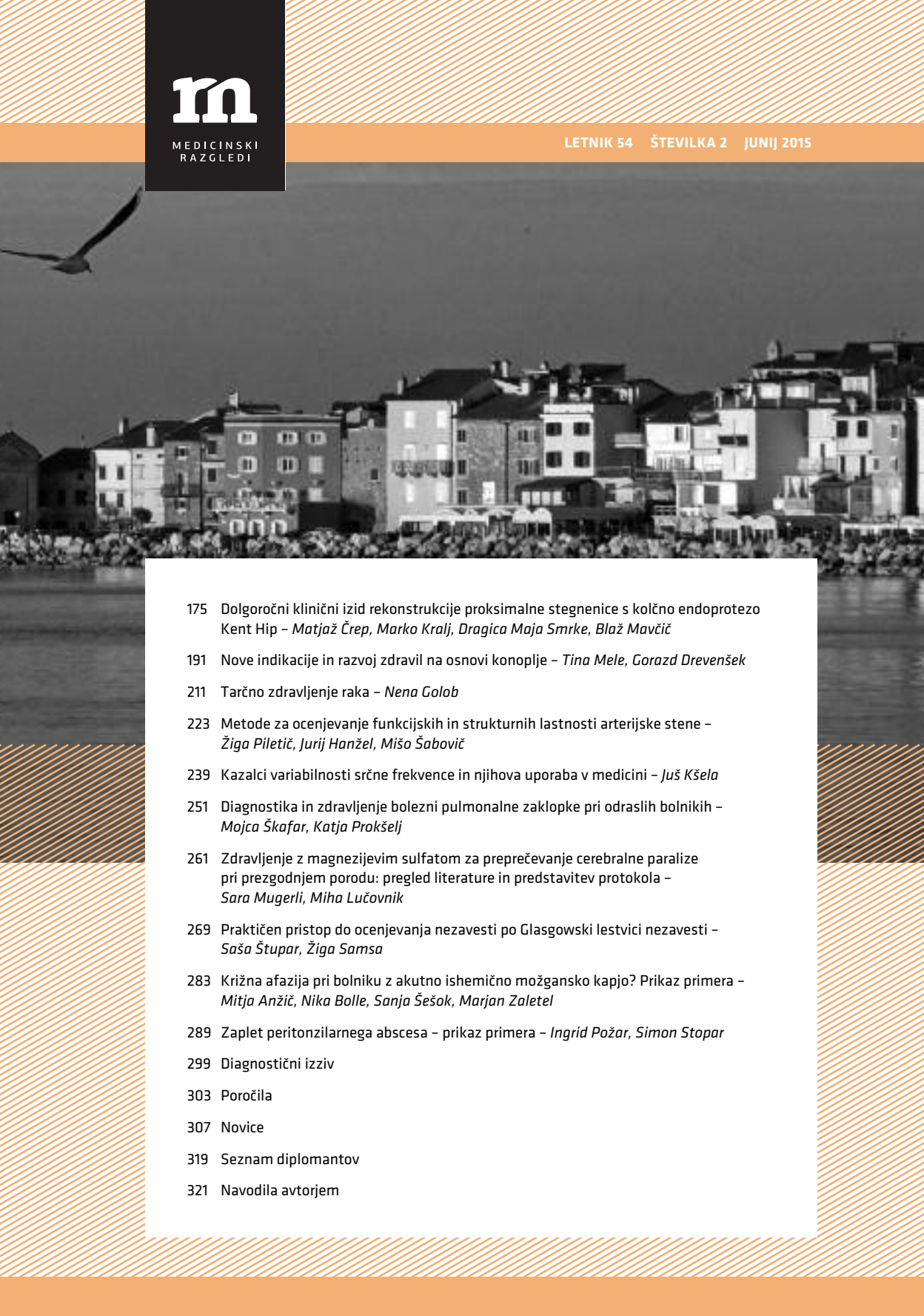


- 
- 175 Dolgoročni klinični izid rekonstrukcije proksimalne stegenice s kolčno endoprotezo Kent Hip – *Matjaž Črep, Marko Kralj, Dragica Maja Smrke, Blaž Mavčič*
- 191 Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje – *Tina Mele, Gorazd Drevišek*
- 211 Tarčno zdravljenje raka – *Nena Golob*
- 223 Metode za ocenjevanje funkcijskih in strukturnih lastnosti arterijske stene – *Žiga Piletič, Jurij Hanžel, Mišo Šabovič*
- 239 Kazalci variabilnosti srčne frekvenca in njihova uporaba v medicini – *Juš Kšela*
- 251 Diagnostika in zdravljenje bolezni pulmonalne zaklopke pri odraslih bolnikih – *Mojca Škafar, Katja Prokšelj*
- 261 Zdravljenje z magnezijevim sulfatom za preprečevanje cerebralne paralize pri prezgodnjem porodu: pregled literature in predstavitev protokola – *Sara Mugerli, Miha Lučovnik*
- 269 Praktičen pristop do ocenjevanja nezvesti po Glasgowski lestvici nezvesti – *Saša Štupar, Žiga Samsa*
- 283 Križna afazija pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo? Prikaz primera – *Mitja Anžič, Nika Bolle, Sanja Šešok, Marjan Zaletel*
- 289 Zaplet peritonozilarnega abscesa – prikaz primera – *Ingrid Požar, Simon Stopar*
- 299 Diagnostični izziv
- 303 Poročila
- 307 Novice
- 319 Seznam diplomantov
- 321 Navodila avtorjem

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Jernej Drobež, Tjaša
Gortnar, Kristina Jevnikar, Anja Kovač,
Ožbej Kunšič, Andraž Nendl, Miha
Oražem, Saša Štupar, Lana Vodnik,
Dinko Zavrl, Črt Zavrník, Hana Zavrtanik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Tiskarna Pleško d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Polona Novak

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 175 Dolgoročni klinični izid rekonstrukcije proksimalne stegenice s kolčno endoprotezo
Kent Hip – *Matjaž Črep, Marko Kralj, Dragica Maja Smrke, Blaž Mavčič*
- 191 Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje – *Tina Mele, Gorazd Drevenšek*
- 211 Tarčno zdravljenje raka – *Nena Golob*
- 223 Metode za ocenjevanje funkcijskih in strukturnih lastnosti arterijske stene –
Žiga Piletič, Jurij Hanžel, Mišo Šabovič
- 239 Kazalci variabilnosti srčne frekvenca in njihova uporaba v medicini – *Juš Kšela*
- 251 Diagnostika in zdravljenje bolezni pulmonalne zaklopke pri odraslih bolnikih –
Mojca Škafar, Katja Prokšelj
- 261 Zdravljenje z magnezijevim sulfatom za preprečevanje cerebralne paralize
pri prezgodnjem porodu: pregled literature in predstavitev protokola –
Sara Mugerli, Miha Lučovnik
- 269 Praktičen pristop do ocenjevanja nezvesti po Glasgowski lestvici nezvesti –
Saša Štupar, Žiga Samsa
- 283 Križna afazija pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo? Prikaz primera –
Mitja Anžič, Nika Bolle, Sanja Šešok, Marjan Zaletel
- 289 Zaplet peritonozilarnega abscesa – prikaz primera – *Ingrid Požar, Simon Stopar*
- 299 Diagnostični izziv
- 303 Poročila
- 307 Novice
- 319 Seznam diplomantov
- 321 Navodila avtorjem
- 327 Guidelines for Authors

Matjaž Črep¹, Marko Kralj², Dragica Maja Smrke³, Blaž Mavčič⁴

Dolgoročni klinični izid rekonstrukcije proksimalne stegenice s kolčno endoprotezo Kent Hip*

Long-term Results of Proximal Femoral Reconstruction with the Kent Hip Endoprosthesis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kolčna endoproteza, Kent Hip, rekonstrukcija

IZHODIŠČA. Rekonstrukcija proksimalne stegenice po odstranitvi kostnine (zaradi omanja, zloma, kostnih tumorjev) je velik izziv za ortopedsko kirurgijo. Ena od možnih rešitev je kolčna endoproteza Kent Hip, ki se uporablja že 25 let, vendar v literaturi obstajajo zgolj poročila o njenih kratkoročnih kliničnih rezultatih, večinoma do 5 let. S klinično retroprospektivno raziskavo smo želeli proučiti dolgoročne klinične rezultate rekonstrukcije proksimalne stegenice z endoprotezo Kent Hip v primerjavi s primarnimi endoprotezami kolkov. **METODE.** Preučili smo serijo 42 zaporednih bolnikov, pri katerih je bila v letih 2001–2007 vstavljena endoproteza Kent Hip. Kontrolno skupino je tvorilo 60 primerljivih bolnikov. Analiza demografskih podatkov (starost, spol in indeks telesne mase) med primerljivima skupinama ni pokazala statistično pomembnih razlik ($p \geq 0,05$). Vseh 42 pacientov študijske skupine smo glede na dolžino spremljanja razdelili v podskupine s perioperativnim spremljanjem do 6 mesecev, s kratkoročnim spremljanjem do 5 let in dolgoročnim spremljanjem več kot 5 let. **REZULTATI.** V času analiziranja podatkov je bilo 15 operirancev pokojnih, 9 pacientov z izgubljenim sledenjem in 18 še živelih pacientov. Delež preživetja endoprotez Kent Hip in dolgoročni klinični status po 10 letih je bil v primerjavi s primarnimi endoprotezami pomembno nižji ($p = 0,03$). Povprečni čas spremljanja endoproteze Kent Hip v naši raziskavi je 10,1 leta, kar je dvakrat več od dosedanjih podatkov v strokovni literaturi. Ženski spol ($p = 0,02$) in višja starost ob operaciji ($p = 0,03$) sta statistično pomembno povezana z višjo, tj. klinično slabšo, vrednostjo lestvice WOMAC®. **ZAKLJUČKI.** Bolniki imajo po vstavitvi revizijsko-tumorske endoproteze večje tveganje za pooperativne zaplete kot po vstavitvi primarne endoproteze. Endoproteza Kent Hip ima pri starejših in manj pokretnih pacientih dolgoročno slabše rezultate kot pri aktivnih, mlajših pacientih.

¹ Matjaž Črep, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Asist. dr. Marko Kralj, dr. med., Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Blaž Mavčič, dr. med., Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana; blaz.mavcic@kclj.si

* Raziskovalno delo je potekalo na Ortopedski kliniki, Zaloška cesta 9, 1000 Ljubljana kot študentska Prešernova naloga na Medicinski fakulteti, Univerza v Ljubljani za študijsko leto 2012/2013.

ABSTRACT

KEY WORDS: hip endoprosthesis, Kent Hip, reconstruction

BACKGROUND. Proximal femur reconstruction after removal of bone tissue due to various causes presents a major challenge for orthopaedic surgeons. One of the possible solutions is the Kent Hip endoprosthesis, which has been in use for 25 years. However, in the literature, only short-term clinical results of this endoprosthesis implantation are reported with an average follow-up of maximum five years. Using a retrospective research study, we examined long-term clinical results of proximal femur reconstruction using the Kent Hip endoprosthesis in comparison with primary hip endoprosthesis. **METHODS.** We examined 42 consecutive patients who underwent Kent Hip endoprosthesis implantation during the years 2001–2007. The control group consisted of 60 comparable patients. The analysis of demographic data (age, sex and body mass index) between both groups did not show any statistically significant differences ($p \geq 0.05$). All 42 patients of the study group were divided into three subgroups according to the length of follow-up: with peri-operative monitoring of up to 6 months, with short-term follow-up of 5 years and long-term monitoring over 5 years. **RESULTS.** During the analysis, 15 of the patients have died, 9 patients were lost to follow-up and 18 patients were still alive. The survival rate of Kent Hip endoprostheses is significantly shorter from the primary endoprostheses and Kent Hip patients have worse functional outcome ($p = 0.03$). Female sex ($p = 0.02$) and higher age at the time of surgery ($p = 0.03$) were associated with worse functional outcome. Mean follow-up is 10.1 years which is twice as high compared with the data reported in literature. **CONCLUSIONS.** Patients after the implantation of a revision-tumour endoprosthesis have a higher risk for complications after surgery when compared to patients with an implanted primary endoprosthesis. The Kent Hip endoprosthesis shows worse long-term results in the elderly and less mobile population than in active and younger patients.

IZHODIŠČA

Totalna endoproteza kolka – zgodovinski pregled

Totalna endoproteza (TEP) kolka velja za enega najuspešnejših dosežkov v sodobni ortopedski kirurgiji (1–4). Do razcveta kolčne endoprotetike je prišlo konec 50. in v začetku 60. let prejšnjega stoletja, ko je Sir John Charnley uvedel povezavo kovinske endoproteze za femoralni del in plastičnega acetabula, za učvrstitev pa uporabil kostni cement – polimetilmetakrilat (PMMA). Razvoj kolčne artroplastike se je dinamično nadaljeval zlasti v smeri izboljšave cementnih endoprotez in opustitve cementa pri učvrstitvi endoproteze. K izboljšanju cementnih protez so prispevali pulzno izpiranje femoralnega kanala, nizko viskoz-

ni cement, tesnila za medularni kanal, retrogradni aplikatorji in vakuumski mešalci cementa. Razvoj brez cementnih protez je šel v smer biološke učvrstitve komponent, kar je vodilo do razvoja komponent *press fit*, komponent s poroznimi površinami in komponent, pokritih s hidroksiapatitom. Razvili so se daljši, težji in močnejši stegnennični vsadki z namenom zmanjšanja delovanja sil na cement in preprečevanja mehanske odpovedi oz. preloma komponente. Razvoj je vodil tudi do nastanka tanjših stegnenničnih komponent iz titanijevih zlitin z manjšim modulom elastičnosti, ki so sposobne prenesti večje obremenitve na kost. Podaljševanje življenjske dobe je povzročilo večjo obrabo materialov umetnih sklepnih površin. Pričela se je uporaba keramike za steg-

nenične glavice in acetabularne vložke, ki ima manjši koeficient trenja, zaradi česar se počasneje obrablja (5).

Totalne endoproteze kolka – razdelitev

Endoproteze se delijo na primarne in revizijske. Zadnje so namenjene zamenjavi omajanih endoprotez. Glede na način pritrditve ločimo cementne in brezcementne endoproteze. Cementne se pritrdijo v kost s pomočjo kostnega cementa. V primeru omajanja endoproteze je pri ponovni operaciji težko odstraniti cement iz femoralnega kanala, zato je prišlo do razvoja brezcementnih endoprotez. Postopek vstavljanja brezcementnih endoprotez je nekoliko zahtevnejši od vstavljanja cementnih endoprotez. Brezcementne endoproteze naj bi bile primerne zlasti za mlajše paciente, ki imajo kvalitetnejšo kostnino in pri katerih pričakujemo, da bo zaradi dolge življenjske dobe potrebno obrabljeno protezo zamenjati. Kadar je del proteze vgrajen v kost brez cementa, drugi del pa učvrščen s cementom, govorimo o t. i. hibridnih protezah (6, 7).

Revizijsko-tumorska endoproteza Kent Hip

Rekonstrukcija proksimalne stegnenice po odstranitvi kostnine iz različnih razlogov (omajanje predhodne endoproteze, zlomi, kostni tumorji, vnetja) predstavljajo kirurgu velik izziv (8–13). Pri obsežnih tumorjih, vnetjih, osteolizah in revizijah pride do defekta kostnine in do nezadostne učvrstitve endoproteze v kosti. Za soočenje s temi težavami se je uveljavilo več različnih metod, ki vključujejo podaljšane vsadke različnih dolžin, rekonstrukcijo s kostnimi presadki mrtvih dajalcev, uporabo valjastih vsadkov s površino iz hidroksiapatita in druge endoproteze (13–18).

Eno od možnih rešitev predstavlja rekonstrukcijska endoproteza Kent Hip (Biomet Evropa, Dordrecht, Nizozemska) (slika 1, slika 2), ki se uporablja že skoraj

30 let (19, 20). Prvič so jo vgradili leta 1986. Uvrščamo jo med skupino vsadkov, in sicer posebej za samostojne distalne fiksacije. Narejena je bila za premagovanje težav pri pomanjkanju kostnih delov stegenice, osteolizi, periprostetičnih zlomih, tumorjih proksimalne stegnenice in pri hudih kostnih deformacijah, ki lahko sledijo razvojni displaziji kolka (19, 20). Perioperativna prilagoditev omogoča enostavno rešitev problemov, povezanih z dolžino in rotacijo noge. Ker je deblo zaklenjeno distalno, omogoča hitro polno obremenjevanje noge in hitrejši odpust v domačo oskrbo. Zato je v vseh pogledih primerljiva z ostalimi tovrstnimi protezami (21). Indikacije za vstavitev obsegajo periprostetične zlome, izgubo debela stegnenice z erozijo kosti, zdravljenje proksimalnih tumorjev stegnenice, podaljševanje in zlome stegnenice.

Endoproteza Kent Hip pa ima tudi določene slabosti. Kot prva predstavnica generacije protez z distalnim zaklepanjem ne omogoča proksimalne fiksacije. Zato ne prihaja do vraščanja kosti okoli stebila, kar privede do večjih obremenitev distalno. Tako se poveča nevarnost zloma ali omajanja vijaka (20). Zaradi ravnega debela proteza ne sledi ukrivljenosti stegnenice, kar občasno zahteva transversno osteotomijo (22).



Slika 1. Fotografija endoproteze Kent Hip.



Slika 2. Rentgenska slika Kent Hip s fiksacijo z bikortikalnim vijaki.

Utemeljitev in namen raziskave

Kljub dolgoletni uporabi za ta tip endoproteze v literaturi ni zanesljivih podatkov o njeni dolgoročni klinični uspešnosti. Pojavljajo se pomisleki o vzdržljivosti kovinskih vijakov po večletni uporabi, o uničenju kostnine v okolici vijakov in o visokem deležu omajanja endoprotez po več kot desetih letih (20, 21).

Za nepopolne podatke o dolgoročnem spremljanju je več razlogov:

- Posamezen kirurg uporabi le po nekaj primerov te endoproteze. Večje serije pacientov je mogoče zbrati le v okviru subspecializiranih centrov ali multicentričnih raziskav.
- Gre za paciente, ki imajo običajno številne pridružene bolezni (okužbe, tumorji, srčnožilne bolezni) in posledično večjo umrljivost od običajne populacije pacientov s primarnimi kolčnimi endoprotezami. Iz tega razloga je paciente z endoprotezo Kent Hip težje spremljati v okviru kliničnih raziskav.
- V večjih državah je težje zagotoviti sledljivost pacientov, v ta namen je večina evropskih držav ustanovila registre kolčnih endoprotez. Prednost Slovenije je v majhnem geografskem področju, kjer se tovrstne operacije izvajajo le v omejenem številu ortopedskih bolnišnic, zato so kljub odsotnosti državnega registra endoprotetike relativno dobro sledljive.

Namen tega raziskovalnega dela je s klinično retroprospektivno raziskavo proučiti dolgoročne klinične rezultate rekonstrukcij proksimalne stegnenice z endoprotezo Kent Hip in jih primerjati s kliničnimi rezultati primarnih kolčnih endoprotez.

V raziskavi smo preverjali štiri hipoteze: preživetje endoprotez Kent Hip do prve revizijske operacije je krajše od preživetja primarnih endoprotez kolka; pacienti imajo po vstavljeni endoprotezi Kent Hip večje tveganje za pooperativne zaplete kot po

vstavitvi primarne endoproteze; na končno funkcionalno zmogljivost v okviru vsake od analiziranih skupin pacientov vplivajo starost, spol, indeks telesne mase (ITM) in višina resekcije proksimalne stegnenice; proteza Kent Hip ima pri starejših in manj pokretnih pacientih dolgoročno boljše rezultate kot pri aktivnih mlajših pacientih.

PACIENTI IN METODE

Pacienti

V pregledni presečni retroprospektivni analogi proučujemo serijo vseh 42 pacientov, ki so bili operirani v Republiki Sloveniji med 1. januarjem 2000 in 31. decembrom 2007 in so imeli vstavljen endoprotezo Kent Hip. Podatke o številu vstavljenih endoprotez smo preverili pri dobavitelju. 21 pacientov je bilo operiranih na Ortopedski kliniki Ljubljana, ostalih 21 pa v drugih ortopedsko-bolnišničnih ustanovah (11 na Kliničnem oddelku za travmatologijo (Univerzitetni klinični center Ljubljana), 6 v Ortopedski bolnišnici Valdoltra, 3 v Splošni bolnišnici Nova Gorica in 1 v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor). V kontrolni skupini smo obravnavali 60 pacientov, ki so imeli v obdobju med 1. januarjem 2004 in 31. decembrom 2011 na Ortopedski kliniki v Ljubljani (Univerzitetni klinični center Ljubljana) vstavljen primarno brez cementno femoralno deblo tipa Zweymüller (SL-PLUS) ali ProfemurZ (Wright). Indikacije za TEP kolka so bile: idiopatska osteoartrza, displazija kolkov, avaskularna nekroza glavičice stegnenice, popoškodbeni osteoartrza in revmatoidni artritis. Klinični status smo lahko ocenili pri 49 od 60 pacientov (81,5 %) kontrolne skupine.

Demografske podatke pacientov posameznih skupin smo zbrali v tabeli 1 in jih primerjali med sabo.

Vseh 42 pacientov študijske skupine smo glede na dolžino spremljanja razdelili v tri podskupine in jih primerjali med sabo (tabela 2).

Tabela 1. Primerjava študijske in kohortne skupine pacientov glede na demografske podatke. OP – operacija, Ž/M – ženski/moški, ITM – indeks telesne mase, ZM – Zweymüller, PZ – ProfemurZ, D/L – desno/levo.

	Revizijska endoproteza Kent Hip	Brezcementna endoproteza tipa ZM ali PZ	Vrednost p
Število pacientov	42	60	–
Povprečna starost ob OP [let]	69,8	68,7	p = 0,58
Spol Ž/M	25/17	36/24	p = 0,99
Povprečje ITM [kg/m ²]	29,0	28,3	p = 0,56
Operirana stran D/L	22/20	30/30	p = 0,84
Povprečno število predhodnih OP	2,2	0,0	p < 0,01

Tabela 2. Razdelitev pacientov glede na dolžino spremljanja in analiza s primerjavo demografskih podatkov. OP – operacija, Ž/M – ženski/moški, ITM – indeks telesne mase.

	Podskupina s perioperativnim spremljanjem do šest mesecev	Podskupina s kratkoročnim spremljanjem od šest mesecev do pet let	Podskupina z dolgoročnim spremljanjem več kot pet let
Starost ob OP [let]	69,1	69,4	70,3
Spol Ž/M	3/2	5/7	17/8
Povprečje ITM [kg/m ²]	28,9	31,4	27,6
Operirana stran D/L	2/3	7/5	13/12

Zajem podatkov

Podatke za podrobnejšo obravnavo smo pridobili iz arhiva, operacijskih zapisnikov, starih izvidov, popisov, podatkov dobavitelja endoproteze Kent Hip v Sloveniji (Biomet), operacijskega sistema BIRPIS, rentgenskih posnetkov kolkov pacientov po operaciji ali ob zadnjem pregledu in vprašalnika WOMAC® (23).

Medicinska dokumentacija

V medicinski dokumentaciji pacientov smo pridobili podatke o starosti ob operaciji, spolu, telesni teži in višini. Iz operacijskih zapisnikov smo dobili podatke o točnem datumu operacije, velikosti endoproteze, številu vstavljenih vijakov in kostnem defektu proksimalne stegnenice. Pri pacientih z endoprotezo Kent Hip so kirurgi za operacijo uporabili bodisi posteriorni bodisi lateralni

pristop. Vsi pacienti so predoperativno prejeli antibiotično zaščito s cefamezinom 2 g i.v. zaradi zmanjšanja tveganja za peri- in pooperativno okužbo ter antikoagulantno zaščito z nizkomolekularnim heparinom. Navodila glede pooperativnega obremenjevanja so bila individualna, na podlagi kontrolnih izvidov po operaciji smo ugotavljali končno stanje zmožnosti obremenjevanja operirane noge.

Operacije pacientov kontrolne skupine so bile izvedene skozi lateralni transglutealni pristop v položaju, kjer pacient leži na hrbtu. Rana je bila drenirana 24 ur, pacienti so prejeli standardno predoperativno antibiotično zaščito in pooperativno antikoagulantno profilakso z nizkomolekularnim heparinom. Pacienti so bili mobilizirani z berglami prvi pooperativni dan, polno obremenjevanje operirane noge pa je bilo dovoljeno po šestih tednih.

Neposreden stik s pacienti

Vodilna nit raziskovalne naloge je sledenje pacientom več let po uspešni implantaciji revizisko-tumorske endoproteze Kent Hip, zato direkten kontakt s pacienti prinaša ogromno podatkov in informacij. Edini neposreden stik je predstavljala anketa, s katero smo ocenili pooperativno zadovoljstvo pacientov. Anketa je poleg standardiziranega vprašalnika WOMAC® vsebovala še tri vprašanja o bolečini v operiranem kolku, funkcionalnem statusu in zadovoljstvu z operacijo (23).

WOMAC®

Vprašalnik obsega 24 vprašanj o težavah v kolkih, ki so razdeljena na 3 rubrike: bolečina v kolku, otrdelost v kolku in težave pri izvajanju vsakodnevnih opravil zaradi težav s kolkom. Uporabili smo slovensko različico zadnje verzije WOMAC® 3.1 z lestvico vizualne analogne skale (VAS). Pri vsakem vprašanju so pacienti na 100 mm dolgi daljici z enim križcem označili stopnjo težav pred posegom in z drugim križcem ocenili težave po posegu. Ocen po lestvici WOMAC® smo nato izračunali kot seštevke označenih dolžin na vseh 24 daljicah. Razpon ocen pri tej vrsti vprašalnika WOMAC® sega od 0 mm (najboljši možni klinični rezultat, brez vsakršnih težav ali bolečin) do 2.400 mm (najslabši možni klinični rezultat, pri vseh vprašanih neznosne težave ali bolečine). Vprašalnik je validiran, zanesljiv, zelo pogosto uporabljen in citiran (23).

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz medicinske dokumentacije smo 34 preiskovancem, ki še niso umrli, spomladi leta 2013 po odobritvi Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije poslali zgoraj omenjene ankete. Pacienti so ocenili bolečino s pomočjo lestvice od 1 (ni prisotna) do 10 (zelo močna). Pri pokretnosti so izbirali med možnostmi: polno obremenjevanje brez bergel; delno razbremenjevanje, ena bergla; delno razbremenjevanje, dve bergli; popolno razbremenjevanje, dve bergli ali stativ;

invalidski voziček; nepokreten. Zadovoljstvo z operacijo so ocenili z lestvico od 1 (nezadovoljni) do 10 (zelo zadovoljni). Natančen datum smrti pacientov smo določili bodisi na podlagi vrnjenih anket s strani svojcev (sedem primerov) ali iz razpoložljive medicinske dokumentacije (osem primerov).

Prejeli smo 12 popolnih vprašalnikov, 6 nepopolnih vprašalnikov in 9 vprašalnikov umrlih pacientov (izgubljenih za sledenje), pri katerih so vprašalnik izpolnili svojci. Pri šestih nepopolnih vprašalnikih WOMAC® smo pri analizi rezultatov upoštevali le odgovore na vprašanje o bolečini v operiranem kolku, o pokretnosti ob zadnjem pregledu in zadovoljstvu z operacijo. Pri vrnjenih devetih vprašalnikih, ki so jih izpolnili svojci, smo za analizo upoštevali le funkcionalni status pred smrtjo, ker so bili ostali podatki glede bolečin in zadovoljstva z operacijo le posredne narave.

Vsem 60 pacientom kontrolne skupine smo prav tako poslali WOMAC® vprašalnike. Popolno rešene smo dobili v 81,5 %. Zaradi krajše sledljivosti preiskovancev in manjšega števila predhodnih operacij smo lahko v kontrolni skupini določili vrednosti WOMAC® pred operacijo (W_{pred}) in po operaciji (W_{sedaj}).

Meritve parametrov na rentenskih posnetkih

Uporabili smo pooperativne RTG posnetke kolkov pacientov. Večina slik, ki smo jih zbrali, je nastala nekaj dni po operaciji, nekaj pa tudi ob kasnejših pregledih. Iz slednjih smo tako lahko ugotavljali, ali je prišlo do formacije kostnine ob vijakih ali ne. V enem primeru smo ugotovili, da je prišlo do zloma vijakov.

Postopek analize slike RTG:

- izmerili smo razdaljo od višine zloma na femurju, kjer je bil defekt kostnine, do proksimalnega vijaka v femurju,
- izmerili smo razdaljo od mesta, kjer je bil veliki trohanter preoperativno do višine zloma na femurju in

- izmerili smo dolžino od konice endoproteze v medularnem kanalu od višine zloma na femurju.

Vrednosti posameznih rentgenskih meritev s pooperativnimi zapleti smo primerjali s tistimi brez zapletov. Poskušali smo dokazati vpliv defekta kostnine femurja na boljši klinični izid.

Statistične metode

Pogosta mera uspešnosti zdravljenja v medicini je čas, ki mine med dvema dogodkoma. Največkrat gre za čas preživetja, npr. od diagnoze ali začetka zdravljenja naprej, zato temu področju statistike pravimo analiza preživetja (angl. *survival analysis*). Metodo analize preživetja uporabljamo, kadar je izid, ki nas zanima, doba preživetja (ali čas do kakega drugega preživetja) (24). V pričujoči raziskavi smo zato naredili analizo preživetja endoprotez s Kaplan-Meierjevo metodo, določili interval zaupanja in oboje primerjali med obema skupinama. Uporabili smo statistični računalniški program SPSS Statistics 17.0 (IBM Software 2008).

Etični vidiki raziskave

Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije je na seji 14. maja 2013 ocenila, da je raziskava Dolgoročni klinični izid rekonstrukcije proksimalne stegenice s kolčno endoprotezo Kent Hip etično sprejemljiva in izdala soglasje k izvedbi raziskave.

Edini stik s preiskovanci je predstavljala anketa, ki je vsebovala standardizirani vprašalnik WOMAC® in tri vprašanja o bo-

lečini v operiranem kolku, funkcionalnem statusu in zadovoljstvu z operacijo. Pacienti so v okviru vprašalnika podpisali tudi izjavo o pristanku za sodelovanje v raziskavi in uporabo medicinskih podatkov v raziskovalne namene. Raziskava ni vključevala nobenega pregleda, tudi ne preiskave, posega v telo ali kakršnekoli medicinske intervencije. Vključitev podatkov o analiziranih osebah v raziskavo ni v ničemer vplivala na morebitne odločitve za nadaljnje diagnostične in terapevtske postopke ali na opustitev teh postopkov pri osebah v prihodnosti.

REZULTATI

Primerljivost preiskovanih skupin

V raziskavi primerjamo študijsko skupino, preiskovance z vstavljenjo endoprotezo Kent Hip, s kontrolno skupino, preiskovance z vstavljenim primarnim brezementnim stegnjeničnim deblom Zweymüller (SL-PLUS) ali ProfemurZ (Wright) (tabela 3).

Zaradi zahtevnosti in kompleksnosti revizijsko-tumorske operacije je število operaterjev pri pacientih v študijski skupini v posameznih bolnišničnih ustanovah omejeno. Dobro sodelovanje med kirurgi je omogočilo, da smo pridobili podatek o številu tovrstnih opravljenih posegov. Vzrok za implantacijo endoproteze Kent Hip je bil znan v 92,97 %, tj. periprotetični ali obprotetični zlom (32), omajanje predhodne endoproteze (5), aseptična izguba kostnine (1), tumorska deformacija kostnine (1) in drugi vzroki (3). Vzrok za primarno artoplastiko je bila v 17 primerih artoza kolka, v 2 hondrosarkom femurja, v 3 fraktura femurja, v 1 ankilizirajoči spondilitis in metastaze

Tabela 3. Primerjava študijske in kohortne skupine pacientov glede na pooperativne zaplete in funkcionalni status več let po operaciji. OP – operacija, ZM – Zweymüller, PZ – ProfemurZ.

	Revizijska endoproteza Kent Hip	Brezementna endoproteza tipa ZM ali PZ	Vrednost p
Delež pacientov s pooperativnim zapletom	9/42	1/60	p < 0,01
Povprečna vrednost WOMAC® po OP [mm]	804	342	p = 0,03

hepatocelularnega karcinoma, medtem ko je v ostalih primerih vzrok neznan.

Vzrok primarne artoplastike kolka z brez-cementno endoprotezo je bila v osteoartroza (55), displazija femurja (1), travma (1), avaskularna nekroza femurja (1), v dveh primerih je vzrok neznan.

Analiza popolno vrnjenih vprašalnikov WOMAC® študijske skupine je pokazala vrednost 804 mm. V kontrolni skupini pacientov je vrednost 342 mm posledica manjše kompleksnosti operacije (22). Pri brez-cementni endoprotezi smo pri pacientih prav tako dobili vrednosti lestvice W_{pred} tj. 1.936 mm, ki jih pri bolnikih študijske skupine zaradi več predhodnih operacij in daljšega sledenja nismo dobili.

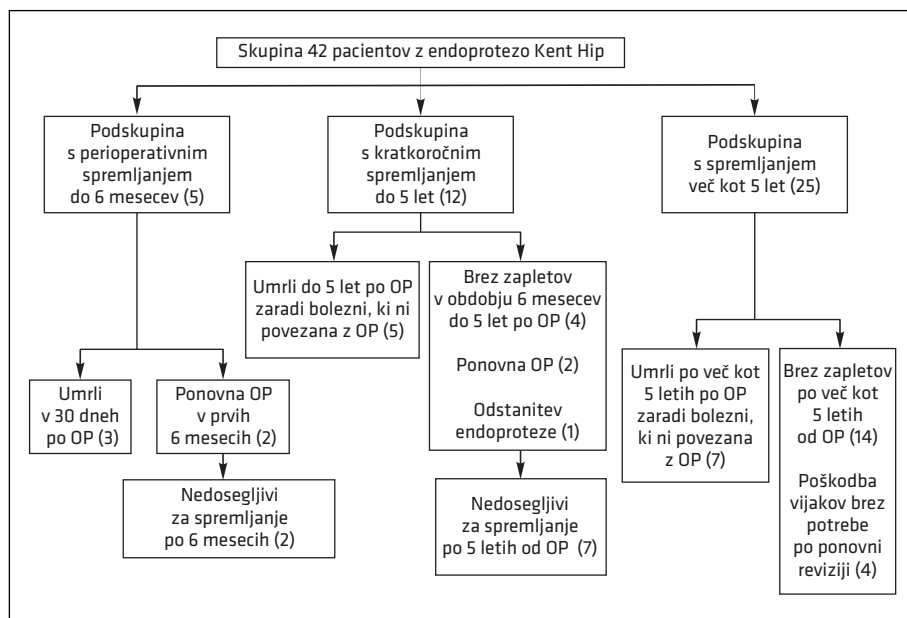
Analiza študijske skupine

V drugem delu raziskave podrobno obravnavamo paciente z vstavljenjo revizijsko-tumorsko endoprotezo Kent Hip. V času analize podatkov je bilo od 42 operirancev 15 že pokojnih, pri 9 se je sledenje izgubilo, od 18 še živčih pa smo lahko pridobili

ustrezne podatke o njihovem funkcionalnem stanju. Pri analizi paciente uvrstimo v tri podskupine glede na čas spremljanja, tj. od dneva vstavitve endoproteze do smrti bolnika, do ponovne revizijske operacije ali do zadnjega znanega datuma spremljanja pacienta (slika 3).

Prva podskupina so pacienti s periooperativnim spremljanjem, to je od začetka revizijsko-tumorske operacije do šest mesecev. Pokojni so umrli zaradi neobvladane krvavitve iz operativne rane ali odpovedi srca. Pooperativni (poOP) zapleti so se pojavili pri pacientkah, nedosegljivih za spremljanje. Pri eni je štiri mesece po vstavitvi prišlo do luksacije s seroznim eksudatom, čemur je sledila revizijska operacija in zamenjava prvotno vstavljenе glavicice endoproteze z daljšo. Pri peti pacientki se je pojavila poOP okužba, zato je bila po enem mesecu potrebna odstranitev endoproteze.

Spremljanje pacientov z endoprotezo več kot šest mesecev in manj kot pet let uvrščamo v podskupino s kratkoročnim spremljanjem pacientov. Gre za skupino,



Slika 3. Shema razdelitve bolnikov v podskupine s številom pooperativnih zapletov. OP – operacija.

kjer je sledljivost pacientov zelo težka. Čeprav je število operaterjev tovrstnih operacij v Republiki Sloveniji omejeno in se pacienti sledijo večinoma pri njih, je zaradi njihovih nerednih obiskov in pomanjkljive dokumentacije zelo težko pridobiti njihov poOP funkcionalni status. Pokretnih do smrti je bilo vseh pet pokojnih. Operirano okončino so delno razbremenjevali z eno ali dvema berglama. PoOP zapleti so se pojavili v 25 %. V enem primeru je 15 mesecev po operaciji (OP) prišlo do zloma vijakov. Zaradi pridružene okužbe je bila potrebna ponovna operacija, ki ji je sledila odstranitev endoproteze. V obdobju več kot 6 mesecev po operaciji je bila pri dveh bolnikih zaradi inficiranega hematoma potrebna ponovna operativna obravnava s spiranjem, okužbo pa je bilo v obeh primerih mogoče obvladati brez odstranitve endoproteze.

V tretji podskupini so pacienti z najboljšim kliničnim izidom po revizijsko-tumorski operaciji in najdaljšim spremljanjem bolnikov, tj. več kot pet let. Povprečno spremljanje pacientov, vključno s pokojniki, je 9,3 leta; brez pokojnih pacientov pa 10,1 leta. Pomembni poOP zapleti so prisotni v 16 % in niso zahtevali ponovnih operacij. Pri dveh pacientkah je zaradi obremenitev prišlo do migracije vijakov. Obe sta sposobni operirani ud delno razbremenjevati z eno berglo. V enem primeru je padcu na operirani kolk botrovalo zvitje treh vijakov. Pri pacientu z luksacijo kolka 12 poOP dan in repozicijo v splošni anesteziji je več let za tem prišlo do počenja treh vija-

kov. Pacient operirano stran razbremenjuje z dvema berglama, bolečina je prisotna le ob notranji rotaciji.

Podatke vseh 42 pacientov, stratificiranih glede na dolžino spremljanja, smo v tabeli 4 analizirali s primerjavo pooperativnih zapletov in povprečnega števila predhodnih operacij. Zaradi majhnega števila pacientov pri primerjavah podskupin nismo uporabili statističnih testov, kljub temu pa povprečne vrednosti omogočajo ustrezno primerjavo.

26 operacij, za katere smo lahko pridobili želene podatke, je v povprečju trajalo 203 min. Povprečna izguba krvi med OP je bila 1.768 ml. Izbira primerne debla femoralnega dela endoproteze je bila odvisna od anatomske zgradbe posameznega pacienta. Največkrat so se odločili za deblo dolžine 295 mm. Za dobro učvrstitev endoproteze je bilo v večini primerov dovolj 6 vijakov (od 5 do 12).

Ocena kliničnega izida zdravljenja z analizo vprašalnikov

Vsem preiskovancem smo poslali anketo skupaj z vprašalnikom WOMAC®. Nepopolno vrnjenih smo dobili 6, popolno vrnjenih pa 12 vprašalnikov. 18 dosegljivih operirancev je bolečino v kolku ob zadnjem pregledu od 0 (neboleče) do 10 (zelo boleče) ocenilo z 2,4. Na lestvici od 0 (nezadovoljen) do 10 (zelo zadovoljen) so z 8,5 ocenili zadovoljstvo z operacijo. 11,1 % dosegljivih pacientov je nepokretnih zaradi demence (1) ali polinevropatije (1). Zaradi slabega funkcionalnega izida invalidski voziček

Tabela 4. Primerjava pacientov, razdeljenih na dolžino spremljanja, glede na število predhodnih operacij in delež pooperativnih zapletov. OP – operacija.

	Podskupina s perioperativnim spremljanjem do šest mesecev	Podskupina s kratkoročnim spremljanjem od šest mesecev do pet let	Podskupina s spremljanjem več kot pet let
Povprečno število predhodnih OP	2,6	2,7	1,9
Delež pooperativnih zapletov	0,40 (2/5)	0,25 (3/12)	0,16 (4/25)

uporablja samo ena operiranka. Popolno obremenjevanje operiranega kolka brez bergel je mogoče le pri enem pacientu. Pri 11 gre za delno razbremenjevanje kolka z dvema berglama in 3 z eno berglo ali palico.

Ključnega pomena za primerljivost študijske skupine s kohortno skupino pa predstavlja pravilno rešen strokovno validirani vprašalnik WOMAC®, kjer bolniki ocenijo bolečino, občutek zmanjšane gibljivosti v operiranem kolku in svojo spodobnost, da se gibljejo in skrbijo zase. Vrednost W_{sedaj} v skupini s Kent Hip endoprotezo je znašala 804 mm.

Dejavniki, ki vplivajo na sedanjo vrednost lestvice WOMAC®

S statistično metodo multiple linearne regresije smo v obeh skupinah bolnikov proučili vpliv spola, starosti ob operaciji, indeks telesne mase (ITM), višine resekcije/frakture proksimalne stegenice na W_{sedaj} .

V študijski skupini z endoprotezo Kent Hip sta bila ženski spol ($p=0,02$) in višja starost ob operaciji ($p=0,03$) statistično pomembno povezana z višjo, tj. klinično slabšo, vrednostjo lestvice WOMAC® in tudi skupni vpliv teh dveh parametrov na variabilnost lestvice WOMAC® je bil statistično pomemben (prilagojeni $R^2=0,55$; $p=0,01$). ITM ($p=0,16$) in višina resekcije proksimalne stegenice ($p=0,10$) v študijski skupini nista imeli statistično pomembnega vpliva na dolgoročni klinični izid lestvice WOMAC®.

V kontrolni skupini nobeden od analiziranih parametrov ni imel statistično pomembnega vpliva na vrednost lestvice WOMAC® (spol $p=0,41$; starost $p=0,53$; ITM $p=0,46$, višina resekcije $p=0,50$) in tudi skupni vpliv teh parametrov na variabilnost lestvice WOMAC® je bil minimalen (prilagojeni $R^2=0,03$; $p=0,65$).

Analiza parametrov na rentgenskem posnetku v antero-posteriorni projekciji

PoOP analizo RTG posnetkov kolkov v antero-posteriorni projekciji smo opravili pri

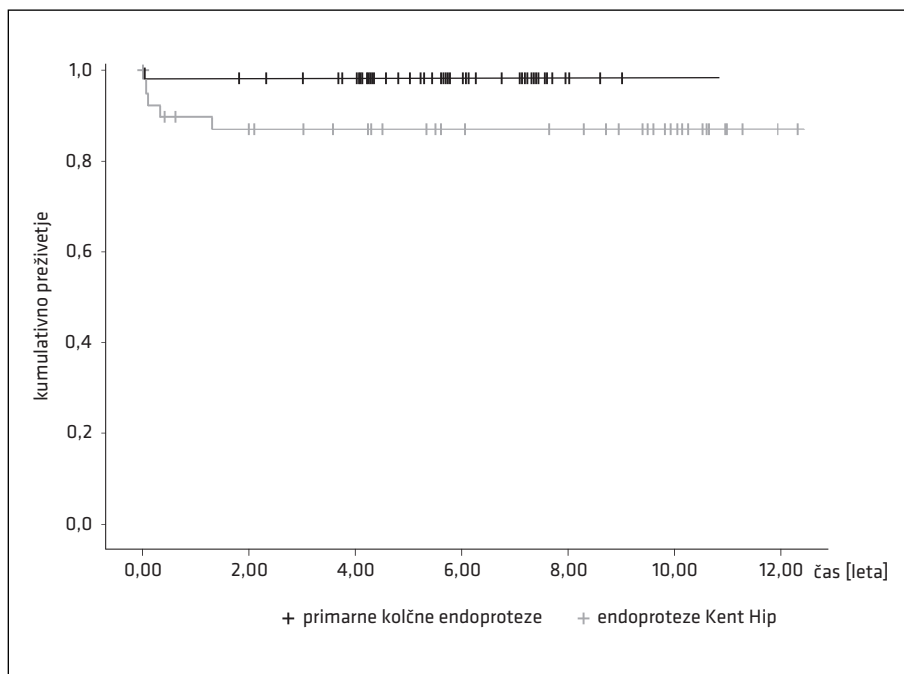
59,5 % preiskovancih. Povprečna razdalja od roba distalnega fragmenta stegenice do višine prvega vijaka je v povprečju znašala 32 mm (5 mm pri 9 vijakih in 83 mm pri 5 vijakih). Na podlagi znanih dimenzij endoproteze in izmerjene razdalje od konice endoproteze do višine zloma smo pri pacientih brez in z zapleti po operaciji izračunali delež proteze, ki sega iz femurja. Pri prvih je 0,56, pri drugih 0,55. Med deležema ni statistično pomembnih razlik, zato ne moremo sklepati na pogostost pojavljanja pooperativnih zapletov glede na defekt kostnine femurja.

Analiza preživetja endoproteze

Smrt pri naših obravnavanih pacientih dokazano ni bila nikoli posledica zapletov, povezanih z vstavitvijo endoproteze. Ker so operacije s Kent Hip že v osnovi revizijske, smo kot končno točko pri analizi preživetja vstavljene endoproteze vzeli datum prve revizijske operacije zaradi kateregakoli vzroka (3). S testom log rank smo ocenili, da sta krivulji preživetja in 95 % razpon zaupanja za naši obravnavani endoprotezi statistično pomembno različni ($p=0,025$). Po metodi KM je srednji ocenjeni čas preživetja (angl. *mean estimated survival*, MES) 3,953 dni (10,6 leta) za endoproteze Kent Hip in 3.256 dni (8,9 leta) za primarne brezementne endoproteze.

