabšanja stanja takoj aktivira na čakalni listi.

Indikacije za presaditev pljuč naših bolnikov v primerjavi s svetovnimi podatki so bile do sedaj nekoliko različne. Na presaditev je bilo napoteno le malo bolnikov s KOPB/emfizemom in do sedaj še nobeden z IPF. Po drugi strani je skupina bolnikov s CF dobro zajeta in v zadnjem obdobju je bila presaditev pljuč omogočena vsem bolnikom s CF s končno odpovedjo pljuč. V tujini najpogosteje presadijo pljuča bolnikom s KOPB/emfizemom in IPF.

VODENJE BOLNIKOV PO PRESADITVI PLJUČ IN ZAPLETI

Pri presaditvi pljuč se soočamo s podobnimi zapleti kot pri ostalih presaditvah organov, ki pa so praviloma številčnejši. Pljuča so neprestano v stiku z okoljskimi antigeni in okužbami, kar povzroča nenehno aktivacijo imunskega sistema. Posledično so potrebni višji odmerki imunosupresivnih zdravil, kar

povzroča večje stranske učinke. Zaplete lahko razvrstimo v tri skupine: zavrnitvene reakcije, okužbe in zaplete imunosupresivne terapije.

Ločimo akutno zavrnitveno reakcijo, katere nevarnost je največja v prvem letu po presaditvi, in kronično, ki se pojavlja po prvem letu, incidenca pa narašča s časom. Medtem ko akutno zavrnitev večinoma uspešno zdravimo, zares učinkovitih terapevtskih možnosti za zdravljenje kroničnih zavrnitev še ni in je ta tako glavni vzrok morbiditete in mortalitete bolnikov po presaditvi pljuč **(4,5)**.

Bolniki po presaditvi pljuč prejemajo protitumo imunosupresivno terapijo. Trenutno standardna terapija je sestavljena iz kalcineurinskega inhibitorja (ciklosporin ali takrolimus), inhibitorja sinteze DNA (mikofenolat mofetil) in glukokortikoida (metilprednizolon). Med stranskimi učinki zelo pogosto beležimo sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo, osteoporozo in poslabšanje delovanja ledvic. Pojavljajo se tudi žilni zapleti (tromboza, ateroskleroza) in njihove posledice. Pogosta je nevtropenija **(6)**.

Pri bolnikih s presajenimi organi pričakujemo različne okužbe v različnih obdobjih. V prvem mesecu po presaditvi gre najpogosteje za okužbo povezano s kirurškim posegom, iz darovalca preneseno okužbo ali reaktivacijo kolonizatorjev prejemnika. Sledi približno 6-12 mesečno obdobje, ko je visoka nevarnost aktivacije latentnih okužb, kot so CMV, tuberkuloza in drugi. Danes se praviloma odločamo za profilaktično zdravljenje CMV in tuberkuloze, zato se je incidenca reaktivacij zelo zmanjšala. Zaradi nevarnosti invazivne glivične okužbe bronhialnih anastomoz bolniki s presajenimi pljuči vsaj 3 mesece prejemajo inhalacije amfotericina B. V kasnejšem obdobju (več kot 6 mesecev po presaditvi) ponovno prednjačijo okužbe iz

domačega okolja (pljučnice, okužbe sečil), ki pa so pri bolnikih na imunosupresivni terapiji pogostejše in potekajo s hujšo klinično sliko. Večja je tudi nevarnost glivične okužbe, vključno z glivično sepsjo. Bolniki s presajenimi pljuči prejemajo trajno profilakso za preprečevanje okužbe s pnevmocisto jirovecii (7).

Z vsemi opisanimi zapleti smo se že srečali tudi pri nas. Večinoma smo jih uspešno obvladali v sodelovanju z drugimi klinikami. Posebej bi omenili primer bolnice, pri kateri je prišlo do končne odpovedi ledvic, zaradi česar je potrebovala hemodializo. Skoraj 10 let po presaditvi pljuč smo se skupaj z nefrologi odločili za presaditev ledvice, ki je bila pred tremi leti uspešno opravljena.

Med vzroki smrti (skupaj je do sedaj umrlo 8 bolnikov) smo zabeležili sepsjo, obliterativni bronhiolitis (kronična zavrnitev organa), ki se je v zadnji fazi v obeh primerih zapletel s sepsjo, subarahnoidalno in intracerebralno krvavitev, dva bolnika pa sta umrla v prvih dneh po presaditvi (primarna odpoved grafa).

KAKO NAPREJ?

Presaditev pljuč je zahteven in drag način zdravljenja in tudi po presaditvi se bolniki pogosto vračajo v sistem zaradi zapletov zdravljenja. Za pravilno prepoznavanje težav in ukrepanje so nujne izkušnje centra, ki za te bolnike skrbi. Po ocenah nekaterih strokovnjakov naj bi center postal zanesljiv po opravljenih 500 bolnik-letih (npr. oskrba 50 bolnikov v obdobju 10 let). Četudi je ta lestvica morda postavljena visoko, je že brez izračuna jasno, da smo zdaj še precej pod njo. Tudi pri vodenju bolnikov po presaditvi zato še vedno tesno sodelujemo z AKH Dunaj.

Izboljšati je potrebno prepoznavanje ustreznih kandidatov za presaditev pljuč, predvsem iz skupine bolnikov z IPF pa tudi

KOPB. To bi pomenilo 5-10 presaditev letno, s čemer bi tudi sami kmalu dosegli zadostne izkušnje za povsem samostojno vodenje bolnikov. Pozitiven trend je že opaziti, saj smo v zadnjih 5 letih na presaditev napotili več kot polovico vseh bolnikov, čedalje več pa jih je tudi na čakalni listi.

Ob takem trendu ni odveč tudi razmišljanje, da bi v UKC Ljubljana ponovno oživilo kirurški del programa presajanja pljuč.

ZAKLJUČEK

Presaditev pljuč je vse bolj uspešen način zdravljenja končne odpovedi pljuč. Slovenske bolnike za presaditev po posebnem dogovoru napotimo v dunajsko bolnišnico, s katero uspešno sodelujemo že 18 let. Naša naloga v prihodnje je, da presaditev omogočimo čim večjemu številu bolnikov (idealno vsem, ki jo potrebujejo). Rezultati presaditev pri naših bolnikih so dobri in primerljivi s svetovnimi.

Literatura

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1073-86.
2. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15;6(1):20-7.
3. Russo MJ, Davies RR, Hong KN, Iribarne A, Kawut S, Bacchetta M et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after lung transplantation using pretransplant risk

- factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Nov; 138: 1234-1238.
4. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):54-65.
 5. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP 3rd. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):108-21.
 6. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):101-7.
 7. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):94-100.

KONGRES SO OMOGOČILI:



Boehringer
Ingelheim



dsm
društvo študentov
medicine slovenije