Iz grafičnega prikaza Kaplan-Meierjeve analize (slika 4) je razvidno, da je daljši ocenjeni čas preživetja v študijski skupini Kent Hip posledica daljšega spremljanja bolnikov kakor v kontrolni skupini. Delež preživetja v kontrolni skupini pa je bil v vsaki časovni točki pomembno boljši kot v skupini z endoprotezo Kent Hip. S testom log rank smo ugotovili, da je ta razlika statistično pomembna ($p=0,025$).

Kumulativna stopnja preživetja v skupini z endoprotezo Kent Hip, z odpovedjo opredeljeno kot revizija endoproteze zaradi kateregakoli vzroka, je znašala 0,90 (interval zaupanja 0,85–0,95) po enem letu in



Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja vstavljene endoproteze do ponovne revizijske operacije iz kateregakoli razloga (končna točka). Kumulativno preživetje Kent Hip endoproteze je dolgoročno slabše od primarnih brez cementnih endoprotez.

0,87 (interval zaupanja 0,82–0,93) po desetih letih (slika 4). Kumulativna stopnja preživetja kontrolne skupine po enem letu je znašala 0,98 z intervalom zaupanja 0,96–1,00.

RAZPRAVA

V raziskavi smo s klinično retroprospektivno analizo proučili dolgoročne klinične rezultate rekonstrukcije proksimalne stegenice z endoprotezo Kent Hip v primerjavi s primarnimi endoprotezami kolkov. Analiza demografskih podatkov (starost ob operaciji, spol, ITM, operirana stran) med obema skupina ni pokazala statistično pomembnih razlik ($p \geq 0,05$), skupini sta bili torej med seboj primerljivi. Večji delež pooperativnih zapletov operirancev z endoprotezo Kent Hip (21 %) v primerjavi s kohortno skupino pacientov (1 %) je posledica večjega števila predhodnih operacij na operiranem kolku in s tem slabših izhodiščnih

pogojev pred vstavitvijo endoproteze. Revizijske operacije so obsežnejše kot primarne, pogosto je pri reviziji prisotna okužba že zaradi predhodnih operacij. Pri ponovnih operacijah so pojavljajo tudi težave povezane z mehкими tkivi (fibroza, defekt fascije, slabša pokritost s periostom). Endoproteza Kent Hip je za razliko od primarnih brez cementnih v osnovi revizijska endoproteza z distalnim zaklepanjem in ne omogoča proksimalne fiksacije. Zaradi tega ne prihaja do vraščanja kosti okoli stebila, kar privede do večjih obremenitev distalno. S tem se poveča nevarnost poOP zapletov (20). Po drugi strani pa omogoča rekonstrukcijo kostnih defektov in zlomov proksimalne stegenice, česar brez cementne endoproteze v kontrolni skupini ne omogočajo.

Kljub dolgoletni uporabi za Kent Hip v literaturi ni zanesljivih podatkov o njeni dolgoročni klinični uspešnosti. Ker gre za paciente, ki imajo običajno številne pridružene

bolezni in posledično večjo umrljivost od običajne populacije pacientov s primarnimi kolčnimi endoprotezami, jih je v okviru kliničnih raziskav težko spremljati. Najdaljša objavljena povprečna doba spremljanja endoproteze v doslej objavljeni literaturi znaša le 5,1 leta po operaciji (20, 21). Naše povprečno spremljanje je dvakrat daljše, in sicer 10,3 leta za dosegljive paciente.

Iz grafičnega prikaza Kaplan-Meierjeve analize (slika 4) za ocenitev funkcije preživetja endoproteze je razvidno, da lahko daljši ocenjeni čas preživetja v študijski skupini Kent Hip, tj. 10,6 leta, razložimo zlasti z daljšim spremljanjem kakor v kontrolni skupini, kjer znaša 8,9 leta. Delež preživetja v kontrolni skupini pa je bil v vsaki časovni točki pomembno boljši kot v skupini z endoprotezo Kent Hip. S testom log rank smo ugotovili, da je ta razlika statistično pomembna ($p = 0,025$). Kumulativna stopnja preživetja po petih letih je 0,870 pri prvih, in 0,983 pri drugih. Ugotavljamo, da je preživetje endoproteze Kent Hip slabše v primerjavi s primarnimi TEP kolka.

Za boljšo analizo podatkov smo študijsko skupino razdelili v tri podskupine glede na dolžino spremljanja pacientov. Delež poOP zapletov je s časom spremljanja padal: do pol leta po operaciji 0,40, od 6 mesecev do 5 let po operaciji 0,25 in več kot 5 let po operaciji 0,16. S časom spremljanja se je manjšal tudi delež umrlih. Smrti v prvih šestih mesecih po operaciji so bile povezane z obsežnimi krvavitvami na operativnem mestu in odpovedjo srca, kasnejše smrti pa niso bile povezane z operacijo in so imele za vzrok tudi visoko starost ob operaciji (najstarejša pacientka je bila ob operaciji stara 92,1 leta).

Za vstavev revizijsko-tumorske endoproteze Kent Hip so se v vseh treh podskupinah pacientov odločili bodisi zaradi periprostetičnega zloma, omajanja predhodne endoproteze, aseptične izgube kostnine, tumorske deformacije kostnine bodisi drugih vzrokov. Poleg dobre fizično-psihič-

nega stanja pacienta in dobre operativne tehnike je vzrok implantacije endoproteze ključnega pomena za klinično-funkcionalni izid pacientov.

V kontrolni skupini nismo ugotovili pomembnega vpliva starosti, spola, ITM ali višine resekcije na končni funkcionalni klinični izid z lestvico WOMAC®. Pri pacientih z endoprotezo Kent Hip, ki so bili dosegljivi za spremljanje več kot pet let, smo ugotovili statistično pomembno povezavo ženskega spola in višje starosti ob operaciji z višjim (klinično slabšim) funkcionalnim izidom WOMAC®. Drugi avtorji so ugotavljali daljše preživetje endoprotez Kent Hip pri starejših, manj zahtevnih pacientih, naša raziskava pa te ugotovitve dopolnjuje z ugotovitvijo, da je funkcionalni status takšnih pacientov nekoliko slabši kot pri mlajših pacientih. V skupini s spremljanjem več kot 5 let je bil sicer zelo velik delež pacientov z zviti ali zlomljenimi vijaki (4 pacienti od skupno 18) in ta zaplet se je večinoma pojavil šele več kot 5 let po operaciji, vendar je bila povprečna starost te podskupine enaka kot pri drugih dveh podskupinah s krajšim spremljanjem.

Pomanjkanje proksimalne fiksacije brez možnosti osteointegracije na deblo stegnenice povzroča večje obremenitve na preostali del endoproteze, s tem pa se poveča tveganje za poškodbo vijakov (22). Za dobro učvrstitev endoproteze naših pacientov je bilo v večini primerov dovolj 6 vijakov (od 5 do 12). Do migracije ali zloma vijakov je prišlo pri 9,5 % operirancev. Ti pacienti so sicer pokretni, oboleli ud razbremenjujejo z eno ali dvema berglama.

Klinični izid zdravljenja

Neposredni kontakt z anketo in vprašalniki WOMAC® nam da zelo pomemben podatek o njihovem funkcionalnem stanju, ki ga lahko primerjamo s študijsko skupino. V dosedanjih objavljenih podatkih v strokovni literaturi ne moremo zaslediti podatka o bolnikih, ki so več kot pet let po operaciji

ocenili bolečino, občutek zmanjšane gibljivosti v operiranem kolku in sposobnost, da se gibljejo in skrbijo zase. Statistična primerjava vrednosti W_{sedaj} obeh primerljivih skupin je pokazala statistično pomembne razlike ($p = 0,03$), kar kaže klinično manjšo uspešnost endoproteze Kent Hip v primerjavi z drugimi endoprotezami tega tipa (21). Čeprav so funkcionalni rezultati slabši od primarnih endoprotez, so še vedno precej boljši kakor npr. pri neoperiranih pacientih z artrozo kolka, enako je razvidno tudi iz primerjave z predoperativnimi vrednostmi lestvice WOMAC® v naši kontrolni skupini (20).

Rezultate vprašalnika WOMAC® so pacienti potrdili z odgovorom na priloženo anketo. 18 dosegljivih operirancev je bolečino v kolku ob zadnjem pregledu od 0 (neboleče) do 10 (zelo boleče) ocenilo z 2,4. Na lestvici od 0 (nezadovoljen) do 10 (zelo zadovoljen) so ocenili zadovoljstvo z operacijo z oceno 8,5.

Ugotovitve meritev rentgenskih parametrov

V dosednji objavljeni literaturi ni moč zaslediti poOP analize RTG posnetkov pacientov z endoprotezo Kent Hip. Da bi ugotovili, kako višina resekcije proksimalne stegnenice vpliva na končno funkcionalno zmogljivost pacientov z vstavljeno endoprotezo Kent Hip, smo pri 59,5 % preiskovancev naredili analizo pooperativnih RTG posnetkov kolkov. Ugotovili smo, da delež proteze, ki sega iz femurja, ne vpliva na pogostost pojavljanja poOP zapletov in vpliva na dolgoročno funkcionalno zmogljivost.

Analiza posnetkov RTG je podvržena precejšnji subjektivni presoji vsakega posameznega opazovalca, zlasti pri določitvi višine velikega trohantra, zato meritve niso bile 100 % ponovljive. Če bi v prihodnje želeli ugotoviti, kakšna je ponovljivost meritev pri istem preiskovalcu in med različnimi preiskovalci, bi morali izvesti obširnejšo raziskavo, ki bi ugotavljala ponovljivost meritev.

Omejitve pričujoče raziskave

Pričujoče delo je zastavljeno kot klinična retroprospektivna naloga. Prednost Slovenije je v majhnem geografskem področju, kjer se tovrstne operacije izvajajo le v omejenem številu ortopedskih bolnišnic in so zato bolj sledljive.

Paciente z endoprotezo Kent Hip je v okviru kliničnih raziskav težko spremljati (25). Gre za paciente, ki imajo številne pridružene bolezni in posledično večjo umrljivost od običajne populacije pacientov s primarnimi kolčnimi endoprotezami (26–30). Izstopajoča nit raziskave je bila dosegljivost pacientov. Zaradi njihovih nerednih obiskov na naročene kontrole in pomanjkljive dokumentacije smo v devetih primerih po šestih mesecih izgubili sledenje. Upravičeno je domnevati, da ti pacienti nadaljnje medicinske obravnave v zvezi z endoprotezo niso potrebovali ali da so umrli, saj bi v primeru zapletov najverjetneje poiskali strokovno pomoč najprej v ustanovi, kjer so bili operirani. Kot slabost raziskave navajamo zlasti nizko stopnjo odzivnosti bolnikov glede poročanja o funkcionalnem stanju več let po operaciji (rezultata lestvice WOMAC® je v popolni obliki podalo le 12 od 42 vključenih v raziskavo z endoprotezo Kent Hip).

Primerjava z doslej znanimi rezultati

Slovenija nam zaradi omejenega števila operaterjev tovrstnih operacij v posameznih bolnišničnih ustanovah, dobre povezanosti in majhnega geografskega področja omogoča izjemno dobro sledljivost pacientov več let po operaciji. Rezultati naše raziskave v primerjavi z že objavljenimi rezultati predstavljajo velik korak na področju revizijsko-tumorske endoprotetike. Srednji ocenjeni čas preživetja endoproteze znaša kar 10,6 leta in je dvakrat daljši od doslej objavljenega (20). Z našim dolgoročnim spremljanjem pacientov ugotavljamo, da visoka starost ob OP pomembno vpliva na

slabši funkcionalni status. Od vseh dosegljivih pacientov je 11,1 % nepokretnih zaradi demence ali polinevropatije. Invalidski voziček uporablja samo ena operiranka. Popolno obremenjevanje operiranega kolka brez bergel je mogoče le pri enem pacientu. Pri 11 gre za delno razbremenjevanje kolka z dvema berglama in pri 3 z eno berglo ali palico.

ZAKLJUČKI

Rezultati od 5- do 10-letnega spremljanja 42 pacientov z vstavljenjo endoprotezo Kent Hip so spodbudni in primerljivi s podatki iz literature.

Delež preživetja endoprotez Kent Hip do prve ponovne operacije v primerjavi s primarnimi endoprotezami je statistično pomembno manjši.

Pacienti po vstavljeni endoprotezi Kent Hip imajo zaradi večjega števila predhodnih operacij na operiranem kolku in torej slabših izhodiščnih pogojev predvstavitvi-

jo endoproteze (obsežnost revizijske operacije; prisotnost okužbe že zaradi predhodnih operacij; težave, povezane z mehki tkivi in defektom kostnine) večje tveganje za pooperativne zaplete kot po vstavitvi primarne endoproteze.

Na končno funkcionalno zmogljivost bolnikov z vstavljenjo endoprotezo Kent Hip pomembno vplivata le ženski spol in višja starost ob operaciji. ITM in višina resekcije proksimalne stegenice nista imeli statistično pomembnega vpliva na dolgoročni klinični izid. V kontrolni skupini na vrednost lestivce WOMAC® nobeden od parametrov ni imel statistično pomembnega vpliva.

Endoproteza Kent Hip ima pri starejših in manj pokretnih pacientih dolgoročno slabše funkcionalne rezultate kakor pri aktivnih mlajših pacientih. Mlajši, aktivni pacienti imajo po desetletnem spremljanju visok delež zlomljenih ali premaknjenih vijakov, vendar zaenkrat brez potrebe po dodatnih revizijskih operacijah iz tega razloga.

LITERATURA

1. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC®: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988; 15 (12): 1833–40.
2. Birrell F, Johnell O, Silman A. Projecting the need for hip replacement over the next three decades: influence of changing demography and threshold for surgery. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (9): 569–72.
3. Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty – 1700s to 1950s. *Iowa Orthop J.* 2005; 25: 25–9.
4. Barton RB. On the treatment of ankylosis by the formation of artificial joints. *North American Medical and Surgical Journal.* 1827; 3: 279–93.
5. Moličnik A, Kuhta M. Totalna kolčna endoproteza. *Medicinski mesečnik.* 2007; 3: 271–81.
6. Herman S, ed. 18. ortopedski dnevi: Skolioze, endoproteze velikih sklepov; 2000 Nov 17–18; Ljubljana. Littera Picta; 2000: p. 61–111.
7. Fowler JL, Gie GA, Lee AJC, et al. Experience with the Exeter total hip since 1970. *Orthop Clin North Am.* 1988; 19 (3): 477–89.
8. Robertson JR. Proximal femoral bone loss after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1992; 23 (2): 291–302.
9. Harris WH, Schiller AL, Scholler JM, et al. Extensive localized bone resorption in the femur following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58-A: 612–18.
10. Mallory TH. Preparation of the proximal femur in cementless total hip revision. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; (235): 47–60.
11. Charnley J. Proceedings: the histology of loosening between acrylic cement and bone. *J Bone Joint Surg Br.* 1975; 57 (2): 245.
12. Harris WH. The problem is osteolysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; (311): 46–53.
13. Toms AD, Barker RL, Jones RS, et al. Impaction bone-grafting in revision joint replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A (9): 2050–60.
14. Berry DJ. Femoral revision: distal fixation with fluted, tapered grit-blasted stems. *J Arthroplasty.* 2002; 17 (4 Suppl 1): 142–6.
15. Whiteside LA. Major femoral bone loss in revision total hip arthroplasty treated with tapered porous-coated stems. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (429): 222–6.
16. Chandler H, Clark J, Murphy S, et al. Reconstruction of major segmental loss of the proximal femur in revision total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; (298): 67–74.
17. Maurer SG, Baitner AC, Di Cesare PE. Reconstruction of the failed femoral component and proximal femoral bone loss in revision hip surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8 (6): 354–63.
18. Malkani AL, Settecerrri JJ, Sim FH, et al. Long-term results of proximal femoral replacement for non-neoplastic disorders. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77 (3): 351–6.
19. Haddad FS, Duncan CP. Cortical onlay allograft struts in the treatment of periprosthetic femoral fractures. *Instr Course Lect.* 2003; 52: 291–300.
20. Sexton SA, Stossel CA, Haddad FS. The Kent hip prosthesis: an evaluation of 145 prostheses after a mean of 5.1 years. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88 (3): 310–4.
21. Konan S, Rayan F, Manketlow AR, et al. The use of interlocking prostheses for both temporary and definitive management of infected periprosthetic femoral fractures. *J Arthroplasty.* 2011; 26 (8): 1332–7.
22. Haddad FS. Clinical and Biomechanical Assessment of the treatment of type B periprosthetic fractures of the femur [doktorsko delo]. London: University College London; 2012.
23. Nishio S, Fukunishi S, Fukui T, et al. Adjustment of leg length using image less navigation THA software without a femoral tracker. *J Orthop Sci.* 2011; 16 (2): 171–6.
24. Kleinbaum D. Survival analysis, a self-learning text. New York: Springer-Verlag; 1996. p. 60–9.
25. Lai TL, Robbins H, Wei CZ. Strong consistency of least squares estimates in multiple regression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978; 75 (7): 3034–6.
26. Sotereanos N, Sewecke J, Raukar GJ, et al. Revision total hip arthroplasty with a custom cementless stem with distal cross-locking screws. Early results in femora with large proximal segmental deficiencies. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88 (5): 1079–84.
27. Duwelius PJ, Schmidt AH, Kyle RF, et al. A prospective, modernized treatment protocol for periprosthetic femur fractures. *Orthop Clin North Am.* 2004; 35 (4): 485–92.

28. Masri BA, Meek RM, Duncan CP. Periprosthetic fractures evaluation and treatment. Clin Orthop Relat Res. 2004; (420): 80–95.
29. Tsiridis E, Haddad FS, Gie GA. The management of periprosthetic femoral fractures around hip replacements. Injury. 2003; 34 (2): 95–105.
30. Rorabeck CH. Periprosthetic fractures: a problem on the rise. Orthopedics. 2000; 23 (9): 989–90.

Prispelo 24. 7. 2014

Tina Mele¹, Gorazd Drevenšek²

Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje

New Indications and Development of Cannabis-based Medicines

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: konoplja, kanabinoidi, tetrahidrokanabinol, kanabidiol, endokanabinoidni sistem, kanabinoidni receptorji, terapevtski potencial

Psihotropni in drugi pripravki iz konoplje imajo dolgo zgodovino uporabe, tako v rekreativne kot medicinske namene. Z odkritjem endogenega kanabinoidnega sistema in kloniranjem kanabinoidnih receptorjev v devetdesetih letih prejšnjega stoletja se je povečalo zanimanje za raziskovanje učinkov konoplje in kanabinoidov. Konoplja posreduje svoje učinke preko kanabinoidnih receptorjev tipa 1 in tipa 2, ki so razporejeni po vsem telesu in tudi zato so njeni učinki mnogoteri. Odkritje endogenih kanabinoidov in njihovega delovanja predstavlja pomemben prispevek k razvoju novih strategij zdravljenja nekaterih bolezni. Kanabinoidi so učinkoviti pri zdravljenju oziroma lajšanju simptomov različnih bolezni. Trenutno je na voljo le nekaj registriranih zdravil iz konoplje ali njenim naravnim spojinam identičnih učinkovin, ki se uporabljajo za zdravljenje spastičnosti mišic pri multipli sklerozi, za lajšanje nevropatične bolečine, za spodbujanje apetita pri bolnikih z aidsom in za preprečevanje slabosti in bruhanja pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo. Trenutno po svetu poteka nekaj deset kliničnih raziskav za nove indikacije uporabe kanabinoidov in pričakovati je, da se bo v naslednjih letih povečalo tako število novo registriranih zdravil kot tudi število indikacij za predpisovanje zdravil na osnovi konoplje. Tako se bo povečalo število dosegljivih zdravil tudi v našem zdravstvenem sistemu. Čeprav pri nas zdravila še niso registrirana, so že v uporabi v nekaterih sosednjih državah, kamor bolnike z receptom lahko napotijo naši zdravniki.

ABSTRACT

KEY WORDS: cannabis, cannabinoids, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, endocannabinoid system, cannabinoid receptors, therapeutic potential

Cannabis has a long history of consumption both for recreational and medicinal uses. After the discovery of endogenous cannabinoid system and cloning of cannabinoid receptors during the last decade of the previous century, research interest in cannabis and cannabinoids increased again. Cannabis mediates its effects through cannabinoid receptors

¹ Asist. dr. Tina Mele, dr. vet. med., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper; tina.mele@famnit.upr.si

² Izr. prof., viš. znan. sod., dr. Gorazd Drevenšek, univ. dipl. biol., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper; Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

type 1 and type 2, which are present throughout the body and therefore demonstrate several pleiotropic effects. The newly discovered role and workings of cannabinoids represent an important contribution to the development of new strategies for treatment of certain diseases. Nowadays, there is mounting evidence that cannabinoids are efficient cure for many diseases or can act as a relief agent that reduces some of the symptoms. Currently, only a limited number of cannabis-based drugs is available for treatment of spasticity in multiple sclerosis, relief of neuropathic pain, for stimulation of appetite in AIDS patients and for prevention of cytostatic-induced nausea and vomiting. There are few tens of ongoing clinical studies evaluating new cannabinoid drugs for use in new clinical indications. It is therefore expected that the number of indications will increase in the next few years as will the number of newly registered medicines. It is in turn also expected that the number of cannabinoid drugs available in our health system will grow. Even though cannabis-based drugs are currently not available in our health system, patients can be given prescription to buy drugs in neighboring countries where these are already available.

UVOD

Rastlino konoplja (lat. *Cannabis sativa* L.) so ljudje v različnih kulturah izkoriščali tako kot gospodarsko rastlino kot tudi za duhovne, medicinske in tudi rekreativne namene že tisoče let. Konoplja se uporablja v rekreativne namene, tj. kot učinkovina za izboljšanje počutja zaradi psihotropnih učinkov, medtem ko so učinki, kot so spodbujanje apetita, analgezija in antiemetično delovanje, vodili do sedanje uporabe konoplje v medicinske namene. Eno najpomembnejših in najbolj prisotnih psihoaktivnih učinkovin konoplje, delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), so izolirali v sredini 60. let prejšnjega stoletja, gen za kanabinoidni receptor pa so odkrili leta 1988 (1, 2). Leta 1992 so odkrili še endogeni kanabinoid anandamid. Anandamid je torej snov, ki nastaja v našem telesu in se veže na kanabinoidne receptorje ter uravnava tako delovanje možganov kot imunski odziv. Dosedanje ugotovitve nadzorovanih kliničnih raziskav kažejo, da so zdravila iz konoplje ter drugih posamičnih kanabinoidov primerna za zdravljenje nekaterih bolezni. Trenutno poteka preko 30 kliničnih raziskav novih zdravil, več pa se tudi število indikacij za terapevtsko uporabo.

ZGODOVINSKA UPORABA KONOPLJE ZA ZDRAVLJENJE

Prva dokumentirana omemba uporabe konoplje v terapevtske namene izvira iz Kitajske. Omenjena je v enem najstarejših besedil o zdravilih na svetu Ben cao jing (本草經) iz 1. stoletja našega štetja. Povzemala je napotke, ki segajo v čas cesarja Shen-Nonga (神農, 2838–2698 pr. n. št.). Uporaba konoplje se je nato razširila v Indijo, na Bližnji vzhod, v Afriko in Južno Ameriko (3). Uporaba konoplje v medicinske namene se je v Evropi pričela v sredini 19. stoletja. Irski zdravnik W. B. O'Shaughnessy je ob proučevanju literature o rastlini konoplje, ocenil njene toksičnosti na živalih in kasneje o testiranju učinka pri ljudeh za zdravljenje različnih bolezni leta 1843 objavil delo O pripravi indijske konoplje ali ganje. V svojem delu je opisal različne uporabe pripravkov konoplje pri ljudeh, ki so imeli mišične krče zaradi tetanusa in stekline, ter pri ljudeh z revmatizmom in s konvulzijami (4). Leta 1860 so v Ameriki organizirali prvo konferenco o klinični uporabi konoplje in v drugi polovici 19. stoletja je bilo objavljenih preko 100 znanstvenih članov o terapevtski vrednosti konoplje. Medicinske indikacije za uporabo konoplje so bile

v začetku 20. stoletja zbrane v Sajousovi Analitski ciklopediji praktične medicine in so obsegale tri sklope (3):

- sedativno ali hipnotično delovanje pri nespečnosti, starostni nespečnosti, melanoliji, maniji, deliriju, horei, tetanusu, steklini, senenem nahodu, bronhitisu, pljučni tuberkulozi, kašlju, Parkinsonovi bolezni, krčih mehurja in gonoreji,
- analgetično delovanje pri glavobolih, migrenah, menopavzi, možganskih tumorjih, nevralgijah, želodčnih razjedah, prebavnih motnjah, multiplem nevritisu, uterinih motnjah, dismenoreji, kroničnem vnetju, menoragiji, skorajšnjem splavu, poporodni krvavitvi, akutnem revmatizmu, ekcemu, senilnem srbežu, mravljinčenju, otrplosti črevesja in zobobolu in
- druga uporaba: za izboljšanje apetita in prebave, pri napredovali anoreksiji po hudi bolezni, gastričnih nevrozah, dispepsiji, diareji, dizenteriji, koleri, nefritisu, hematuriji, sladkorni bolezni, srčnih palpitacijah, vrtoglavicah, spolni atoniji pri ženskah in impotenci pri moških.

V prvih desetletjih 20. stoletja se je uporaba pripravkov iz konoplje v zahodni medicini močno zmanjšala, med drugim tudi zaradi slabo ponovljivih rezultatov zaradi od letin spremenljivih vsebnosti učinkovin v vzorcih rastlin. V tistem času še niso poznali aktivnih učinkovin, zato se je konoplja uporabljala v obliki tinktur in ekstraktov. Poleg tega so se konec 19. stoletja pojavila mnoga zdravila s standardizirano učinkovitostjo za zdravljenje indikacij, za katere so do takrat uporabljali pripravke iz konoplje. V tistem času so pričeli z izdelavo cepiv za razne infekcijske bolezni, kot je tetanus, učinkovitih analgetikov, kot je aspirin, in hipodermalnih injekcij za injiciranje morfija. Uporabo konoplje kot narkotika in sedativa so izpodrinila zdravila, kot so kloralhidrat, paraldehyd in barbiturati (3). Leta 1941 so konopljo izključili iz ameriške farmakopeje (5).

Raziskave učinkov snovi iz konoplje so se ponovno pričele po določitvi kemijske strukture THC (1). Kemijska opredelitev številnih novih učinkovin je pripeljala

Tabela 1. Glavni kanabinoidi v konoplji in njihovi učinki.

Kanabinoid	Delovanje (glavni učinki)
Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC)	evforično analgetično protivnetno antiemetično antioksidativno
Kanabidiol (CBD)	anksiolitično antipsihotično analgetično protivnetno antioksidativno spazmolitično
Kanabinol (CBN)	sedativno antibiotično antikonvulzivno protivnetno
Tetrahidrokanabivarin (THCV)	evforično analgetično
Kanabigerol (CBG)	antibiotično protiglivično protivnetno analgetično

do raziskav tudi novih učinkov konoplje. Po več kot 20 letih raziskovanja kanabinoidov pa sodobno prelomnico predstavlja odkritje in kloniranje kanabinoidnih receptorjev in posledično izolacija endogenih kanabinoidov, anandamida (arahidoniletanolamid, AEA) in 2-arahidonoilglicerola (2-AG) (2, 6–9).

KANABINOIDI

Konoplja vsebuje več kot 60 različnih kanabinoidov, pa tudi več kot 400 drugih spojin. Glavni kanabinoidi v konoplji poleg THC so kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), kanabinol (CBN) in kanabidivarin (CBDV). Za razliko od THC-ja vsi naštetih ne sprožajo psihoaktivnih učinkov. Tetrahidrokanabivarin (THCV) ima glede na THC komaj zaznavno psihoaktivno delovanje (tabela 1) (10).

THC, ki ga je v suhih delih rastline konoplje po navadi največ, posreduje večino psihotropnih učinkov naravnih pripravkov iz konoplje in je farmakološko in toksikološko najpomembnejši in najbolj raziskan. Koncentracija THC v konoplji variira od okoli 0,2 % v t. i. industrijski konoplji, ki jo gojijo za vlakna, do 30 % v vršičkih visoko hibridizirane *sinsemille* (ženske rastline brez semen). Za dosego večjih vsebnosti psihotropnih učinkovin pridelovalci konoplje križajo različne kultivarje. Leta 1980 je bila povprečna vsebnost THC v drogi konoplje (suhih delih rastline) 2 %, leta 1997 4,5 % in leta 2006 8,55 % (11).

FARMAKOKINETIKA KANABINOIDOV

Na raven absorpcije vpliva način aplikacije in oblika zdravila. Pri kajenju konoplje je biološka uporabnost THC 2–56 %, delno tudi zaradi variabilnosti pri dinamiki kajenja. Po absorpciji preko pljuč THC hitro preide v krvni obtok in doseže možgane v nekaj minutah. Največji učinek doseže po 15–30 minutah in izzveni v 2–3 urah. Po peroralnem zaužitju je absorpcija počasnejša, biološka uporabnost pa je 10–20 %,

deloma zaradi metabolizma prvega prehoda. Učinek nastopi kasneje (od 30 minut do 2 uri), vendar je tudi delovanje podaljšano zaradi kontinuirane počasne absorpcije iz črevesja. Največji učinek doseže po 2–3 urah in traja 4–12 ur, odvisno od odmerka in vrste učinka. Da se izognemo metabolizmu prvega prehoda, se v medicinske namene pogosto uporablja tudi oralno pršilo (12–14).

Po absorpciji se THC in ostali kanabinoidi hitro porazdelijo po tkivih. Ker so kanabinoidi izrazito lipidotopni, se akumulirajo v maščobnem tkivu, kjer koncentracija doseže vrh v 4–5 dneh. Nato se počasi sproščajo nazaj v krvni obtok in dosežejo ostale dele telesa, vključno z možgani. Zaradi nalaganja v maščobno tkivo je razpolovna doba približno sedem dni in tako lahko eliminacija enkratnega odmerka traja tudi 30 dni. Pri ponavljajočem se uživanju se kanabinoidi lahko akumulirajo v telesu v visokih koncentracijah in kontinuirano prehajajo v možgane. Porazdelitev THC in ostalih kanabinoidov (kanabinola, kanabidiola) v možganih je medsebojno primerljiva (15, 16). Po 30 minutah so najvišje koncentracije THC zasledili v malih možganih, najnižje pa v podaljšani hrbtenjači (17).

THC in kanabidiol se presnavljata večinoma v jetrih, deloma pa tudi v možganih, pljučih in črevesju. Doslej so identificirali več kot 100 metabolitov THC, od katerih jih je nekaj psihoaktivnih, vsi pa imajo dolgo razpolovno dobo, tudi več dni. Hidroksilacija THC z jetrnimi encimi iz skupine citokroma P-450 vodi do nastanka enako aktivnega metabolita 11-hidroksi THC, ki hitreje prehaja v možgane kot THC. Metaboliti se izločajo deloma z urinom (25 %), večinoma pa z blatom (65 %) (14, 18). Zaradi farmakokinetičnih lastnosti kanabinoidov (nalaganje v maščobe in nastanek aktivnih metabolitov) je možnost zastrupitve s kanabinoidi majhna, težko pa najdemo neposredno povezavo med koncentracijo kanabinoidov v plazmi in urinu s stopnjo zastrupitve.

Interakcije z drugimi zdravili

Ker se THC metabolizira predvsem v jetrih preko izoencimov citokroma P-450 (glavni encim je CYP2C), lahko pride pri presnovi THC do interakcij med zdravili, ki se metabolizirajo po isti poti (19). Uživanje konoplje ali njenih pripravkov lahko zniža plazemske koncentracije nekaterih antipsihotikov, kot sta klozapin in olanzapin. Pri bolnikih z aidsom ali pri bolnikih z rakom niso opazili sprememb v plazemski koncentraciji različnih antiretrovirusnih zdravil ali citostatikov (20, 21). Posledice najpogostejših kliničnih interakcij so povečana utrujenost pri uporabi konoplje skupaj z drugimi psihoaktivnimi učinkovinami (npr. alkoholom, benzodiazepini) in interakcije z zdravili za zdravljenje bolezni srca in ožilja (amfetamini, atropin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta). Stranski učinki so v nekaterih primerih lahko celo zaželeni, npr. pri uporabi pripravkov iz konoplje hkrati s spazmolitiki, z bronhialitiki, analgetiki in antiemetiki (19).

FARMAKODINAMSKI UČINKI Vedenjski učinki in kognitivne sposobnosti

Akutni psihoaktivni učinki konoplje so največkrat opisani kot prijetni in sproščujoči, čeprav lahko pri nekaterih ljudeh povzročijo občutek neugodja, tesnobe ali panike. Pogosta je povečana vzdraženost (percepcija) vseh čutil, zmanjšana je sposobnost koncentracije in kratkoročnega spomina, zaznavanje časa je popačeno, psihomotorne in kognitivne sposobnosti so zmanjšane, pojavi se evforija. Glede dolgoročnih učinkov konoplje na kognitivne funkcije ni jasnega odgovora, saj po nekaterih podatkih vpliv konoplje na kognitivne funkcije preneha po odstranitvi učinkovine iz telesa (22, 23). Nevrotoksični učinki konoplje na nekatere možganske centre, predvsem na hipokampus, bi lahko vodili tudi do trajnih okvar kognitivnih funkcij (24). Na podlagi do sedaj zbranih podat-

kov lahko sklepamo, da le prekomerna in prepogosta uporaba velikih odmerkov, ki se nikoli ne uporabljajo v terapevtske namene, lahko vodi do trajnih okvar kognitivnih funkcij (19). Tveganje za nastanek trajnih okvar je povečano pri otrocih in adolescentih, še posebno v predpubertetnem obdobju. Raziskave kažejo, da izpostavljenost konoplji tudi pri mladih odraslih rekreativnih uživalcih povzroča spremembo v gostoti živčnega tkiva v možganskem nagrajevalnem krogu (25). Prav tako raziskave na ljudeh in živalih kažejo subtilne učinke na kognitivno delovanje, kar lahko kasneje vodi v razvoj hiperaktivnosti, zmanjšane pozornosti, impulzivnosti, depresije in zlorabe psihoaktivnih učinkovin pri dolgotrajni uporabi konoplje pri adolescentih (26–28).

Psihoze

Na vprašanje o povezanosti redne uporabe konoplje in nastankom psihoz ni jasnega odgovora. Nekateri avtorji trdijo, da ni prepričljivih dokazov, da bi uporaba konoplje pri predhodno asimptomatskih posameznikih povzročila psihoze. Nekateri poročajo o povečanem tveganju za razvoj shizofrenije predvsem pri adolescentnih uživalcih konoplje, ki naj bi bilo povezano s pogostostjo uživanja (10, 29, 30). Prevladuje mnenje, da lahko uporaba konoplje pospeši nastop bolezni pri tistih, ki so dovzetni za nastanek bolezni, in poslabša ali zakrije potek že prisotne bolezni (11, 31). Pri shizofrenih bolnikih so ugotovili burnejši potek bolezni, ki pa je bil povezan s trajanjem in z intenzivnostjo uživanja konoplje. Povezava je bila dvosmerna: uporabniki konoplje so imeli hujše psihoze, in tem intenzivnejše, kot so bile psihoze, večja je bila verjetnost, da so bolniki uživali konopljo. Psihoze tako štejejo za kontraindikacijo pri zdravljenju s konopljo, čeprav so nekatere študije pokazale pozitiven učinek THC pri zdravljenju refraktarne shizofrenije (11, 32, 33).

Toleranca, zasvojenost in odtegnitveni učinki

Toleranco za večino učinkov konoplje ter odtegnitveni sindrom so dokazali tako v študijah na živalih kot pri ljudeh (34, 35). Odtegnitveni sindrom je podoben tistim pri odtegnitvi alkohola, opiatov in benzodiazepinov ter vključuje nemir, nesppečnost, tesnoba, povečano agresijo, anoreksijo in mišični tremor. Pokazali so, da za nastop izrazitega odtegnitvenega sindroma zadošča redna uporaba 180 mg THC dnevno (približno dva zvitka mešanice tobaka in vršičkov konoplje) 11–21 dni (36). Kanabinoidi zvišujejo aktivnost dopaminergičnih nevronov v ventralnem tegmentalnem področju mezolimbicne poti, ki ima osrednjo vlogo pri procesih, povezanih z zasvojenostjo, odtegnitvijo in s poželenjem (hlepenjem) po učinkovini (37, 38). Učinki so najverjetneje posredni, saj kanabinoidi nimajo neposrednega vpliva na sproščanje dopamina (39). Povzamemo lahko, da kronična uporaba konoplje lahko vodi do zasvojenosti, saj veliko uporabnikov konoplje poišče pomoč zaradi pojava zdravstvenih težav pri uporabi pripravkov iz konoplje.

Vpliv na gibalno

Kanabinoidi uravnavajo gibalno aktivnost na več ravneh delovanja osrednjega živčevja. Kanabinoidni receptorji so v velikem številu prisotni v izhodnih jedrih bazalnih ganglijev, modulirajo sinaptični prenos in plastičnost v striatumu ter zavirajo tako ekscitatorne (vzburjevalne) kot tudi inhibitorne (zaviralne) poti v malih možganih. Endogeni kanabinoidni tonus je pomemben pri kontroli gibanja in ima pomembno vlogo v patofiziologiji gibalnih motenj. Kanabinoidi so se izkazali kot učinkovito sredstvo pri zdravljenju tikov pri Tourettovem sindromu, pri zdravljenju horeje pri Huntingtonovi bolezni, zmanjšajo lahko diskinezijo pri Parkinsonovi bolezni, inducirano z levodopo, in odpravljajo zakrčenost mišic pri multipli sklerozi (40–42).

Vpliv na prehranjevanje

Tako pripravki iz konoplje kot endogeni kanabinoid anandamid spodbujajo vnos hrane. Endokanabinoidi so vpleteni v procese, ki uravnavajo apetit preko hipotalamusa, kjer reagirajo s hormonom leptinom, vpletenim v osrednje uravnavanje vnosa hrane in energijske homeostaze. Vloga osrednjega kanabinoidnega sistema v uravnavanju apetita bi lahko vključevala tudi aktivacijo nagrajevalnega sistema in je vsaj delno posredovana preko opioidnega sistema (29, 41).

Antiemetično delovanje kanabinoidov

Antiemetične lastnosti konoplje so poznane že desetletja, vendar pa so molekularne mehanizme delovanja odkrili šele nedavno. Z imunohistokemičnimi metodami so identificirali kanabinoidne receptorje tipa 1 (CB₁) v predelih osrednjega živčevja, odgovornih za bruhanje, vključno z dorzalnimi vagalnimi kompleksom in dorzalnimi motornim centrom vagusa (43). Ugotovili so, da so antiemetične lastnosti kanabinoidov posredovane preko receptorjev CB₁ pri poteh, povezanih z vagalno gastrično funkcijo tako centralno kot tudi preko perifernih eferentnih končičev vagusa. Ker so kemosenzorji v zadnjem delu dna četrtega možganskega prekata (lat. *area postrema*) izzvzeti iz krvno-možganske pregrade, bi lahko agonisti receptorjev CB₁, ki ne bi prehajali skozi pregrado, uravnavali antiemetične učinke brez neželenih psihotropnih učinkov (44). Na živalskem modelu so ugotovili tudi antiemetične lastnosti CBD, prav tako pa CBD lahko potencira antiemetični učinek THC in antagonist 5-hidroksitriptaminskih (5-HT₃) receptorjev tipa 3 ondasetrona (45, 46).

Protibolečinsko delovanje

Analgetični učinek konoplje in kanabinoidov je dokazan pri večini živalskih modelov študija bolečine. Antinociceptivni učinek

vključuje delovanje na različnih ravneh, tako na perifernih senzornih nevronih, hrbtenjači kot tudi v osrednjih poteh. Kanabinoidi lahko predstavljajo učinkovito alternativo dosedanjim terapijam bolečine, predvsem pri vnetni in nevropatični bolečini, kjer ne dosežemo odziva s konvencionalnim zdravljenjem (47).

Nevroprotektivno delovanje

Novejše raziskave kanabinoidov potrjujejo njihovo nevroprotektivno delovanje. V osrednjem živčevju lahko kanabinoidi ščitijo nevrone pred toksičnimi dejavniki, kot je npr. pretirano glutaminergično spodbujanje, ishemija in oksidativne poškodbe. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev je pokazala nevroprotektivni učinek v eksperimentalnih modelih možganske hipoksije/ischemije in epileptičnih napadov (48, 49). Relativno kratkotrajna izpostavljenost nevronske celice kultur nekaterim kanabinoidom, vključno s THC, pa je povzročila neželeno skrčenje nevronov s fragmentacijo DNA (50, 51).

Epilepsija

Nekateri podatki podpirajo možnost uporabe konoplje in kanabinoidov pri zdravljenju epilepsije, vendar pa le-ti lahko povzročijo tako konvulzivne kot antikonvulzivne učinke (52–54). Zmanjšanje vzdraženja v hipokampusu, posredovanega preko receptorjev CB₁, bi lahko predstavljalo mehanizem za preprečitev prekomernega vzdraženja, ki vodi do epileptičnih napadov. Vendar pa lahko sočasno zaviranje prenosa, posredovanega z γ -aminomasleno kislino (angl. *γ -Aminobutyric acid*, GABA), t. i. gabaergičnega prenosa, v hipokampusu izniči ta učinek in bi lahko pripomoglo k konvulzivnim učinkom, ki so jih opazili pri delovanju THC (53). Kanabidiol in sintetični kanabinoidni derivat deksanabinol (HU-211) prav tako izkazujeta antikonvulzivne učinke, vendar so le-ti verjetno posledica njegovega učinka na metabolizem anandamida oziroma na delo-

vanje N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev (55, 56).

Srce in ožilje

Kanabinoidi na srčno-žilnem sistemu kažejo kompleksne učinke. Pripravki konoplje pospešijo bitje srca, zmerno povišajo krvni pritisk in znižajo žilni upor. Višji odmerki sprožijo ortostatsko hipotenzijo. Po dolgotrajni izpostavljenosti krvni tlak pade, ortostatska hipotenzija izgine, naraste volumen krvi in srčni utrip se upočasni. Čeprav je dolgo prevladovalo mnenje, da učinki konoplje za srčno-žilni sistem večinoma ne predstavljajo resnih zdravstvenih težav pri mladih, zdravih ljudeh, zadnje raziskave nakazujejo, da uporaba konoplje predstavlja dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni pri mladih odraslih (57, 58). Zabeležili so tudi primere sprožitve miokardnega infarkta (59–61). Tudi pri starejših osebah z razvitimi srčno-žilnimi boleznimi predstavlja konoplja povečano tveganje zaradi povečanega delovanja srca, povišanja ravni kateholaminov, karboksihemoglobina in hipotenzije (62). Čeprav povezava med uporabo konoplje in povečano smrtnostjo zaradi srčno-žilnih obolenj doslej ni bila nedvoumno dokazana, pa bi se naj bolniki z visokim tveganjem za nastanek koronarne bolezni izogibali uporabi pripravkov iz konoplje (63).

Dihala

Dolgotrajno intenzivno kajenje konoplje je povezano z okrepljenimi simptomi kroničnega bronhitisa, kašljanjem, sopenjem ter okvaro pljučne funkcije in poškodbami večjih dihalnih poti (29). Uporaba pripravkov iz konoplje lahko privede do bronhodialatacije, redna ali intenzivna uporaba pa lahko privede do generaliziranega vnetja dihalnih poti in poškodb respiratornih epitelij celic in poškodb alveolarnih makrofagov, kar lahko vodi do vnetja pljuč (64). Kajenje konoplje povzroča predrakave histopatološke dokazane spremembe, dolgotrajno

kajenje pa lahko poveča tveganje za nastanek pljučnega raka (29). En konopljin zvitek naj bi po stopnji povzročenih okvar predstavljal ekvivalent od 2,5 do 5 cigaret tobaka (61, 65). Uporabniki konoplje po navadi pokadijo manj zvitkov konoplje kot kadilci cigaret, vendar zaradi načina kajenja konoplje pride v pljuča več škodljivih snovi kot pri kajenju tobaka. Čeprav nobena epidemio-loška študija ni dokazala vzročne poveza-ve med boleznimi pljuč (vključno z rakom) in uporabo konoplje, do sedaj znani podatki vseeno kažejo na to, da konoplja lahko pove-ča tveganje za nastanek raka in ima značilne neželene posledice na dihalnih poteh (29).

Drugi učinki kanabinoidov

Čeprav so raziskave na živalih pokazale, da konoplja slabi celični in humoralni imun-ski odziv in zmanjša odpornost na bakterij-ske in virusne okužbe, škodljivega vpliva konoplje na imunski odziv pri ljudeh niso dokazali (66).

Konoplja vpliva tako na endokrini kot reproduktivni sistem. Zavira sproščanje gona-dotropinov iz hipofize in lahko deluje nepo-sredno na ovarije in testise. Pri študijah na živalih je kronična uporaba visokih odmer-kov THC zmanjšala sproščanje testostero-na, zmanjšala nastajanje, gibljivost in preživetje semenčic ter prekinila ovulacij-ski cikel. Konoplja je znižala raven prolakti-na, tiroidnih in rastnih hormonov ter zvišala raven adrenokortikosteroidov. Kronična izpostavljenost konoplji je pri živalih pov-zročila tudi motnje v razvoju sekundarnih spolnih znakov in privedla do degeneraci-je in nekroze testisov (29).

Specifično delovanje drugih kanabinoidov

Kanabidiol

Drugi najbolj raziskani kanabinoid v konop-lji je CBD, ki nima psihoaktivnih lastnosti, lahko pa posreduje sedativne učinke. Po rezultatih raziskav zmanjšuje anksioznost in nekatere druge neprijetne fiziološke učin-

ke THC, deluje nevroprotektivno, analgetič-no, antiemetično, spazmolitično in protiv-netno (67–73). CBD lahko zavre aktivnost ciklooksigenaze in lipoksigenaze. Lipoksi-genaza je encim, ki proizvaja levkotriene, ti pa povzročajo zožitev dihalnih poti in vnetje v pljučih, kar lahko privede do simp-tomov astme (74). Na živalskem modelu revmatoidnega artritisu so dokazali, da CBD izboljša klinično stanje in zaustavi napre-dovanje bolezni (72).

V več študijah so pokazali antipsihotič-ne učinke CBD. Deloval naj bi podobno kot atipični antipsihotiki in bi se zaradi tega lahko uporabljal kot alternativno zdravilo pri zdravljenju shizofrenije (75). Pri zdravlje-nju s CBD so opazili tudi značilno zvišanje serumskih koncentracij AEA, kar je bilo zna-čilno povezano z izboljšanjem kliničnega stanja. Rezultati kažejo, da deaktivacija AEA pripomore k antipsihotičnim učinkom CBD, kar predstavlja potencialno povsem nov pristop k zdravljenju shizofrenije (76). V ne-katerih drugih raziskavah je CBD omilil simptome Huntingtonove bolezni, kot sta distonija in diskinezija, olajšal pa je tudi dru-ga distonična stanja in je deloval kot anti-konvulziv (77). CBD je pri zmanjšanju giba-nja črevesja deloval sinergistično s THC, kar lahko pripomore k pozitivnemu učinku konoplje pri vnetju črevesja (78).

Kanabinol

CBN je razgradni produkt THC in ga pogo-sto najdemo v stari posušeni konoplji (79). V literaturi najdemo nasprotujoče si podatke o njegovem delovanju. Med drugim zviša plazemske koncentracije folikle stimulira-jočega hormona, poveča nastajanje testiku-larnega testosterona, uravnava delovanje timocitov, deluje antikonvulzivno in pro-tivnetno (80). S trikrat večjo afiniteto kot na receptorje CB₁ se veže na kanabinoidne receptorje tipa 2 (CB₂) in tako lahko bolj vpli-va na imunske celice kot na osrednji živč-ni sistem (81).

Mehanizem delovanja

Kanabinoidi posredujejo svoje učinke preko aktivacije specifičnih kanabinoidnih receptorjev. Podobno kot pri opioidnem sistemu so raziskave učinkov konoplje vodile do odkritja endogenega kanabinoidnega sistema z osrednjo nevrobiološko vlogo. Leta 1988 je Devane s sodelavci odkril CB_1 , ki je prisoten predvsem v osrednjem živčnem sistemu, v manjši meri tudi v perifernih tkivih: testisih, žilnem endoteliju, vranici, jetrih in perifernih živcih (82, 83). Sledilo je odkritje prvega endogenega liganda receptorjev CB_1 , AEA in kasneje odkritje CB_2 v makrofagih vranice (84). CB_2 so prisotni tudi v ostalih imunskih celicah perifernih tkiv, pljuč, kosti, gastrointestinalnega trakta, reproduktivnih organov in srca. Čeprav je receptor CB_2 sprva štel kot periferni receptor, so njegovo izražanje odkrili tudi v mikrogliji ob vnetju možganov, v malih možganih, možganskem deblu in hipokampusu (85). Oba tipa receptorjev, CB_1 in CB_2 , pripadata družini 7-transmembranskih receptorjev, sklopljenih z regulatornim proteinom $G_{i/o}$. Mehanizem prenosa signala vključuje zaviranje adenilatne ciklaze, aktivacijo mitogensko aktiviranih proteinskih kinaz (MAP-kinaze), aktivacijo fosfatidilinozitol-3-kinaze, razgradnjo sfingomielina z nastankom ceramidov, le CB_1 pa uravnava kalcijeve in kalijeve kanale (86–88).

Najpogostejši receptor v osrednjem živčnem sistemu, sklopljen z regulatornim proteinom G, je receptor CB_1 . V najvišjih koncentracijah se nahaja v specifičnih možganskih področjih, kot so sprednji možganski režen, bazalni gangliji, hipokampus in mali možgani, ki nadzirajo užitek, gibanje, učenje in spomin ter bolečino (89). Prisotnost receptorjev CB_1 v malih možganih in bazalnih ganglijah pojasni tako pozitivni kot negativni vpliv kanabinoidov na mišični tonus in koordinacijo gibanja, vključno s vplivom THC na zmanjšanje koordinacije oziroma zmanjšano okretnost pri

rekreativnih uporabnikih, kot tudi izboljšanje zakrčenosti mišic pri boleznih zgornjega motornega nevrona, kot je npr. multipla skleroza. Receptorji CB_1 v hipokampusu modulirajo razpoloženje in preko aktivnosti v hipokampusu in prednjem možganskem režnju vplivajo na mnoge elemente kognicije, vključno s koncentracijo, procesiranjem kratkoročnega spomina in procesiranjem pozornosti (90–92). Le možgansko deblo ne vsebuje receptorjev CB_1 in tako kanabinoidi ne vplivajo na avtonomne centre, ne glede na zaužito količino, kar pojasnjuje, da doslej ni še nihče poročal o primeru smrti zaradi predoziranja (11).

Vloga endokanabinoidnega sistema

Endokanabinoidni sistem poleg kanabinoidnih receptorjev CB_1 in CB_2 vključuje njune endogene ligande ter sintezne in metabolične poti teh ligandov. Najpomembnejša doslej znana endogena kanabinoida sta AEA in 2-AG (7, 9). Oba se vežeta na receptorje CB_1 in izzoveta učinke, ki sovpadajo z aktivacijo kanabinoidnega receptorja CB_1 . Endokanabinoidi so tako živčni prenašalci kot nevromodulatorji: poti sinteze so dobro poznane, sproščajo se iz celice po depolarizaciji in ob vstopu kalcija, njihova aktivnost v sinaptični špranji pa je naglo prekinjena s ponovnim privzemom in znotrajcelično razgradnjo z encimi (93). Vplivajo na sproščanje živčnih prenašalcev v sinapsi in uravnavajo tako vzdražne kot zaviralne kroge farmakološkega prenosa. Delujejo vzporedno in v sodelovanju z gabaergičnim, opioidnim in monoaminskim sistemom, tako v osrednjem kot tudi avtonomnem živčevju. Aktivacija receptorjev CB_1 vodi npr. do retrogradnega zaviranja sproščanja acetilholina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamata, holecistokinina, D-aspartata, glicina in noradrenalina, kar so ene najpomembnejših trenutno znanih funkcij endokanabinoidnega sistema (36, 38, 86, 89).

Odkritje endokanabinoidnega sistema kot osrednjega dela modulacije homeostaze podaja novo razumevanja mehanizmov, preko katerih kanabinoidi posredujejo svoje učinke. Poleg tega s preučevanjem endogenega kanabinoidnega sistema bolje razumemo njegovo vlogo pri fizioloških procesih in pri odzivu na patološka stanja.

POTENCIALNA TERAPEVTSKA VREDNOST PRIPRAVKOV IZ KONOPLJE

Trenutno se nekaj deset kliničnih raziskav in mnogo več nekliničnih ukvarja z razvojem farmakološko aktivnih, visoko selektivnih, terapevtsko uporabnih zdravil, ki vsebujejo čiste učinkovine iz konoplje. Z zdravili se lahko ustrezno izognemo negativnim posledicam uporabe droge konoplje, npr. izpostavljenosti dimu pri kajenju konoplje in drugim neželenim, največkrat psihotropnim učinkom.

Tem ciljem sledi npr. razvoj agonistov kanabinoidnih receptorjev za izboljšanje gibljivosti črevesja pri npr. ileusih in razvoj antagonistov za zmanjšanje gibljivosti pri vnetni črevesni bolezni (11). Čeprav so mehanizmi še slabo poznani, agonisti kanabinoidnih receptorjev v laboratorijskih raziskavah kažejo protitumorsko delovanje, vključno z zmanjšano proliferacijo, zmanjšano angiogenezo, zmanjšano stopnjo metastaziranja zaradi interference s celično migracijo, zavirano karcinogenezo, povzročanjem apoptoze tumorskih celic in zmanjšanim vnetjem (94, 95). Antagonisti kanabinoidnih receptorjev lahko zmanjšajo padec krvnega tlaka v akutnih stanjih, kot sta hemoragični ali septični šok (11).

Antagonist receptorjev CB₁ SR41716 kaže močno antipsihotično aktivnost in deluje podobno kot atipični antipsihotiki. Antipsihotične učinke brez ekstrapiramidalnih stranskih učinkov kaže tudi kanabidiol, in sicer preko slabo poznanega mehanizma z delovanjem tako na kanabinoidne kot tudi druge receptorje. Pri obeh, tako pri SR41716

kot pri CBD, ni jasno, ali posredujeta svoje učinke neposredno preko receptorjev CB₁, ali posredno preko CB₁-modulacije dopaminergičnega in glutamatnega sistema, za katera sklepajo, da sta vpletena v kognitivne in vedenjske motnje pri shizofreniji (96, 97). Ne glede na njun mehanizem delovanja predstavljata potencialno novo terapevtsko sredstvo za zdravljenje psihoz.

Trenutno dostopna zdravila iz konoplje

Pripravki z učinkovinami iz konoplje kažejo mnoge potencialne terapevtske učinke. Kljub temu je v Evropi trenutno registrirano le eno zdravilo v obliki ekstrakta konoplje in dve zdravili, ki vsebujeta sintetična analoga kanabinoidov. Sintetični (–)-trans-delta-9-tetrahidrokanabinol (dronabinol) so v Združenih državah Amerike registrirali leta 1985 za zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, kasneje pa so indikacije razširili še na spodbujanje apetita in preprečevanje izgube teže pri bolnikih z aidsom (11). Za podobne indikacije je na nekaterih trgih prisoten tudi nabilon, sintetični analog dronabinola. Učinek 1 mg nabilona ima približno enak učinek kot 7–8 mg dronabinola, traja dalj časa, da doseže učinek (60–90 min), vendar ta traja do 12 ur, medtem ko dronabinol doseže učinek v 30–60 minutah in traja 6 ur (98). Čeprav je antiemetični učinek tako dronabinola kot nabilona enak ali celo boljši od standardnih in tudi novejših antiemetikov (npr. fenotiazinov, metoklopramida, ondansetrona), je njuna uporaba omejena zaradi majhnega terapevtskega okna med učinkovitim terapevtskim odmerkom in odmerkom, ki povzroča neželene učinke, kot so evforija, disforija, omotičnost in zaspčnost, kar je še posebej moteče pri novih uporabnikih (99). Poleg tega sta dronabinol in nabilon na voljo v peroralni obliki in je zaradi spremenljive absorpcije in kinetike prvega prehoda težko doseči terapevtsko

koncentracijo v krvi in se izogniti toksičnim koncentracijam THC. Zanimanje za zdravila iz konoplje za zdravljenje slabosti in bruhanja se je zmanjšalo po vpeljavi antagonistov receptorjev 5-HT₃ (npr. ondansetrona), ki so po nekaterih podatkih bolj učinkoviti, imajo zanemarljive psihotropne učinke in jih lahko dajemo intravensko (11). Zato kanabinoide pri zdravljenju slabosti, ki jih povzročijo citostatiki, štejemo kot terapevtsko sredstvo druge izbire (19). Trenutno je v veljavi kot indikacija za uporabo dronabinola le izboljšanje apetita in preprečevanje zmanjšanja telesne teže pri bolnikih z aidsom, indikacija nabilona pa lajšanje slabosti in bruhanja pri kemoterapiji (99, 100). Oba pripravka sta terapevtsko učinkovita tudi pri zdravljenju kronične bolečine: nevropatične bolečine, bolečine pri multipli sklerozi (MS) in bolečine pri rakah obolenjih (19).

Tretje registrirano zdravilo (nabiksimol) je izvleček kanabinoidov iz konoplje, ki vsebuje THC in CBD (v razmerju 1 : 1) in je bilo prvič odobreno leta 2005 v Kanadi za lajšanje nevropatične bolečine pri bolnikih z MS (10). Objava rezultatov obširne študije, ki so jo opravili Novotna in sodelavci leta 2011, je vodila do registracije tega ekstrakta kot zdravila za zdravljenje srednjih do močnih spazmov pri MS v nekaterih drugih državah (Velika Britanija, Kanada, Španija in Nova Zelandija). Do sedaj je bilo opravljenih vsaj osem obsežnejših kliničnih raziskav, ki so pokazale, da v primerjavi s placebom ekstrakt konoplje značilno zmanjša spastičnost in pogostost krčev ter značilno izboljša kvaliteto spanja pri bolnikih z MS (101–108). Trenutno potekajo klinične raziskave, ki kažejo učinkovito in varno uporabo nabiksimola pri bolečini zaradi rakavih obolenj, pri nevropatični bolečini (osrednji nevropatični bolečini pri MS, alodiniji in avulziji brahialnega pleteža), bolečini zaradi revmatoidnega artritisa ter pri disfunkciji mehurja pri bolnikih z MS (109–115).

Nabiksimol je pod imenom Sativex® razvila farmacevtska družba GWPharma. V Evropi zdravilo trži podjetje Almirall (razen v Veliki Britaniji, kjer ga trži Bayer) in je dostopno na Islandiji, Finskem, v Italiji, Španiji, Avstriji, Nemčiji, na Danskem, Norveškem, Švedskem in Poljskem. Zdravilo je že registrirano, vendar trenutno še ni dostopno, na Irskem, v Luksemburgu, na Nizozemskem, Portugalskem in Slovaškem (116).

Predpisovanje vršičkov konoplje na recept je v Evropi trenutno dovoljeno na Nizozemskem, Češkem, Finskem in v Nemčiji. V slednjih dveh državah je uporaba vršičkov mogoča le po posebni odobritvi pristojnih organov, in to za vsak posamični primer posebej, z ustrezno utemeljitvijo o neuspešnosti drugih zdravljenj (19, 117–119). Indikacije za uporabo vključujejo bolečine in mišično zakrčenost pri bolnikih z MS ali poškodbami hrbtenjače; slabost, bruhanje in izgubo teže pri rakavih bolnikih ali bolnikih z aidsom; slabost in bruhanje, povezana s kemo- ali radioterapijo pri zdravljenju rakavih obolenj; pri hepatitisu C, okužbah s HIV in aidsu; kronični bolečini (predvsem pri bolečinah živčnega izvora – pri poškodbah živcev, fantomski bolečini, obrazni nevralgiji, bolečini pri pasovcu); pri Tourettovem sindromu ter pri glavkomu, ki je neodziven na druga zdravljenja (120).

Gojenje konoplje za predpisovanje na recept je v Evropi trenutno dovoljeno le na Nizozemskem, kjer za to skrbi Pisarna za medicinsko konopljo, ki deluje v okviru Ministrstva za zdravje. Konopljo gojijo pod blagovno znamko Bedrocana s točno definirano vsebnostjo THC in CBD. Ponujajo štiri različna rastlinska zdravila z različnim razmerjem THC in CBD: Bedrocana (22 % THC, < 1 % CBD), Bedrobinol (13,5 % THC, < 1 % CBD) in Bediol (6,3 % THC, 8 % CBD), ki jih pridobivajo iz podvrste *Sativa*, in zdravilo Bedica (14 % THC, < 1 % CBD) iz podvrste *Indica* (121). V Avstriji in Veliki Britaniji je

gojenje konoplje pod določenimi pogoji dovoljeno, vendar le v medicinske znanstvenoraziskovalne namene in za proizvodnjo farmacevtskih pripravkov.

Leta 2006 so v Evropi odobrili uporabo rimonabanta, inverznega agonista receptorjev CB₁, za zmanjševanje apetita v kombinaciji z dieto in vadbo pri predebelih bolnikih (indeks telesne mase več kot 30) ali prekomerno težkih (indeks telesne mase več kot 27), ki imajo povečano tveganje za nastanek diabetesa tipa 2 ali dislipidemije (122). Rimonabant je pokazal terapevtsko učinkovitost tudi pri zdravljenju odvisnosti od nikotina, vendar pa so ga leta 2008 umaknili iz prodaje zaradi tveganja za nastanek resnih psihičnih težav in celo samomora (10, 123, 124).

Pričakovanja za razvoj novih zdravil za številne bolezni na osnovi pripravkov iz konoplje so velika, tako za razvoj agonistov kot antagonistov, spodbujevalcev sinteze, zaviralcev privzema ali zaviralcev razgradnje endokanabinoidov. Področje raziskav kanabinoidov narašča in med letoma 2004 in 2014 je bilo objavljenih približno 10.000 znanstvenih člankov na temo konoplje ali kanabinoidov, približno toliko, kot prej v 40 letih (125). Trenutno poteka več kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti različnih kanabinoidov za veliko število terapevtskih indikacij (tabela 2). Največ, 25 kliničnih raziskav je v prvi in drugi klinični fazi preskušanj, ena v tretji fazi in dve v četrti fazi preskušanj.

Tabela 2. Pregled kliničnih raziskav o preskušanju terapevtske učinkovitosti pri indikacijah za zdravila, ki potekajo v letu 2014 (126–130). IBS – sindrom razdražljivega črevesja (angl. *irritable bowel syndrome*), THC – tetrahidrokanabinol, ATC – razvrstitev zdravil (Anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem): A – zdravila za bolezni prebavil in presnove; L – zdravila z delovanjem na novotvorbe in imuno-modulatorji; N – zdravila z delovanjem na živčevje.

Indikacija	Razvrstitev zdravila (po ATC)	Učinkovina	Faza kliničnega preskusa	Objave
Postravmatska stresna motnja	N	nabilon	4	
Bolečine v prsih, ki niso srčnega izvora	N	dronabinol ^a	4	
Zasvojenost z opioidi	N	dronabinol v kombinaciji z naltreksonom	2 3	
Sladkorna bolezen tipa 2	A	tetrahidrokanabivarin	2	
Kronična trebušna bolečina	A	dronabinol	2	
Pri sindromu razdražljivega črevesja (IBS)	A	dronabinol	2	pri bolnikih z IBS z diarejo zmanjšanje gibljivosti črevesja
Maščobna bolezen jeter (vpliv na raven jetrnih trigliceridov)	A	kanabidiol	2	
Sladkorna bolezen tipa 2 (vpliv na raven holesterola, telesno težo in jetrne maščobe)	A	kanabidiol	2	

Indikacija	Razvrstitev zdravila (po ATC)	Učinkovina	Faza kliničnega preskusa	Objave
Zasvojenost s konopljo	N	dronabinol	2	izboljšanje vztrajanja pri zdravljenju in zmanjšanje odtegnitvenih simptomov
Zasvojenost s konopljo	N	THC/kanabidiol (1:1)	2	
Trihotilomanija	N	dronabinol	2	značilno zmanjšanje simptomov, brez negativnih kognitivnih učinkov
Anoreksija nervoza	N	dronabinol	2	majhno, a značilno povečanje telesne teže, brez resnih neželenih učinkov
Nevropsihiatrični simptomi pri demencah	N	dronabinol	2	
Vztrajajoča pooperativna abdominalna bolečina	N	dronabinol	2	
Bipolarna afektivna motnja	N	THC/kanabidiol (1:1)	2	
Nevroprotektivno delovanje pri Huntingtonovi bolezni	N	THC/kanabidiol (1:1)	2	
Akutna shizofrenija	N	kanabidiol	2	varen in učinkovit, manj neželenih učinkov kot amisulprid, dvig ravni anandamida, klinično izboljšanje
Epilepsija pri otrocih (Dravetov sindrom, juvenilna mioklona epilepsija)	N	kanabidiol	2	
Vnetna črevesna bolezen	A	kanabidiol	1 2	
Crohnova bolezen	A	dronabinol in kanabidiol	1 2	
Akutna reakcija presadka proti gostitelju pri alogeni transplantaciji matičnih celic	L	kanabidiol	1 2	
Zasvojenost z opiodi	N	kanabidiol	1 2	
Epilepsija	N	kanabidivarin	1	

^aDronabinol je mednarodno nezaščiteno ime za (-)-trans-delta-9-tetrahidrokanabinol.

ZAKLJUČEK

V letu 2014 poteka okoli 30 kliničnih preskušanj novih zdravil na osnovi konoplje z delovanjem na endokanabinoidni in druge endogene sisteme. Večina študij je trenutno v prvi in drugi klinični fazi preskušanja, zato lahko pričakujemo, da se bo v nekaj letih zelo povečalo število novih zdravil, prav tako pa se bo povečalo število indikacij za predpisovanje zdravil na osnovi konoplje. Kljub vedno večji prisotnosti novih zdravil pa ima uporaba številne omejitve. Zaradi velike priljubljenosti in rekreativne uporabe, relativno zanemarljive akutne toksičnosti in vsesplošne prisotnosti so pričakovanja »čudežnih« učinkov konoplje za zdravljenje, tudi terminalnih bole-

ni, pri bolnikih nerealno visoka. Trenutno so indikacije za ta zdravila omejena le na določene simptome, za katere nimamo drugih, dovolj učinkovitih zdravil, in pri boleznih, kjer učinkovitega zdravljenja za zdaj ne poznamo. Prav tako so ta zdravila zanimiva za tiste kronične bolezni, katerih etiologije ne poznamo dovolj, zdravljenje s temi zdravili pa klinično kaže dobre terapevtske rezultate. Prav zaradi tega in zaradi priljubljenosti rekreativne uporabe konoplje je poznavanje mehanizmov delovanja, endogenih uravnavanj kanabinoidov in novih uporab novo registriranih zdravil treba vključiti v terapevtsko shemo tudi pri nas, podobno kot so to naredile sosednje države.

LITERATURA

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Amer Chem Soc.* 1964; 86: 1646–7.
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346 (6284): 561–4.
3. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28 (2): 153–7.
4. O'Shaughnessy WB. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* 1843; 5 (123): 363–9.
5. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med.* 1969; 110 (1): 34–40.
6. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988; 34 (5): 605–13.
7. Devane WA, Breuer A, Sheskin T, et al. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992; 35 (11): 2065–9.
8. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365: 61–5.
9. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50 (1): 83–90.
10. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ElSohly MA, ed. *Marijuana and the Cannabinoids*. Clifton (NJ): Humana Press Inc.; 2007. p. 17–50.
11. Bostwick MJ. Blurred Boundaries: the Therapeutics and Politics of Medical Marijuana. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 (2): 172–86.
12. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev.* 1986; 38 (1): 21–43.
13. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007; 4 (8): 1770–804.
14. Nadulski T, Sporkert F, Schnelle M, et al. Simultaneous and sensitive analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in plasma after oral application of small doses of THC and cannabis extract. *J Anal Toxicol.* 2005; 29 (8): 782–9.

15. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; 168: 657–90
16. Alozie SO, Martin BR, Harris LS, et al. 3H-delta 9-Tetrahydrocannabinol, 3H-cannabinol and 3H-cannabidiol: penetration and regional distribution in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980; 12 (2): 217–21.
17. Brunet B, Doucet C, Venisse N, et al. Validation of Large White Pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: application to the study of THC distribution in tissues. *Forensic Sci Int*. 2006; 161 (2–3): 169–74.
18. Wall ME, Sadler BM, Brine D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34 (3): 352–63.
19. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109 (29–30): 495–501.
20. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*. 2002; 16 (4): 543–50.
21. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *Oncologist*. 2007; 12 (3): 291–300.
22. Paule MC, Allen RR, Bailey JR. Chronic marijuana smoke exposure in the rhesus monkey. II: Effects on progressive ratio and conditioned position responding. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 260 (1): 210–22.
23. Stiglick A, Kalant H. Residual effects of chronic cannabis treatment on behavior in mature rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85 (4): 436–9.
24. Chan GC, Hinds TR, Impey S, et al. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci*. 1998; 18 (14): 5322–32.
25. Gilman JM, Kuster JK, Lee S, et al. Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci*. 2014; 34 (16): 5529–38.
26. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, et al. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9 (5): 679–89.
27. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002; 59 (9): 1337–43.
28. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, et al. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev*. 2007; 26 (3): 309–19.
29. Khalsa JH. Medical and Health consequences of Marijuana. In: ElSohly MA, ed. *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2007. p. 237–52.
30. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot – A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 54.
31. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007; 370 (9584): 319–28.
32. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29 (3): 255–8.
33. Schwarcz G, Karajgi B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (11): 1552–3.
34. Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, et al. Tolerance to effects of high-dose oral δ 9-tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *J Anal Toxicol*. 2013; 37 (1): 11–6.
35. Pertwee RG. Tolerance to the effect of delta1-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta1-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*. 1974; 51 (3): 391–7.
36. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 101–6.
37. Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 1996; 6 (2): 243–51.
38. Gardner EL, Vorel SR. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis*. 1998; 5 (6): 502–33.
39. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22 (11): 565–72.
40. Giuffrida A, Piomelli D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Phys Lipids*. 2000; 108 (1–2): 151–8.
41. Di Marzo V, Hill MP, Bisogno T, et al. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2000; 14 (10): 1432–8.

42. Irving AJ, Rae MG, Coutts AA. Cannabinoids on the brain. *Scientific World Journal*. 2002; 2: 632–48.
43. Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*. 2001; 121 (4): 767–74.
44. Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 285 (3): G566–76.
45. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. *Neuroreport*. 2002; 13 (5): 567–70.
46. Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P, et al. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 174 (2): 254–9.
47. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*. 2001; 63 (5): 569–611.
48. Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med (Berl)*. 2001; 78 (11): 613–25.
49. Lambert DM, Vandevoorde S, Diependaele G, et al. Anticonvulsant activity of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid, in mice. *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 321–7.
50. Chan GC, Hinds TR, Impey S, et al. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydro-cannabinol. *J Neurosci*. 1998; 18 (14): 5322–32.
51. Downer E, Boland B, Fogarty M, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor. *Neuroreport*. 2001; 12 (18): 3973–8.
52. Feeney DM. Marijuana and epilepsy: paradoxical anticonvulsant and convulsant effects. *Adv Biosci*. 1978; 22–23: 643–57.
53. Turkanis SA, Karler R. Central excitatory properties of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in iron-induced epileptic rats. *Neuropharmacology*. 1982; 21 (1): 7–13.
54. Karler R, Turkanis SA. Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. *Br J Pharmacol*. 1980; 68 (3): 479–84.
55. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980; 21 (3): 175–85.
56. Filbert MG, Forster JS, Smith CD, et al. Neuroprotective effects of HU-211 on brain damage resulting from soman-induced seizures. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 890: 505–14.
57. Jouanous E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (2): e000638.
58. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 2011; 42 (6): 1778–80.
59. Yurtdaş M, Aydın MK. Acute myocardial infarction in a young man; fatal blow of the marijuana: a case report. *Korean Circ J*. 2012; 42 (9): 641–5.
60. Canga Y, Osmonov D, Karataş MB, et al. Cannabis: a rare trigger of premature myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11 (3): 272–4.
61. Sattout AH, Nicol MF. Cardiac arrest following cannabis use: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 208.
62. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 2012; 33 (6): 331–40.
63. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (11 Suppl): S64–70.
64. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7 (2): 43–61.
65. Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1058–63.
66. Cabral GA, Staab A. Effects on the immune system. In: Pertwee R, ed. *Cannabinoids*. Berlin: Springer; 2005. p. 385–422.
67. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982; 76 (3): 245–50.
68. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, et al. Cannabidiol and (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (14): 8268–73.

69. Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (13): 1757–62.
70. Vaughan CW, Christie MJ. An analgesic role for cannabinoids. *Med J Aust*. 2000; 173 (5): 270–2.
71. Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*. 2012; 165 (8): 2620–34.
72. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 5 (5): 255–66.
73. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (17): 9561–6.
74. Takeda S, Usami N, Yamamoto I, et al. Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether, a cannabidiol derivative, is a highly potent and selective 15-lipoxygenase inhibitor. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37 (8): 1733–7.
75. Zuairi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39 (4): 421–9.
76. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2: e94.
77. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis*. 1998; 5 (6): 534–51.
78. Anderson PF, Jackson DM, Chesher GB. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal motility in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1974; 26 (2): 136–7.
79. Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod*. 1980; 43 (2): 169–234.
80. Russo EB, McPartland JM. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 165 (4): 431–2.
81. Klein TW, Friedman H, Specter S. Marijuana, immunity and infection. *J Neuroimmunol*. 1998; 83 (1–2): 102–15.
82. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997; 74 (2): 129–80.
83. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*. 2010; 126 (1): 21–38.
84. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365 (6441): 61–5.
85. Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol*. 2010; 160 (3): 467–79.
86. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002; 54 (2): 161–202.
87. Melck D, Rueda D, Galve-Roperh I, et al. Involvement of the cAMP/protein kinase A pathway and of mitogen-activated protein kinase in the anti-proliferative effects of anandamide in human breast cancer cells. *FEBS Lett*. 1999; 463 (3): 235–40.
88. Sánchez MG, Ruiz-Llorente L, Sánchez AM, et al. Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. Involvement in Raf-1 stimulation and NGF induction. *Cell Signal*. 2003; 15 (9): 851–9.
89. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*. 2003; 83 (3): 1017–66.
90. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003; 126 (6): 1252–70.
91. Carter GT, Ugalde V. Medical marijuana: emerging applications for the management of neurologic disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004; 15 (4): 943–54.
92. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009; 374 (9698): 1383–91.
93. Raymon LP, Walls HC. Pharmacology of cannabinoids. In: ElSohly MA, ed. *Marijuana and the cannabinoids*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007. p. 97–124.
94. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (10): 745–55.
95. Oesch S, Gertsch J. Cannabinoid receptor ligands as potential anticancer agents—high hopes for new therapies? *J Pharm Pharmacol*. 2009; 61 (7): 839–53.
96. Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11 (2 Pt 2): 208–19.
97. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res*. 2009; 23 (5): 597–602.

98. Turcotte D, Le Dorze JA, Esfahani F, et al. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11 (1): 17–31.
99. Marinol Patient information leaflet [internet]. AbbVie Inc; c2013 [citirano 2014 May 3]. Dosegljivo na http://www.rxabbvie.com/pdf/marinol_PIL.pdf
100. Nabilone 1 mg capsules [internet]. DataPharm Ltd; c2014 [citirano 2014 May 3]. Dosegljivo na <https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20516/XPIL/Nabilone+1mg++Capsules/>
101. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7 (5): 607–15.
102. Wade DT, Makela PM, House H, et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12 (5): 639–45.
103. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2007; 14: 290–6.
104. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2010; 32 (5): 451–9.
105. Wade DT, Collin C, Stott C, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex, on spasticity in people with multiple sclerosis. *MS*. 2010; 16 (6): 707–14.
106. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011; 18 (9): 1122–31.
107. Serpell G, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013; 260: 285–95.
108. Notcutt W, Langford R, Davies P, et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler*. 2012; 18 (2): 219–28.
109. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, et al. An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (2): 207–18.
110. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012; 13 (5): 438–49.
111. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39 (2): 167–79.
112. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 2007; 133: 210–20.
113. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011; 260 (4): 984–97.
114. Blake DR, Robson P, Ho M, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (1): 50–2.
115. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, et al. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10 (4): 425–33.
116. Sativex [internet]. Salisbury: GW Pharmaceuticals; c2014 [citirano 2014 Apr 2]. Dosegljivo na <http://www.gwpharm.co.uk/Sativex.aspx>
117. Office for medicinal cannabis [internet]. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2014 [citirano 2014 Apr 22]. Dosegljivo na: <http://www.cannabisbureau.nl/en/>
118. Czechs award first licence to import medical marihuana [internet]. EU business; c2013 [citirano 2014 Apr 25]. Dosegljivo na <http://www.eubusiness.com/news-eu/czech-government.rjb>
119. Fimea has granted a marketing authorisation for medicinal product Sativex for alleviation of the symptoms of MS patient [internet]. Helsinki: Fimea-Finish medicines agency; 2014 [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <http://www.fimea.fi/>
120. Medicinal cannabis patients' guide [internet]. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Patientinformation/default.asp>

121. Bedrocan Medicinale cannabis [internet]. Den Haag: Bedrocan BV; 2014 [citirano 2014 Apr 12]. Dosegljivo na <http://www.bedrocan.nl/>
122. Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005; 353 (20): 2121–34.
123. Escobar-Chávez JJ, Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Des Devel Ther*. 2011; 5: 211–24.
124. Public statement on Acomilia (rimonabant) [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2014 [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <http://www.ema.europa.eu/ema>
125. PubMed [internet]. Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; 2014 [citirano 2014 May 6]. Dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cannabis+OR+cannabinoids+OR+THC>
126. ClinicalTrials.gov [internet]. Bethesda, Maryland: U.S. National Institutes of Health; 2014 [citirano 2014 May 5]. Dosegljivo na <https://clinicaltrials.gov>.
127. Wong BS, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1638–47.
128. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 116 (1–3): 142–50.
129. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, et al. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 218 (3): 493–502.
130. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*. 2014; 47 (1): 18–23.

Prispelo 29. 7. 2014

Nena Golob¹

Tarčno zdravljenje raka

Targeted Cancer Cell Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sistemsko zdravljenje, tarčna zdravila, monoklonska protitelesa, male molekule, neželeni učinki, stroški

Bolniki z rakom danes živijo dlje kot nekoč in bolj kakovostno. K temu je v večji meri prispeval multidisciplinarni pristop v diagnostiki raka – patohistološka diagnostika, molekularna in genetska tipizacija tumorja so ključni členi učinkovitega zdravljenja raka. Z omenjenimi disciplinami danes razpoznamo tarče in izdelamo vanje usmerjena zdravila (tarčna terapija) ter prepoznamo molekularne označevalce, ki nudijo podatke o agresivnosti in občutljivosti tumorja, torej o morebitnem izidu zdravljenja. S tarčnimi zdravili vplivamo na poznane biološke lastnosti tumorjev – na rastne dejavnike na površini celice ali na signalne poti – z namenom dolgotrajne zazdravitve napredovale bolezni ali pozdravitve rakave bolezni. V klinični praksi danes uporabljamo monoklonska protitelesa, ki delujejo na receptor za epidermalni rastni dejavnik in na receptor za žilni rastni dejavnik, ter majhne molekule, tirozin kinazne inhibitorje, ki zavrejo celične poti, ki vodijo v proliferacijo, izmik apoptozi in zasevanje tumorja. Ker delujejo tarčna zdravila na določeno tarčo v celici in ker so v tkivu različnih rakov prisotne iste tarče, se določena (ista) tarčna zdravila uporabljajo v zdravljenju različnih vrst rakov. Neželeni učinki tarčne terapije so v primerjavi s standardno kemoterapijo milejši. Ostaja pa še vedno vprašljiva in stvar razprave visoka cena takega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: systemic therapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, small molecules, side effects, expenses

Cancer patients today live longer and have a better quality of life. This is mainly due to a multidisciplinary approach in cancer diagnostics. A close collaboration between pathologists, who perform histopathological examination and molecular or genetic typization, is nowadays crucial for a proper treatment. These disciplines allow us to identify targets in cancer cells and direct targeted therapy directly to those targets. Molecular biology also gives us information regarding the aggressiveness and the sensitivity of the cancer treated. Targeted cancer therapy affects the biological properties of tumors-growth factors on the cell surface and the signal pathways-in order to provide a better quality of life of metastatic tumor patients or to cure cancer. In clinical practice today, we use monoclonal antibodies that act on the receptors for epidermal and vascular growth factors, and small molecules (tyrosine kinase inhibitors) that inhibit specific cellular pathways

¹ Nena Golob, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola; nenagolob@gmail.com

leading to proliferation, evasion of apoptosis and metastasis. Because targeted therapy is directed to a specific target in the cell and because the same target is present in various types of cancers, specific targeted cancer drugs are effective in treatment of various types of cancers. Side effects of targeted therapy are milder compared to those arising after chemotherapy. Nevertheless, the high price of this kind of therapy remains an open issue.

UVOD

Obdobje, ko smo bolnike z rakom zdravili izkustveno, je že dolgo mimo. Nekoč je tempo in način sistemskega zdravljenja raka ve boleznim narekoval predvsem anatomske obseg bolezni v času diagnoze. Zaradi takšnega pristopa so bili nekateri bolniki prekomerno sistemskega zdravljeni s hudimi neželenimi učinki. Marsikdo, ki bi bil danes agresivno zdravljen (glede na biološke značilnosti tumorja), pa tedaj sistemske terapije ni prejel. Danes je v zdravljenju raka ključen multidisciplinarni pristop. Znanje, pridobljeno s patološko-histološkimi tehnikami, in molekularna ter genetska tipizacija tumorja omogočajo zdravljenje, ki je čedalje bolj usmerjeno, uspešnejše ter z manj neželenimi učinki. Zadnji izsledki učinkovitosti (možnosti zazdravitve in pozdravitve) in varnosti (neželeni učinki) kažejo na to, da je sistemske – tarčno zdravljenje najbrž res terapija prihodnosti. V kombinaciji s kemoterapijo, radioterapijo in hormonskim zdravljenjem dosegamo čedalje boljši protitumorski učinek, predvsem v zgodnji fazi bolezni, rezultati pa pri zmanjšanju odpornosti raka proti zdravlilu niso popolnoma zadovoljivi, še manj pa glede zdravljenja napredovale bolezni (1–7).

SODOBNO ZDRAVLJENJE RAKA

Sodobno zdravljenje raka vključuje več pristopov – kirurško, obsevalno in sistemskega zdravljenje. Omenjene načine terapije lahko uporabljamo samostojno ali jih kombiniramo in tako bolnika zdravimo multimodalno. Medtem ko sta prva dva načina

zdravljenja usmerjena predvsem na bolezen, ki je lokalno omejena, je sistemskega zdravljenje raka nepogrešljivo pri lokalno napredovali in metastatski rakavi bolezni. Ker sistemska terapija prepreči delitev rakastih celic, njihov prodor v limfatični ali krvni obtok in zasidranje celic izven prvotne lege tumorja, je učinkovita bodisi pred kirurškim zdravljenjem (neoadjuvantna terapija) z namenom zmanjšanja tumorske mase bodisi po kirurški terapiji (adjuvantna terapija) kot dodatno zdravljenje mogočih mikrometastaz, nenazadnje pa tudi pri nadzoru napredovale bolezni (2, 3).

V sistemske terapije uporabljamo štiri skupine zdravil, in sicer klasične kemoterapevtike, hormonska zdravila, imunomodulatorje ter tarčna zdravila. Klasični kemoterapevtiki učinkujejo predvsem na sintezo makromolekul – DNA, RNA in beljakovin. Poseben način zdravljenja je hormonska terapija, kjer hormoni ali hormonski antagonisti z učinkovanjem na avtokrine in parakrine rastne dejavnike preprečujejo tvorbo hormonov ali njihovo delovanje, zavirajo hipotalamo-hipofizno os in delujejo na maligne celice, ki so ohranile odzivnost na hormonski nadzor celične proliferacije (1–3). Nova dognanja v biologiji raka so ključno prispevala k razvoju imunomodulatorjev in tarčnih zdravil. S temi zdravili poskušamo doseči nadzor nad rastjo, prodiranjem in metastaziranjem rakavih celic. S temi učinkovinami torej zaviramo receptorje za rastne dejavnike, preprečujemo delovanje onkogenov, zaustavljamo celični cikel, celice spreobrnemo v stanje,

ko je spet možna apoptoza, zaviramo angiogenezo in uničujemo nekatere tumorske celice. Tarčna zdravila, za razliko od ostalih, specifično učinkujejo na molekule, ki nastajajo izključno v tumorskih celicah ali pa se v le-teh drugače izražajo (4, 5).

Tarčna zdravila

Tarčna zdravila so tista zdravila, ki načeloma delujejo na natančno določene tarče v rakavi celici. Selektivnost za tarčo naj bi bil največji adut tovrstnega zdravljenja, ki za razliko od preostalih načinov zdravljenja povzroča manj neželenih učinkov.

Idealna tarčna molekula mora biti prisotna le v rakasti celici in mora biti pomembna za vzdrževanje malignega fenotipa. Poznamo več različnih prijemališč, kjer tarčno zdravljenje deluje, in posledično več vrst tarčne terapije. Zdravljenje s tarčnimi zdravili je lahko usmerjeno v delovanje posameznih molekul ali celičnih signalnih poti. S tarčno terapijo skušamo tako bodisi znova vzpostaviti normalno delovanje okvarjene molekule oz. poskušamo preprečiti njeno delovanje bodisi poskušamo delovati na celične signalne poti, ki so v tumorski celici navadno prekomerno izražene in ki vodijo v nenormalno proliferacijo, preživetje tumorskih celic, zasevanje in tvorbo tumorskega žilja (1–5, 7).

Zdravljenje s tarčno terapijo je lahko usmerjeno tudi proti malignemu fenotipu, pri čemer je propadanje celic pretežno rezultat nespecifičnih mehanizmov delovanja. Tovrstne terapije vključujejo monoklonska protitela, imunotoksine, imunoknjugate in cepiva (3).

Zdravljenje, usmerjeno v delovanje molekul ali celičnih signalnih poti

Signalno pot sproži vezava liganda na receptor celice. Pomembni sta predvsem dve skupini receptorjev na površini celic, to sta receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR, imenovan tudi ErbB ali Her) in

receptor za žilni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR). Receptorje sestavljajo zunajcelični, medmembranski in znotrajcelični del. Vezava liganda na del molekule zunaj celice sproži signalno pot.

Da bi preprečili vezavo liganda in sprožitev signalne poti, se tarčna terapija poslužuje dveh terapevtskih možnosti – monoklonskih protiteles in malih molekul. Monoklonska protitelesa so biološka zdravila, pridobljena z rekombinantno tehnologijo, ki reverzibilno ali ireverzibilno zasedejo določen receptor na površini celic ali se vežejo z njegovim ligandom in prekinejo določeno signalno pot. Če se vežejo na EGFR, blokirajo signalne poti, odgovorne za maligni fenotip celice. Če se vežejo na VEGFR, zavirajo nastanek žilja. Deaktivacijo signalne poti lahko povzroči tudi vezava malih molekul, ki preprečijo fosforilacijo receptorja ali znotrajcelične komponente, ki deluje kot tirozin kinaza (1–5).

Glede na tip tarče tarčna terapija deluje na (3):

- signalne poti,
- angiogenezo s tarčnimi molekulami, vpletenimi v regulacijo angiogeneze – žilni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF),
- razgradnjo proteinov preko ubikvitin-proteasomske poti (bortezomib v terapiji plazmocitoma),
- modulacijo imunskega odziva s talidomidom (v terapiji multiplegla mieloma) in derivati talidomida, ki so manj nevrotoksični in trombogeni (lendalidomid – terapija plazmocitoma in mielodisplastičnega sindroma),
- modulacijo genske ekspresije z retinoidi in
- histonsko acetilazo, ki jo vorinostat zavira in tako povzroči zaustavitev celičnega ciklusa in apoptozo (terapija za kožni T-celični limfom).

Tarčna terapija, usmerjena na signalne poti, deluje na tri načine:

- preprečuje vezavo liganda na receptor (z zdravili, ki delujejo na zunajcelično komponento družine receptorjev EGFR, in zdravili, ki delujejo na tirozin kinazno komponento družine receptorjev EGFR),
- zavira receptorske proteinske kinaze in
- inhibira znotrajcelične signalne proteine.

Preprečitev vezave liganda na receptor na površini celice dosežemo z uporabo monoklonskih protiteles, ki so specifično usmerjena proti zunajceličnim delom membranskih proteinov in ki blokirajo tarčni receptor ter preprečijo njegovo delovanje pri prenosu signalov v jedro.

EGFR je skupina proteinov, ki vključuje vsaj štiri receptorje – EGFR1, Her2/neu (ErbB2), Her3 (ErbB3) in Her4 (ErbB4). Tarčna terapija je na svoj značilen način uperjena proti vsem štirim receptorjem. Vezava liganda na receptor povzroči aktivacijo znotrajceličnega dela kinaze in fosforilacijo receptorja ter posledično proliferacijo celice. Na to signalno pot delujejo bodisi monoklonska protitelesa, ki zavirajo delovanje receptorjev, bodisi male molekule, ki zavirajo tirozin kinazno aktivnost receptorjev (1, 3). Vezava liganda epidermalnega ravnega dejavnika (angl. *epidermal growth factor*, EGF) in transformirajočega ravnega dejavnika α (angl. *transforming growth factor \alpha*, TGF- α) na receptor aktivira EGFR1. Ta se povečano izraža v 50–70 % rakov pljuč, dojke in širokega črevesa (1, 3). Cetuximab je monoklonsko protitelo, ki se z večjo afiniteto veže na EGFR1 kot na EGF ali TGF- α . Uporabljamo ga pri zdravljenju napredovalega raka širokega črevesa. Panitumumab je v celoti humanizirano protitelo za zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa, ledvic in drobnoceličnega raka pljuč. Obe tarčni zdravili podaljšata celokupno preživetje in obdobje, ko ni napredovanja bolezni. Predvsem sta učinkoviti pri bolnikih z mutacijo ras (4, 5).

Povečano izražanje gena HER2 najdemo pri epiteljskih rakih (široko črevo, trebušna slinavka, genitourinarni raki in dojka). Čezmerno izražanje receptorjev Her2 povzroča zavoro apoptoze in pospešeno proliferacijo celic. Transtuzumab je humanizirano himerno monoklonsko protitelo, ki se veže na epitop receptorja Her2 (1). Uporabljamo ga kot adjuvantno zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke in za zdravljenje metastatske bolezni (2, 4, 6, 8).

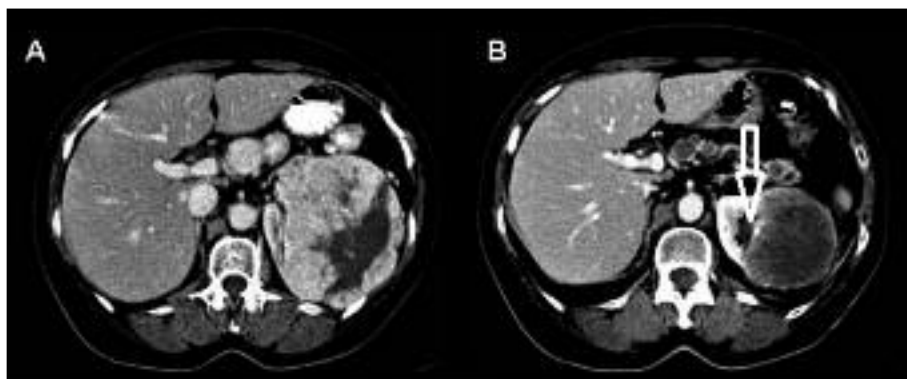
VEGF so skupina beljakovin, ki regulirajo angiogenezo. Čezmerno delovanje VEGF so dokazali pri raku pljuč, dojke, gastrointestinalnem stromalnem tumorju, raku jajčnikov in ledvic. Na to signalno pot lahko bodisi delujemo z monoklonskimi protitelesi bodisi z malimi molekulami. Bevacuzimab je humanizirano mišje monoklonsko protitelo proti VEGF. Z vezavo na VEGF prepreči, da bi se rastni dejavnik vezal na svoj receptor, in tako zavre angiogenezo. Uporabljamo ga v zdravljenju metastatičnega raka širokega črevesa (v kombinaciji s citotoksično kemoterapijo – bevacuzimab kratkotrajno pospeši prekrvitev skozi tumor), dojke, nedrobnoceličnega raka pljuč in ledvic (1, 3).

Pomembna tarča za tarčna zdravila je tudi receptorska tirozinska kinaza. Receptorske tirozinske kinaze so glikoproteinski receptorji z zunajceličnim vezalnim delom, medmembranskim delom in znotrajceličnim delom s katalitično in z regulatorno regijo. Avtofosforilacija receptorske kinazne regije sproži prenos signalov do jedra, kar privede posledično do celične delitve, apoptoze, migracije, adhezije in stimulacije angiogeneze. Ker so receptorske tirozinske kinaze pogosto mutirane in prekomerno izražene, je tarčna terapija z malimi molekulami ena obetavnejših oblik zdravljenja raka. Nedrobnocelični rak pljuč se predstavlja v različnih histomorfoloških oblikah, ki jih opredeljujejo različne genetske lastnosti. Mutacija EGFR, prisotna v adenokarcinomu pljuč, je glede na etiopatogenezo in

tumorsko biologijo svojevrstna podvrsta omenjenega raka. Erlotinib je mala molekula, ki deluje kot reverzibilni selektivni zaviralec EGFR. Zavira znotrajcelično fosforilacijo tirozinske kinaze in tako inhibira celično proliferacijo in angiogenezo. V veliki klinični raziskavi je erlotinib v primerjavi s placebom podaljšal preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč. Gefitinib je tirozin kinazni inhibitor, ki prav tako deluje prek EGFR (1, 3). Tako prvi kot drugi sta dokazano superiorna standardni terapiji s platino pri bolnikih z metastatskim EGFR-pozitivnim pljučnim rakom. Zadnje raziskave kažejo, da imajo največjo korist zdravljenja z erlotinibom in gefitinibom bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki izražajo ligand 1 za programirano celično smrt (angl. *programmed cell death-ligand 1*, PD-L1). To je eden izmed dveh poznanih ligandov, ki se vežejo na receptor, ki inhibira T-celični receptor. Ocenjujejo, da bolniki z omenjenim izražanjem v večji meri odgovorijo na zdravljenje, imajo daljši interval do napredovanja bolezni in skoraj dvakrat daljše celokupno preživetje (9). Terapevtski učinek omenjenih zdravil zavrača primarna ali pridobljena rezistenca na zdravili. Rezistenco, ki nastopi v povprečju po 9–13 mesecih uporabe tirozin kinaznih inhibitorjev prve generacije, je možno

premostiti z uporabo ireverzibilnega inhibitorja, afatiniba (10). Erlotinib v kombinaciji z gencitabinom podaljša preživetje lokalno napredovalega raka trebušne slinavke (1, 3, 4, 5).

Sunitinib je tirozin kinazni inhibitor receptorja za trombocitni rastni faktor (angl. *platelet derived growth factor receptor*, PDGFR) α in β , VEGFR, receptorja za dejavnik c-Kit, receptorja za Fms-podobno tirozinsko kinazo in onkoproteina RET. Protitumorsko delovanje sunitiniba je večplastno, saj zavira tako proliferacijo kot angiogenezo. Je eno prvih sistemskih zdravil, učinkovitih pri raku ledvic. V primerjavi s standardnim zdravljenjem z interferonom terapija s sunitinibom značilno podaljša srednje preživetje za šest mesecev (11). Na zdravilo dobro odgovori polovica zdravljenih bolnikov. Zazdravitve trajajo navadno več kot leto dni. Bolniki, zdravljeni s tem zdravilom, imajo tudi značilno daljše celokupno preživetje. V študiji COMPARZ, kjer so primerjali popolni odgovor, delni odgovor, napredovanje bolezni, srednje preživetje brez napredovanja bolezni in srednje skupno preživetje bolnikov, ki so prejeli sunitinib, z bolniki, ki so prejeli pazopanib, so zaključili, da je pazopanib, tudi glede neželenih učinkov, enakovreden sunitinibu, in torej tudi učinkovita terapija metastatskega



Slika 1. A – primarni svetlocelični karcinom desne ledvice, B – isti primarni svetlocelični karcinom desne ledvice po dveh ciklih terapije s sunitinibom, vidna je zmanjšana tumorska masa z nekrozo (16).

svetloceličnega raka ledvic (angl. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC) (11–15). Sorafenib, tudi tirozin kinazni inhibitor, je učinkovit pri raku ledvic in deluje podobno kot sunitinib na več tarč. Sorafenib je v primerjalni študiji z interferonom celokupno preživetje podaljšal za štiri mesece. Lapatinib je tirozin kinazni inhibitor, ki deluje na dva EGFR, in sicer Her1 in Her2. Učinkovit je pri zdravljenju metastatskega HER-2-pozitivnega raka dojke (1, 3, 4).

Tarčna terapija, usmerjena na signalne poti, lahko inhibira znotrajcelične signalne proteine, delujoče znotraj mreže med seboj povezanih signalnih poti, ki prenašajo informacijo od receptorjev do jedra. Večina teh proteinov so nerekceptorske kinazne narave. Med nerekceptorske citoplazemske tirozinske kinaze sodijo src (proto-onkogen tirozin proteinska kinaza sarkoma), abl (Abelson murinski levkemični viralni onkogeni homolog) in JAK (Janus kinaza). Serinske/treoninske kinaze so raf (angl. *rapidly accelerated fibrosarcoma*, hitro pospešen fibrosarkom), Akt oz. PKB (protein kinaza B) in MEK (mutagen aktivirajoča proteinska kinaza). Tarčna zdravila – male molekule, ki delujejo na znotrajcelične signalne proteine in proteinske kinaze, lahko delujejo na več tarč sočasno. Ker so njihove tarče lahko tudi receptorske kinaze, jih opredelimo tudi kot zaviralce receptorskih kinaz.

Imatinib je tarčno zdravilo, ki je najdlje v klinični uporabi. Deluje na več tarč. Večletne zazdravitve so zabeležili pri obolelih z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji. Učinkuje pri bolnikih z Bcr-Abl (kromosom Philadelphia) pozitivno kronično mieloično levkemijo in z Bcr-Abl-pozitivno akutno limfoblastno anemijo. Bcr-Abl-fuzijski protein nastane kot posledica translokacije med genoma BCR in ABL-1. Nastane fosforiliran protein, ki z aktivacijo signalnih poti privede do maligne transformacije celice. Imatinib se veže na Abl-1, zavre Bcr-Abl-tirozinsko kinazo in tako sproži apoptozo celic (1, 3, 4, 17).

Metastatski melanom ima slabo prognozo, srednje preživetje po postavitvi diagnoze ocenjujejo med 8 in 18 meseci. Dakarbazin je bil doslej edini priznani kemoterapevtik, ki je učinkoval v sedem do dvanajst odstotkih in podaljšal preživetje med 5,6 in 7,8 meseci. 40–60 % melanomov nosi mutacijo v BRAF (substitucijo glutamata za valin na kodonu 600 – BRAF V600E), ki vodi v aktivacijo signalne poti z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK). Vemurafenib, mala molekula, je močni inhibitor mutiranega BRAF in podaljša tako celokupno preživetje kot tudi obdobje brez napredovanja bolezni. Podobno se je tudi dabrafenib, drugi inhibitor kinaze BRAF, pokazal kot učinkovitejše zdravilo v primerjavi s kemoterapevtikom dacarbazinom pri bolnikih z napredujočim melanomom (18, 19).

Signalne poti tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mechanistic target of rapamycin*, mTOR) vplivajo na celično proliferacijo, preživetje, gibljivost, transkripcijo in na sintezo beljakovin. Sirolimus je uporabljen kot imunosupresivna terapija proti zavrnitvi organa. Temsirolimus, analog sirolimusa, se veže na imunofilin. Nastali kompleks zavre mTOR-kinazo, kar ustavi celični cikel v fazi G1. Uporablja se pri zdravljenju raka ledvic. Omenjeni zdravili ustavita celični cikel in inhibirata tvorbo žilja zaradi zmanjšane sinteze VEGF. Ima precejšnje nezaželene učinke: razvoj hiperglikemije, holesterolemije, lipidemije, anemije in levkopenije. V gastrointestinalnem traktu najpogosteje beležimo nastanek mukozitisov. Everolimus se uporablja tudi v terapiji svetloceličnega karcinoma ledvic. Podaljša obdobje brez napredovanja bolezni po ali ob terapiji z inhibitorji VEGF (1, 3, 4, 17).

Zdravljenje, usmerjeno proti malignemu fenotipu

Monoklonska protitelesa reverzibilno ali ireverzibilno zasedejo natančno določen receptor ali pa se vežejo z njegovim ligan-

dom in tako prekinemo določeno signalno pot. Lahko delujejo samostojno, lahko so konjugirana s celičnimi toksini, radionukliidi ali imunotoksini.

Rituksimab in alemtuzumab sta protitelesi proti beljakovinom na površini limfocitov. Rituksimab uporabljamo za zdravljenje B-celičnega CD20-pozitivnega ne-Hodgkinovega limfoma. Alemtuzumab uporabljamo za zdravljenje B-celične kronične limfatične levkemije. Gentuzumab je humanizirano protitelo, konjugirano s citotoksično snovjo, ki poškoduje DNA. Učinkovit je pri CD33-pozitivni mieloični levkemiji. Ibritumomab je mišje monoklonalno protitelo, konjugirano s tiuksetanom, ki helirira β -sevalec itrij 90. Deluje posredno citotoksično ali neposredno z radioterapijo. Učinkovit je pri B-celičnih CD20-pozitivnih ne-Hodgkinovih limfomih. Denilevkin je imunotoksin, učinkovit pri kožnem T-celičnem limfomu (3).

Imunomodulatorji so snovi, ki spremenijo imunski odziv gostitelja na rakavo celico. V to skupino zdravil sodi onkološka podporna terapija, ki deluje na kostni mozeg. Med ta zdravila prištevamo: mieloidno-monocitne rastne dejavnike (granulocitni rastni dejavnik, granulocitni-makrofagni rastni dejavnik) in megakariocitne rastne dejavnike (interlevkin-11 (IL-11)) (20–22). Imunomodulatorji so načeloma interlevkini in interferoni. Interlevkin-2 (IL-2), ki ga izločajo aktivirane T-celice, povzroča proliferacijo T-limfocitov in aktivira naravne celice ubijalke. Zaradi hude toksičnosti se ga uporablja le izjemoma pri melanomu in raku ledvic. Interferone izločajo aktivirane T-celice, sicer kot odgovor na virusno okužbo. Interferon alfa (IFN- α) je edini v klinični uporabi za zdravljenje dlakastocelične levkemije, melanoma, nekaterih limfomov in z aidsom povezanega Kaposijevega sarkoma.

IZBIRA NAČINA ZDRAVLJENJA RAKAVE BOLEZNI V OBDOBJU TARČNE TERAPIJE IN POJAV REZISTENCE NA ZDRAVLJENJE

Tarčna zdravila so nedvomno doprinesla napredek v zdravljenju onkoloških bolnikov – v celokupnem preživetju, dolžini obdobja brez napredovanja bolezni in kakovosti življenja. Kljub temu pa še vedno ni povsem jasno, katero je optimalno zdravljenje za posameznega rakavega bolnika. Vsekakor je zelo pomembno opredeliti najboljše sosledje zdravljenj in preprečiti, kolikor se le da, neželene učinke. Zdravljenje je treba čim bolj prilagoditi bolniku. Nujni so obdobjni pregledi, kjer s slikovno diagnostiko ocenimo odgovor tumorja na zdravljenje. Redno je treba spremljati krvno sliko in biooznačevalce. Na podlagi omenjenega, anamneze in kliničnega pregleda se odločamo, kako nadaljevati z zdravljenjem (16, 17).

Karcinom ledvičnih celic, ki zraste znotraj celic ledvičnega korteksa, predstavlja 80–85 % primarnih ledvičnih neoplazem. Ko je bolezen lokalizirana, je operacija prva izbira zdravljenja. Da bi izboljšali učinek operacije, bolnikom ponudimo še adjuvantno imunoterapijo.

Žal je večina tumorjev ledvic dolgo asimptomatskih, zato diagnozo bolezni redko postavimo pred napredovanjem bolezni. Napredovalo bolezen označi invazija tumorja čez fascijo Gerota in/ali metastaziranje (23). Izbira načina zdravljenja mRCC temelji na histologiji. Če v tumorski masi prevladajo svetle celice, mRCC zdravimo na podlagi prognostične skupine, razširjenosti bolezni in prisotnosti oziroma odsotnosti primarne tumorske mase. Bolnike z mRCC razvrstimo v tri prognostične skupine (ugodna, srednje ugodna in neugodna) na podlagi šestih napovednih vrednosti: performans status Karnofsky, manj kot leto dni med diagnozo in pričetkom zdravljenja, stopnja anemije, hiperkalcemija, nevtrofilija in trombocitoza (22). Napredovali tumorji so večinoma inoperabilni, zato se v teh primerih

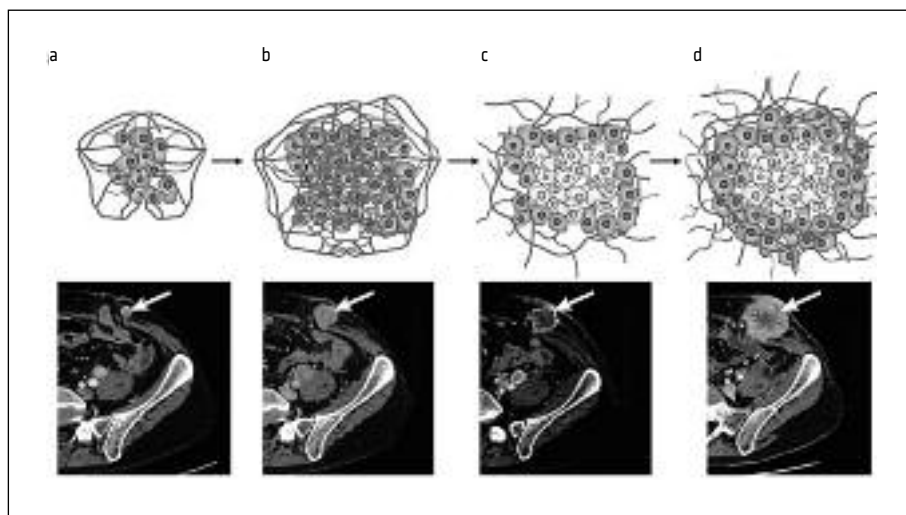
odločimo za imunoterapijo (IL-2, IFN- α) oz. za tarčno terapijo, ko bolniki niso kandidati za citokine. Terapija drugega reda predvideva inhibitorje VEGF, ko bolezen pri zdravljenju s citokini napreduje, oz. inhibitorje mTOR pri bolnikih, ki so napredovali ob uporabi inhibitorjev VEGF. Molekularno pot VEGF lahko oškodujemo z malimi molekulami, inhibitorji tirozinskih kinaz (sunitinib, pazopanib), ki blokirajo znotrajcelično domeno VEGFR, in z monoklonskimi protitelesi (bevacizumab), ki se vežejo na krožeče VEGF in preprečijo njihovo vezavo na VEGFR (23). Na podlagi današnjih izsledkov in znanja sta sunitinib in pazopanib obe enako učinkoviti in med seboj zamenljivi zdravili pri bolnikih z mRCC (12).

Čeprav je sunitinib že nadgradnja malih molekul, ki inhibirajo tirozinsko kinazo, saj za razliko od večine vpliva na več tarč in ni odvisen od prenašalnih beljakovin za topljenje (angl. *solute carrier*, SLC), se pojavi sčasoma tudi rezistenca nanj, se pravi, da zdravljenje postane neučinkovito in

bolezen napreduje. Mehanizmi nastanka rezistence na sunitinib (ne na ostala tarčna zdravila) nam še niso povsem jasna. Ena izmed možnosti nastanka rezistence na vse skupine inhibitorjev tirozinske kinaze je razvoj tumorskih vzporednih signalnih poti (4).

Spremembe v signalizaciji in posledično delovanju receptorja Her-2 naj bi v primeru tumorja dojke povzročale rezistenco na zdravljenje s transtuzumabom. Podobno naj bi bil razlog rezistence na tarčna zdravila, usmerjena v EGFR, v tvorbi odvoda zaradi pomnožitve protoonkogenega MET, ki poveča verjetnost celičnega preživetja.

Tudi mehanizmi rezistence monoklonskih protiteles so slabo poznani. Znano je, da je mutacija KRAS pri raku debelega črevesa pomemben napovedni dejavnik zdravljenja s cetuksimabom. Ve se še, da pri bolnicah z rakom dojke, ki imajo veliko podvojitev HER2 in sprva odgovorijo dobro na zdravljenje s transtuzumabom, navadno bolezen napreduje po letu dni terapije.



Slika 2. Razvoj rezistence na sunitinib (24). a – pred pričetkom zdravljenja: subkutana dobro vaskularizirana metastaza karinoma ledvičnih celic (puščica), b – rezistenca na zdravljenje z interferonom: stimulacija angiogeneze in izboljšanje pretoka krvi znotraj tumorske mase (metastaze) ter posledična homogena rast metastaze, c – zdravljenje s sunitinibom: sunitinib povzroči centralno nekrozo metastaze in okvaro predhodno novonastalega žilja; ostanek žilja je viden le še na obrobju metastaze, d – rezistenca na sunitinib: tumor ponovno zraste na račun dobre prekrvitve iz preostanka žilja na obrobju metastaze.

Področje rezistence ostaja še zelo neraziskano (4, 25).

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA RAKA

Vse oblike sistemske terapije spremljajo neželeni učinki. Na njihov pojav vpliva vrsta, odmerek in način metabolizma zdravila ter medsebojno delovanje specifične onkološke terapije z bolnikovo redno terapijo (za kronične bolezni). Na pojavnost neželenih učinkov vplivajo še značilnosti bolnika – stanje zmogljivosti, starost, razširjenost bolezni, infiltracija kostnega mozga in pridružene bolezni. Neželeni učinki lahko nastopijo takoj ob aplikaciji (akutno), po nekaj dneh (subakutno) in zapoznelo (kasno). So različnih stopenj pojavljanja, ki jih številčno opredeljujemo z 0–4. Neželeni učinki so redko tako hudi (tretje in četrte stopnje), da je treba zaradi njih zdravljenje prekiniti.

Številna tarčna zdravila se presnavljajo prek encimskih citokromskih sistemov v jetrih. Ker se tudi še marsikatera druga zdravila presnavljajo na podoben način in ker so onkološki bolniki navadno polimorbidni in sočasno prejemajo več zdravil (polifarmacija), moramo biti pozorni na možne interakcije. Preden predpišemo določeno terapijo, moramo zato bolnika natančno povprašati po preostali redni terapiji. Redna terapija in tudi prehranski dodatki lahko spremenijo farmakokinetiko zdravil, ki zato postanejo slabše učinkovita.

Ker so tarčna zdravila na tržišču sorazmerno kratek čas, dolgotrajnih posledic še ne poznamo (6).

Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci receptorja za epidermalni rastni dejavnik

Zaviralci EGFR, predvsem pa cetuksimab, povzročajo aknam podoben izpuščaj, eritematozne folikularne papule in pustule, predvsem v območjih, bogatih s seboreičnimi celicami. Akneiformna erupcija nastane

ne v nekaj dneh po pričetku zdravljenja. Za terapijo anti-EGFR je značilno tudi, da spremeni kvaliteto kože, las in nohtov. Koža postane suha, se lušči in srbi. Lasje in nohti postanejo krhki in rastejo počasneje. Ob nohtih se pogosto razvije paronihija. Ob nastopu kašlja in težkega dihanja moramo pomisliti na intersticijsko bolezen pljuč. Le-ta se najpogosteje pojavi pri bolnikih z znano okvaro pljuč, zdravljenih z gefitinibom. Driska je najverjetneje posledica okvare kript, sicer pa točnega razloga zanjo ne poznamo. Pomanjkanje EGF moti dozorevanje skvamoznega epitelija jezika, požiralnika in gastrointestinalnega trakta, z izjemo črevesa, temu se prepisujejo pogostejše driske, zaprtja, slabosti in bruhanje. V primeru hujše driske je treba prilagoditi odmerek zdravila (26).

Neželeni učinki zdravljenja anti-HER2

Pri uporabi monoklonskih protiteles je glede na njihovo izdelavo, najverjetnejša huda preobčutljivostna reakcija z mrzlico, povišano telesno temperaturo, bronhospazmom in hipotenzijo. Možna je tudi akutna pirogena reakcija. Reakcija navadno nastane med infuzijo in zahteva takojšnje ukrepanje. Prva aplikacija monoklonskih protiteles se izvaja pod skrbnim nadzorom zdravstvenega osebja, infuzija tudi teče počasneje. V nekaterih primerih je potrebna preventivna premedikacija z antihistaminikom in glukokortikoidom. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi prekinemo le v primeru življenje ogrožajoče alergijske reakcije, in kjer obstaja resno tveganje, da se reakcija ponovi (6, 26).

Ob zdravljenju s tarčnimi zdravili, zlasti s transtuzumabom, pa tudi z imatinibom, smo opazili pogostejše okvare srca, zato pred in med uporabo redno spremljamo delovanje srčne mišice (ultrazvok, ventrikulografija) (6). Tarčna zdravila namreč zavrejo signalne poti v srčni mišici, ki srce ščitijo pred poškodbami. Srce zato postane

občutljivejše za okvare, tako za tiste, ki jih povzročajo citostatiki sami (kardiomiopatija z nižjim iztisnim deležem levega prekata in kongestivna okvara srca), kot tudi za okvare ishemične narave (6, 26).

Neželeni učinki antiangiogenega zdravljenja

Bevacuzimab zaradi zaviranja angiogeneze povzroča predvsem žilne zaplete (tromboze arterijskega in venskega žilja, embolije in krvavitve), zvišan krvni tlak, proteinurijo in otekline nog. Zavira tudi celjenje ran. Ob bolečini v trebuhu moramo pomisliti na ileus in perforacijo notranjega organa (6).

Neželeni učinki zaviralcev tirozinskih kinaz

Zaviralci tirozinskih kinaz, ki jih bolniki prejemajo *per os* doma, povzročajo edeme, slabost, stomatitis, drisko, mišične krče, kožne izpuščaje, utrujenost in mielosupresijo. Možen neželeni učinek je tudi rumenica kože in las. Zaradi vpliva zaviralcev tirozinskih kinaz na razrast žilja je povečano tveganje za krvavitve. Potrebna je previdnost v primeru operativnih posegov.

Konkretno so najpogostejši neželeni učinki redne uporabe sunitiniba nehematološkega izvora, in sicer driska, utrujenost, slabost, stomatitis, bruhanje in hipertenzija. Hematološki zapleti so najpogostejše posledica levkopenije, redkejši sta nevtropenija in trombocitopenija. Neželeni učinki rabe sunitiniba sicer bolnika res ovirajo pri dnevnih aktivnostih, so pa redko tretje ali četrte stopnje. Sorafenib je bolj toksičen, prizadene predvsem kožo in gastrointestinalni trakt. Najpogostejše nastopi driska, kožni izpuščaj in deskvamacija kože, alopecija, palmo-planarna eritrodizestezija in utrujenost. Neželeni stranski učinki pazopaniba so podobni tistim, ki jih povzročata sunitinib in sorafenib. V padajočem vrstnem redu se pojavljajo driska, hipertenzija, sprememba barve kože in las, slabost, neješčnost in bruhanje (6, 10–12, 26).

Temsirolimus je v primerjavi z interferonom manj toksičen, bolniki ga bistveno bolje prenašajo. Najpogostejši neželeni učinki so: šibkost, kožni izpuščaji, slabost, neješčnost, dispneja, hiperlipidemija, okužbe, driska, periferni edemi, hiperglikemija, hiperholesterolemija in povišana telesna temperatura. Toksični učinki everolimusa so podobni (6, 26).

STROŠKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA

Cena tarčne terapije je odvisna od številnih dejavnikov. V prvi vrsti nanjo vplivajo izbor zdravila, predvideno trajanje zdravljenja in način administracije. Danes vemo, da je tarčna terapija spremenila potek določenih rakavih bolezni – rituksimab, sunitinib in trastuzumab so revulucionalizirali zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, mRCC in raka dojke (16). Drugod so koristi bistveno manjše. Zdravljenje z erlotinibom je povišalo enoletno preživetje bolnika z napredovalim rakom trebušne slinavke za 7 %, kar pomeni, da se je srednje preživetje podaljšalo s 24 na 27 tednov (16). Tarčna terapija nudi priložnost tudi tistim bolnikom, ki sicer zaradi drugih vzrokov ne bi bili zdravljeni. Ob tem pa doprinaša popolnoma nove ekonomske in posledično tudi etične pomsleke. Zamenjava kemoterapije in uvedba *per os* terapije je res znižala določene stroške – venski dostopi in infuzije, toda mnogokrat je tarčna terapija pridružena kemoterapiji in ne zamenjava zanjo. Če tarčna terapija predvideva rabo monoklonskih protiteles, cena eksponencialno naraste. Cena zdravljenja kolorektalnega raka (osemtedenski režim) je leta 1990 z fluorouracilom in levkovorinom stala 63 ameriških dolarjev. Danes osem tedenski tretma z bevacuzimabom ali cetuksimabom stane 30.790 ameriških dolarjev (16). Ameriški onkologi opozarjajo, da se mora onkolog pred uvedbo določenega zdravljenja vprašati, ali ponujeno zdravljenje res deluje, ali zdravilo podaljša celokupno preživetje in obdobje brez bolezni

in komu je zdravljenje namenjeno. V ameriškem zdravstvenem sistemu so zdravila razporejena v štiri skupine. Zdravila, ki so še posebej specifična, kotirajo zelo visoko, najpogosteje v najvišjo/prvo skupino, kar pomeni, da mora bolnik finančno prispevati k zdravljenju. To lahko znese tudi med 25 in 33 % cene celotnega zdravljenja. Ni veliko ljudi, ki si to lahko privoščijo. V državah, kjer je socialno varstvo še urejeno, se sprašujemo, kako dolgo bo zdravstveni sistem pod tolikšnimi bremenitvami še zdržal. Marsikdo se tudi sprašuje, ali so tako visoki stroški zdravljenja sploh upravičeni, ko gre za terminalno bolne bolnike (27, 28). Na izpostavljen vprašanja si v tem trenutku lahko odgovorimo le sami, na osnovi dejstev, znanja in lastne etike ter morale.

ZAKLJUČKI

Sistemska terapija raka s kemoterapevtiki, hormonskimi zdravili, imunomodulatorji in tarčnimi zdravili je v zadnjih desetletjih zelo napredovala in omogočila dolgotrajno zdravlitev ali ozdravitev velikemu številu bolnikov. Inovativna je predvsem tarčna terapija, ki je bistveno bolj kot ostale vrste terapij usmerjena k posamezniku (in njegovi bolezni) in je zato bolniku prijaznejša – nosi manj neželenih učinkov in posledično omogoča višjo kakovost življenja. V prihodnosti si obetamo še več, in sicer da bi zdravljenje prilagodili v tolikšni meri, da bi bilo le-to še časovno usklajeno z napredovanjem rake bolezni, da bi bilo manj toksično in seveda cenovno tudi dostopnejše. Zdravljenje bolnika mora torej postati individualno, prilagojeno lastnostim bolnika in njegovega tumorja ter skrbno načrtovano in vodeno. Empirično zdravljenje je stvar preteklosti.

LITERATURA

1. Snoj N, Čufer T. Biološko in tarčno zdravljenje karcinomov. *Onkologija*. 2007; 1 (11): 72–6.
2. Čufer T. Sistemsko zdravljenje raka: dejstva in pričakovanja. *Zdrav Vestn*. 2007; 76: 801–6.
3. Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, et al. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009.
4. Tannock I, Hill R, Bristow R, et al. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw Hill Education; 2013.
5. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Philadelphia: Wolters Kluwer – Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
6. Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija*. 2007; 2 (11): 131–7.
7. Schatz JH, Wendel HG. Targeted cancer therapy: What if the driver is just a messenger? *Cell Cycle*. 2011; 10 (22): 3830–3.
8. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23 (Suppl 7): vii55–vii166.
9. D'Incecco A. PD-L1 expression associated with better response to targeted lung-cancer therapy. 4th European lung cancer conference (ELCC); 2014 Mar 26–28; Geneva (Switzerland). Geneva: European lung cancer conference; 2014.
10. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutationpositive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013; 36 (9): 510–8.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3584–90.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 722–31.

13. FDA [internet]. New Hampshire: U.S Food and Drug Administration; 2014 [citirano 2014 April 15]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/default.htm>
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 3 (92): 205–16.
15. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl 5): v244–v247.
16. van der Veldt AA, Haanen JB, van der Eertwegh AJM, et al. Targeted therapy for renal cell cancer: current perspectives. *Discov Med.* 2010; 10 (54): 394–405.
17. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments [internet]. American family physician web site. 2008 [citirano 2014 Sept 27]. Dosegljivo na: <http://www.africanagenda.com/aortic2009.org/pdf/Pfizer%20targeted%20agents.pdf>
18. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2507–16.
19. Sosman JA. Molecularly targeted therapy for metastatic melanoma. UpToDate [internet]. UpToDate; 2014 [citirano 2014 Oct 5]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/molecularly-targeted-therapy-for-metastatic-melanoma>
20. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl 5): v428–51.
21. Bennet CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-Stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1131–9.
22. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic renal-Cell carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141–8.
23. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. UpToDate [internet]. UpToDate; 2014 [citirano 2014 Oct 5]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma>
24. Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6 (9): 734–45.
25. Røslund GV, Engelsen AS. Novel points of attack for targeted cancer therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; doi: 10.1111/bcpt.12313.
26. Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, et al. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist.* 2007; 12 (12): 1443–55.
27. de Oliveira C, Bremner KE, Pataky R, et al. Trends in use and cost of initial cancer treatment in Ontario: a population-based descriptive study. *CMAJ Open.* 2013; 1 (4): E151–8.
28. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, et al. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 888–97.

Žiga Piletič^{1*}, Jurij Hanžel^{2*}, Mišo Šabovič³

Metode za ocenjevanje funkcijskih in strukturnih lastnosti arterijske stene

Methods for the Assessment of Functional and Structural Characteristics of the Arterial Wall

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endotelijska funkcija, arterijska togost, od endotelija odvisna razširitev arterije, periferna arterijska tonometrija, hitrost pulznega vala, indeks togosti beta

Testiranje funkcijskih in strukturnih značilnosti arterij postaja klinično vedno bolj zanimivo. Razvitih je bilo več metod za neinvazivno merjenje endotelijske funkcije in arterijske togosti, ki so dovolj enostavne in primerne za vsakdanjo klinično uporabo, ne le v raziskovalne namene. V članku predstavljamo štiri metode, za katere menimo, da so trenutno najbolj uporabne in po svetu tudi največkrat uporabljene. Pri vsaki opisujemo postopek merjenja, njene prednosti in slabosti ter klinično uporabnost. Endotelijsko funkcijo lahko merimo preko določanja od endotelija odvisne razširitve arterij ali periferne arterijske tonometrije, arterijsko togost pa merimo z določanjem hitrosti pulznega vala ter indeksa togosti beta. Pri obravnavi bi bilo najbolj smiselno pri istem preiskovancu opraviti vse metode, saj vsaka izmed njih meri drug vidik žilne fiziologije. Na podlagi rezultatov meritev bi lahko natančneje izračunali srčno-žilno tveganje, individualizirali zdravljenje ter neposredno in sproti spremljali njegovo učinkovitost. Omenjene metode sicer še niso del kliničnih smernic, vendar bodo ob boljši standardizaciji to morda postale. Pomembno je poudariti, da je za pravilno in klinično ustrezno uporabo in vrednotenje izvidov potrebno ustrezno klinično znanje iz omenjenega področja. Zato priporočamo, da omenjene preiskave izvaja in vrednoti le zdravnik z ustreznim znanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: endothelial function, arterial stiffness, flow-mediated dilatation, peripheral arterial tonometry, pulse wave velocity, stiffness parameter beta

Tests of functional and structural properties of arteries are becoming clinically more and more relevant. Numerous non-invasive methods for assessing endothelial function and arterial stiffness have been developed, many of which are useful not only for research purposes but also in everyday clinical practice. In this paper we describe four methods which we believe are currently the most useful and most widely used. For each method

^{1*} Žiga Piletič, dr. med, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zigapiletic@gmail.com

^{2*} Jurij Hanžel, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

we present the measurement procedure, its advantages and disadvantages and clinical implications. Endothelial function can be assessed by flow-mediated dilatation and peripheral arterial tonometry while arterial stiffness is assessed by pulse wave velocity and stiffness parameter beta. When treating an individual patient, it would be best to combine all available methods because each of them measures a different aspect of vascular physiology. Based on these measurements, it would be possible to calculate cardiovascular risk more accurately, individualize treatment and directly monitor its efficacy through the course of time. Even though these methods are not yet part of clinical guidelines, they may be included in the future when better standardization is achieved. It is important to stress that it is only possible to assess and use the results correctly when the researcher possesses adequate clinical knowledge of the aforementioned field. We recommend that examinations are performed by a well trained and educated physician.

UVOD

Dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni neposredno vplivajo na žilno steno, kar povzroči spremembe v žilni funkciji in strukturi, ki vplivajo na nastanek in razvoj srč-

no-žilnih bolezni (1). Napredek v razumevanju patofiziologije žilne stene je omogočil razvoj številnih metod za neinvazivno merjenje njenih funkcijskih in strukturnih lastnosti (tabela 1). Četudi te za zdaj še niso

Tabela 1. Pregled predstavljenih metod z njihovimi prednostmi in slabostmi.

Metoda	Prednosti	Slabosti
Od endotelija odvisna razširitev arterije (angl. <i>flow-mediated dilatation</i> , FMD)	• korelacija z invazivno izmerjeno koronarno endotelijsko funkcijo • preizkušena v številnih populacijskih in kliničnih raziskavah	• tehnično zahtevna izvedba • vprašljiva ponovljivost • ni standardiziranih protokolov merjenja • nejasne referenčne vrednosti
Periferna arterijska tonometrija (PAT)	• tehnično enostavna izvedba • avtomatizirana, neodvisna od opazovalca • zadovoljiva ponovljivost • preizkušena v manjšem številu raziskav, korelira z nekaterimi dejavniki tveganja za ateroskleroza	• nepopolno pojasnjena fiziološka osnova • nepojasnen vpliv zunanjih dejavnikov na izid meritve • nejasne referenčne vrednosti • visoka cena sond za enkratno uporabo
Hitrost pulznega vala (angl. <i>pulse wave velocity</i> , PWV)	• standardiziran protokol za merjenje z aplanacijsko tonometrijo • del evropskih smernic za oceno subklinične okvare organov ob arterijski hipertenziji • določena referenčna vrednost	• odvisnost od trenutne vrednosti arterijskega krvnega tlaka • neusklajenost med programsko opremo za analizo meritev in smernicami
Indeks togosti beta	• lahko dostopno merilno mesto • avtomatiziran izračun	• tehnično zahtevna izvedba • preizkušena v zelo majhnem številu raziskav • podvržena morebitnim razlikam v vrednostih arterijskega krvnega tlaka med karotidno in brahialno arterijo

del rutinske klinične prakse, veliko obetajo in utegnejo v prihodnosti spremeniti obravnavo srčno-žilnih bolezni. Širša uporaba teh metod bi lahko omogočila natančnejši izračun tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni, bolj individualizirano zdravljenje in dodatno neposredno spremljanje učinkovitosti srčno-žilne terapije.

Namen prispevka je uvodoma na kratko predstaviti patofiziologijo endotelijske disfunkcije in arterijske togosti, na katerih temeljijo metode merjenja, nato pa predstaviti najbolj uveljavljene neinvazivne metode za merjenje funkcionalnih in strukturnih lastnosti arterijske stene, njihove prednosti in slabosti, klinično uporabnost ter možnosti nadaljnjega razvoja na tem področju.

ENDOTELIJSKA DISFUNKCIJA

Endotelij, najbolj notranja plast žilne stene, s svojimi produkti uravnava žilni tonus, prehajanje celic in makromolekul skozi žilno steno, proliferacijo gladkomišičnih celic žilne stene ter vzdržuje ravnovesje med trombozo in fibrinolizo (2). Kadar je vsaj ena izmed naštetih funkcij motena, govorimo o endotelijski disfunkciji, ki je najzgodnejši proces v patogenezi ateroskleroze (3).

Osrednji posrednik vazodilatacije, ki ga izloča endotelij, je dušikov oksid (NO). Sintetizirani NO prehaja v sosednje gladkomišične celice in aktivira citosolno gvanilat-ciklazo, nastali ciklični gvanozin monofosfat pa inhibira krčenje in tako povzroči vazodilatacijo. Poleg tega ima na gladkomišične celice še antiproliferativni učinek, preprečuje tudi njihovo preseljevanje v intimo žile. NO, ki prehaja v svetlino žile, preprečuje agregacijo trombocitov ter prehajanje makrofagov v žilno steno (4). Pri endotelijski disfunkciji zaradi pomanjkanja NO prevladajo učinki njegovih antagonistov: žila se krči, poveča se prepustnost endotelija, v žilno steno prehajajo vnetnice in pospešena je agregacija trombocitov. Vsi tradicionalni dejavniki tveganja za ate-

rosklerozo na različne načine poslabšajo delovanje endotelija (4).

ARTERIJSKA TOGOST

Arterijska togost pomeni odpornost arterijske stene proti raztezanju. Normalno podajnost arterij omogoča uravnoteženo razmerje med elastinom, ki jim daje podajnost, in kolagenom, ki jim daje togost, ter napetost gladkega mišičja v žilni mediji. Staranje samo povzroča spremembe v zgradbi žilne stene in s tem povečano togost žilja, dodaten negativni vpliv pa imajo še prisotnost znanih dejavnikov tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni ter ateroskleroza, hipertenzija in endotelijska disfunkcija (5–7).

Ob vsakem utripu srce iztisne določeno količino krvi iz levega prekata v aorto in s tem povzroči zvišanje tlaka v aorti ter nastanek in širjenje pulznega vala od levega prekata proti periferiji. Ob tem prihaja do velikih razlik v pritisku na stene arterij, predvsem aorte. Ta se zaradi svoje podajnosti ob iztisu krvi vanjo razširi in v sodelovanju z drugimi elastičnimi arterijami ublaži in upočasni pulzni val na poti proti periferiji. Tako je v periferni mikrocirkulaciji tok krvi neprekinjen, tlačna nihanja, ki lahko okvarijo tarčne organe, kot so možgani in ledvice, pa so manjša (8). Med diastolo srce ne iztiska krvi proti aorti, pritisk na njeno steno je manjši, zato se aorta vrne v svoj prvotni položaj. To sproži tok krvi nazaj proti srcu, kar dvigne diastolni tlak in omogoči ustrezno prekrvavitev koronarnih arterij (7).

Bolj kot so arterije toge, manj učinkovito blažijo pulzni val, ki tako doseže periferijo hitreje in pri višjih tlakih. Ravno tako pride do hitrejšega vračanja odbitih valov s periferije. Do odboja valov v zdravih podajnih arterijah prihaja na razvejitvah in kjer se spremeni premer arterijske svetline. Ti valovi se nato vračajo proti srcu, kjer pripomorejo k dvigu diastolnega tlaka in boljši prekrvitvi koronarnih arterij. Pri bolj togih arterijah je večja tudi hitrost potovanja

odbitih valov, ki se k srcu vrnejo prej, še med sistolo. S tem pride do obremenitve levega prekata, hkrati pa se zaradi tega zmanjša dvig diastolnega tlaka zaradi prispevka odbitih valov. To vpliva na zmanjšanje prekrvavitve koronarnih arterij, kar v srčni mišici povzroči ishemijo, ki le-to še dodatno okvarja (5, 6).

MERITVE ENDOTELIJSKE FUNKCIJE

Od endotelija odvisna razširitev arterije

Pri preiskavi od endotelija odvisne razširitve arterije (angl. *flow-mediated dilatation*, FMD) z ultrazvokom merimo spremembo premera izbrane arterije, najpogosteje brahialne, po njenem zažetju (9, 10). Ob zažetju arterije z manšeto se poveča strižna napetost na arterijsko steno, kar je dražljaj za sintezo NO v endotelijskih celicah. Nastali NO nato prehaja v okolico in povzroči sprostitve gladkomišičnih celic v arterijski steni, kar privede do vazodilatacije (4).

Preiskovanec mora biti na meritev FMD ustrezno pripravljen (11–13). Žilna reaktivnost je odvisna od številnih dejavnikov, katerih vpliv je za verodostojno oceno endotelijske funkcije treba karseda zmanjšati. Preiskovanec mora biti zato pred preiskavo tešče vsaj 6 ur, vsaj 6 ur ne sme kaditi, vsaj 12 ur ne sme piti pijač, ki vsebujejo alkohol, kofein ali veliko količino polifenolov (kakav, sadni sokovi), vsaj 12 ur ne sme biti telesno dejaven in vsaj 72 ur ne sme uživati vitaminskih pripravkov. Na dan preiskave ne sme uživati vazoaktivnih zdravil. Meritev poteka v tihi sobi s stalno temperaturo.

Tik pred meritvijo preiskovanec počiva vsaj deset minut. Med merjenjem leži na hrbtu, roka, na kateri meritev poteka, pa mora biti podprta v višini srca. Manšeto namestimo 1–2 cm distalno od komolčnega pregiba, ultrazvočno sondo visoke ločljivosti pa proksimalno na nadlaket. Premer žile merimo ob koncu diastole, ki sovпада s pojavom zobca R v elektrokardiogramu. Merjenje premera v mirovanju traja vsaj

eno minuto, nato sledi petminutno zažetje pri tlaku, ki najmanj za 50 mmHg presega predhodno izmerjeni sistolični tlak preiskovanca. Po sprostitvi zažetja meritev izvajamo, vse dokler se arterija več ne širi.

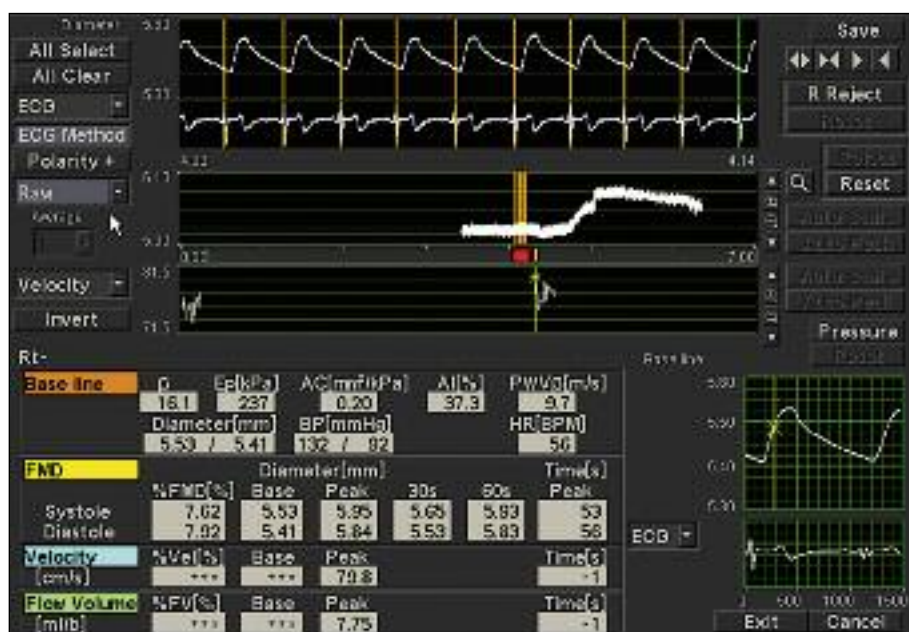
Rezultat meritve je izražen v odstotkih kot količnik med največjim premerom po sprostitvi in premerom v mirovanju. Ostali parametri, kot so na primer FMD 60 sekund po sprostitvi, čas do največje razširitve in površina pod krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC), so se izkazali za slabše ponovljive in manj povedne (14). Ker je razširitev obratno sorazmerna s premerom arterije v mirovanju, je priporočljivo navesti tudi slednjega in absolutno spremembo premera. Zaradi razlik v merilnih protokolih med raziskavami je patološko vrednost FMD težko opredeliti, ravno tako so otežene primerjave med študijami (slika 1a, 1b) (15).

Meritev FMD je najbolj preizkušena in najpogosteje uporabljana neinvazivna metoda za merjenje endotelijske funkcije (16). V številnih, ne pa vseh, populacijskih raziskavah je bila vrednost FMD neodvisni napovedni dejavnik za srčno-žilne dogodke z boljšo napovedno vrednostjo od klasičnih točkovnikov za ocenjevanje srčno-žilnega tveganja (17–21). Podobno se je izkazalo tudi pri visoko ogroženih bolnikih in tistih, ki so že doživeli srčno-žilne dogodke, kot sta akutni koronarni sindrom in možganska kap (22–25).

Spreminjanje vrednosti FMD med zdravljenjem se je izkazalo kot napovedni dejavnik za nadaljnje srčno-žilne dogodke. Bolniki, pri katerih se vrednosti FMD med zdravljenjem niso izboljšale, so imeli pomembno višjo incidenco srčno-žilnih dogodkov kot tisti, pri katerih so se vrednosti izboljšale (26, 27). Merjenje FMD kljub temu še ni del evropskih ali ameriških smernic za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, deloma tudi zaradi težav pri standardizaciji (28, 29). Metoda je tehnično zahtevna za izvajanje, zato je potrebno dovolj dolgo usposabljanje izvajalcev. Pogosta



Slika 1a. Prikaz merjenja od endotelija odvisne razširitve arterij nad desno brahialno arterijo preiskovanca. Ultrazvočna sonda je pritrjena na ogrodje, da se ne premika, ustrezno podprta je tudi preiskovančeva roka. Na podlakti je nameščena manšeta za zažem arterije.



Slika 1b. Zaslonski prikaz rezultatov merjenja od endotelija odvisne razširitve arterij. Med meritvijo se samodejno beleži premer brahialne arterije. Rumena črta označuje sprostitve zažema, po katerem se je arterija razširila. Rezultat je izražen v odstotkih in predstavlja spremembo premera arterije v diastoli po sprostitvi zažema v primerjavi z izhodiščem (označeno z rdečo).

pomisleka glede uporabe FMD sta odvisnost od izvajalca in ponovljivost, vendar pa izsledki nedavne multicentrične raziskave kažejo, da so ob dobri standardizaciji protokola meritev rezultati primerljivi tudi med posameznimi centri (30).

Periferna arterijska tonometrija

S periferno arterijsko tonometrijo (PAT) pletizmografsko merimo prostornino krvi, ki z vsakim utripom srca prihaja v prste roke. Tudi pri tej metodi se izvede zažetje brahialne arterije, kar pri ohranjeni funkciji endotelija povzroči vazodilatacijo in s tem povečanje prostornine krvi v prstih (31). Vazodilatacija pri tej metodi je le deloma odvisna od NO (32).

Priprava in namestitev preiskovanca sta podobni kot pri meritvi FMD. Na kazalca obeh rok namestimo pletizmografski sondi v obliki naprstnika. Ob začetku preiskave se tlak v sondah zviša na 50 mmHg, stisne vene ter tako prepreči kopičenje krvi, ki bi lahko sprožila veno-arteriolarni vazokonstriktorni refleks (31). Merjenje v mirovanju poteka pet minut, nato pa z manšeto zažmemo brahialno arterijo na nadlakti ene roke, druga roka pa služi za kontrolo. Pri zažetju mora biti tlak v manšeti višji od 200 mmHg oziroma za 60 mmHg presežati sistolični tlak preiskovanca (izberemo višjo od obeh vrednosti). Po petminutnem zažetju manšeto sprostimo in merimo še nadaljnjih pet minut.

Rezultat meritve je izražen kot indeks reaktivne hiperemije (angl. *reactive hyperemia index*, RHI), ki je izračunan s tovarniškim računalniškim algoritmom. Indeks je brez enote. RHI dobimo tako, da količnik med povprečno prostornino krvi v prstih testnega uda po zažetju in povprečno prostornino krvi v prstih testnega uda pred zažetjem delimo z istim količnikom na kontrolnem udu. Količnik nato pomnožimo še s korekcijskim faktorjem, ki upošteva izhodiščno povprečno prostornino (33). Časovno

obdobje, za katerega se računa povprečje, se razlikuje med posameznimi algoritmi.

Kljub standardizirani metodi, ki je le malo odvisna od izurjenosti izvajalca, referenčne vrednosti RHI niso določene. Na podlagi raziskave med bolniki, napotenimi na koronarografijo, so bile kot patološke opredeljene vrednosti, nižje od 1,35, vendar je bila na podlagi kasnejše raziskave na primerljivi populaciji bolnikov kot mejna predlagana vrednost 1,67, še kasneje pa vrednost 2,00 (34–36). V nekaterih raziskavah je bil RHI izračunan drugače kot predvideva tovarniški algoritem, kar je treba upoštevati pri vrednotenju rezultatov (slika 2a, 2b) (33, 37).

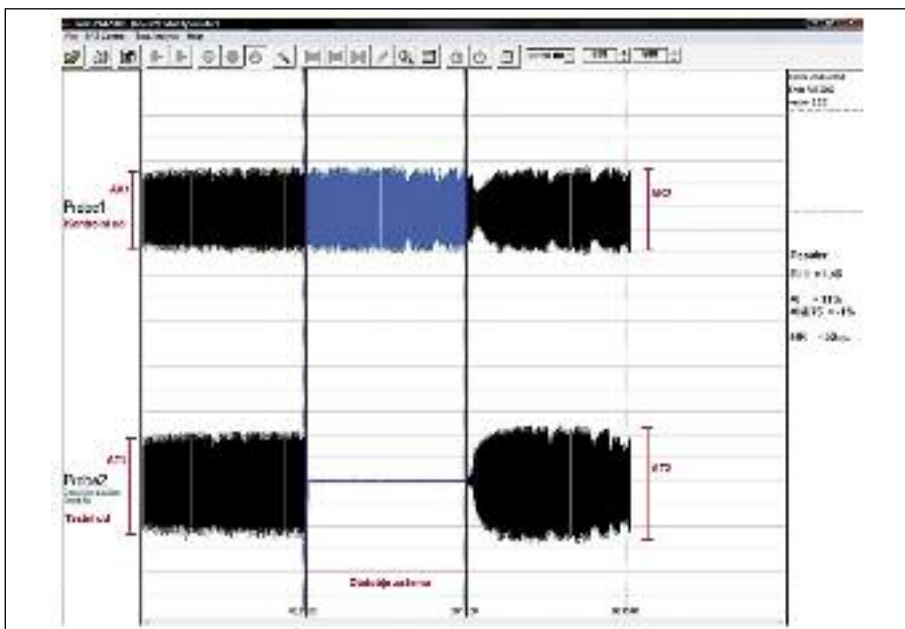
Avtomatiziranost in enostavnost sta glavni prednosti PAT pred merjenjem FMD, zadovoljiva je tudi ponovljivost metode (38). Vrednost RHI korelira s stopnjo koronarne ateroskleroze in je po nekaterih raziskavah napovedni dejavnik za srčno-žilne dogodke (34, 39, 40). Četudi je bila vrednost RHI v velikih populacijskih raziskavah povezana s prisotnostjo dejavnikov tveganja, je bila korelacija s FMD šibka (37, 41, 42). Na podlagi teh ugotovitev se zdi, da periferna arterijska tonometrija meri drug, še nepopolno pojasnjen, vidik endotelijske funkcije kot FMD. Prav tako ni znano, kako na vrednost RHI vplivajo prehrana, telesna dejavnost in zdravila, velik del variabilnosti v vrednosti RHI kljub multivariatni statistični analizi ostaja nepojasnen (38, 43). Ne nazadnje pa je omejujoč dejavnik tudi cena sond, ki so namenjene le enkratni uporabi (38).

MERITVE ARTERIJSKE TOGOSTI **Hitrost pulznega vala**

Hitrost pulznega vala (angl. *pulse wave velocity*, PWV) je definirana kot količnik poti, ki jo prepotuje pulzni val, in časa, ki ga potrebuje za to pot (6, 44). Povečana togost aorte povzroči manjše blaženje pulznega vala in njegovo hitrejšo potovanje proti periferiji (6). Tako prihaja ob višji PWV do večjih tlačnih obremenitev v periferni



Slika 2a. Prikaz merjenja indeksa reaktivne hipertenzije s periferno arterijsko tonometrijo. Preiskovanec ima na kazalcih obeh rok nameščeni pletizmografski sonde, na levi nadlakti je nameščena manšeta za zažem arterije.



Slika 2b. Zaslonski prikaz rezultati meritve s periferno arterijsko tonometrijo. V sredini zaslona so prikazane krivulje meritve. Rezultati so prikazani na desni strani, kjer je izračunan indeks reaktivne hipertenzije. AT2 – pulzna amplituda na testnem ud po zažemu, AT1 – povprečna pulzna amplituda na testnem ud pred zažemom, AK2 in AK1 – smiselno enako za kontrolni ud.

mikrocirkulaciji in do poškodb tarčnih organov, predvsem možganov in ledvic (5).

Za merjenje PWV moramo zajemati pulzne valove na dveh merilnih mestih, med katerima natančno izmerimo razdaljo ter nato spremljamo čas potovanja pulznih valov med merilnima mestoma (5). Meritev arterijske togosti s PWV lahko izvajamo lokalno ali regionalno. Lokalno merimo PWV z ultrazvokom. Najpogosteje izvajamo meritev nad karotidno arterijo, saj so tam aterosklerotične spremembe pogosto prisotne. PWV izračunamo glede na časovno razliko med dvema valovoma, ki povzročita razteg arterijske stene (44). Za regionalno merjenje arterijske togosti je najpriljavnejša PWV, merjena med karotidno in femoralno arterijo, saj meri togost aorte, ki je klinično najpomembnejša (44, 45).

Meritev PWV mora potekati v standardiziranih pogojih, da se izognemo zunanjim vplivom na meritev. Preiskovanec mora biti zato pred preiskavo vsaj tri ure tešč, ravnno toliko časa ne sme kaditi in piti pijač, ki vsebujejo alkohol ali kofein. Meritev izvajamo leže po vsaj desetih minutah počitka. Meritve izvajamo na bolnikovi desni strani. Pred vsako meritvijo je treba natančno izmeriti krvni tlak in biti pozoren na učinek bele halje (6, 44, 45).

Čeprav obstaja več različnih naprav, se meritve najpogosteje izvajajo tako, da nad mesto najmočnejše tipnega pulza arterije prislonimo merilno sondo, ki zaznava pulzne valove. Med merilnima mestoma je treba natančno izmeriti razdaljo (6, 44). Izmerjene vrednosti vnesemo v računalniški program, ki po opravljeni meritvi izračuna PWV. Na tržišču je trenutno na voljo več različnih naprav za merjenje PWV, katerih programi za izračun PWV uporabljajo različne načine merjenja razdalje med merilnimi mesti. Najnovejše smernice zato priporočajo merjenje neposredne razdalje med merilnima mestoma v čim bolj ravni črti in nato uporabo 80 % izmerjene razdalje za izračun PWV (6, 44, 45).

Za prepoznavo posameznega pulznega vala računalniški programi večinoma uporabljajo vznožje valov, ki nakazuje konec diastole. Potovalni čas je čas, ki ga pulzni val potrebuje, da prepotuje med dvema merilnima mestoma. Ta je pri napravah, ki pulzne valove zajemajo na obeh merilnih mestih hkrati, izračunan kot časovna razlika med pojavom pulznega vala na enem in drugem merilnem mestu. Pri aparataturah, kjer pulzne valove najprej zajamemo nad enim, nato pa še nad drugim merilnim mestom, pa se kot referenčna točka uporablja val R na EKG, ki ga merimo hkrati z zajemanjem pulznih valov. Potovalni čas je tu časovna razlika med pojavom vala R v EKG in pulznega vala na merilnem mestu (5, 6, 44).

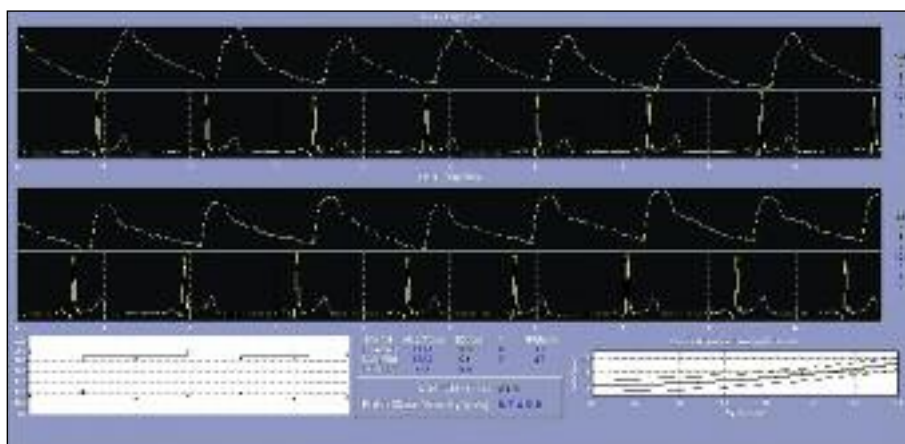
Dobljeni rezultat je hitrost pulznega vala med merilnima mestoma, ki je izražena v m/s. Najnovejše smernice so kot patološko vrednost PWV, merjene nad karotidno in femoralno arterijo, opredelile hitrosti nad 10 m/s (slika 3a, 3b) (5, 45).

Določanje PWV velja za najenostavnejšo, neinvazivno in ponovljivo metodo merjenja arterijske togosti (5, 44). PWV, merjena med karotidno in femoralno arterijo, je bila v zadnjih evropskih smernicah za zdravljenje hipertenzije določena kot zlati standard merjenja arterijske togosti in subklinične poškodbe tarčnih organov (44–46).

Leta 2010 je bila objavljena metaanaliza 17 longitudinalnih raziskav, ki so na skupno več kot 15.000 tako zdravih kot bolnih preiskovancev proučevale uporabnost togosti arterij, merjene s PWV, kot napovedni dejavnik za srčno-žilne dogodke. Metaanaliza je pokazala, da je bilo tveganje za razvoj srčno-žilnih dogodkov oz. umrljivost zaradi njih vsaj dvakrat večje pri posameznikih s patološkimi vrednostmi PWV. Tveganje se namreč ob zvišanju PWV za 1 m/s zveča za 10 %, ob zvišanju PWV za 1 SD pa za 40 % (45, 47). Več nedavno objavljenih študij je ugotovilo tudi, da je PWV neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne dogodke z boljšo napovedno vrednostjo od



Slika 3a. Prikaz merjenja hitrosti pulznega vala med karotidno in femoralno arterijo z aplanacijsko tonometrijo. Trenutno poteka zajem pulznih valov nad desno karotidno arterijo. Preiskovanec ima nad obema zapestjema in nad levim medialnim gležnjem nameščene elektrode EKG. Meritev preiskovalec izvaja s tonometrom nad desno karotidno in femoralno arterijo.



Slika 3b. Zaslona z rezultati meritve hitrosti pulznega vala z aplanacijsko tonometrijo. V zgornjem delu zaslona so prikazane zajete krivulje pulznega vala in EKG-meritve nad karotidno oz. femoralno arterijo. V sredini spodaj je prikazan izračunan rezultat meritve.

običajnih dejavnikov tveganja in točkovnikov za ocenjevanje tveganja (5, 44, 47, 48).

Opravljenе so bile tudi intervencijske raziskave, od katerih je najpomembnejša študija Guerina in sodelavcev, ki so pri bolnikih z ledvično odpovedjo proučevali vpliv znižanja PWV na srčno-žilno in splošno umrljivost bolnikov z ledvično odpovedjo. Bolniki so prejeli različno antihipertenzivno terapijo. Izkazalo se je, da je bilo mnogo boljše preživetje tistih preiskovancev, ki se jim je na antihipertenzivni terapiji poleg perifernega krvnega tlaka znižala tudi vrednost PWV (49).

Pomembna pomanjkljivost metode je možen vpliv sprememb v krvnem tlaku na vrednost meritve. Togost posameznega arterijskega segmenta se namreč spreminja glede na pritisk, ki ga kri vrši na žilno steno. Ob večjem pritisku na steno, torej ob višjem srednjem arterijskem tlaku, lahko izmerimo večjo arterijsko togost (8).

Računalniški programi večinoma upoštevajo vrednost predhodno izmerjenega krvnega tlaka pri izračunu PWV, dodatno pa se izognemo vplivu sprememb krvnega tlaka z izvajanjem meritev v stabilnih pogojih in s ponavljanjem meritev. Tako najnovejše smernice za klinično prakso priporočajo izračun srednje vrednosti dveh zaporednih meritev. Če se meritvi razlikujeta za več kot 0,5 m/s, je treba izvesti še tretjo meritev. Rezultat je nato mediana (5, 45). Pomembna je tudi pazljivost pri merjenju razdalje med merilnima mestoma. Najnovejše smernice sicer predlagajo uporabo 80 % izmerjene razdalje med merilnima mestoma kot najboljši približek dolžine aorte, vendar računalniški programi tega načina izračunavanja večinoma še ne upoštevajo. Tako bi bilo potrebno ročno prilagajanje dobljenih vrednosti po posamezni meritvi, kar pa je zahtevno.

Indeks togosti beta

Indeks togosti beta je merilo lokalne togosti žilne stene in opisuje odziv žilne stene

na delovanje raztezne sile pulznih valov nanjo. Gre za matematični indeks, izračunan iz ultrazvočno zaznanih sprememb arterijskega premera ob vsakem pulznem valu, in iz vrednosti krvnega tlaka. Izračunamo ga po naslednji enačbi:

$$\beta = \ln(P_{\text{sist}}/P_{\text{diast}}) / ((D_{\text{sist}} - D_{\text{diast}})/D_{\text{diast}}),$$

kjer je P_{sist} sistolni krvni tlak, P_{diast} diastolni krvni tlak, D_{sist} je notranji premer arterije med sistolo, D_{diast} pa med diastolo (50, 51).

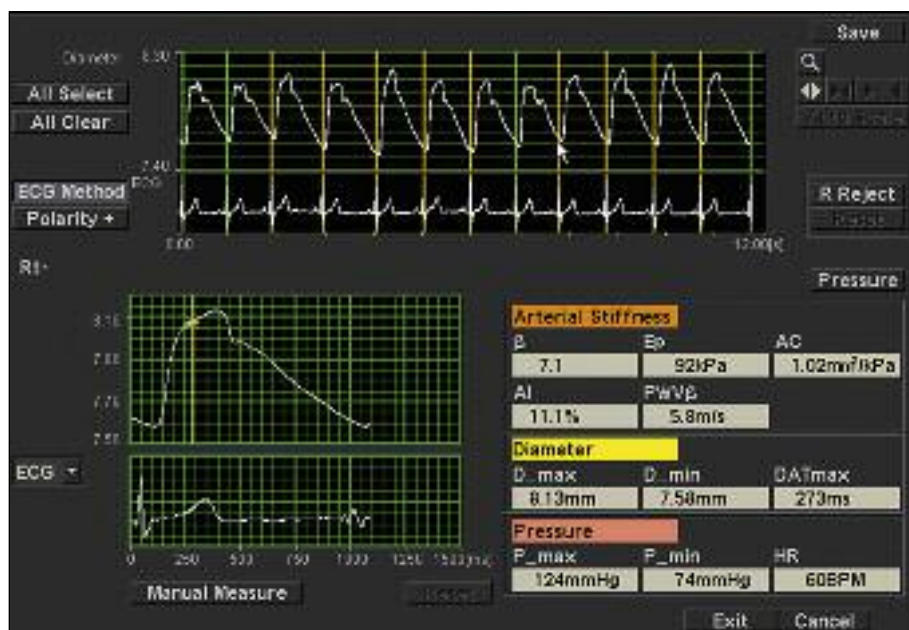
Preiskovance je za meritev treba pripraviti podobno kot za meritev hitrosti pulznega vala glede na zadnje klinične smernice (44). Preiskovanci morajo med preiskavo ležati na hrbtu z nekoliko nazaj zvrnjeno glavo. Po vsaj desetminutnem počitku preiskovancem izmerimo krvni tlak na brahialni arteriji. Najpogosteje meritve izvajamo nad karotidno arterijo, ki je lahko dostopna ultrazvočnemu pregledu in kjer se že zgodaj pojavijo aterosklerotične spremembe ter s tem povezana povečana togost.

Ultrazvočno sondo namestimo nad skupno karotidno arterijo približno 2 cm proksimalno od razcepišča. Merjenje izvajamo s funkcijo sledenja odbojem (angl. *echo-tracking*), kjer naprava preko zaznanih sprememb odbojev ultrazvočnih valov avtomatsko zaznava premike bližnje in daljne stene arterije, ki kažejo na pulzatilne spremembe njenega premera. Naprava nato iz zajetih vrednosti na podlagi prej opisane formule indeksa togosti beta avtomatsko izračuna (52–54).

Indeks togosti beta nima enote. Ker arterije postajajo s staranjem zaradi normalnih strukturnih sprememb arterij vedno bolj toge, je treba pri postavljanju referenčnih vrednosti upoštevati tudi starost preiskovancev (50, 53, 55). Napredovale patološke spremembe na karotidnih arterijah naj bi bile prisotne pri vrednostih, višjih od 13 (50). Vrednosti nad 10,1 pa naj bi nakazovale večje tveganje za splošno umrljivost (slika 4a, 4b) (53).



Slika 4a. Prikaz merjenja arterijske togosti nad karotidno arterijo. Preiskovanec ima pod obema ključnicama in na trebuhu nameščene elektrode EKG. Preiskovalec drži ultrazvočno sondo nad desno karotidno arterijo.



Slika 4b. Zaslona z rezultati meritve arterijske togosti nad karotidno arterijo. V zgornjem delu zaslona so prikazane zajete krivulje pulznih valov. Desno je prikazana tabela z rezultati, kjer je izračunan indeks togosti beta.

Indeks togosti beta je star indeks, vendar je bil razmeroma redko uporabljen v različnih študijah. Raziskave so pokazale, da je izmerjena vrednost indeksa togosti beta premo sorazmerna s stopnjo aterosklerotičnih sprememb na karotidnih arterijah in je tako pokazatelj strukturnih sprememb v arterijski steni, ki se zgodijo tako zaradi staranja kot tudi zaradi aterosklerotičnih sprememb (50). Prav tako so ugotovili, da imajo bolniki po možganski kapi oz. na hemodializi povišane vrednosti indeksa togosti beta, kar kaže na večjo togost njihovih arterij v primerjavi z zdravimi posamezniki (52, 53). Objavljeni pa so bili tudi izsledki raziskave slovenske raziskovalne skupine, ki je ugotovila pomembno znižanje indeksa togosti beta, pri preiskovancih, ki so 30 dni jemali fluvastatin v nizkem odmerku (56).

Pri indeksu togosti beta se pojavljajo metodološke pomanjkljivosti, saj se za izračun večinoma uporablja krvni tlak, izmerjen brahialno, in ne krvni tlak v karotidni arteriji, ki se lahko od brahialnega precej razlikuje (53, 57). Poleg tega je metoda za izvajanje tehnično zahtevna, zaradi česar je nujna dobra usposobljenost izvajalcev (54, 57). Zavedati pa se je treba tudi, da gre za lokalni kazalnik togosti, ki ga ne gre posploševati na cel organizem. Ravno zato nekateri predlagajo širšo uporabo novega indeksa arterijske togosti, za katerega še nimamo uveljavljenega slovenskega izraza, angleški pa je *cardio-ankle vascular index*, ki v svojem izračunu poleg indeksa togosti beta uporablja tudi karotidno-femoralno hitrost pulznega vala (53, 58).

Klinična uporabnost

Danes je na voljo že širok nabor metod, ki nudijo celovit vpogled v delovanje in zgradbo arterijske stene, vendar pa se je pred uporabo posamezne metode treba vprašati, kaj želimo doseči, pri katerih preiskovancih in katera metoda je za to najprimernejša.

Vse več raziskav kaže, da upoštevanje meritev endotelijske funkcije in arterijske

togosti omogoča natančnejšo oceno srčno-žilnega tveganja v primerjavi z običajnimi izračuni, ki temeljijo na običajnih dejavnikih tveganja. Ker vsi dejavniki tveganja okrnejo normalno delovanje endotelija in vplivajo na zmanjšanje podajnosti arterijske stene, lahko tovrstne meritve obravnavamo kot pokazatelj celokupnega bremena dejavnikov tveganja. Endotelijska funkcija se s časom lahko precej spreminja, saj na rezultate meritev lahko vplivajo akutne okužbe, telesna dejavnost ali celo nekatere vrste hrane. Prav tako lahko na izmerjeno arterijsko togost vpliva spremenjen arterijski tlak, telesna aktivnost, celo temperatura okolice med merjenjem lahko poveča izmerjeno togost arterij. Pomembno se je zavedati tudi vpliva staranja na strukturne spremembe v arterijski steni, kar se še posebno odraža pri merjenju indeksa togosti beta.

Občutljivost meritev na našete spremembe je po eni strani pomanjkljivost, saj lahko zaradi tega pridemo do napačnih rezultatov, hkrati pa nam ob standardiziranih pogojih merjenja in natančnih navodilih preiskovancem omogoča sledenje in sprotno spremljanje učinka določene intervencije, ki bi ga zgolj z uporabo morfoloških meril, kot sta na primer debelina intima-media in breme kalcija v koronarnih arterijah, opazili mnogo kasneje ali pa sploh ne. V primerjavi z morfološkimi metodami lahko z merjenjem endotelijske funkcije bolezen odkrijemo bolj zgodaj, saj se funkcionalne spremembe pojavijo pred strukturnimi. Ravno tako lahko z merjenjem arterijske togosti zaznamo začetne strukturne spremembe v arterijah, na katere lahko še vplivamo in upočasnimo napredovanje bolezni.

V okviru raziskav so se metode za merjenje funkcijskih in strukturnih lastnosti arterijske stene izkazale tako med asimptomatskimi preiskovanci v okviru primarne preventive kot v populacijah bolj ogroženih bolnikov. Zdi se, da imata makrovaskularna

in mikrovaskularna endotelijska funkcija različen pomen pri različnih preiskovancih; prva je bolj prizadeta pri bolnikih z že prisotno aterosklerozo, medtem ko je druga boljši pokazatelj tveganja pri mlajših, še asimptomatskih preiskovancih. Zanimiva je tudi ugotovitev, da so vrednosti FMD v močnejši korelaciji z običajnimi dejavniki tveganja, kot sta starost in arterijska hipertenzija, vrednosti RHI pa v močnejši korelaciji z metabolnimi dejavniki tveganja, kot sta sladkorna bolezen in debelost.

Običajni dejavniki tveganja negativno vplivajo tako na endotelijsko funkcijo kot tudi na arterijsko togost in pospešijo razvoj degenerativnih sprememb v arterijski steni. Ravno tako z merjenjem arterijske togosti hitreje zaznavamo vpliv bolezenskih procesov, predvsem ledvične odpovedi in metabolnega sindroma, na stene arterij. Zaznano povišanje kazalnikov arterijske togosti je predvsem povedno pri mlajših, saj pri njih tega ne moremo pripisati vplivu naravnega staranja.

Zaradi razhajanj in pogosto slabih korelacij med posameznimi metodami bi bilo najverjetneje smotno pri posameznem preiskovancu ob vsakem obisku izvesti meritve z več metodami. Le tako lahko ob primeri analizi dobljenih rezultatov dobimo celovito predstavo o stanju žilja pri določenem bolniku. Ob tem pa se moramo zavedati omejitev posameznih metod in karseda standardizirati pogoje, v katerih izvajamo meritve. Pomembno je tudi, da izven študij uporabljamo le ustrezno preverjene metode, saj uporaba nezadostno preverjenih metod prej otežuje tolmačenje kot pa doprineše k učinkovitejši obravnavi bolnikov.

Kljub naštetim prednostim te metode še niso del smernic za vsakdanjo klinično prakso. Še vedno je namreč prisotnih nekaj omejitev in nejasnosti, ki otežujejo prenos navedenih metod v vsakdanjo prakso. Stremenje k boljši standardizaciji in izvedba študij, ki bodo odgovorile na ključna vprašanja, ki se porajajo pri poskusni uporabi posamez-

nih metod, utegneta privedi do širše uporabe teh meritvenih metod. Ni še znano, kako smiselno je merjenje funkcijskih in strukturnih lastnosti arterij pri osebah z majhnim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni. Prav tako ni znano, kako ravnati pri bolnikih s srednjim tveganjem – ravno pri tej podskupini bi uporaba novejših metod lahko privedla do hitrejših odločitev o uvedbi zdravljenja ali pa olajšala odločitev o ustreznosti zdravljenja.

V zadnjem času opažamo, da se izvajajo nekatere od navedenih meritev brez natančne indikacije in z nevalidiranimi aparaturami ter neustreznim znanjem preiskovalcev. Menimo, da je takšen pristop škodljiv. Pomembno je namreč poudariti, da je za pravilno uporabo in vrednotenje izvidov potrebno ustrezno klinično znanje in validirane aparature.

ZAKLJUČEK

Tehnološki razvoj in želja po natančnejši oceni tveganja za srčno-žilne bolezni ter natančnejšem spremljanju vpliva različnih oblik farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja na srčno-žilni sistem sta privedla do razvoja različnih metod za neinvazivno in enostavno merjenje endotelijske funkcije in arterijske togosti. Danes za merjenje endotelijske funkcije najpogostejše določamo od endotelija odvisno razširitev arterij ali indeks reaktivne hiperemije, arterijsko togost pa merimo z določanjem hitrosti pulznega vala ter indeksa togosti beta. Zdi se, da bi bilo za celostno obravnavo bolnikov najbolj smotno pri istem preiskovancu opraviti pregled z vsemi metodami, saj nam le skupna analiza posameznih rezultatov da natančne podatke o stanju arterijskega sistema. Omenjene metode trenutno še niso del priporočil za vsakodnevno obravnavo bolnikov. Pričakujemo nove študije, ki bodo pomagale razjasniti pomanjkljivosti posameznih metod in vprašanja, ki se pojavljajo ob njihovi širši uporabi.

Za pravilno in klinično ustrezno uporabo in vrednotenje izvidov je potrebno primerno klinično znanje z omenjenega

področja, zato naj omenjene preiskave opravlja le zdravnik z ustreznim znanjem.

LITERATURA

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114 (25): 2850–70.
2. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115 (10): 1285–95.
3. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica*. 2009; 196 (2): 193–222.
4. Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012; 23 (4): 222–31.
5. Chirinos JA. Arterial Stiffness: Basic Concepts and Measurement Techniques. *J Cardiovasc Trans Res*. 2012; 5 (3): 243–55.
6. Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J*. 2010; 74 (1): 24–33.
7. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol*. 2007; 211 (2): 157–72.
8. Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012; 21 (6): 655–60.
9. Celermajer DSD, Sorensen KEK, Gooch VMV, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340 (8828): 1111–5.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (2): 257–65.
11. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010; 31 (23): 2854–61.
12. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1075–85.
13. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300 (1): 2–12.
14. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, et al. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (20): 1959–64.
15. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 50 (5): 397–404.
16. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20 (1): 1–8.
17. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the firefighters and their endothelium (fate) study. *Circulation*. 2011; 123 (2): 163–9.
18. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (10): 997–1002.
19. Hirsch L, Shechter A, Feinberg MS, et al. The impact of early compared to late morning hours on brachial endothelial function and long-term cardiovascular events in healthy subjects with no apparent coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2011; 151 (3): 342–7.
20. Shechter M, Issachar A, Marai I, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol*. 2009; 134 (1): 52–8.

21. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120 (6): 502–9.
22. Fichtlscherer S. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the »vulnerable« patient. *Circulation*. 2004; 110 (14): 1926–32.
23. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol*. 2006; 98 (11): 1424–8.
24. Guazzi M, Reina G, Gripari P, et al. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2009; 132 (1): 45–50.
25. Careri G, Nerla R, Di Monaco A, et al. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2013; 111 (1): 51–7.
26. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (3): 505–10.
27. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*; 2009; 53 (4): 323–30.
28. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33 (13): 1635–701.
29. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2010; 122 (25): 584–636.
30. Charakida M, de Groot E, Loukogeorgakis SP, et al. Variability and reproducibility of flow-mediated dilatation in a multicentre clinical trial. *Eur Heart J*. 2013; 34 (45): 3501–7.
31. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003; 146 (1): 168–74.
32. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J App Physiol*. 2006; 101 (2): 545–8.
33. Bruyndonckx L, Radtke T, Eser P, et al. Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. *Int J Cardiol*. 2013; 168 (4): 3183–90.
34. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (11): 2137–41.
35. Toggweiler S, Schoenenberger A, Urbanek N, et al. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010; 33 (12): 746–52.
36. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, et al. Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012 (22): 1–8.
37. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117 (19): 2467–74.
38. Hedetoft M, Olsen NV. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide*. 2014; 42 (C): 1–8.
39. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010; 31 (9): 1142–8.
40. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *JAHA*. 2013; 2 (6): 1–21.
41. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: The Framingham heart study. *Hypertension*. 2011; 57 (3): 390–6.
42. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circulation: cardiovascular imaging*. 2011; 4 (4): 371–80.
43. Kontinen J, Lindholm H, Sinisalo J, et al. Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors – a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013; 13: 83–90.
44. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27 (21): 2588–605.
45. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012; 30 (3): 445–8.

46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159–219.
47. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (13): 1318–27.
48. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*. 2007; 20 (12): 45–50.
49. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001; 103 (7): 987–92.
50. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol*. 1994; 14 (3): 479–82.
51. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech*. 1980; 13 (2): 175–84.
52. Mitsumura H, Sakuta K, Bono K, et al. Stiffness parameter β of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23 (6): 1391–5.
53. Sato M, Ogawa T, Otsuka K, et al. Stiffness parameter β as a predictor of the 4-year all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 17 (2): 268–74.
54. Jursić MJ, Josef-Golubić S, Sarac R, et al. Beta stiffness-setting age standards. *Acta Clin Croat*. 2009; 48 (3): 253–8.
55. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002; 15 (5): 426–44.
56. Lunder M, Janić M, Habjan S, et al. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged male—a pilot study. *Atherosclerosis*. 2011; 215 (2): 446–51.
57. Rhee MY, Lee HY, Park JB. Measurements of arterial stiffness: methodological aspects. *Korean Circ J*. 2008; 38 (7): 343–50.
58. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18 (11): 924–38.

Juš Kšela¹

Kazalci variabilnosti srčne frekvence in njihova uporaba v medicini

Heart Rate Variability Parameters and Their Use in Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: variabilnost srčne frekvence, avtonomno živčevje, linearne analize variabilnosti srčnega ritma, nelinearne analize variabilnosti srčnega ritma, multifraktalnost

Spremenjeno delovanje avtonomnega živčnega sistema je tesno povezano s patofiziologijo številnih bolezenskih stanj, kot so miokardni infarkt, srčno popuščanje in diabetična nevropatija, ali pa igra celo ključno vlogo v patogenezi nekaterih bolezni, kot so motnje srčnega ritma ali nenadna srčna smrt. Opazovanje delovanja avtonomnega živčevja nam prav zato lahko služi kot pokazatelj napredovalosti različnih patologij ali pa celo kot napovedni dejavnik za neželene dogodke. Med vrsto metod, ki so nam na voljo za opazovanje avtonomnega statusa organizma, se je v zadnjih desetletjih najbolj uveljavila metoda analize variabilnosti srčne frekvence, ki neinvazivno ocenjuje simpatiko-vagalno ravnovesje na nivoju sinoatrijskega vozla. Variabilnost srčne frekvence lahko določamo z uporabo linearnih analiz, ki variabilnost izračunavajo s pomočjo statistike in evklidske geometrije, v zadnjih letih pa tudi z uporabo nelinearnih analiz, ki temeljijo na matematiki kompleksne dinamike, teorije kaosa in fraktalne geometrije. Pričujoči članek povzema pregled uveljavljenih linearnih in novejših, nelinearnih analiz variabilnosti srčne frekvence, nudi osnovno razlago za njihovo določanje, navaja osnovna (pato)fiziološka stanja, ki spreminjajo kazalce variabilnosti srčne frekvence in opredeljuje klinično uporabnost analize variabilnosti srčne frekvence.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart rate variability, autonomic nervous system, linear heart rate variability analyses, nonlinear heart rate variability analyses, multifractality

The autonomic nervous system plays an important role in various pathological situations such as myocardial infarction, congestive heart failure or diabetic neuropathy and is strongly implicated in the pathogenesis of arrhythmogenesis and sudden cardiac death. Changes in the activity of autonomic nervous system can unveil the progression of several pathologies or act as a predictor of adverse events in selected subgroups of patients. Among different available techniques for the assessment of the autonomic status, heart rate variability has emerged as a simple, noninvasive method to evaluate sympathovagal balance at the sinoatrial level. Traditionally, heart rate variability has been calculated by linear analyses, utilizing statistics and Euclidean geometry. Lately, novel nonlinear

¹ Asist. dr. Juš Kšela, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jus.ksela@kclj.si

analyses based on the mathematics of complex dynamics, chaos theory and fractal dimension have gained popularity in scientific community. The aim of the present article is to systematically describe conventional linear and novel nonlinear heart rate variability parameters to provide the basic information about their calculation and to clarify the clinical usability of heart rate variability parameters in various physiological and pathological conditions.

UVOD

Avtonomni živčni sistem ne sodeluje zgolj pri uravnavanju pomembnih fizioloških mehanizmov, pač pa je njegova aktivnost tesno povezana tudi s številnimi bolezenskimi stanji, kot so na primer diabetična nevropatija, miokardni infarkt in srčno popuščanje (1–5). Še več, spremenjena dejavnost avtonomnega živčevja ima v primerih nekaterih bolezni ali patoloških stanj, kot so motnje srčnega ritma ali nenadna srčna smrt, celo ključno patogenetsko vlogo (3, 6–9). Prav zato se je v številnih študijah zadnjih desetletij spremenjena avtonomna aktivnost izkazala kot dober pokazatelj napredovalosti različnih obolenj in napovedni dejavnik (predvsem srčno-žilne) umrljivosti, kar je v klinični in raziskovalni medicinski stroki vzbudilo veliko zanimanje (2, 8).

Za določanje simpatiko-vagalnega ravnovesja v organizmu imamo danes na razpolago vrsto metod, od testov srčno-žilnih refleksov do biokemičnih in scintigrafskih preiskav (1, 2, 8). V zadnjih dveh desetletjih so se uveljavile predvsem neinvazivne tehnike analize posnetkov EKG, ki opazujejo stanje avtonomne modulacije na nivoju srca in vključujejo analizo variabilnosti srčnega ritma (angl. *heart rate variability*, HRV), analizo baroreceptorske odzivnosti (angl. *baroreflex sensitivity*, BRS) in turbulenco srčne frekvence (angl. *heart rate turbulence*, HRT), kjer gre za opazovanje sprememb v intervalih RR po nadpreklatnih in prekatnih ektopičnih utripih (2, 8, 10). Med vsemi omenjenimi metodami ocene aktivnosti avtonomnega živčevja je danes daleč najbolj uveljavljena prav analiza HRV – enostavna, neinvazivna ocena simpatiko-vagal-

nega vpliva na sinoatrijski (SA) vozle (2, 3, 11–14).

AVTONOMNO ŽIVČEVJE IN SRCE

Ker se v srcu poleg miokardnih nahajajo tudi ritmovne ali pacemakerske celice, sta tako krčljivost kot ritmičnost intrinzični lastnosti zdravega srca (1). Čeprav zdravo srce za ritmično krčenje torej ne potrebuje nobene zunanje dražljaje, pa srčno mišico oživčujeta simpatična in parasimpatična veja avtonomnega živčevja, ki modificirata frekvenco in moč srčnomišičnih kontrakcij, s čimer zdrav srčno-žilni sistem ohranja homeostazo v različnih fizioloških in patoloških stanjih organizma. Zdravo srce je pod toničnim vplivom obeh vej avtonomnega živčevja, ki delujeta v glavnem antagonistično po principu recipročnosti: medtem ko simpatični sistem poveča frekvenco depolarizacije ritmovnih srčnih celic in na ta način deluje pozitivno kronotropno, parasimpatični sistem povzroča hiperpolarizacijo ritmovnih celic in s tem upočasnjuje frekvenco njihove depolarizacije. Pri zdravem odraslem človeku v mirovanju prevladuje aktivnost parasimpatičnega živčevja (1, 2).

Mehanizmi sprememb avtonomne regulacije, ki vplivajo na srce ali pa so posledica osnovnih srčno-žilnih obolenj, so dokaj kompleksni in med seboj tesno prepleteni, najbolj pa so raziskani in pojasnjeni v primerih ishemične bolezni srca in srčnega popuščanja (1–3, 6–8). Živčno nitje srca zaradi dobre dodatne prekrvljenosti z ekstrakardialnimi arterijami ob motnjah prekrvavitve sicer dolgo ohranja sposobnost prevajanja, kljub temu pa zmanjšanje dotoka krvi v srčno mišico praktično takoj priza-

dene refleksne odgovore srca in spremeni simpatiko-vagalno ravnesje (3, 15, 16). Ishemija miokarda vpliva na srčne senzorne nevrte nodoznih in dorzalnih ganglijskih nevronov ter na intrinzično srčno nitje neposredno s kopičenjem prostih radikalov, metabolitov adenozina in hipoksijo ter posredno z vplivom na centralne srčne nevrone, ki spremenijo prevajanje po eferentnih preganglijskih nevronih (6, 7, 15). Že v nekaj minutah netransmuralna ishemija popolnoma zavre vagalne vazopresorne reflekse, transmuralna ishemija pa poleg vagalnega tudi simpatični epikardialni refleks. V kolikor ishemija traja dlje časa, pride do popolne simpatične in vagalne denervacije prizadetega dela miokarda. Poleg tega ishemična ali celo nekrotična diskinetična oziroma akinetična področja srca zaradi spremenjenega vzorca krčenja povzročijo spremembe v geometriji prekatov, kar izzove aktivacijo mehano- in kemo-receptorjev v levem prekatu (8, 16). Aktivacija omenjenih receptorjev nadalje vodi v aktivacijo aferentnih simpatičnih vlaken in hkratno znižanje parasimpatične aktivnosti. V kasnejšem poinfarktnem obdobju prihaja v prizadetem delu srčne mišice do obnove živčnega nitja s simpatično predominanco, kar še dodatno ruši simpatiko-vagalno ravnesje (3, 6–8, 15, 16).

ANALIZA VARIABILNOSTI SRČNE FREKVENCE

HRV je neinvazivna metoda, pri kateri z različnimi matematičnimi analizami merimo variacije zaporednih intervalov RR ali delov intervalov RR (predvsem dobe PR, RT in QT) v dolgih ali kratkih segmentih zapisa EKG (2, 8, 11–14). Omenjene neprestane variacije intervalov RR so posledica vpliva simpatične in vagalne veje avtonomnega živčevja na SA-vozel in so odvisne od stopnje ohranjenosti normalnega avtonomnega odgovora: v primeru zdravega in ohranjene simpatiko-vagalnega ravnesja so variacije med intervali RR velike, s čimer je veli-

ka tudi HRV, v primeru bolezenskih stanj, pri katerih je simpatiko-vagalno ravnesje porušeno (v smislu simpatične predominance s hkratno vagalno inaktivacijo ali brez nje) pa je variacij intervalov RR manj ali pa celo popolnoma izginejo, zaradi česar je tudi HRV različno močno znižana (2, 8, 12).

Prednosti analize HRV pred ostalimi metodami so predvsem njena neinvazivnost, relativna enostavnost računalniškega izračunavanja sicer kompleksnih matematičnih modelov in ponovljivost metode, njena slabost pa gotovo ta, da za analizo zahteva stabilni sinusni ritem (saj gre za opazovanje toničnega vpliva avtonomnega živčevja na SA-vozel) in majhno število ektopičnih utripov (manj kot 5 % vseh utripov v analiziranem posnetku) (2, 8, 11–14, 17).

HRV lahko izračunavamo s konvencionalnimi linearnimi ali pa z novejšimi, nelinearnimi analizami. Medtem ko linearne analize HRV temeljijo na statistiki in evklidski geometriji, pa nelinearne analize temeljijo na matematiki kompleksne dinamike in Mandelbrotove fraktalne geometrije (2, 8, 11, 12, 17–20).

Linearne analize variabilnosti srčne frekvence

Linearne analize HRV vključujejo časovno in frekvenčno analizo, pri čemer so kazalci časovne domene odraz velikosti spreminjanja srčne frekvence, kazalci frekvenčne domene pa odraz hitrosti spreminjanja srčne frekvence (2, 8).

Časovna domena linearne analize variabilnosti srčne frekvence

Časovne kazalce HRV določamo običajno iz dolgih, 24-urnih posnetkov EKG in jih delimo na dve skupini:

- v prvo skupino sodijo kazalci, ki jih dobimo z opazovanjem posameznih intervalov NN (zobec N je tisti zobec R, ki je nastal zaradi depolarizacije sinusnega vozla, interval NN pa interval med sosednjima zobcema N) in

- v drugo skupino sodijo kazalci, ki jih dobimo z opazovanjem razlik med intervali NN.

Praktično vsi kazalci časovne domene v glavnem odražajo parasimpatično aktivnost (2, 8, 12, 21, 22). V praksi se najpogosteje uporabljajo naslednji (2, 8, 12):

- intervali NN (srednja vrednost intervalov NN),
- SDNN (standardna deviacija vseh intervalov NN),
- SDANN (standardna deviacija povprečnih intervalov NN, izračunanih iz 5-minutnih intervalov),
- RMSSD (kvadratni koren povprečne kvadrirane razlike med sosednjima intervaloma NN),
- indeks SDNN (sredina standardnih deviacij vseh intervalov NN, dobljenih iz petminutnih intervalov),
- SDDS (standardna deviacija razlike med sosednjima intervaloma NN) in
- pNN50 (pogostost sosednjih intervalov NN, ki se razlikujejo za več kot 50 ms).

V sklopu časovne domene analize HRV poznamo tudi tako imenovano geometrijsko metodo, ki daje HRV-triangularni indeks (skupno število intervalov NN, ulomljeno s številom intervalov NN v modalnem binu) in TINN (triangularna interpolacija intervalov NN na histogramu) (2, 8, 12).

Frekvenčna domena linearne analize variabilnosti srčne frekvence

Kazalce HRV določamo s frekvenčnimi metodami iz kratkotrajnih, običajno od dveh do petminutnih posnetkov EKG (2, 8, 12). Analiza temelji na razstavljanju zaporedja intervalov NN v skupine sinusnih krivulj različnih amplitud in frekvenc. Če v spektralnem grafu na abscisno os naneseemo frekvence posameznih krivulj, na ordinatno os pa njihovo amplitudo, dobimo krivuljo, ki povsem enakovredno predstavlja zaporedje intervalov NN v frekvenčnem spektru.

Metoda sloni na hitri Fourierjevi transformaciji (angl. *fast Fourier transformation*, FFT), kjer se uporabljajo sinusne in kosinusne družine krivulj, na parametrični avto-regresivni analizi in na valjčni transformaciji, kjer se uporabljajo družine krivulj, ki so valjčne oblike. Rezultat analize prikazemo kot višino spremenljivosti funkcije frekvenc, kar označujemo kot moč spektra. Le-ta odraža stopnjo nihanja srčnega utripa, izraženo skozi različne frekvence. Pri frekvenčni analizi opazujemo celotno moč spektra (angl. *total power*, TP) v frekvenčnem intervalu < 0,4 Hz, večina študij pa frekvenčni interval dodatno deli v posamezne podintervale oziroma območja spektra in računa moč posameznih območij:

- visokofrekvenčno komponento (angl. *high frequency*, HF) med 0,15 in 0,4 Hz, ki je kazalec vagalne aktivnosti,
- nizkofrekvenčno komponento (angl. *low frequency*, LF) med 0,04 in 0,15 Hz, ki je kazalec modulirane simpatične aktivnosti,
- zelo nizkofrekvenčno komponento (angl. *very low frequency*, VLF) med 0,003 in 0,04 Hz in
- ultra nizkofrekvenčno komponento (angl. *ultra low frequency*, ULF) v frekvenčnem intervalu < 0,003 Hz.

VLF in ULF sta še slabo raziskani. Razmerje moči nizko- in visokofrekvenčne komponente (LF:HF) je odraz simpatiko-vagalnega ravnovesja (2, 8, 12).

Nelinearne analize variabilnosti srčne frekvence

Determinističnim dinamičnim sistemom ali procesom, ki so navidezno naključni, a v bistvu natančno uravnavani v skladu z lastnimi intrinzičnimi pravili, pravimo, da so kaotični oz. da so v stanju kaosa (23). Za kaotične procese je značilno, da se pojavljajo zgolj v dinamičnih, nelinearnih sistemih, da je njihova dinamika eksponentno občutljiva na natančnost začetnih pogojev in da so dolgoročno nepredvidljivi, saj lahko že minimalne

začetne spremembe izzovejo nepričakovane in neproporcionalne končne rezultate (t. i. učinek metulja oz. *butterfly effect*) (20, 23). Kaotični procesi tvorijo fraktale – samopodobne geometrijske objekte, katerih samopodobnost je neodvisna od velikostnega razreda opazovanja. Kompleksnosti fraktalov zaradi njihove nepravilnosti ni mogoče opisati z evklidsko geometrijo, pač pa jo opisuje Mandelbrotova fraktalna geometrija (19, 20, 25).

Kompleksno dinamično obnašanje v času in prostoru kažejo tudi biološki sistemi in procesi, ki se jih ne da povsem verodostojno opisati s konvencionalnimi matematičnimi in biostatističnimi metodami (19, 25). Z uporabo matematike kompleksne dinamike, teorije kaosa in fraktalne geometrije v biomedicini so se odprle nove možnosti analize vrste navidezno nepravilnih bioloških struktur in pojavov (13, 14, 18, 26, 27). V človeškem telesu kaže fraktalne lastnosti vrsta struktur, kot so razvejanost arterijskega in venskega sistema, bronhialnega vejevja in His-Purkinijevih živčnih snopov ter živčni prepleti v centralnem živčevju. Danes se ve, da tudi številni biološki signali niso enostavno linearni, pač pa da kažejo lastnosti nelinearnosti, nestacionarnosti in fraktalnosti (24, 26). Znano je, da kaotično vedenje izkazuje tudi srčni utrip. Zapis EKG sicer nakazuje navidezno periodičnost, a je srčni utrip zdravega človeka v mirovanju zelo dinamičen in ima lastnosti statistične samopodobnosti, ki se kaže v številnih časovnih velikostnih razredih, od nekaj milisekund do nekaj ur (17). Medtem ko so linearne analize HRV kompleksno dinamiko srčnega utripa zanemarile, kot da gre za »neuporabne šume«, pa nelinearne metode kažejo, da omenjena fraktalnost vsebuje vrsto pomembnih, do sedaj skritih informacij. V doslej opravljenih študijah se je izkazalo, da je razpad fraktalne organizacije srčnega utripa v prekomerni red ali v nepovezano naključje znak zmanjšane sposobnosti prilagajanja srčno-žilnega sistema na

spremembe, in je značilen za staranje in različna bolezenska stanja (13, 14, 17, 28).

Danes se za oceno kompleksne, fraktalne dinamike srčnega utripa uporablja vrsta nelinearnih metod (12–14, 17, 18, 27–32):

- *Detrendna fluktuacijska analiza (DFA)* je metoda kvantitativne ocene samopodobnosti nestacionarnih časovnih serij in je bila sprva predstavljena kot mera za oceno navzočnosti oziroma odsotnosti fraktalne korelacije dolgih nizov nukleotidnih sekvenc DNA (32). DFA podaja dva kazalca – kratkočasovni in dolgočasovni eksponent α_1 in α_2 . Vrednosti α_1 okoli 1,5 in α_2 okoli 1 kažejo na samopodobnost zapisa EKG (24, 25, 32).
- *Fraktalna dimenzija (FD)* je statistična kvantitativna ocena tega, kako dobro določeni fraktali izpolnjujejo prostor pri poljubnih povečavah (33–36). FD, izračunana po Higutchijevi metodi, podaja tri kazalce – povprečni, nizki in visoki FD (angl. *average, low and high FD*). Vrednosti povprečnega FD so pri zdravih, mladih posameznikih okoli 1,85, pri starejši klinično zdravi populaciji pa nad 1,75. Pri zdravih novorojenčkih je visok FD okoli 1,84, nizek FD pa okoli 1,45 (34, 35).
- *Aproksimacijska entropija (ApEn)* je statistična mera nepredvidljivosti nihanj časovnih nizov. Ocenjuje logaritem verjetnosti, da serije določenih vzorcev, ki so v opazovanem časovnem obdobju blizu druga drugi, ostanejo v takšnem razmerju tudi v naslednjem opazovanem obdobju (13, 37).
- *Hurstov eksponent (H)* predstavlja mero za ohranjanje nihanj v časovnih serijah. Če časovna serija nastaja slučajno, po principu naključnega hoda, potem razpon nihanj raste s kvadratnim koren timer (T^{1/2}). Vrsta naravnih dogodkov, kot so temperaturne spremembe ali plimovanje morja, niha po tako imenovanem trendu neobjektivnega naključnega hoda s šumom, pri katerem razpon nihanj raste kot T^H, pri čemer je vrednost H > 0,5 (12–14, 17, 18, 27, 28).

- $1/f$ -naklon išče v časovnem nizu obstoj nelinearne dinamike preko iskanja šuma $1/f$ oz. rožnatega šuma, katerega frekvenčni spekter pada z obratno potenco frekvence (13, 20).
- *Simbolna dinamika* temelji na principu grobe granulacije časovnega niza, pri čemer iz zapisa EKG naredimo novo časovno serijo z omejenim številom elementov (običajno nekaj črk abecede) in na ta način omejimo iskanje dinamike na opazovanje ponavljanj kratkih zaporedij (38).
- *Poincaréjev plot* je geometrična metoda, ki podaja vizualno in kvantitativno analizo intervalov RR z dolgo- (SD1) in kratkočasovnima (SD2) kazalcema variabilnosti zapisa EKG (39).
- *EkspONENT Ljapunova* meri, kako hitro se v faznem prostoru razhajata trajektoriji, ki na začetku ležita zelo blizu skupaj, in s tem podaja oceno predvidljivosti oziroma kaotičnosti zapisa EKG (20).
- *Multifraktalna analiza*. Večina bioloških signalov je homogena v smislu pojavljanja enega tipa fraktalov znotraj celotne časovne serije in jih zato imenujemo monofraktalni signali (24). Nasprotno pa obstajajo tudi biološki signali, ki so izrazito nestacionarni in nehomogeni ter kompleksni v smislu pojavljanja več tipov fraktalov znotraj časovne serije, in jih zato imenujemo multifraktalni signali. Leta 1999 je Ivanov s sodelavci prvič pokazal, da spada v kategorijo multifraktalnih signalov tudi srčni utrip zdravega človeka (29). Multifraktalne signale verodostojno opišemo zgolj z multifraktalno analizo (14, 27, 29, 30). Ivanovova multifraktalna analiza podaja tri kazalce (29–31):
 - σ ($q = 3$) (vrednost multifraktalnega spektra σ pri momentu verjetnostne porazdelitve $q = 3$),
 - h_{top} (vrednost lokalnega Hurstovega eksponenta h pri najvišji vrednosti monofraktalnega spektra $D(h)$) – torej tisti lokalni Hurstov ekponent h , ki v celotnem spektru kaže največjo

samopodobnost časovne serije oziroma je v njej najbolj zastopan) in

- Δh (širino spektra lokalnih Hurstovih eksponentov h).

Metodologija določanja variabilnosti srčne frekvence

Danes analizo HRV najlažje opravimo s komercialno dostopnimi programskimi paketi, ki so del bolnišničnega Holterskega sistema za običajno klinično rabo. Vendar pa večina takšnih programskih paketov izračunava zgolj linearne kazalce HRV, ne pa tudi nelinearnih. Programska oprema za izračunavanje večine nelinearnih kazalcev je brezplačno na voljo na spletnih straneh nekaterih raziskovalnih inštitutov ali (pato)fizioloških laboratorijev (denimo www.physionet.org). Kazalce HRV pa si v zadnjem obdobju lahko izračunamo tudi sami, v domačem okolju – novejši komercialno dostopni merilci srčnega utripa (kot je na primer Polar®) in nove aplikacije za pametne telefone namreč omogočajo osnovno izračunavanje linearnih kazalcev HRV v vsakodnevnem življenju (40, 41).

Ker se je skozi desetletja način pridobivanja in analiziranja posnetkov EKG za izračunavanje HRV močno spreminjal iz študije v študijo, so evropske in severnoameriške ekspertne skupine kardiologov in elektrofiziologov leta 1995 sprejele ekspertno mnenje o najprimernejši metodologiji meritev in analiz linearnih kazalcev HRV (2). Kljub velikemu raziskovalnemu napredku pri uveljavljanju nelinearnih analiz HRV pa priporočil oziroma protokolov za njihove analize za zdaj še ni (2, 11, 42). Prav zato različni avtorji tudi v današnjem času uporabljajo različne metodološke pristope tako glede določanja kazalcev iz posnetkov različnih dolžin kot tudi glede vključevanja posnetkov z različnimi odstotki šumov oziroma motenj in ektopičnih utripov v svoje analize. Tega dejstva se je treba dobro zavedati predvsem pri vrednotenju rezultatov različnih raziskav in pri vključevanju teh spoznanj v klinično delo.

KAZALCI VARIABILNOSTI SRČNE FREKVENCE V RAZLIČNIH (PATO)FIZIOLOŠKIH STANJIH ORGANIZMA

Avtonomna regulacija srca je odvisna od spola, starosti, indeksa telesne mase in fizične pripravljenosti oziroma treniranosti posameznika (2, 12, 13, 43–45). Poleg tega se kazalci HRV močno spremenijo ob srčno-žilnih in številnih nekardialnih obolenjih ter po različnih kirurških posegih (2, 12, 44, 46, 47).

Zdravi, mladi ljudje imajo visoko HRV, kar kaže na zdravo avtonomno regulacijo srca in veliko sposobnost srčno-žilnega sistema, da se prilagaja različnim (pato)fiziološkim potrebam organizma (2, 13, 43, 44). V primerjavi z zdravimi moškimi imajo zdrave ženske v povprečju značilno nižje vrednosti kazalca LF, ki je pokazatelj simpatičnega tonusa. Nižje vrednosti LF kažejo na višjo vagalno in nižjo simpatično modulacijo pri ženskem spolu, kar deluje protektivno pri razvoju koronarne bolezni ter benignih in malignih motenj srčnega ritma. Prav tako imajo dokazano višji vagalni tonus tudi posamezniki z nižjim indeksom telesne mase (2, 13, 43, 44). Poleg zdravih mladostnikov imajo veliko HRV tudi dobro trenirani, vzdržljivi posamezniki (neodvisno od let), saj se pri njih zaradi rednih aerobnih vaj močno poviša bazalni vagalni tonus (1, 2, 40, 41). Neodvisno od nivoja HRV v mirovanju se le-ta med stopnjevanje fizično aktivnostjo začne pomembno zniževati in se popolnoma izgubi v območju maksimalne obremenitve, ko prevladuje popolna simpatična predominanca ob praktično izničenih vagalnih aktivnostih (43). Z naraščajočo starostjo posameznikov se HRV značilno zniža, kar se kaže tako s spremembami linearnih kot nelinearnih kazalcev HRV (2, 13, 14, 43, 45). Upad HRV v starosti je posledica postopnega upada avtonomne modulacije pri starejših in dokazuje, da ima star srčno-žilni sistem zmanjšane možnosti primerne odziva na motnje v homeostazi organizma (2, 13, 14, 43).

Kazalci HRV se nedvomno spreminjajo ob koronarni bolezni, srčnem popuščanju, nadpreklatnih in preklatnih aritmijah ter po miokardnem infarktu, operacijah na srcu in transplantaciji srca (2, 4, 5, 11, 12, 20, 28). Linearne analize frekvenčne domene HRV kažejo znižanje celotne TP ter HF-, LF- in VLF-komponente spektra pri bolnikih s koronarno boleznijo, srčnim popuščanjem in po miokardnem infarktu, kar kaže na zmanjšano vagalno in/ali povečano simpatično regulacijo pri teh bolnikih (2, 12). Pri teh bolnikih pride do povišanja razmerja LF:HF predvsem zaradi večjega upada komponente HF kot LF, kar govori v prid večjemu upadu parasimpatičnega tonusa. V primerih povišanega simpatičnega tonusa pride tudi do znižanja vseh kazalcev časovne domene linearne analize HRV. Bolniki s poinfarktno prekatno tahikardijo (angl. *ventricular tachycardia*, VT) imajo v primerjavi z bolniki s poinfarktnim stabilnim sinusnim ritmom značilno nižje vrednosti LF, pri čemer bolnikom z motnjami ritma HRV določamo v obdobjih, ko so v sinusnem ritmu (48). Pred pojavom simpatično ali vagalno modulirane atrijske fibrilacije (AF) se značilno znižajo vrednosti RMSSD in HF ter vrednosti razmerja LF:HF (2, 21). Na splošno imajo bolniki z višjimi vrednostmi linearnih kazalcev HRV manj preklatnih motenj srčnega ritma, kar nakazuje na protektivno vlogo vagalnega tonusa pri pojavu preklatnih aritmij (2, 21, 24, 48).

V primerih različnih srčno-žilnih obolenj so značilno spremenjeni tudi nelinearni kazalci HRV, ki so boljši pokazatelji napredovalosti omenjenih bolezni in boljši napovedni dejavniki za pojav neželenih dogodkov kot linearni kazalci (8, 12, 21, 24, 48). Nelinearni kazalci so v glavnem pod vplivom parasimpatične veje avtonomnega živčevja in manj pod vplivom simpatičnega, zato tudi večina parametrov, kot so α_1 , povprečni FD in ApEn, jasno odraža vagalno aktivnost, in le redki, kot so α_2 in 1/f-naclon, simpatično (8, 11–13, 18). Bolniki

s poinfarktno značilno višjimi vrednostmi nelinearnih in enakimi vrednostmi linearnih kazalcev imajo po miokardnem infarktu daljše preživetje (4, 5, 12). Pred pojavom AF se zniža tudi vrednost ApEn (49). Povprečni FD, izračunan po Higuchijevem algoritmu, je znižan pri bolnikih z ishemično in dilatativno kardiomiopatijo, boleznijo sinusnega vozla, motnjami prevajanja impulza in motnjami srčnega ritma (26). Nizek in visok FD sta dobra pokazatelja normalnega razvoja avtonomnega živčevja zarodka med nosečnostjo (50). Operacije na odprtem srcu močno znižajo linearne in nelinearne kazalce HRV za vsaj nekaj tednov (47, 51). Prehodno pooperativno zmanjšanje variabilnosti srčne frekvenca je posledica znižanja vagalne aktivnosti ob bolj ali manj ohranjeni ali povišani simpatični aktivnosti po operaciji, kar vodi v relativno predominanco simpatične regulacije v tem obdobju. V primeru presaditve srca je dajalčevo srce povsem denervirano, zato ni pod vplivom prejemnikovega avtonomnega živčevja in utripa v skladu s svojo lastno intrinzično srčno frekvenco (2, 52). V prvih 12–24 mesecih po presaditvi pride pri nekaterih bolnikih do spontane reinervacije srca, s predominantno simpatično reinervacijo (2, 52).

Bolniki s sladkorno boleznijo, pri katerih ni znakov diabetične polinevropatije, imajo značilno nižje absolutne vrednosti linearnih kazalcev, medtem ko so normalizirane vrednosti nespremenjene in primerljive z vrednostmi pri njihovih zdravih vrstnikih. V sklopu diabetične polinevropatije prihaja do hkratnih okvar obeh vej avtonomnega živčevja, kar označujemo tudi z izrazom diabetična avtonomna nevropatija (DAN) (2, 53).

Bolniki s kronično visoko cervikalno poškodbo hrbtenjače imajo sicer ohranjena eferentna simpatična in vagalna vlakna, nimajo pa supraspinalnega nadzora nad simpatično aktivnostjo ob ohranjeni vagalni modulaciji (2, 43). Čeprav bi pričakova-

li, da bo pri teh poškodovancih kazalec HF povišan in kazalec LF močno znižan, pa dejanske vrednosti niso statistično značilno različne kot pri zdravi, isto stari populaciji, enako pa velja tudi za nelinearne kazalce. Se pa pri teh bolnikih srčna frekvenca pri obremenitvah značilno počasneje dviga in se po koncu obremenitve počasneje vrača proti izhodiščni vrednosti, kar nakazuje, da decentralizacija simpatične modualcije onemogoča hitre prilagoditve frekvenca srca na fizične obremenitve (43).

Poleg tega so tudi številne primarne nevrološke bolezni, kot so recimo Parkinsonova bolezen, multipla skleroza ali Guillain-Barréjev sindrom, povezane s spremembo avtonomno regulacijo srca, spremembe HRV pa so lahko celo prvi znaki teh bolezni (2).

KLINIČNA UPORABNOST ANALIZE HRV

Na klinično uporabnost analize HRV sta prva opozorila Hon in Lee, ki sta leta 1965 ugotovila, da se v primeru fetalnega distresa dolžine intervalov RR pri plodu spremenijo, še preden se spremeni srčna frekvenca (54). Od takrat pa do danes se je klinična uporabnost analize HRV razširila na številna bolezenska stanja, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, koronarna bolezen, nenadna srčna smrt, srčno popuščanje in obstruktivna spalna apneja (2, 8, 11, 12). Kljub velikemu številu raziskav v zadnjih desetletjih je dandanes največ podatkov o klinični uporabnosti analize HRV pri koronarnih bolnikih po miokardnem infarktu, pri bolnikih s srčnim popuščanjem ter pri posameznikih z diabetično polinevropatijo (2, 8, 12).

Celokupna umrljivost v prvem letu po miokardnem infarktu se giblje med 5 in 15 % in je lahko posledica reinfarkta, ki se konča s smrtjo, malignih motenj ritma z nenadno srčno smrtjo ali pa napredovanja poinfarktnega srčnega popuščanja (8). Pri teh bolnikih ocena tveganja za razvoj poinfarktnih

zapletov omogoča določitev tistih skupin posameznikov, ki so izpostavljeni večjemu tveganju, in lahko pomembno spremeni način zdravljenja ter posledično klinični potek bolezni. Prve objave o povezavi spremenjene HRV in povečane umrljivosti po akutnem miokardnem infarktu (AMI) segajo v pozna 70. leta prejšnjega stoletja, od takrat do danes pa so številne študije opazovale HRV kot samostojni napovedni dejavnik za zaplete po AMI ali v kombinaciji z drugimi znanimi kliničnimi kazalci, kot na primer znižani iztisni delež levega prekata, pozni potenciali ali prisotnost malignih motenj ritma (2, 8, 12). V 80. in 90. letih je večina študij uspela dokazati, da znižane vrednosti linearnih kazalcev HRV lahko služijo kot zmerno dober neodvisni napovedni dejavnik srčne smrti, aritmičnih dogodkov in nenadne srčne smrti pri visoko rizičnih bolnikih po AMI z občutljivostjo 30–90 %, specifičnostjo 55–90 %, pozitivno napovedno vrednostjo 15–40 % in negativno napovedno vrednostjo 77–98 % (2, 8, 55). Kljub neenotni uporabi kazalcev HRV in neenotnemu času določanja kazalcev v pinfarktne obdobje je večina raziskav nakazala, da so se med analiziranimi linearnimi kazalci kot najmočnejši napovedni dejavniki izkazali SDNN, HRV triangularni indeks, ULF in VLF, ki jih določamo v kombinaciji z ostalimi kliničnimi kazalci (s čimer povečamo predvsem njihovo pozitivno napovedno vrednost) en teden po AMI, ko se zgodi kar 25–30 % vseh neželenih dogodkov (2, 8, 55).

V zadnjih dveh desetletjih so se dobro razvile in močno razmahnile nelinearne analize HRV. Številne študije kažejo, da nelinearne analize HRV bistveno bolj poglobljeno in natančno opisujejo spremembe avtonomne regulacije in omogočajo bolj verodostojno oceno stopnje napredovalosti srčno-žilnih ter drugih nekardialnih obolenj (12–14, 17, 43, 45). V primerjavi z linearnimi kazalci so se nelinearni izkazali tudi kot boljši napovedni dejavniki za umrljivost po miokardnem infarktu, za pojav

benignih in malignih motenj ritma, za stopnjo napredovalosti srčnega popuščanja in za nenadno srčno smrt (2, 4, 5, 8, 12, 43–45). Med nelinearnimi kazalci so se za najboljše napovedne kazalce in pokazatelje napredovalosti bolezni izkazali DFA α_1 , ApEn in kazalci multifraktalne analize (8, 12, 24). Omenjeni kazalci imajo boljšo senzitivnost in specifičnost, večjo pozitivno napovedno vrednost in večjo površino pod krivuljo, kar pomeni boljšo diskriminatorno vrednost za različne bolezni oziroma različna bolezenska stanja (8, 55). Predvsem kazalec DFA α_1 se je v številnih študijah izkazal kot močan neodvisni napovedni dejavnik za pojav benignih in malignih motenj srčnega ritma, nenadno srčno smrt in umrljivosti pri bolnikih z znižanim iztisnim deležem levega prekata, kazalci multifraktalnosti pa kot dobri diskriminatorji bolnikov s srčnim popuščanjem (4, 5, 11–13, 28, 30, 31).

V sklopu napredovanja sladkorne bolezni prihaja pri bolnikih do generalizirane okvare drobnih simpatičnih in parasimpatičnih živčnih vlaken, kar označujemo z izrazom DAN (2, 53). Ko se pri bolnikih pojavijo znaki DAN, kot so na primer posturalna hipotenzija, vztrajajoča tahikardija, povečano izločanje sline, pareza želodca in črevesja, atonija sečnega mehurja in nočna diareja, je povprečno petletno preživetje manj kot 50 % (2, 8, 53). Zgodnja prepoznavna začetnih sprememb avtonomnega statusa organizma pred pojavom kliničnih znakov DAN omogoča zgodnjo opredeljevanje najbolj rizičnih posameznikov in posledično spreminja terapijo za preprečevanje razvoja najtežjih kliničnih oblik bolezni. Pri prepoznavi DAN so se linearni kazalci časovne domene izkazali za bolj specifične in lažje ponovljive kot kazalci frekvenčne domene, slednji pa za boljše diskriminatorje med prevladujočo simpatično ali parasimpatično okvaro (2, 53). Nelinearni kazalci tudi v primeru DAN dopolnjujejo linearne in imajo večjo specifičnost in pozitivno napovedno

vrednost (53). V dosedanjih študijah so se med linearnimi in nelinearnimi kazalci za najboljše pokazatelje DAN izkazali NN50, SDSD, HF, LF, razmerje HF/LF, kazalci DFA, eksponent Ljapunova in kazalca Poincaréjevega plota (2, 8, 53). Poleg DAN pa lahko z opazovanjem sprememb avtonomnega statusa ugotavljamo tudi stopnjo napredovalosti drugih, primarnih nevroloških bolezni – stopnja sprememb linearnih in nelinearnih kazalcev se je namreč izkazala kot dober napovedni dejavnik napredovanja bolezni in/ali učinkovitosti terapevtskih sredstev v primeru Parkinsonove bolezni, multiple skleroze in Guillain-Barréjevega sindroma ali ob poškodbi hrbtnjače (2, 8).

ZAKLJUČEK

V raziskovalnem svetu se je analiza HRV uveljavila kot ena najpomembnejših metod ocene delovanja avtonomnega živčnega sistema, ki je tesno vpleten v patofiziologijo in patogenezo številnih kardialnih in nekardialnih obolenj. Kljub zelo številnim bazičnim in kliničnim raziskavam, ki so dobro opredelile prednosti in pomanjkljivosti analize HRV, pa se v vsakodnevni klinični praksi le-ta ni uspela uveljaviti kot klinično orodje za ugotavljanje tveganja pri bolnikih. Eden od pomembnih razlogov za to je gotovo dejstvo, da patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo umrljivost in znižano HRV, še vedno niso povsem pojasnjeni. Poleg tega klinično uporabnost HRV omejuje tudi odsotnost standardizirane metodolo-

gije njenega določanja, kar je posledica velike variabilnosti HRV glede na spol, starost, telesno pripravljenost, spremljajoče bolezni in morebitno sočasno prejemanje različnih zdravil. Čeprav so se nelinearni kazalci HRV (in med njimi kazalec DFA α_1 in kazalci multifraktalnosti) izkazali za močne napovedne dejavnike neželenih dogodkov pri kardialnih bolnikih, pa za ostala bolezenska stanja tudi danes ni povsem jasno, kateri kazalci najboljše korelirajo s stopnjo napredovalosti bolezni ali kateri kazalci bi lahko bili najmočnejši napovedni dejavniki za zaplete osnovnih bolezni. Linearni kazalci se spopadajo še z eno težavo – kadar jih določamo izolirano, brez drugih kliničnih kazalcev, imajo le-ti majhno specifičnost in občutljivost ter slabo pozitivno napovedno vrednost. Prodor med široko uporabne klinične kazalce tveganj bo HRV dosegla najbrž šele takrat, ko bo sprejeta in uveljavljena univerzalna metodologija njenega določanja in ko bodo poznani bolezensko specifični kazalci HRV, ki bodo v kombinaciji z uveljavljenimi kliničnimi parametri tveganja dvignili pozitivno napovedno vrednost nad 90 %. Ko bodo izpolnjeni ti pogoji, bo HRV gotovo predstavljala široko uporaben, enostavno in hitro merljiv ter ponovljiv neinvazivni kazalec tveganja za vrsto življenje ogrožajočih bolezenskih stanj organizma, pri katerih je v nastanek ali razvoj bolezni vključena prizadetost avtonomne modulacije.

LITERATURA

1. Berne RM, Levy MN. Regulation of the heartbeat. In: Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. St. Luis: Mosby Year Book; 1992. p. 81–112.
2. Special Report, Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043–65.
3. Chen PS, Chen LS, Cao JM, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001; 50: 409–16.
4. Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 347–52.
5. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, et al. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 289–96.
6. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, et al. New perspective on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18 (1): 123–7.
7. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. What have we learned about the contribution of autonomic nervous system to human arrhythmia? *Heart Rhythm*. 2009; 6 (8): S8–11.
8. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004; 134: 514–22.
9. Mäkilä TH, Hoier S, Køber L, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 836–9.
10. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1353–65.
11. Kšela J. Novejši kazalci avtonomne regulacije srca kot napovedni dejavniki za pojav aritmij po aortokoronarnih obvodih na delujočem srcu [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.
12. Buccalietti F, Bocci MG, Gilardi E, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med*. 2012; 2012: 219080.
13. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: 2560–70.
14. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*. 2002; 99 (1): 2466–72.
15. Jiang H, Lu Z, Yu Y, et al. Relationship between sympathetic nerve sprouting and repolarization dispersion at peri-infarct zone after myocardial infarction. *Auton Neurosci*. 2007; 134 (1–2): 18–25.
16. Armour JA. Myocardial ischemia and cardiac nervous system. *Cardiovasc Res*. 1999; 41: 41–54.
17. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, et al. Improved analysis of heart rate variability by methods of nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 1995; 28: 81–8.
18. Huikuri HV, Mäkilä TH, Perkiömäki. Measurements of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003; 36: 95–9.
19. Havlin S, Amaral LAN, Ashkenazy Y, et al. Application of statistical physics to heartbeat diagnosis. *Physica A*. 1999; 274: 99–110.
20. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res*. 1998; 40 (1998): 257–64.
21. Vikman S, Mäkilä TH, Yli-Mayry S, et al. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1999; 100: 2079–84.
22. Niemela MJ, Airaksinen KE, Tahvanainen KU, et al. Effect of coronary artery bypass grafting on cardiac parasympathetic nervous function. *Eur Heart J*. 1992; 13: 932–5.
23. Gleick J. *Chaos: The amazing science of the unpredictable*. London: Vintage; 1998.
24. Saeed M. Fractals analysis of cardiac arrhythmias. *Scientific World Journal*. 2005; 5: 691–701.
25. Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D*. 1988; 31: 277–83.
26. Acharya RU, Bhat PS, Kannathal N, et al. Analysis of cardiac health using fractal dimension and wavelet transformation. *ITBM-RBM*. 2005; 26: 133–9.
27. Wang J, Ning X, Chen Y. Multifractal analysis of electronic cardiogram taken from healthy and unhealthy adult subjects. *Physica A*. 2003; 323: 561–8.
28. Perkiömäki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physio*. 2011; 2: 81.

29. Ivanov PC, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999; 399: 461–5.
30. Amaral NLA, Ivanov PC, Aoyagi N, et al. Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics. *Phys Rev Lett*. 2001; 86 (26): 6026–9.
31. Makowiec D, Rynkiewicz A, Wdowczyk-Szulc J, et al. Aging in autonomic control by multifractal studies of cardiac interbeat intervals in the VLF band. *Physiol Meas*. 2011; 32 (2): 155–99.
32. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995; 5 (1): 82–7.
33. Caceres Hernandez JL, Foyaca Sibet H, Hong R, et al. Towards the estimation of the fractal dimension of heart rate variability data. *The Internet Journal of Cardiovascular Research*. 2005; 2 (1).
34. Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D*. 1988; 31: 277–83.
35. Esteller R, Vachtsevanos G, Echauz J, et al. A comparison of waveform fractal dimension algorithms. *Circuits and Systems*. 2003; 48 (2): 177–83.
36. Higuchi T. Relationship between the fractal dimension and the power law index for a time series: A numerical investigation. *Physica D*. 1990; 46: 254–64.
37. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 2297–301.
38. Voss A, Wessel N, Kleiner HJ, et al. Nonlinear dynamics in cardiovascular disease. *Nonlinear analysis, Theory, Methods & Applications*. 1997; 30 (2): 935–41.
39. Hoshi RA, Pastre CM, Vanderlei LC, et al. Poincare plot indexes of heart rate variability: relationship with other nonlinear variables. *Auton Neurosci*. 2013; 177 (2): 271–4.
40. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, et al. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41 (1): 243–50.
41. Gamelin FX, Berhoin S, Bosquet L. Validity of Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38 (5): 887–93.
42. Ksela J, Kalisnik JM, Avbelj V, et al. Short- versus long-term ECG recordings for the assessment of non-linear heart rate variability parameters after beating heart myocardial revascularization. *Comput Biol Med*. 2009; 39 (1): 79–87.
43. Hautala A. Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate [doktorsko delo]. Oulu: University of Oulu; 2004.
44. Signorini MG. Nonlinear analysis of heart rate variability signal: physiological knowledge and diagnostic indications. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2004; 7: 5407–10.
45. Mäkilä TH, Huikuri HV, Mäkilä A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1395–404.
46. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2006; 9 (3): 661–7.
47. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, et al. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum*. 2009; 121: E10–6.
48. Mäkilä TH, Seppänen T, Airaksinen KEJ, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (6): 779–83.
49. Shin DG, Yoo CS, Yi SH, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. *Circ J*. 2006; 70: 94–99.
50. Kikuchi A, Unno N, Horikoshi T, et al. Changes in fractal features of fetal heart rate during pregnancy. *Earl Hum Dev*. 2005; 81: 655–61.
51. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28 (1): 109–13.
52. Dalla Pozza R, Fuchs A, Bechtold S, et al. Short-term testing of heart rate variability in heart-transplanted children. Equal to 24-h ECG recordings? *Clin Translanc*. 2006; 20 (4): 438–42.
53. Bhaskar R, Sobhendu G. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (4): 317–27.
54. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1965; 87: 814–26.
55. Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med*. 2012; 5 (1): 31.

Mojca Škafar¹, Katja Prokšelj²

Diagnostika in zdravljenje bolezni pulmonalne zaklopke pri odraslih bolnikih

Diagnosis and Management of Diseases of Pulmonary Valve in Adult Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pulmonalna stenoza, pulmonalna regurgitacija, prirojena srčna napaka, ehokardiografija, perkutani poseg, kirurško zdravljenje

Pulmonalna zaklopka ločuje iztočni trakt desnega prekata od pljučne arterije in v normalnih pogojih preprečuje vračanje deoksigenirane krvi iz pljučne arterije v desni prekat. Izmed vseh srčnih zaklopke je pulmonalna zaklopka najredkeje bolezensko spremenjena. Stenoza pulmonalne zaklopke je večinoma prirojena, insuficienca pulmonalne zaklopke pa je najpogostejše posledica perkutanega ali kirurškega zdravljenja izolirane pulmonalne stenoze ali Fallotove tetralogije. Bolniki s pulmonalno stenozo ali pulmonalno regurgitacijo so lahko dolgo asimptomatični, sčasoma pa se razvijejo simptomi, kot sta zmanjšana telesna zmogljivost in dispneja. Pri bolnikih s pulmonalno regurgitacijo se ob nastopu motenj srčnega ritma pojavijo tudi palpitacije. V napredovalih primerih pulmonalne stenoze oziroma pulmonalne regurgitacije lahko zaradi tlačne oz. volumnske obremenitve desnega prekata nastane desnostransko srčno popuščanje. Ključna preiskava za oceno pulmonalne zaklopke je transtorakalna ehokardiografija. Prikaz zaklopke je zaradi slabših akustičnih oken v primerjavi z ostalimi zaklopkami zahtevnejši, zato si lahko pri oceni zaklopke pomagamo z dodatnimi slikovnimi preiskavami, kot je magnetna resonanca. Transezofagealna ehokardiografija je zaradi oddaljenosti zaklopke od pretvornika manj primerna preiskovalna metoda. Hemodinamično pomembno pulmonalno stenozo je večinoma mogoče razrešiti s perkutanim posegom, medtem ko pulmonalno regurgitacijo večinoma zdravimo kirurško.

ABSTRACT

KEY WORDS: pulmonary stenosis, pulmonary regurgitation, congenital heart disease, echocardiography, cardiac catheterization, surgical treatment

The pulmonary valve separates the right ventricle outflow tract from the pulmonary artery and prevents deoxygenated blood from the pulmonary artery to return into the right ventricle. The pulmonary valve is the most rarely diseased of all heart valves. Pulmonary valve stenosis is usually congenital, while pulmonary regurgitation most often occurs as

¹ Mojca Škafar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; mojca.skafar@gmail.com

² Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

a consequence of percutaneous or surgical treatment of isolated pulmonary stenosis or tetralogy of Fallot. Patients with pulmonary stenosis and pulmonary regurgitation may be asymptomatic for a long period of time, but will eventually show symptoms such as reduced exercise capacity and dyspnea. In pulmonary regurgitation patients experience palpitations when cardiac arrhythmias occur. In advanced cases of pulmonary stenosis or pulmonary regurgitation right-sided heart failure may occur due to pressure or volume overload of the right ventricle. The initial diagnostic test is transthoracic echocardiography. However, poor acoustic windows make the evaluation of the pulmonary valve more challenging than the evaluation of other valves. Therefore, additional imaging techniques, such as magnetic resonance imaging, are used for the assessment of the valve. Due to the distance between the transducer and the valve, transesophageal echocardiography is usually not superior in visualization of the pulmonary valve. Percutaneous pulmonary balloon valvuloplasty is the procedure of choice for the treatment of hemodynamically significant pulmonary stenosis, while pulmonary regurgitation is usually treated with pulmonary valve replacement.

UVOD

Pulmonalna zaklopka je izmed vseh srčnih zaklopk najredkeje bolezensko spremenjena. Med ehokardiografskim pregledom zaradi zahtevnejšega prikaza zaklopke bolezenske spremembe včasih tudi spregledamo. Bolezni pulmonalne zaklopke, kamor sodita stenoza in insuficienca pulmonalne zaklopke, so najpogostejše posledica prirojenih srčnih napak in njihovega zdravljenja, redkeje pa so pridobljene (1, 2).

ANATOMIJA PULMONALNE ZAKLOPKE

Pulmonalna zaklopka ločuje iztočni trakt desnega prekata od pljučne arterije. V normalnih pogojih preprečuje vračanje deoksigenirane krvi iz pljučne arterije v desni prekat. Leži pred aortno zaklopko, nad njo in nekoliko bolj levo od nje (slika 1) (3, 4). Pulmonalno zaklopko sestavljajo trije žepki – sprednji, levi in desni, ki so nežnejši kot žepki aortne zaklopke, in se pripenja jo neposredno na mišičje desnega prekata (4, 5).

Prosti rob vsakega žepka je v sredini zadebeljen v vozlič iz čvrstega veziva. Vozlič se povezuje s srčnim skeletom in se vrtva v endotelijsko gubo. Del žepka na obeh straneh odebelitve je tanek, včasih fenestri-

ran, ne vsebuje čvrstega veziva in ga imenujemo lunula (3, 6).

EHOKARDIOGRAFIJA PULMONALNE ZAKLOPKE

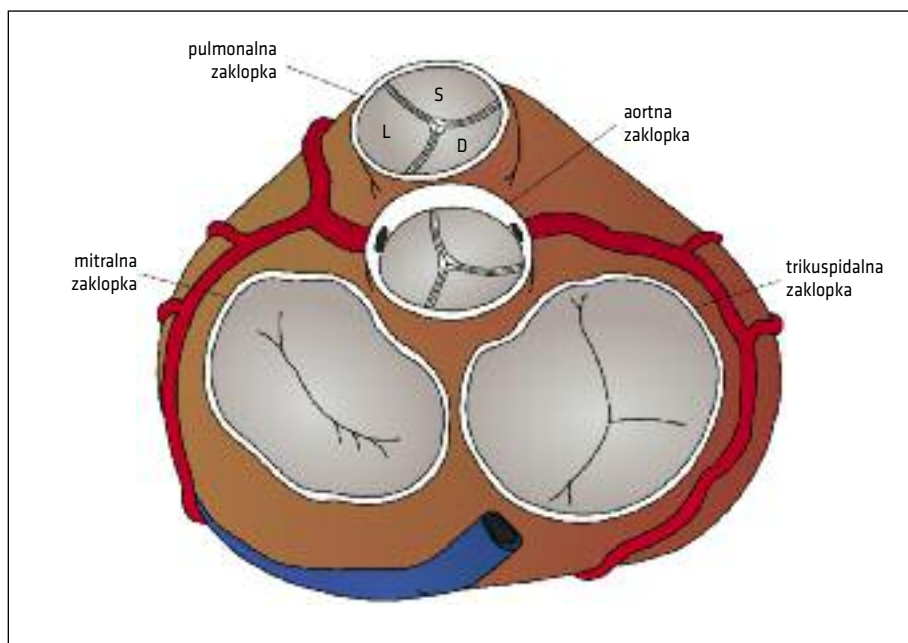
Ključna preiskava za oceno pulmonalne zaklopke je transtorakalna ehokardiografija, s katero prikažemo morfologijo zaklopke, hemodinamične značilnosti in posledice bolezni pulmonalne zaklopke na pljučnih arterijah in desnem srcu. Prikaz pulmonalne zaklopke je zaradi slabših akustičnih oken zahtevnejši kot prikaz ostalih zaklopk (1).

Za natančen prikaz pulmonalne zaklopke uporabimo več ehokardiografskih presekov. Najpogostejše jo prikažemo na parasternalnem prečnem preseku (slika 2), lahko pa tudi na parasternalnem vzdolžnem preseku za prikaz iztočnega trakta desnega prekata, apikalnem preseku petih votlin (slika 3) in subkostalnim prečnem preseku. Vsi preseki so primerni tako za dvodimenzionalno kot za doplersko ehokardiografijo (1, 7).

Transezofagealna ehokardiografija je za prikaz pulmonalne zaklopke manj primerna, saj je zaradi oddaljenosti od pretvornika njen prikaz omejen. Zato jo za oceno pulmonalne zaklopke le redko uporabljamo. Najbolje jo prikažemo v zgornjem ezofagealnemu oknu pod kotom 50–90°, kjer pri-

kažemo vtočni in iztočni del desnega prekata, ter na prečnem preseku preko aortne zaklopke (0°) (slika 4), kjer ob postopnem izvleku sonde prikažemo tudi pljučno arterijo z bifurkacijo. Okno je primerno le za dvo-

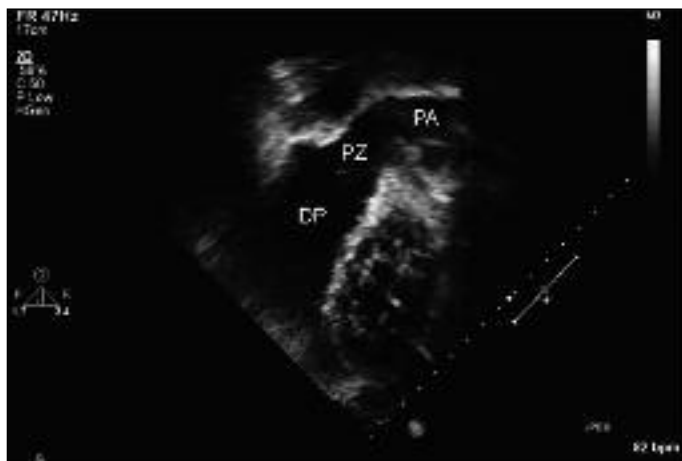
dimenzionalni prikaz, saj neugoden kot onemogoča zanesljivo oceno gradienta s kontinuirano doplersko ehokardiografijo. Iztočni trakt desnega prekata lahko prikažemo tudi iz globokega transgastričnega okna (1).



Slika 1. Pulmonalna zaklopka leži pred aortno zaklopko, nad njo in nekoliko bolj levo od nje. Sestavljajo jo trije žepki. D – desni žep, L – levi žep, S – sprednji žep.



Slika 2. Na parasternalnem prečnem preseku je prikazana pulmonalna zaklopka (PZ) s pljučno arterijo (PA) in njenima vejama. Ao – aorta, DP – desni prekat, DPA – desna pljučna arterija, LPA – leva pljučna arterija.



Slika 3. Na apikalnem preseku petih votlin je prikazana pulmonalna zaklopka (PZ) s pljučno arterijo (PA) in desnim prekatom (DP). Slika je obrnjena za sekvenčno segmentno analizo srca. Apikalni deli srca so na spodnjem, bazalni pa na zgornjem delu slike.



Slika 4. S transezofagealno ehokardiografijo na prečnem preseku preko aortne zaklopke prikažemo pulmonalno zaklopko (PZ). AZ – aortna zaklopka, DP – desni prekat, PA – pljučna arterija.

STENOZA PULMONALNE ZAKLOPKE

Pulmonalna stenoza v širšem pomenu je glede na mesto zožitve subvalvularna, valvularna ali supralvalvularna. Najpogostejša je valvularna pulmonalna stenoza, ki predstavlja kar 80–90 % vseh zožitev desnega iztočnega trakta. Valvularna pulmonal-

na stenoza je najpogostejše prirojena in predstavlja 7–12 % vseh prirojenih srčnih napak (8). Prirojena pulmonalna stenoza je večinoma izolirana, pojavlja pa se tudi v okviru drugih, bolj kompleksnih prirojenih srčnih napak, kot so Fallotova tetralogija, popolni atrioventrikularni kanal in enoprekatno srce (1, 7, 9). Redkejšje pridobljene

oblike so lahko posledica karcinoidnega sindroma ali revmatične bolezni zaklopk, ki praviloma okvarita tudi ostale srčne zaklopke (1, 9). Bolezensko spremenjena pulmonalna zaklopka je lahko enolistna, dvolistna ali trilistna z zoženo odprtino in mobilnimi, delno zraščeni žepki, ki se v obliki kupole bočijo v pljučno arterijo. Redkeje je pulmonalna zaklopka displastična s slabo mobilnimi, miksomatozno zadebeljenimi nezraščeni žepki, ki se skupaj z obraznimi nepravilnostmi in kognitivno manjrazvitostjo najpogosteje pojavlja v okviru Noonanovega sindroma (1, 8, 10).

Subvalvularna pulmonalna stenoza je lahko subinfundibularna ali infundibularna. Pogosto je povezana z drugimi prirojenimi srčnimi napakami, kot sta defekt prekatnega pretina in Fallotova tetralogija, ali pa nastane sekundarno, zaradi reaktivne hipertrofije srčne mišice ob valvularni pulmonalni stenozii. Infundibularna, redkeje pa tudi subinfundibularna zožitev je lahko dinamična, kar pomeni, da je izrazitejša med prekatno sistolo (8).

Supraavulvularna pulmonalna stenoza imenujemo zožitev debela pljučne arterije, leve in desne pljučne arterije ali njunih vej. Pojavlja se v okviru Fallotove tetralogije in nekaterih sindromov, kot so Williams-Beurenov sindrom, Noonanov sindrom, Keutelov sindrom, Alagillov sindrom ter sindrom prirojenih rdečk. Nastane lahko tudi po kirurškem zoženju debela pljučne arterije, ki se opravi pri bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami in povečanim pretokom krvi skozi pljuča zaradi spoja, da se prepreči nastanek pljučne hipertenzije. Stenoza, ki je več kot 50 %, je hemodinamično pomembna in povzroči velik tlačni gradient skozi zožitev.

Hemodinamične značilnosti

Klinično pomembna zožitev pulmonalne zaklopke povzroči zvišanje tlaka pred zožitvijo, saj je za vzdrževanje pljučnega pretoka potreben višji tlačni gradient. Pri dalj

časa trajajoči pomembni zožitvi pulmonalne zaklopke se stena desnega prekata zadebeli, stopnja hipertrofije pa je odvisna od stopnje pulmonalne stenoze. Kadar desni prekat ne more vzdrževati tlačnega gradienta, ki bi zadostoval za normalen pljučni pretok, se sčasoma pojavi desnostransko srčno popuščanje (1, 9).

Z nastankom hipertrofije desnega prekata se zmanjša njegova podajnost. Končni diastolični tlak v desnem prekatu naraste, pri venskih pulzacijah pa se pojavi izrazit val a. Ob prisotnosti odprtega ovalnega okna ali defekta preddvornega pretina se lahko pojavi desno-levi spoj, kar vodi v cianozo (11).

Klinična slika

Večina bolnikov z blago in zmerno pulmonalno stenozo je asimptomatskih in ima zaradi počasnega napredovanja bolezni dobro prognozo, pri bolnikih s hudo pulmonalno stenozo pa se lahko pojavita zmanjšana telesna zmogljivost in dispneja ob naporu (8). Pri zelo napredovali bolezni, ko tlak v desnem prekatu močno naraste in preseže tlak v sistemskem krvnem obtoku, se pojavijo tudi omotica, sinkopa in desnostransko srčno popuščanje (1, 9, 12).

Bolniki s pulmonalno stenozo so običajno normalno telesno razviti in acianotični. Cianozo se lahko pojavi zaradi desno-levega spoja ob prisotnosti odprtega ovalnega okna ali defekta preddvornega pretina in zmanjšane podajnosti desnega prekata. Pri bolnikih z zmanjšano podajnostjo desnega prekata se pojavita tudi izrazit jugularni val a in pulzacije v jetrih. Pri bolnikih s hudo pulmonalno stenozo lahko levo ob prsnici zatipamo prekordialne pulzacije zaradi hipertrofije desnega prekata, nad levo ključnico pa sistolično predenje (1, 9). Pri avskultaciji slišimo normalen prvi ton in široko cepljen drugi ton, katerega cepljenost se poveča z napredovanjem pulmonalne stenoze. Pulmonalna komponenta drugega tona je glasna pri blagi stenozii in tiha ali

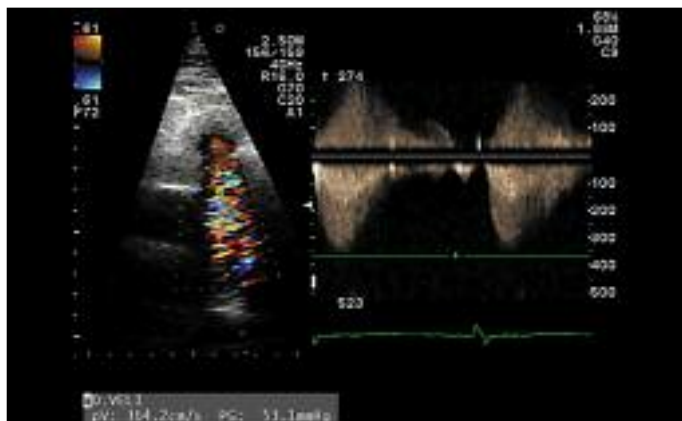
odsojna pri hudi pulmonalni stenozi. Za prvim tonom slišimo iztisni tlesk, ki je glasnejši med izdihom in se z napredovanjem pulmonalne stenoze približuje prvemu tonu. Iztisnemu tlesku sledi iztisni sistolični šum, ki se najbolje sliši v drugem medrebrnem prostoru levo ob prsnici, se širi navzgor proti levi ključnici in pazduhi in je glasnejši med vdihom. Trajanje šuma in čas največje jakosti, ne pa tudi glasnost šuma, sta povezana s stopnjo stenoze. Pri hudi pulmonalni stenozi se sistolični šum pojavi bližje prvemu tonu in doseže največjo jakost pozneje kot pri blagi pulmonalni stenozi (1, 9, 13).

Diagnostika

Na elektrokardiogramu so lahko prisotni desna srčna os ter znaki dilatacije desnega preddvora in hipertrofije desnega prekata. Pri hudi pulmonalni stenozi lahko vidimo tudi obremenitev desnega prekata. Na rent-

genogramu prsnih organov so prisotni poststenotična dilatacija debela in leve pljučne arterije, zmanjšan obris perifernega pljučnega žilja, redko pa tudi kalcinacije pulmonalne zaklopke. Srčna senca običajno ni povečana, v primerih hude pulmonalne stenoze pa lahko vidimo kardiomegalijo s povečanjem desnega srca (1, 8, 13).

Pulmonalno stenozo potrdimo s transtorakalno ehokardiografijo, s katero prikažemo zaklopko, mesto in stopnjo zožitve ter spremembe na desnem prekatu, ki nastanejo kot posledice zožitve. Z dvodimenzionalno ehokardiografijo prikažemo zadebeljene in manj gibljive žepke pulmonalne zaklopke, ki se lahko med sistolo kupolasto bočijo v pljučno arterijo. Pri starejših bolnikih so lahko prisotne degenerativne spremembe, ki so manj izrazite kot na aortni zaklopki. Kalcinacije pulmonalne zaklopke so redke. Zožitev lahko prikažemo tudi nad ali pod zaklopko.



Slika 5. Na levem delu slike je prikazan barvni doplerski signal skozi pulmonalno zaklopko na parasternalnem prečnem preseku, ki kaže na pospešitev toka krvi skozi zaklopko. S kontinuirano doplersko ehokardiografijo smo izmerili pospešen pretok skozi pulmonalno zaklopko z največjo hitrostjo do 3,6 m/s. Gre za zmerno pulmonalno stenozo z največjim gradientom do 53 mmHg (tabela 1).

Tabela 1. Stopnja pulmonalne stenoze, ocenjena s transtorakalno ehokardiografijo (7).

	Blaga	Zmerna	Huda
Največja hitrost [m/s]	< 3	3–4	> 4
Največji gradient [mmHg]	< 36	36–64	> 64

Mesto zožitve potrdimo z barvno doplersko ehokardiografijo, s katero prikažemo vrtnčenje krvi na mestu zožitve. Stopnjo pulmonalne stenoze ocenimo s kontinuirano doplersko ehokardiografijo, s katero izmerimo hitrost toka krvi skozi zaklopko, in po Bernoullijevi enačbi izračunamo največji in srednji gradient tlaka skozi zaklopko (tabela 1, slika 5). Površine ustja zaklopke ne računamo. Dodatno ocenimo še velikost, hipertrofijo (> 6 mm) in funkcijo desnega prekata ter prikažemo morebitno poststenotično razširitev pljučne arterije. Kadar je sočasno prisotna trikuspidalna regurgitacija, ocenimo tudi sistolični tlak v desnem prekatu (1, 7). Srčna kateterizacija pri blagi pulmonalni stenozni ni indicirana, pri bolnikih z ehokardiografsko potrjeno pomembno stenozo pa jo uporabljamo v diagnostične in terapevtske namene (8, 14).

Zdravljenje

Poprava pulmonalne stenoze je indicirana pri vseh bolnikih s hudo pulmonalno stenozo (gradient > 64 mmHg), kadar je funkcija desnega prekata normalna in ni potrebna menjava zaklopke, ter pri vseh bolnikih z gradientom < 64 mmHg, ki so simptomatični, imajo zmanjšano funkcijo desnega prekata, dvoprekadni desni prekat, pomembne motnje srčnega ritma ali desno-levi spoj.

Pri bolnikih z valvularno pulmonalno stenozo, pri katerih zaklopka ni displastična, je zdravljenje izbora balonska dilatacija pulmonalne zaklopke (8). Mnogi bolniki s hudo valvularno pulmonalno stenozo imajo pridruženo reverzibilno subvalvularno mišično obstrukcijo, ki je posledica hipertrofije desnega prekata. Po razrešitvi stenoze se mišična obstrukcija prehodno poslabša, nato pa postopoma izgine. Za preprečitev akutnega poslabšanja mišične obstrukcije po razrešitvi stenoze pri bolnikih z mišično obstrukcijo pred balonsko dilatacijo priporočamo zdravljenje z zaviralci receptorjev beta (1).

Pri bolnikih z ireverzibilno sub- ali supravavularno pulmonalno stenozo, displastično zaklopko, s hipoplastičnim obročem pulmonalne zaklopke ali pridruženo hudo pulmonalno ali trikuspidalno insuficienco je zdravljenje kirurško. Kirurška menjava zaklopke je pri asimptomatičnih bolnikih indicirana le, če je sistolični tlak v desnem prekatu višji kot 80 mmHg (8, 15).

INSUFICIENCA PULMONALNE ZAKLOPKE

Minimalna do blaga pulmonalna regurgitacija je pogosta najdba pri preiskovancih s sicer normalno pulmonalno zaklopko. Zmerna ali huda pulmonalna regurgitacija pri odraslih najpogosteje nastane sekundarno po perkutanem ali kirurškem zdravljenju prirojenih srčnih napak, kot sta izolirana stenoza pulmonalne zaklopke in Fallotova tetralogija. Pri slednji je pulmonalna insuficienca večinoma posledica uporabe transeksualne krpe za rekonstrukcijo iztočnega dela desnega prekata (9, 16). Redkeje je pulmonalna regurgitacija posledica razširitve pljučne arterije pri pljučni hipertenziji, idiopatski razširitvi pulmonalne arterije in Marfanovem sindromu ali posledica infekcijskega endokarditisa, karcinoidnega sindroma in revmatične okvare zaklopk (1, 17).

Hemodinamične značilnosti

Pri bolnikih z dolgo trajajočo hudo pulmonalno regurgitacijo se desni prekat zaradi volumnske obremenitve postopoma razširi, kasneje pa se poslabša tudi njegova funkcija. Desni prekat od telesni obremenitvi ne more zadostno povečati minutnega volumna srca in pojavi se desnostransko srčno popuščanje. Povečanje in zmanjšana funkcija desnega prekata sta povezana s podaljšano depolarizacijo prekatov, prekatnimi in nadprekatnimi motnjami srčnega ritma ter z nenadno srčno smrtjo, ki se pojavijo predvsem pri bolnikih s pulmonalno insuficienco po kirurškem zdravljenju Fallotove tetralogije (9).

Klinična slika

Bolniki pulmonalno regurgitacijo običajno dobro prenašajo in so dolgo asimptomatski. Simptomi se po navadi razvijejo ob močno povečanem desnem prekatu in pojavu zmanjšane sistolične funkcije. Pri bolnikih z izolirano prirojeno pulmonalno regurgitacijo ali regurgitacijo po zdravljenju izolirane valvularne pulmonalne stenozе se simptomi večinoma pojavijo šele po štiridesetem letu (17, 18). Bolniki po kirurškem zdravljenju Fallotove tetralogije lahko postanejo simptomatični zgodaj, kar je najverjetneje posledica oslabelosti srčne mišice zaradi vpliva centralne cianoze v zgodnji mladosti, hipertrofije desnega prekata in predhodnih kirurških posegov. Najpogostejši simptomi so zmanjšana telesna zmogljivost in palpitacije. Redkeje so prisotni znaki desnostranskega srčnega popuščanja (17, 19).

Med kliničnim pregledom lahko vidimo zvišan centralni venski tlak. Včasih lahko zatipamo prominenten jugularni val a, ki pa je manj izrazit zaradi visokega vala v ob pridruženih trikuspidalni regurgitaciji. Pri povečanem desnem prekatu levo spodaj ob prsnici zatipamo prekordialne pulzacije, ob hudi pljučni hipertenziji pa tudi zaprtje pulmonalne zaklopke in pulzacije razširjene pljučne arterije. Pulmonalna komponenta drugega srčnega tona je ob prisotnosti pljučne hipertenzije poudarjena, ob prirojeni odsotni ali kirurško odstranjeni pulmonalni zaklopki pa pulmonalne komponente ne slišimo. Drugi srčni ton je ob pljučni hipertenziji zaradi povečanega končnega diastoličnega volumna in daljšega iztisa široko cepljen (9). Drugemu tonu sledi tih pojemajoč šum, najbolje slišen v tretjem in četrtem medrebrnem prostoru levo ob prsnici, ki je glasnejši med vdihom. Trajanje šuma je odvisno od stopnje pulmonalne regurgitacije in je krajše pri hudi kot pri blagi pulmonalni regurgitaciji. Pogosto zaradi povečanega pretoka slišimo tudi iztisni sistolični šum nad pulmonalno

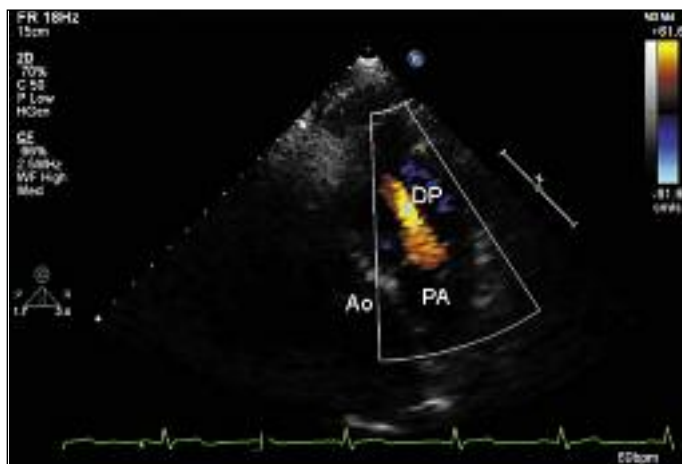
zaklopko. Pri nekaterih bolnikih opazimo sočasno prisotne znake funkcionalne trikuspidalne regurgitacije s prominentnimi valovi v, holosistoličnim šumom levo spodaj ob prsnici, ki se okrepi med vdihom, in povečanimi pulzirajočimi jetri (9, 17).

Diagnostika

Večina bolnikov s pulmonalno regurgitacijo je v sinusnem ritmu, pri nekaterih pa so prisotne nadprekatne motnje srčnega ritma. Podaljšanje kompleksa QRS in vzorec rSr v desnih prekordialnih odvodih odražata volumsko obremenitev desnega prekata. Pri bolnikih po kirurškem zdravljenju Fallotove tetralogije je pogosto prisoten desnokračni blok, katerega trajanje je sorazmerno s stopnjo dilatacije desnega prekata. Trajanje kompleksa QRS več kot 180 ms pri bolnikih po kirurškem zdravljenju Fallotove tetralogije je napovedni dejavnik za prekatno tahikardijo in nenadno srčno smrt. Zato je nujno, da ehokardiografsko spremljamo velikost in funkcijo desnega prekata in se na podlagi tega odločamo o popravni pulmonalne zaklopke (17).

Na rentgenogramu prsnih organov opazimo dilatacijo debela pljučne arterije, na lateralni projekciji pa tudi povečanje desnega prekata, ki zapolnjuje retrosternalni prostor (17).

Z dvodimenzionalno ehokardiografijo prikažemo morfologijo pulmonalne zaklopke, z doplersko ehokardiografijo pa ocenimo stopnjo regurgitacije (slika 6). Semikvantitativno lahko ocenimo stopnjo pulmonalne regurgitacije glede na globino in širino barvnega doplerskega signala (1). Regurgitacijski signal, ki zajema več kot 65 % širine iztočnega trakta desnega prekata in je holodistoličen, kaže na hudo pulmonalno regurgitacijo. Za hudo pulmonalno regurgitacijo je značilno hitro izenačenje tlakov v desnem preddvoru in prekatu, kar s kontinuirano doplersko ehokardiografijo prikažemo kot hitro zmanjšanje regurgitacijskega toka krvi v diastoli (angl. *pressure half*



Slika 6. Z doplersko ehokardiografijo na parasternalnem prečnem preseku je prikazan regurgitacijski signal krvi iz pljučne arterije v desni prekat. Ao – aorta, DP – desni prekat, PA – pljučna arterija.

time, PHT < 100 ms). Z merjenjem trajanja regurgitacijskega signala lahko stopnjo pulmonalne regurgitacije močno podcenimo, zato moramo ocenjevati tudi posredne znake regurgitacije, kot so diastolični obrat toka v pljučni arteriji, gibanje medpreddvornega pretina ter velikost in funkcijo desnega prekata (1, 16). Ob hudi pulmonalni regurgitaciji se medprekatni pretin zaradi volumenske obremenitve desnega prekata giblje paradokсно, desni prekat se poveča, njegova sistolična funkcija pa se postopoma poslabšuje. Povečanje desnega prekata je nespecifičen, toda občutljiv znak, zato lahko ob njegovi odsotnosti pomembno pulmonalno regurgitacijo z veliko verjetnostjo izključimo. Zaradi povečanja desnega prekata se lahko sčasoma pojavi tudi funkcionalna trikuspidalna regurgitacija (9).

Magnetna resonanca je zaradi svoje velike prostorske in časovne ločljivosti pomembna dodatna slikovna diagnostična metoda, s katero lahko pridobimo natančnejše podatke o stopnji regurgitacije in velikosti ter funkciji desnega prekata. Z njeno pomočjo lahko pri asimptomatičnih bolnikih s hudo pulmonalno regurgitacijo določimo optimalni čas kirurške menjave

zaklopke. Srčno kateterizacijo za oceno pulmonalne regurgitacije redko izvajamo (9).

Zdravljenje

Bolniki kronično hudo pulmonalno regurgitacijo dobro prenašajo vrsto let. Odločitev o kirurškem zdravljenju pulmonalne zaklopke je velikokrat težavna, saj je ocena pulmonalne regurgitacije zahtevna. Kirurška menjava pulmonalne zaklopke je indicirana pri hudi pulmonalni regurgitaciji, kadar se pojavijo simptomi ali zmanjšanje telesne zmogljivosti. Za popravo se odločimo tudi pri zmerni do hudi pulmonalni regurgitaciji, kadar ugotavljamo postopno večanje desnega prekata, zmanjšanje njegove funkcije, motnje srčnega ritma ali pojav pomembne trikuspidalne regurgitacije (9, 17).

ZAKLJUČEK

Okvare pulmonalne zaklopke so najpogostejše posledica prirojenih srčnih napak. Stenoza pulmonalne zaklopke je večinoma prirojena, insuficienca pulmonalne zaklopke pa je najpogostejše posledica perkutane ali kirurškega zdravljenja izolirane pulmonalne stenoze ali Fallotove tetralogije.

Ehokardiografija ima osrednje mesto pri oceni pulmonalne zaklopke, čeprav je njena vloga pri ocenjevanju pulmonalne regurgitacije omejena. Stenoza pulmonalne zaklop-

ke je največkrat mogoče razrešiti s perkutanim posegom, medtem ko pulmonalno regurgitacijo zdravimo večinoma kirurško.

LITERATURA

1. Bruce CJ, Connolly HM. Right-sided valve disease. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 646–62.
2. Rao PS. Pulmonary valve disease. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola S, eds. *Valvular heart disease*. 3rd ed. Philadelphia: Lippencott Raven; 2000. p. 339–76.
3. Gatzoulis MA. Heart and great vessels. In: Standring S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 959–88.
4. Gross L, Kugel MA. Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol*. 1931; 7: 445–74.
5. Barry A, Patten BM. The structure of the adult heart. In: Gould SE, ed. *Pathology of the heart and blood vessels*. 5th ed. Springfield: Charles C. Thomas; 1968. p. 91.
6. Kerr A Jr, Goss CM. Retention of embryonic relationship of aortic and pulmonary valve cusps and suggested nomenclature. *Anat Rec*. 1956; 125 (4): 777–82.
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10 (1): 1–25.
8. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010; 31 (23): 2915–57.
9. Bruce CJ, Connolly HM. Right-sided valve disease deserves a little more respect. *Circulation*. 2009; 119 (20): 2726–34.
10. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of pulmonic valve stenosis and pure regurgitation. *Clin Cardiol*. 1995; 18 (1): 45–50.
11. Rao PS. Right ventricular filling following balloon valvuloplasty. *Am Heart J*. 1992; 123 (4 Pt 1): 1084–6.
12. Johnson LW, Groszmann W, Dalen JE, et al. Pulmonic stenosis in the adult. Long-term follow-up results. *N Engl J Med*. 1972; 287 (23): 1159–63.
13. Shah PM. Tricuspid and pulmonary valve disease evaluation and management. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2010; 63 (11): 1349–65.
14. Rao PS. Indications for balloon pulmonary valvuloplasty. *Am Heart J*. 1988; 116 (6 Pt 1): 1661–2.
15. Jerrar M, Betbout F, Fehat MB, et al. Long-term invasive and noninvasive results of percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty in children, adolescents, and adults. *Am Heart J*. 1999; 138 (5 Pt 1): 950–4.
16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11 (3): 223–44.
17. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur Heart J*. 2005; 26 (5): 433–9.
18. Shimazaki Y, Blackstone EH, Kirklin JW. The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implications. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 32 (4): 257–9.
19. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, et al. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (6): 1068–74.

Sara Mugerli¹, Miha Lučovnik²

Zdravljenje z magnezijevim sulfatom za preprečevanje cerebralne paralize pri prezgodnjem porodu: pregled literature in predstavitev protokola

*Treatment with Magnesium Sulphate for Cerebral Palsy Prevention
in Preterm Birth: A Literature Review and Protocol Presentation*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, cerebralna paraliza, motnje motorike, magnezijev sulfat

Cerebralna paraliza je skupina motenj gibanja in drže z morebitnimi pridruženimi nevrološkimi izpadi. Za bolnike predstavlja bistveno zmanjšano kvaliteto življenja, za državo pa precejšnje ekonomsko breme. Glavna dejavnika zanjo sta prezgodnji porod in nizka porodna teža, saj povečujeta tveganje za nastanek periventricularne levkomalacije, ki je najpomembnejša patomorfološka sprememba v možganih otrok s cerebralno paralizo. Magnezijev sulfat je zdravilo, ki se v porodništvu uporablja za preprečevanje eklamptičnih napadov pri nosečnicah s preeklampsijo in kot tokolitik. Več randomiziranih študij in metaanaliz je dokazalo, da zdravljenje z magnezijevim sulfatom pri nosečnicah z grozečim prezgodnjim porodom zmanjšuje tveganje za cerebralno paralizo pri njihovih otrocih, najverjetneje preko kombiniranega antiishemičnega in protivnetnega učinka. V Sloveniji še nimamo uradno objavljenih priporočil za uporabo $MgSO_4$ za nevroprotekcijo pri prezgodnjem porodu. Namen članka je predstaviti predlog takšnih priporočil in pregled literature, na katerem ta priporočila temeljijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm birth, cerebral palsy, motor dysfunction, magnesium sulphate

Cerebral palsy is a group of movement and posture disorders sometimes associated with other neurological deficits. It represents a significant decrease in the patients' quality of life and a substantial economic burden. The main risk factors for cerebral palsy are preterm birth and low birth weight. Both factors increase the risk for periventricular leucomalacia, which is the most important pathomorphological change found in the brain of children with cerebral palsy. Magnesium sulphate has two principal roles in obstetrics. It is used for prevention of eclamptic attacks in women with pre-eclampsia and for tocolysis. Several randomized trials and meta-analyses have demonstrated that treatment

¹ Sara Mugerli, dr. med., Zdravstveni dom Ajdovščina, Tovarniška cesta 3, 5270 Ajdovščina; sara.mugerli@gmail.com

² Doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

with magnesium sulphate in pregnant women with threatened preterm delivery reduces the risk of cerebral palsy in their children, most likely through the combined anti-ischemic and anti-inflammatory effect. In Slovenia there are no official recommendations for the neuroprotective use of MgSO_4 in preterm birth. The purpose of this article is to present a proposal for such recommendations and to review the literature upon which these recommendations are based.

UVOD

Cerebralna paraliza (CP) je skupina motenj gibanja in drže z morebitnimi pridruženimi nevrološkimi izpadi, kot so centralne in periferne motnje zaznavanja, motnje mišljenja, govora in sporazumevanja, vedenja, epileptični napadi ipd. Vodi v zmanjšano funkcionalnost in nižjo kvaliteto življenja (1). Nastane zaradi nenapredujoče strukturne okvare v osrednjem živčevju, ki se lahko pojavi kadarkoli med nevrološkim razvojem, torej *in utero*, med porodom ali do dopolnjenega petega leta starosti (2–4). Prvi opis CP sega v leto 1862, ko je ortoped William Little opredelil CP kot posledico obporodnih zapletov (5). Prepričanje, da je CP predvsem posledica neželenih dogodkov med porodom, je še vedno prisotno, čeprav so številne raziskave pokazale, da potek poroda ni glavni dejavnik tveganja za nastanek CP, temveč sta to prezgodnji porod in nizka porodna teža. Pojavnost CP narašča obratno sorazmerno s porodno težo in z gestacijsko starostjo. Med bolniki s CP je bilo 50 % rojenih pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (t.n.), kar 25 % pa pred dopolnjenim 34. t.n. (6–11). Eden izmed dejavnikov, ki pripomorejo k razvoju CP, je intraventrikularna krvavitev, ki je vse pogostejša, tem nižja je gestacijska starost. Obratno sorazmerna z gestacijsko starostjo je tudi pojavnost periventrikularne levkomalacije, okvare bele možganovine, ki je najpomembnejša patomorfološka sprememba v možganih otrok s CP (12–14).

Podatki iz raziskav na živalskih modelih in številnih velikih, dobro zasnovanih kliničnih raziskav kažejo, da lahko aplikacija

magnezijevega sulfata (MgSO_4) pred prezgodnjim porodom zmanjša tveganje za pojav CP. Natančen mehanizem nevroprotektivne vloge magnezija ni popolnoma jassen. Najverjetneje gre za kombinacijo antiishemičnega in protivnetnega učinka. Magnezij deluje na N-metil-D-aspartatne (NMDA) receptorje na membranah nevronov in preprečuje vstop kalcija, ki v previsokih koncentracijah povzroča celično smrt (15). Poleg tega sproži vazodilatacijo možganskega žilja in stabilizacijo endotelija, s čimer se zmanjša nihanje v krvnem pretoku osrednjega živčevja (16–20).

V Sloveniji še nimamo uradno objavlenih priporočil za uporabo MgSO_4 za nevroprotekcijo pri prezgodnjem porodu. Namen članka je predstaviti predlog takšnih priporočil in pregled literature, na katerem ta priporočila temeljijo.

OBSERVACIJSKE RAZISKAVE

Van de Bor s sodelavci je leta 1987 ugotavljal za 50 % manj periventrikularnih in intraventrikularnih krvavitev pri otrocih, rojenih pred 32. t.n., katerih matere so imele preeklampsijo in so posledično pred porodom prejele MgSO_4 za preprečevanje eklampsičnih napadov (21). Podobno je Kuban opazoval otroke s porodno težo, nižjo od 1.501 g, in ugotavljal statistično značilno manjše tveganje za razvoj krvavitve germinalnega matriksa in intraventrikularne krvavitve pri otrocih mater s preeklampsijo. Nadalje je opazal, da je bilo tveganje za razvoj krvavitve zmanjšano tudi pri tistih nosečnostih, kjer matere niso izpolnjevale pogojev za preeklampsijo, vendar so prejemale MgSO_4 kot tokolitik (22).

Nelson in Grether sta leta 1995 v svoji retrospektivni kohortni raziskavi preučevala otroke z zmerno ali hudo CP, ki so bili rojeni z zelo nizko porodno težo (< 1.500 g) in so preživeli do tretjega leta starosti. Primerjala sta jih z naključno izbranimi vrstniki z zelo nizko porodno težo brez CP. Otroci s CP so bili v nosečnosti redkeje izpostavljeni $MgSO_4$ (23). Podobno povezavo je kasneje ugotavljal tudi Schnedell s sodelavci (24).

Na podlagi teh rezultatov je ob koncu devetdesetih let prejšnjega stoletja več skupin raziskovalcev zastavilo randomizirane raziskave, s katerimi so želeli preveriti, ali $MgSO_4$ res znižuje tveganje za razvoj CP pri prezgodaj rojenih otrocih (25).

RANDOMIZIRANE RAZISKAVE

Leta 2003 je Crowtherjeva s sodelavci objavila rezultate prve randomizirane raziskave na temo zdravljenja z $MgSO_4$ z namenom nevroprotekcije v primeru prezgodnjega poroda. V raziskavo so vključili 1.062 avstralskih in novozelandskih nosečnic z eno ali večplodnimi nosečnostmi pred dopolnjenim 30. t. n., pri katerih je bil porod načrtovan ali pričakovan v 24 urah po vključitvi. Nosečnice so prejemale placebo ali $MgSO_4$ v odmerku 4 g v bolusu, ki mu je sledila infuzija 1 g/h do poroda oz. največ 24 ur. V skupini, ki je prejela $MgSO_4$, je bilo manj hudih motenj motorike in manj hudih motenj motorike ali smrti (26).

Marret in sodelavci so v svojo raziskavo leta 2008 vključili 573 francoskih nosečnic z eno- ali večplodnimi nosečnostmi pred dopolnjenim 33. t. n. Prav tako kot v prej omenjeni avstralski raziskavi je bil pri vseh porod načrtovan ali pričakovan v 24 urah po vključitvi. Nosečnice so prejele zgolj bolusni odmerek 4 g $MgSO_4$. Tudi v tej raziskavi je bilo zdravljenje z $MgSO_4$ povezano z zmanjšanim tveganjem za hude motnje motorike ali smrt (27).

Leta 2008 so Rouse in sodelavci objavili do sedaj največjo randomizirano raz-

skavo na tem področju. Vanjo je bilo vključenih 2.241 nosečnic z eno- in dvoplodnimi nosečnostmi pred dopolnjenim 32. t. n. Prezgodni porod se je začel bodisi spontano zaradi prezgodnjega razpoka mehurjev (87 %), kratkega materničnega vratu (10 %) ali je bil sprožen zaradi zastoja v rasti (3 %). V protokolu je bil uporabljen odmerek $MgSO_4$, ki je bil višji kot v predhodnih raziskavah, in sicer 6 g v bolusu z infuzijo 2 g/h do poroda ali največ 12 ur. Dokazali so, da je v skupini otrok, katerih matere so prejemale magnezij, manj CP. Primarni izid, kombinacija CP in neonatalne smrti, pa ni bil statistično značilno povezan z izpostavljenostjo $MgSO_4$ pred porodom (28).

Poleg zgoraj omenjenih treh randomiziranih raziskav, ki so bile primarno zasnovane za ugotavljanje morebitnega nevroprotektivnega učinka $MgSO_4$, je treba omeniti še dve raziskavi. Tudi ti sta bili sicer randomizirani, vendar so njihovi rezultati zaradi metodoloških dejavnikov precej manj zanesljivi. Prva je bila raziskava Mittendorf in sodelavcev iz leta 2002. V njej so bile nosečnice razdeljene v dve skupni. Tiste, pri katerih je bil maternični vrat razširjen manj kot 4 cm, so prejele $MgSO_4$ v tokolitičnem odmerku, in sicer 4 g v bolusu, ki mu je sledila infuzija 2–3 g/h. Nosečnice z razširitvijo materničnega vratu, večjo od 4 cm, pa so prejele $MgSO_4$ v nevroprotektivne namene, samo v bolusnem odmerku 4 g. V tokolitični skupini, kjer je bil skupni odmerek $MgSO_4$ večji, je bilo manj CP v primerjavi s kontrolno (kjer so nosečnice prejemale enega od drugih tokolitikov). V skupini, ki je prejela $MgSO_4$ za nevroprotekcijo, pa je bilo primerov CP več v primerjavi s kontrolami. Glavna pomanjkljivost te raziskave je razmeroma majhno število preiskovank (le 57 v nevroprotektivni skupini). Že avtorji sami so zato zaključili, da je bila pojavnost CP prenizka za statistično pomembno analizo (29). Druga raziskava pa je bila sekundarna analiza rezultatov študije Magpie. Ta je bila prvotno namenjena preučevanju

Tabela 1. Randomizirane študije, ki so preučevale vpliv $MgSO_4$ na pojavnost cerebralne paralize (26–30). CP – cerebralna paraliza, $MgSO_4$ – magnezijev sulfat, t. n. – tedni nosečnosti, RR – relativno tveganje (angl. *relative risk*), CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), OR – razmerje obetov (angl. *odds ratio*).

Ime študije in avtorji	Leto objave	Število vključenih nosečnic	Gestacijska starost	Odmerek $MgSO_4$	Zaključki
ACTOMgSO ₄ , Crowtherjeva s sodelavci	2003	1.062	< 30 t. n.	4 g v bolusu, nato 1 g/h v infuziji	manj smrti (RR 0,83, 95 % CI 0,64–1,09), hudih motenj motorike (RR 0,83, 95 % CI 0,54–1,27) oz. kombinacije hudih motenj motorike ali smrti (RR 0,83, 95 % CI 0,66–1,03) v $MgSO_4$ skupini
PreMAG in sekundarna analiza študije PreMAG, Marret s sodelavci	2007	573 oziroma 472 v sek. analizi	< 33 t. n.	4 g v bolusu	manj kombinacije hudih motenj motorike ali smrti v $MgSO_4$ skupini (OR 0,62; Marret 0,41–0,93)
BEAM, Rouse s sodelavci	2008	2.241	24–31 t. n.	6 g v bolusu, nato 2 g/h v infuziji	zmanjšano tveganje za CP pri otrocih, ki so prejeli $MgSO_4$ (RR 0,55, 95 % CI 0,32–0,95, p = 0,03)
MagNET, Mittendorf s sodelavci	2002	149	25–33 t. n.	<i>tokolična skupina:</i> 4 g v bolusu, nato 2–3 g/h v infuziji <i>skupina za nevroprotekcijo:</i> 4 g v bolusu	manj CP v tokolični skupini in več CP v nevroprotektivni skupini (OR 3,7; 95 % CI, 1,1–11,9)
Sekundarna analiza študije Magpie, Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group	2007	3.375	gestacijska starost ni spadala med vključitvene kriterije.	4 g v bolusu, nato 1 g/h v infuziji ali bolus 4 g iv. in 10 g im., nato 5 g im. vsake 4 ure	otroci s CP so redkeje prejeli $MgSO_4$, vendar razlika ni bila statistično značilna (RR 0,4, 95 % CI 0,08–2,05)

učinka MgSO_4 za preprečevanje eklamptičnih napadov. Vključene nosečnice in njihove otroke so spremljali 18 mesecev po porodu, 17 od preživelih otrok je imelo v tem obdobju CP. Od tega jih je deset v nosečnosti prejelo placebo, sedem pa MgSO_4 . Razlika je sicer lahko naključna, vendar kaže na trend nevroprotektivnega delovanja MgSO_4 pri prezgodaj rojenih otrocih (30). Tabela 1 prikazuje poglobitve značilnosti randomiziranih raziskav, ki so preučevale nevroprotektivni učinek MgSO_4 pri prezgodnjem porodu.

METAANALIZE

Na podlagi omenjenih randomiziranih raziskav je bilo narejenih že precej metaanaliz, ki so upoštevale bodisi vseh pet randomiziranih raziskav, predstavljenih v tabeli 1, štiri izmed njih, ali le tri največje in najboljše zasnovane. Vse so sklenile, da je uporaba MgSO_4 za preprečevanje CP pri nosečnicah z grozečim prezgodnjim porodom upravičena in varna, poleg tega pa stroškovno učinkovita, saj je ekonomsko breme CP izjemno visoko (31).

Leta 2009 je Cochrane Collaboration objavil metaanalizo, v katero je vključil vseh pet omenjenih randomiziranih raziskav, skupno 6.145 otrok, ki so se rodili pred 37. t. n. Zaključili so, da MgSO_4 pomembno zmanjšuje tveganje za razvoj motenj grobe motorike in CP pri prezgodaj rojenih otrocih in da obstaja dovolj dokazov za njegovo rabo (32). Zaključek predhodne Cochraneve metaanalize na to temo iz leta 2007, torej pred objavo Rousove raziskave, pa je

bil, da za uporabo MgSO_4 v nevroprotektivne namene ni dovolj prepričljivih dokazov (33). Razlika v zaključkih kaže na pomen leta 2008 objavljene raziskave in posledično odmerkov MgSO_4 , ki so bili v njej uporabljeni.

Conde-Agudelo in Romero pri svoji metaanalizi nista upoštevala študije Magpie, saj je bila primarno namenjena preučevanju vloge MgSO_4 pri preeklampsiji. Poleg tega so bile vanjo vključene tudi nosečnice med 34. in 37. t. n., pri katerih ni dokazov, da MgSO_4 deluje nevroprotektivno. Priporočata odmerek MgSO_4 iz Rousove raziskave, ki je dokazano deloval, torej 6 mg v bolusu, ki mu sledi infuzija 2 mg/h največ 12 ur (34).

PREDLOG PROTOKOLA

Na podlagi doslej objavljenih raziskav lahko zaključimo, da je verjetnost, da zelo prezgodaj rojeni otrok (rojen pred dopolnjenim 32. t. n.) ne bo imel CP v starosti dveh let, 15 % večja, če bo pred porodom nosečnica prejela MgSO_4 . Da se prepreči cerebralno paralizo pri enem prezgodaj rojenem otroku (pred 32. t. n.), je treba zdraviti z MgSO_4 63 nosečnic (angl. *number needed to treat*, NNT), v primeru poroda pred dopolnjenim 28. t. n. pa samo 29 (32). Za primerjavo: da se prepreči en eklamptični napad pri nosečnici s težko obliko preeklampsije, je NNT 100 (35). Zato predlagamo, da se tudi v Sloveniji uvede protokol uporabe MgSO_4 z namenom preprečevanja CP pri zelo prezgodaj rojenih otrocih (tabela 2).

Tabela 2. Shema zdravljenja z magnezijevim sulfatom z namenom preprečevanja cerebralne paralize.

Indikacije:

Magnezijev sulfat damo nosečnicam, pri katerih načrtujemo medicinsko indicirani (iatrogeni) prezgodnji porod v naslednjih 3 do 12 urah oz. se je prezgodnji porod spontano začel pred dopolnjenim 32. t. n. in pričakujemo porod v naslednjih 3 do 12 urah.

Odmerek:

6 g v bolusu, ki mu sledi infuzija 2 g/h do poroda oziroma največ 12 ur. Če se v tem času porod ne začne, lahko kasneje ponovno uvedemo MgSO_4 , vendar ne prej kot v 6 urah.

STRANSKI UČINKI MAGNEZIJEVEGA SULFATA

Magnezij ima stranske učinke, med katerimi so nekateri lahko življenje ogrožajoči. Zato je potreben intenzivnejši nadzor nosečnic, ki prejemajo MgSO_4 . Večina ustanov že ima protokole za nadzor ob aplikaciji MgSO_4 , saj se le-ta v porodništvu že dolgo uporablja za preprečevanje eklamptičnih napadov, v nekaterih porodnišnicah pa tudi kot tokolitik (kljub dokazom, da njegova učinkovitost kot tokolitik verjetno ni enakovredna atosibanu, nifedipinu ali indometacinu) (36–40).

Med pogostejše stranske učinke MgSO_4 pri nosečnici/materi spadajo zardevanje, slabost, palpitacije, tiščeč občutek v prsih in zamegljen vid (26, 28, 34, 41). Ti običajno spontano minejo, včasih pa je potrebna podporna terapija ali prenehanje zdravljenja. Redkejši in nevarnejši zaplet je pljučni edem, do katerega lahko pride ob predoziranju magnezija, vendar se mu ob skrbnem odmerjanju in spremljanju nosečnice lahko v večini primerov izognemo (42). Poleg tega avtorji navajajo v primerjavi s kontrolno skupino več epizod tahikardije in znižane ga krvnega tlaka, več poporodnih krvavitev in carskih rezov ter posamezne primere srčnega zastoja (ob serumskih koncentracijah $> 12,5 \text{ mmol/l}$) in zastoja dihanja (ob serumskih koncentracijah $> 6,25 \text{ mmol/l}$).

Med aplikacijo MgSO_4 je zato potrebno spremljanje diureze, saturacije, frekvence dihanja in refleksov. Spremljanje koncentracije magnezija v serumu vsakih 4–6 ur

je potrebno ob znakih in simptomih toksičnosti (odsočni patelarni refleksi, somnolenca, depresija dihanja, paraliza, motnje srčnega ritma), povišani koncentraciji kreatinina in/ali diurezi $< 30 \text{ ml/h}$. Ciljna serumska koncentracija magnezija je $1,7\text{--}3,3 \text{ mmol/l}$, za toksične pa veljajo koncentracije $> 6,25 \text{ mmol/l}$. Slednje ob normalni ledvični funkciji zelo redko dosežemo. V primeru predoziranja magnezija pa je antidot kalcijev glukonat ($1 \text{ g iv. v } 10 \text{ min}$).

Poleg maternalnih stranskih učinkov ima MgSO_4 tudi nekatere neželene učinke na plod. Predvsem naj bi povzročal prehodno zmanjšan mišični tonus po rojstvu (4). Klinična pomembnost tega učinka je vprašljiva, saj je sekundarna analiza omenjene randomizirane raziskave Rousa in sodelavcev pokazala, da koncentracija MgSO_4 v krvi novorojenčka ni bila povezana s potrebo po oživljanju prezgodaj rojenih otrok. Višje koncentracije magnezija v novorojenčkov krvi tudi niso bile povezane s potrebo po dodatnem kisiku, neinvazivno ali invazivno mehansko ventilacijo (43). Poleg tega so bili izsledki študij, po katerih naj bi MgSO_4 povečeval tveganje za neonatalno umrljivost, ovrženi (29, 41). Med stranskimi učinki MgSO_4 na plod velja omeniti tudi tveganje za pojav hipokalcemije in posledično nepravilnosti v razvoju skeleta ob dolgotrajnem zdravljenju (> 5 do 7 dni). V primeru uporabe magnezija za nevroprotekcijo je zaradi kratkotrajnega zdravljenja (< 12 ur) to tveganje zanemarljivo.

LITERATURA

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007; 109: 8–14.
2. Kuban KCK, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994; 330: 188–95.
3. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet.* 2014; 383: 1240–9.
4. Carmen Goojha. Can magnesium sulphate provide neuroprotection in preterm infants? A literature review. *Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal.* 2011; 4: 46–52.
5. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. In: Phillips J, Boulton P, eds. *Transactions of the Obstetric Society of London.* Obstetrical Society of London: London; 1862. p. 3–293.
6. Himpen E, Van den Broeck C, Oostra A, et al. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50: 334–40.
7. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008; 359: 262–73.
8. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden: IX, prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 287–94.
9. Paneth N, Kiely J. The frequency of cerebral palsy: a review of population studies in industrialised nations since 1950. *Clin Dev Med.* 1984; 87: 46–56.
10. Stanley F, Alberman E. Birthweight, gestational age and the cerebral palsies. *Clin Dev Med.* 1984; 87: 57–68.
11. Sellier E, Surman G, Himmelmann K, et al. Trends in prevalence of cerebral palsy in children born with a birth-weight of 2500 g or over in Europe from 1980 to 1998. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 635–64.
12. Ashwal S, Ashwal BS, Russman PA, et al. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004; 62: 851–63.
13. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2008; 23: 216–27.
14. Krageloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 144–51.
15. Degos V, Loron G, Mantz J, et al. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1670–80.
16. Rantonen T, Ekblad U, Grönlund J, et al. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on the neonate: a study with six-month follow-up. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 1142–6.
17. Burd I, Chai J, Gonzalez J, et al. Beyond white matter damage; foetal neuronal injury in a mouse model of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201 (3): 279.e1–8.
18. Burd I, Breen K, Friedman A, et al. Magnesium sulphate to prevent adverse neurological injury: providing biological evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: S3.
19. Elovitz MA, Gonzalez J, Chai J, et al. Preterm labour is insufficient to evoke foetal brain injury: activation of inflammatory pathways is an essential mechanism. *Reprod Sci.* 2008; 15: 181.
20. Elovitz MA, Mrinalini C, Sammel MD. Elucidating the early signal transduction pathways leading to foetal brain injury in preterm birth. *Pediatr Res.* 2006; 59: 50–5.
21. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, et al. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med.* 1987; 15: 333–9.
22. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, et al. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol.* 1992; 7: 70–6.
23. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 1995; 95: 263–9.
24. Schendel DE, Berg CJ, Yeagain-Allsopp M, et al. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA.* 1996; 276 (22): 1805–10.
25. Hirtz DG, Nelson K. Magnesium sulfate and cerebral palsy in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 1998; 10: 131–7.
26. Crowther CA, Hillier JE, Doyle LW, et al. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth: a randomised controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2669–76.

27. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al. Magnesium sulphate given before very preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG*. 2007; 121: 310–8.
28. Rouse DJ, Hirtz DG, Thorn E, et al. A randomised, controlled trial of magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008; 359: 895–905.
29. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 175: 1111–8.
30. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG*. 2007; 114: 289–99.
31. Honeycutt A, Dunlap L, Chen H, et al. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment: United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53: 57–9.
32. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2009; 21 (1): CD004661.
33. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18 (3): CD004661.
34. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200: 596–609.
35. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 201–5.
36. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11: CD000025.
37. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 118: 90–6.
38. O'Connor HD, Hehir MP, Kent EM, et al. Eclampsia: trends in incidence and outcomes over 30 years. *Am J Perinatol*. 2013; 30 (8): 661–4.
39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Sys Rev*. 2002; 4: CD 0016060.
40. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, et al. Evidence for magnesium sulphate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv*. 1997; 52: 652–8.
41. Mercer BM, Merlino AA. Society for Maternal-Foetal Medicine. Magnesium sulphate for preterm labour and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 650–68.
42. Elliott JP, Lewis DF, Morrison JC, et al. In defense of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 1341–8.
43. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, et al. Association of Cord Blood Magnesium Concentration and Neonatal Resuscitation. *J Pediatr*. 2012; 160: 573–7.

Saša Štupar¹, Žiga Samsa²

Praktičen pristop do ocenjevanja nezvesti po Glasgowski lestvici nezvesti

A Practical Approach to the Evaluation of Consciousness with the Glasgow Coma Scale

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Glasgowska lestvica nezvesti, odpiranje oči, verbalni odziv, motorični odziv, bolečinski dražljaj

Leta 1974 je bila ustvarjena Glasgowska lestvica nezvesti. Z uvedbo lestvice so želeli ustvariti poenoten in uporaben sistem ocenjevanja stopnje nezvesti pri bolnikih. V štirih desetletjih uporabe se je razvilo več različic ocenjevanja, raziskave pa kažejo, da so napake pri ocenjevanju, še posebej pri neizkušenih ocenjevalcih, pogoste. Lestvica je sestavljena iz treh delov: odpiranje oči, verbalni odziv in najboljši motorični odziv. Za oceno odpiranja oči opazujemo, ali bolnik spontano gleda, se odziva na zvoke ali na bolečino. Pri verbalnem odzivu ocenjujemo, ali je bolnik orientiran v osebi, času in prostoru, ali je njegov govor zmeden, uporablja neprimerne besede ali odgovarja le z nerazumljivimi zvoki. Za oceno motoričnega odziva štejemo najboljši motorični odziv gibljivega uda. Bolniku moramo dati jasna navodila. V kolikor bolnik ne sledi navodilom, nadaljujemo z bolečinskim dražljajem. Da lahko govorimo o lokalizirajočem odzivu, mora bolnik ob bolečem dražljaju iti z roko preko svoje ključnice. Če zgornji ud flektira v komolcu, z roko pa ne seže preko ključnice, to štejemo kot normalen fleksijski odziv. Bolnikov odziv na bolečinski dražljaj lahko vrednotimo tudi kot nenormalni fleksijski odziv ali ekstenzijski odziv. Pri vsem tem moramo biti pozorni na stanja, ki lahko otežijo oceno Glasgowske lestvice nezvesti – npr. intubacija, uporaba anestetikov ali sedativov, poškodbe obraza, hrbtenjače in udov.

ABSTRACT

KEY WORDS: Glasgow coma scale, eye opening, verbal response, motor response, painful stimulus

Glasgow coma scale was first defined in 1974. It was designed as a unified scoring system for assessing a patient's conscious state. During the four decades of use, several versions of assessment were developed. Studies show that errors in assessment, especially for inexperienced examiners, are common. The scale is composed of three tests: eye opening, verbal response and best motor response. A patient's eye opening is scored by testing if the patient's eyes open spontaneously, after a verbal command or after a pain stimulus. In verbal response, we check if the patient's speech is oriented in time and space, confused, consists of improper words or consists of only incomprehensible sounds. In best motor response, we look for the best motor response of a flexible limb, preferably upper limbs.

¹ Saša Štupar, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; stupar.sasa@outlook.com

² Žiga Samsa, dr. med., Travmatološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

The instructions to the patient must be clear. If the patient fails to follow these instructions, we proceed with painful stimulus. If the patient moves his hand above his clavicle, we speak of a localizing response. If his upper limb only flexes in the elbow, but the hand does not pass the clavicle, then we score this as a normal flexion. The motor response can also be seen as an abnormal flexion or extension of the extremities. In each test we must consider the circumstances that can affect the final score, such as intubation, the use of anesthesia and sedatives, facial, spinal or other injuries.

UVOD

S spremenjeno zavestjo je povezan širok nabor različnih stanj. Vzroki so lahko poškodbe, žilne in metabolne bolezni, vnetja ter predoziranje z zdravili. Leta 1974 so kot rezultat dveh vzporednih mednarodnih študij o nezvesti ustvarili Glasgowsko lestvico nezvesti (angl. *Glasgow coma scale*, GCS). Z GCS so želeli ustvariti sistem ocenjevanja zavesti, ki bi bil priročen za uporabo in bi ga lahko uporabljalo osebje brez posebnega dodatnega izobraževanja (1, 2). Opise GCS najdemo v učbenikih, smernicah in na svetovnem spletu, vendar jih le malo opisuje, kako natančno naj bodo posamezni odzivi pridobljeni in ocenjeni.

Avtorji izvirnega prispevka o GCS so ob 40-letnici objave povedali, da zaradi spoštovanja do sposobnosti izkušenih klinikov v originalnem zapisu niso želeli podati rigidnih navodil za ocenjevanje nivoja zavesti po GCS. To je pripomoglo k velikemu številu in variabilnosti med tehnikami, ki se uporabljajo za preiskovanje in ocenjevanje najdb (3). V anketi med nevrokirurgi so našli šest različnih lokacij, ki se uporabljajo za sproženje bolečinskega dražljaja – 70 % jih je uporabljalo pritisk na noht, 56 % na prsnico, 51 % supraorbitalno, 38 % na trapezasto mišico ali veliko prsno mišico, 17 % retromandibularno in 15 % na ušesno mečico. V originalnem prispevku pa so priporočali le tri lokacije – pritisk na noht in na glavo, vrat oz. trup (1, 4).

Študije so pokazale veliko konsistenco in pravilnost ocenjevanja GCS med izkuše-

nimi ocenjevalci, medtem ko so se pri neizkušenih pojavljale napake, predvsem pri zmernih poškodbah možganov. Največ napak je bilo pri ocenjevanju motoričnega odziva in verbalnega odziva, medtem ko je bilo ocenjevanje odpiranja oči konsistentno (1, 5, 6).

Namen našega prispevka je natančno opisati postopek ocenjevanja GCS, saj večina težav pri njeni uporabi izhaja iz slabega razumevanja oz. poznavanja lestvice. Če so te dileme in nesporazumi razrešeni, je GCS natančna, zanesljiva in hitra metoda za ocenjevanje zavesti.

GLASGOWSKA LESTVICA NEZAVESTI IN TOČKOVANJE

GCS je razdeljena na tri komponente (1):

- odpiranje oči,
- verbalni odziv in
- najboljši gibalni (motorični) odziv.

Vsako od teh treh komponent ocenjujemo posebej. GCS je besedni opis stanja zavesti, medtem ko je točkovna Glasgowska lestvica nezvesti (angl. *Glasgow coma score*, GC-Score) njen numerični ekvivalent. Torej pri GCS in GC-Score opisujemo enake komponente, le da za opis pri GCS uporabljamo besede, pri GC-Score pa številke (tabela 1). V klinični praksi naj bi uporabljali GCS (torej opisno metodo), medtem ko je bila GC-Score ustvarjena za raziskovalne namene, spremljanje trendov in izračun prognostičnih kazalcev (npr. GC-Score je ena izmed meritev, ki jih upošteva lestvica APACHE) (7, 8).

Tabela 1. Glasgowska lestvica nezvesti in točkovna Glasgowska lestvica nezvesti. E – angl. *eye*, M – angl. *motor*, V – angl. *verbal*.

Odzivnost		Število točk
E – odpiranje oči	spontano odpira oči	4
	oči odpira na zvočni dražljaj	3
	oči odpira na boleče dražljaje	2
	oči ne odpira	1
V – verbalni odziv	orientirano, razumljivo govori	5
	zmedena govorica	4
	neprimerne besede	3
	nerazumljive besede	2
	ne govori	1
M – najboljši motorični odziv (zgornjega uda)	sledenje navodilom	6
	lokalizirajoč odziv na bolečino	5
	normalni (umaknitveni) fleksijski odziv na bolečino	4
	nenormalni (spastični) fleksijski odziv na bolečino	3
	ekstenzijski odziv na bolečino	2
	ni odziva	1
Seštevek		3/15–15/15

SHEMA OCENJEVANJA GLASGOWSKE LESTVICE NEZAVESTI

Pri ocenjevanju se ravnamo po štirih stopnjah ocenjevanja: preveri, opazuj, stimuliraj in oceni (9).

Preveri pomeni, da preverimo dejavnike in stanja, ki vplivajo na oceno GCS. Ti dejavniki in stanja so (9–11):

- poškodba očesa, periorbitalni edem,
- poškodba možganskih živcev,
- bolečina,
- zastrupitev (droge, alkohol),
- zdravila (anestetiki, sedativi),
- kognitivni upad,
- psihiatrične bolezni,
- razvojne motnje,
- nerazumevanje govorjenega jezika,
- intubacija, traheostoma, laringektomija,
- edem jezika,
- poškodba obraza (zlom spodnje in/ali zgornje čeljustnice),
- afazija,
- motnje sluha in
- poškodbe (hrbtenjača, periferni živci in/ali udi) ter imobilizacija.

Vsaka inštitucija bi morala imeti smernice, kako dokumentirati posamezna stanja, ki vplivajo na izračun GCS in kako točkovati po GC-Score v primeru, da ena od kategorij ni ocenljiva (12). Npr. na prevedenem vzorcu originalne opazovalne sheme, ki se uporablja v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, so avtorji uporabili oznako Z, če je imel bolnik zaprte oči zaradi otekline, in oznako T, če je bil bolnik intubiran oz. imel traheostomo (13).

Opazovanje pomeni, da iščemo dejavnike spontanega vedenja na vsaki od treh kategorij, nato sledi stimulacija. Najprej poskusimo z zvočno stimulacijo, šele nato začnemo z bolečinskimi dražljaji (7, 9).

Oceni pomeni, da opažene odzive uvrstimo v ustrezno opisno kategorijo (tabela 1). Pomembno je, da se držimo ustaljenih in natančno opredeljenih izrazov, ki so uporabljeni tudi v tabeli 1. Izogibati se moramo izrazom, kot so »reagira na bolečino«, »se odziva na bolečino«, saj s tem ne opredelimo, ali gre za normalen fleksijski, nenormalen fleksijski ali ekstenzijski odziv na bolečino (7).

Trenutno sta v uporabi dve shemi GCS, razlika med njima je v zaporedju ocenjevanja treh komponent GCS. Pri prvi različici ocenjujemo po zaporedju: odpiranje oči (angl. *eye*, E), najboljši motorični (angl. *motor*, M) in verbalni (angl. *verbal*, V) odziv (E–M–V), pri drugi različici pa: odpiranje oči, verbalni in najboljši motorični odziv (E–V–M) (14). V prispevku uporabljamo drugo različico (E–V–M), saj sledi sistematični klinični preiskavi, hkrati pa je lažja za memoriziranje, saj največje možno število točk v posamezni komponenti narašča (E: 4, V: 5 in M: 6). To različico sta v kasnejših prispevkih predlagala tudi avtorja izvirnega prispevka o GCS (15).

ODPIRANJE OČI

Pri ocenjevanju odpiranja oči redko naletimo na težave. Ločimo, ali preiskovalec (1):

- spontano odpira oči,
- odpira oči na zvočni dražljaj,
- odpira oči na boleče dražljaje ali
- oči ne odpira.

Da lahko govorimo o spontanem odpiranju oči, mora bolnik, ko pristopimo k njemu (npr. na kraju nesreče) oz. ob negi spontano odpirati oči in opazovati okolico (12). V kolikor bolnik spi, ga zbudimo. Če lahko ostane buden in ob tem opazuje okolico, to še vedno šteje kot spontano odpiranje oči, kar po GC-Score ocenimo z E4.

Če bolnik ob pristopu oči ne odpira spontano, poskušamo s katerim koli verbalnim pristopom (normalno ali zelo glasno govorjenje, po potrebi večkrat ponovimo) ugotoviti, ali oči odpira na zvočni dražljaj. Ni nujno, da bolniku ukažemo, naj odpre oči. Najbolj prepoznaven verbalni dražljaj je bolnikovo ime. Z nežnim stresanjem bolnika, ki ne povzroča bolečine, lahko odzivnost preverimo pri gluhih (1, 7, 16). Bolnik odpira oči le med izvajanjem dražljaja. Ko prenehamo z dražljajem, bolnik oči ne odpira več. GC-Score je E3.

V kolikor bolnik ne odpre oči na povelje, pričnemo z bolečinskim dražljajem – stisnemo zgornji zadajšnji rob uhlja (lat. *helix*) (slika 1B), uščipnemo v zgornji notranji del trapezaste mišice (slika 1C) ali pritisnemo na noht (slika 1Č) (7). Bolečine ne smemo dražiti s pritiskom na izstopišče supraorbitalnega živca ali kot spodnje čeljustnice (lat. *angulus mandibulae*), saj grimasiranje lahko povzroči zapiranje oči (1, 7, 16). GC-Score je E2.

Če bolnik oči ne odpre niti po bolečinskem dražljaju, je GC-Score E1.

V primeru, da ne moremo testirati odpiranja oči (npr. otekline vek ali obojestranska lezija tretjega možganskega živca), to zapišemo in navedemo točen razlog – nikaikor pa nezmožnost testiranja ne pomeni, da bolnik »ne odpira oči« (7, 16).

VERBALNI ODZIV

V primeru, da je bolnik zaspan ali se ne odziva, moramo vložiti kar nekaj truda, da nam odgovori na vprašanja. Na podlagi odgovorov lahko njegov odziv razvrstimo v naslednje kategorije (1, 7):

- orientiran govor,
- zmeden govor,
- neprimerne besede,
- nerazumljivi zvoki in
- odsotnost govora.

Orientiranost kaže na zavedanje samega sebe in okolja – bolnik mora biti orientiran v osebi, času in kraju. Bolnik mora znati odgovoriti na vsa naslednja vprašanja: kdo je, kje je, katerega leta smo, letni čas in mesec. Ko bolnika preselimo z enega oddelka na drugega oz. iz ene ustanove v drugo in ne zna navesti kraja, se kot pravilno šteje tudi pravilen opis trenutnih okoliščin (npr. zakaj je na tem kraju) in opis okolice (1, 7, 12). Pomembno je, da upoštevamo verbalni odziv v času testiranja (1). GC-Score je V5.

O zmedenem govoru govorimo, kadar lahko pridobimo in vzdržujemo bolnikovo pozornost. Bolnik pri tem odgovarja na vprašanja s pogovorom, povedmi ali frazami,

toda odgovori kažejo na različne stopnje neorientiranosti in zmedenosti – ne zna odgovoriti na vsaj eno vprašanje o času, prostoru ali kdo je (1, 7). Npr. na vprašanje, katera leta smo in kje je, odgovori, da smo leta 1990 in da čaka na avtobusni postaji, da bo šel v šolo (12). Lahko si natančneje zapišemo, katerih odgovorov ne ve. V tem primeru je uporabno tudi dobesečno poročanje bolnikovih odgovorov (1, 7). GC-Score je V4.

Neprimeren govor/besede opisuje jasno in razumljivo artikulacijo, vendar so to le vzkliki ali naključne besede (navadno kot kričanje ali kletvice), bolnik pa z nami ne more oblikovati pogovora (1, 9, 12). V to kategorijo sodita tudi ponavljanje besed in perseveracija (12). Pogosto lahko neprimerne besede izzovemo le z bolečinsko stimulacijo (7). GC-Score je V3.

Če bolnik ne izgovarja razumljivih besed, slišimo pa le mrmanje, stokanje, krike, jok oz. kateri koli druge zvoke, tudi ko poskuša artikulirati, ga uvrstimo v kategorijo nerazumljivih zvokov. Običajno te zvoke lahko izzovemo le z bolečinskim dražljajem (1, 7, 12). GC-Score je V2.

V primeru, da tudi ob bolečinski stimulaciji bolnik ne spušča nobenih zvokov, govorimo o odsotnosti verbalnega odziva (1). GC-Score je V1.

Občasno je težko ločiti med zmedenostjo in disfazijo/afazijo. V takih primerih naročimo bolniku, naj poimenuje predmete in izvrši zapletene naloge. Če je bolnik pri tem pozoren in osredotočen, vendar ima težave pri govoru, gre verjetneje za motorično disfazijo kot za zmedenost, še posebej v povezavi z desnostransko šibkostjo ali CT-znaki poškodbe leve hemisfere – to moramo primerno zabeležiti (7, 12).

Ko so v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja ustvarili lestvico, niso upoštevali intubacije, kar se je med večdesetletno uporabo GCS izkazalo za eno večjih pomanjkljivosti, saj so hudo poškodovani bolniki pogosto že na kraju nesreče sedirani in intubirani (3). Priporoča se, da se oceni na tere-

nu GCS takoj po ABCDE-protokolu in še pred intubacijo (14). Poenotenih smernic, kako bi ocenili intubiranega bolnika, še vedno ni. Ocena, da je govor odsoten, ni primerena, zato naj bi imela vsaka ustanova interni dogovor, kako naj se na ocenjevalnem listu označi, da ima bolnik traheostomo oz. je intubiran (1, 7).

NAJBOLJŠI MOTORIČNI ODZIV

Ocenjevanje motorike je najpomembnejše merilo od vseh treh komponent GCS, saj ima velik prognostičen pomen. Hkrati pa prinaša tudi največ težav pri ocenjevanju (7).

V originalnem opisu iz leta 1974 je bilo navedenih pet možnih motoričnih odzivov (1). Leta 1976 so avtorji prvič razdelili odziv v fleksiji na normalen fleksijski odziv na bolečino in nenormalno fleksijo, nato pa ga natančneje opisali leta 1979 (15, 17). Tako je nastala šesttočkovna lestvica motoričnega odziva, ki je v uporabi še danes:

- sledenje navodilom,
- lokalizirajoč odziv na bolečino,
- normalen (umaknitveni) fleksijski odziv na bolečino,
- nenormalen (spastičen) fleksijski odziv na bolečino,
- odgovor na bolečino v ekstenziji in
- odsotnost odziva.

Ko ocenjujemo motorični odziv, moramo upoštevati najboljši odziv najboljšega uda. Če ni ovire (npr. zlomi), upoštevamo odziv zgornjih udov. Zgornji udi se odzivajo s širšim razponom gibov kot spodnji udi. Poleg tega pa se lahko pri hudih poškodbah možganov ali zgornjih delov hrbtenjače zaradi spinalnega refleksa spodnji udi ob bolečinskem dražljaju flektirajo; posledično bi lahko napačno interpretirali ekstenzijski odziv kot nenormalni fleksijski (1, 10, 12, 15). Med preiskavo lahko bolniki dajejo različne odzive; ki se navadno izboljšujejo, saj bolniki postanejo vzdraženi. Upoštevamo najboljši možni odziv v času ocenjevanja (1, 7). Najboljši motorični odziv zgornjega uda

pomeni, da če je odziv npr. desnega zgornjega uda v normalni fleksiji, levega pa v ekstenziji, upoštevamo odziv desnega zgornjega uda – torej normalni flektorni odziv. Razlika med odzivom na desnem in levem udu kaže na žariščno možgansko poškodbo, zato mora biti kakršna koli razlika opazna in zabeležena posebej – še vedno pa se za samo oceno spremenjene zavesti šteje najboljši odziv z najboljšega zgornjega uda (1, 7, 10).

Nasprotno od verbalnega odziva in odpiranja oči pri preverjanju motoričnega odziva ne smemo kričati. Govoriti moramo z normalnim glasom, bolnika pa se ne dotikamo, da ne sprožimo refleksnih motoričnih odzivov (12).

Motoriko lahko ocenjujemo pri večini bolnikov. Izjema so bolniki s tetraplegijo in bolniki, ki so paralizirani zaradi farmakološke paralize. Za slednje se priporoča, da z oceno GCS počakamo, dokler učinek zdravil ne izzveni (18).

Sledenje navodilom

Sledenje navodilom je najboljši možen odziv. Vedno pričnemo z navodilom, četudi se zdi bolnik komatozen ali je na ventilatorju. Navodilo naj bo vedno dvodelno. Ob predpostavki, da lahko bolnik uporablja oba zgornja uda, mu naročimo, naj vzdigne oba zgornja uda in ju drži dvignjena. Tako bo vidna kakršna koli šibkost posameznega zgornjega uda (pomemben žariščni znak).

Pri ocenjevanju moramo biti pozorni, da primitivnih refleksov ne interpretiramo kot odziva na navodilo (1, 7, 9). Zato navodilo, da naj bolnik stisne naše prste, ni primerno, saj lahko sprožimo refleks grabljenja (podoben primitivnemu refleksu pri novorojenčkih), ki je prisoten pri bolnikih z zmanjšanimi kognitivnimi sposobnostmi. Da bi bil test ustrezen, bi morali bolniku poleg navodila, naj stisne prste, naročiti še, naj naše prste tudi spusti. Primernejše navodilo je torej: »Dvignite roko in mi pokažite dva prsta« (14). GC-Score je M6.

Bolnikom s tetraplegijo ne smemo avtomatsko pripisati odsotnosti motoričnega odziva, saj je pri njih motorični odziv udov odsoten zaradi poškodbe hrbtnjače in ni odraz zmanjšane zavesti. Navodila zato prilagodimo – npr. naročimo, naj trikrat pomežikne in naj pokaže jezik ter ga nato da nazaj v usta. Ob primernem odzivu lahko tako še vedno sodi v najvišjo kategorijo, kljub temu da ne zmore gibov z udi (9, 12).

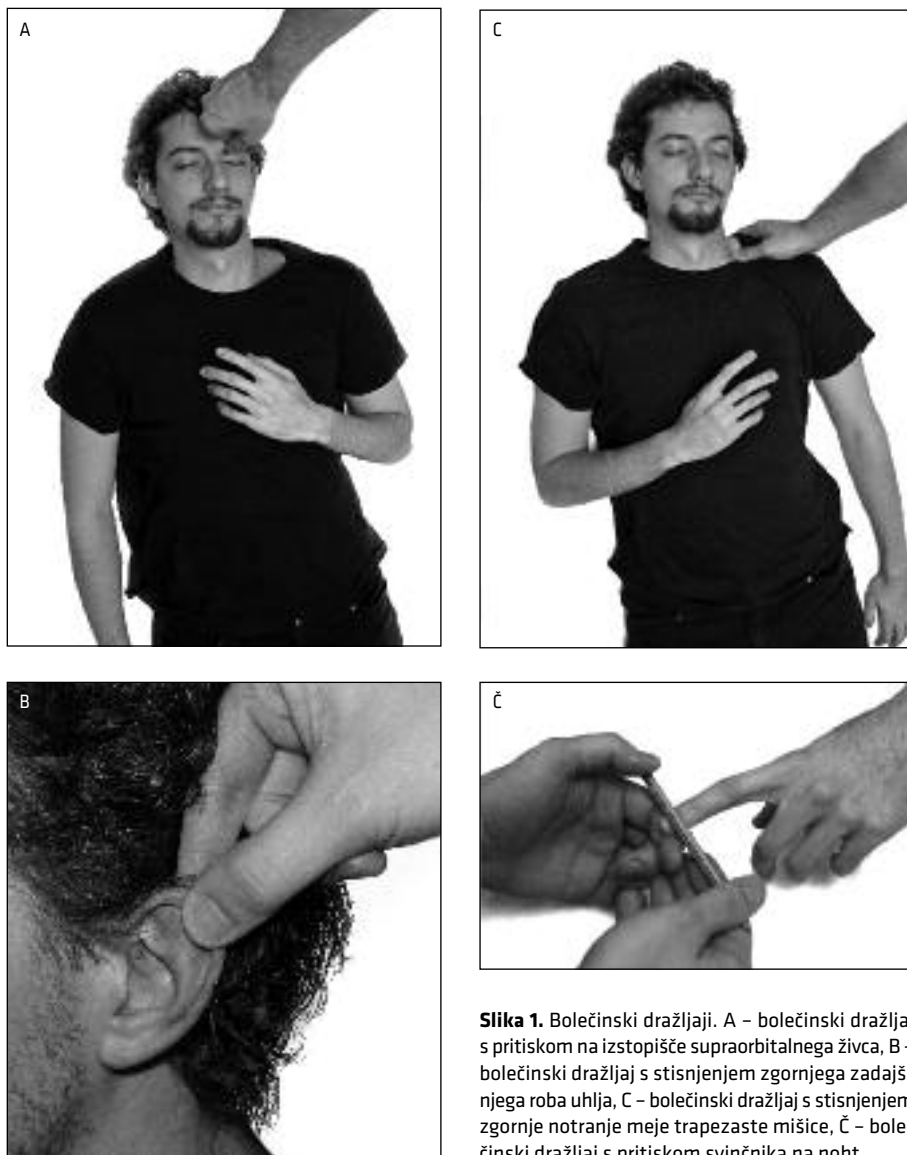
Lokalizirajoč odziv na bolečino

Če ni odziva na navodilo, moramo nadaljevati z bolečinskim dražljajem. Pomena lokalizirajočega odziva na bolečino (v nadaljevanju: lokalizirajoč odziv) ni vedno lahko interpretirati, razen če dražljaj izvedemo po standardni poti in ga vzdržujemo, dokler ne dosežemo najboljšega odziva, ki ga bolnik zmore. Z bolečinskim dražljajem naj ne bi poškodovali bolnikovih mehkih tkiv (7, 12).

Lokalizirajoč odziv testiramo s pritiskom na izstopišče supraorbitalnega živca (slika 1A). Pritisk mora biti dovolj velik, da povzročimo dovolj močno bolečino. Lokalizirajoč odziv dosežemo, ko bolnik z zgornjim udom seže proti mestu bolečinskega dražljaja in želi dražljaj odstraniti. Ključno je, da pri tem z roko seže preko ključnice v smeri proti dražljaju (slika 2). Tak odziv na dražljaj moramo doseči na več kot le enem mestu – npr. sprožimo bolečinski dražljaj na levem in desnem izstopišču supraorbitalnega živca, pri obeh poskusih se mora poskušati ubraniti (7, 16). GC-Score je M5.

Primerna alternativa pritisku na izstopišče supraorbitalnega živca (npr. v primeru periorbitalne poškodbe) je stisnjenje zgornjega zadajšnjega roba uhlja (slika 1B) ali ščipanje zgornje notranje meje trapezaste mišice (angl. *the Mr. Spock death grip*) (slika 1C) (7).

Kadar gredo bolniki z roko preko središne telesa, ne pa preko ključnice, tega ne moremo obravnavati kot lokalizirajoč odziv,



Slika 1. Bolečinski dražljaji. A – bolečinski dražljaj s pritiskom na izstopišče supraorbitalnega živca, B – bolečinski dražljaj s stisnjenjem zgornjega zadajšnjega roba uhlja, C – bolečinski dražljaj s stisnjenjem zgornje notranje meje trapezaste mišice, Č – bolečinski dražljaj s pritiskom svinčnika na noht.

saj ne moremo zanesljivo ločiti med lokalizirajočim in normalnim fleksijskim odzivom na bolečino (7, 9, 16). Zato bolečinski dražljaji, kot so pritisk na veliko prsno mišico ali na prsnico niso primerni za ocenjevanje lokalizirajočega odziva (slika 3).

Če je bolnik že v začetku lokaliziral bolečino z obema rokama, potem ni potrebe po nadaljnjem testiranju motoričnega odzi-

va. Ker se bolniki skoraj vedno odzovejo le z eno roko (dominantno), moramo testirati še drugo roko. To naredimo tako, da roko, ki jo je uporabil ob prvem poskusu, trdno pritismo ob tla in še enkrat povzročimo bolečinski dražljaj. V tem primeru bo, če zmore, proti mestu bolečinskega dražljaja premaknil drugo roko. Upoštevamo najboljši motorični odziv (7).



Slika 2. Fleksija komolca in abdukcija v ramenu kot odziv na bolečinski dražljaj (levo – pritisk na izstopišče supraorbitalnega živca; desno – stisnjenje zgornjega notranjega dela trapezaste mišice).



Slika 3. Pritisk na prsnico ni primeren bolečinski dražljaj za ocenjevanje motoričnega odziva.

Slika 4. Normalni fleksijski odziv. Bolnik z roko ne gre preko ključnice.

Normalen fleksijski odziv na bolečino

Normalen fleksijski odziv na bolečino izgovorimo s pritiskom na izstopišče supraorbitalnega živca ali stisnjenjem zgornjega zadajšnjega roba uhlja oz. zgornjega notranjega dela trapezaste mišice. Pri tem roka, za razliko od lokalizirajočega odziva, ne bo šla preko ključnice (slika 4) (7, 9, 16). GC-Score je M4.

Testiramo lahko tudi s pritiskom svinčnika na noht (slika 1Č). Zgornji ud naj leži na telesu s komolcem, flektiranim približno za 30–40°. Če bolnik ob tem flektira komolec, pogosto je to združeno z dvigom komolca od telesa, govorimo o normalnem fleksijskem odzivu – z njim se poskuša bolnik umakniti pred bolečim dražljajem (slika 5) (7, 12, 16). Pri tem lahko opazimo tudi abdukcijo v ramenu in postavitev v položaj fetusa (12). Testiramo oba zgornja uda, zabeležimo morebitno asimetrijo, za potrebe GCS pa upoštevamo najboljši motorični odziv (10, 11).

Nenormalen fleksijski odziv na bolečino

Leta 1976 so Teasdale in sodelavci v prispevku prvič omenili novo kategorijo GCS. Na mesto med normalen fleksijski in ekstenzijski odziv v lestvici so uvrstili še nenormalen fleksijski odziv na bolečino (15). Nenormalna fleksija je redek odziv, saj bolniki s povišanim znotrajlobanjskim tlakom navadno iz normalnega fleksijskega odziva neposredno razvijejo ekstenzijski odziv. Predvidevajo, da je nenormalna fleksija povezana s poškodbo bazalnih ganglijev (7, 10). GC-Score je M3.

Izvajanje bolečinskega dražljaja je opisano zgoraj – izgovorimo ga s pritiskom na izstopišče supraorbitalnega živca, stisnjenjem zgornjega zadajšnjega roba uhlja, trapezaste mišice ali pritiskom na noht. Da lahko govorimo o nenormalnem fleksijskem odzivu, moramo opaziti vsaj dve od naslednjih stanj (10, 12, 17):

- stereotipna flektorna drža,
- ekstremna fleksija zapestja,



Slika 5. Po bolečinskem dražljaju (pritisku na noht) bolnik flektira komolec, kar štejejo kot normalni fleksijski odziv.



Slika 6. Nenormalni fleksijski odziv. A – prsti, flektirani čez palec, B – ekstremna fleksija zapestja s prsti, flektiranimi čez palec, C – stereotipna flektorna drža z addukcijo zgornjega uda, ekstremno fleksijo zapestja in prsti, flektiranimi čez palec, Č – plantarna fleksija nog.

- addukcija zgornjega uda in
- prsti, flektirani čez palec.

Pri nenormalnem fleksijskem odzivu lahko na spodnjih udih opazimo ekstenzijo in notranjo rotacijo spodnjih udov s plantarno fleksijo noge (slika 6).

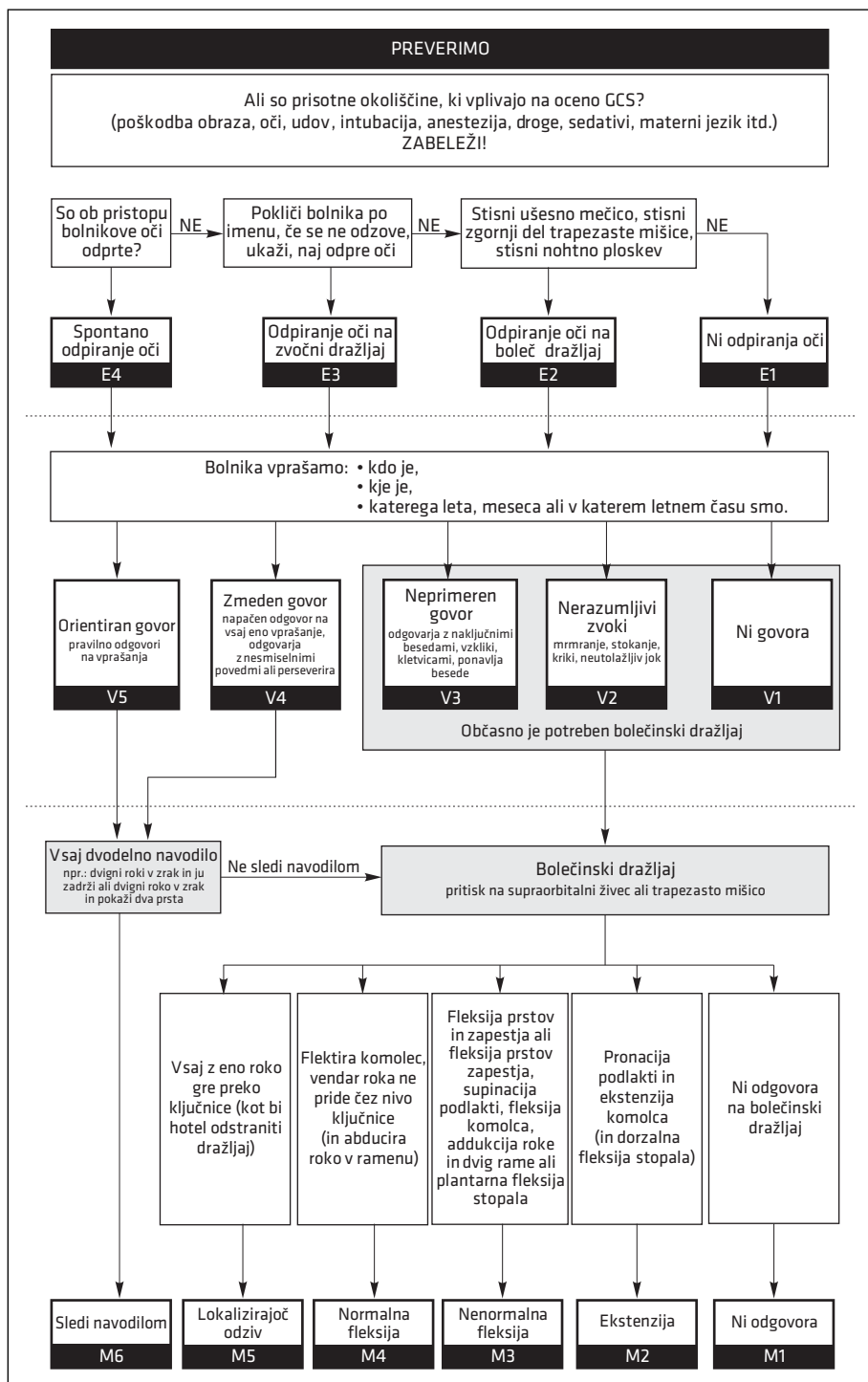
Nenormalna fleksija navadno prizadene le eno stran, zato je pogostejše uporabna le kot žariščni znak, ne pa kot meritev nivoja zavesti. Če smo v dvomih, ali gre za normalno ali nenormalno fleksijo, ocenimo, da gre za normalno fleksijo (7, 9).

Ekstenzijski odziv na bolečino

Ekstenzijski odziv se kaže kot ekstenzija v komolcu, navadno jo spremlja pronacija podlakti (slika 7) (1). Opazimo lahko pomik



Slika 7. Ekstenzija v komolcu s pronacijo podlakti.



Slika 8. Shematičen prikaz ocenjevanja nezvesti po Glasgowski lestvici nezvesti. GCS – Glasgowska lestvica nezvesti (angl. *Glasgow coma scale*).

glave navzad. Spodnji udi so rigidni, z notranjo rotacijo in plantarno fleksijo nog – enako kot pri nenormalnem fleksijskem odzivu. Torej v primeru, ko najdemo notranjo rotacijo spodnjih udov s plantarno fleksijo nog, zgornji udi pa so v ekstenziji s pronacijo podlakti, to štejemo kot ekstenzijski odziv (upoštevamo najboljši motorični odziv zgornjih udov) (10, 12). GC-Score je M2.

Odsotnost motoričnega odziva pomeni, da je bolnik ohlapen in ne izzovemo premika v zgornjih udih (1). GC-Score je M1.

Če se bolnikovo stanje slabša sorazmerno s povišanim znotrajlobanjskim tlakom, je čas, v katerem se pojavi odziv v ekstenziji ali odsotnost motoričnega odziva, navadno v povezavi z razvojem herniacije možganov, zenica/zenici pa postaneta fiksirani in razširjeni. Zenici nam pomagata ločiti med zgoraj omenjenim vzrokom in odsotnostjo motoričnega odziva zaradi poškodbe vratne hrbtenjače, brahialnega pleteža ali poškodbe zgornjih udov; saj pri teh stanjih zenice navadno reagirajo na svetlobo (1, 7).

Pri opisovanju motoričnega odziva se moramo izogibati izrazom »dekortikacija«

(nekateri avtorji jo enačijo z nenormalno fleksijo), »decerebracija« in »decerebracijska rigidnost« (nekateri avtorji jo enačijo z ekstenzijo), saj kažejo na specifično fiziološko-anatomsko korelacijo (1, 16).

Shematičen prikaz ocenjevanja nezvesti po GCS je prikazan na sliki 8.

ZAKLJUČEK

GCS je ena najbolj uporabljanih lestvic za ocenjevanje zavesti. Zaradi razširjenosti njene uporabe pa je pomembno, da se ocenjevanje in interpretacija rezultatov kar se le da standardizirata. Da se to doseže, so pomembna izobraževanja s poudarkom na praktičnih delavnicah uporabe GCS in vzpostavitev programov, ki nadzorujejo in izboljšujejo kakovost ocenjevanja po GCS. Pomembno je tudi, da se uporaba lestvice GC-Score omeji predvsem na raziskovalne namene.

ZAHVALA

Avtorja se zahvalujeta Vojinu Milojkoviću, dr. med., za koristne predloge pri pisanju prispevka.

LITERATURA

1. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81-4.
2. Fischer J, Mathieson C. The history of the Glasgow Coma Scale: implications for practice. *Crit Care Nurs Q*. 2001; 23 (4): 52-8.
3. Teasdale G, Maas A, Lecky F, et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (8): 844-54.
4. Reith F, Brennan P, Maas AIR, et al. Lack of standardization in applying painful stimuli for assessment the GCS [izvleček]. *J Neurotrauma*. 2014; 31: A-1-A-73.
5. Rowley G, Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*. 1991; 337: 535-8.
6. Gill M, Martens K, Lynch EL, et al. Interrater reliability of 3 simplified neurologic scales applied to adults presenting to the emergency department with altered levels of consciousness. *Ann Emerg Med*. 2007; 49 (4): 403-7.
7. Barlow P. A practical review of the Glasgow Coma Scale and Score. *Surgeon*. 2012; 10 (2): 114-9.
8. Jennett B. The history of the Glasgow Coma Scale: an interview with professor Bryan Jennett. Interview by Carole Rush. *Int J Trauma Nurs*. 1997; 3 (4): 114-8.
9. Teasdale G. Forty years on: updating the Glasgow Coma Scale. *Nursing Times*. 2014; 110 (42): 12-6.
10. Matis G, Birbilis T. The Glasgow Coma Scale-a brief review. Past, present, future. *Acta Neurol Belg*. 2008; 108 (3): 75-89.
11. Middleton PM. Practical use of the Glasgow Coma Scale; a comprehensive narrative review of GCS methodology. *Australas Emerg Nurs J*. 2012; 15 (3): 170-83.
12. Iacono LA, Lyons KA. Making GCS as easy as 1, 2, 3, 4, 5, 6. *J Trauma Nursing*. 2005; 12 (3): 77-81.
13. Bunc G, Strojnik T, Flis I. Ocena zavesti s pomočjo glasgovske koma skale. *Med Razgl*. 1992; 31 (3): 401-7.
14. Zuercher M, Ummenhofer W, Baltussen A, et al. The use of Glasgow Coma Scale in injury assessment: a critical review. *Brain Inj*. 2009; 23: 371-84.
15. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976; 34 (1-4): 45-55.
16. Shah S. Neurological assessment. *Nurs Stand*. 1999; 13 (22): 49-54.
17. Teasdale G, Murray G, Parker L, et al. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl*. 1979; 28 (1): 13-6.
18. Healey C, Osler TM, Rogers FB, et al. Improving the Glasgow Coma Scale score: motor score alone is a better predictor. *J Trauma*. 2003; 54 (4): 671-8.

Mitja Anžič¹, Nika Bolle², Sanja Šešok³, Marjan Zaletel⁴

Križna afazija pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo? Prikaz primera

Crossed Aphasia in a Patient with Acute Ischemic Stroke? A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: križna afazija, ishemična možganska kap

Križna afazija nastane pri okvari nedominantne, desne možganske poloble. Tovrstna nevrološka okvara je redka in odpira številna vprašanja v povezavi s porazdelitvijo jezikovnih kognitivnih sposobnosti. V prikazu primera predstavljamo primer desnoročnega bolnika po ishemični možganski kapi s križno afazijo. V razpravi navajamo številne nejasnosti, ki se porajajo ob kliničnem primeru. Ključnega pomena za okrevanje bolnika sta zgodnja logopedska obravnava ter nevropsihološka obravnava s kognitivno rehabilitacijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: crossed aphasia, acute ischemic stroke

Crossed aphasia results from a lesion in a non-dominant, right cerebral hemisphere. This kind of neurological damage is rare and raises a number of issues in relation to the distribution of speech-related cognitive functions. We present a case of a right-handed patient after acute ischemic stroke with crossed aphasia. In the discussion, we list a number of uncertainties which arise in this clinical case. The detection of crossed aphasia should be followed by an early speech and language therapy as well as a neuropsychological treatment with cognitive rehabilitation.

¹ Mitja Anžič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mitja.anzic@gmail.com

² Asist. Nika Bolle, univ. dipl. psih., Ambulantno rehabilitacijska služba, Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana

³ Dr. Sanja Šešok, univ. dipl. psih., Služba za nevrorehabilitacijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Križna afazija je posledica okvare desne, nedominatne, možganske poloble pri desnoročnih bolnikih. Je redka in se pojavi pri približno 0,5–1 % afazičnih, desnoročnih bolnikov (1). Prvi jo je leta 1899 opisal Bramwell, v literaturi se najpogosteje pojavlja z angleškim izrazom *crossed aphasia*, redkeje *cross aphasia* (2). V slovenskem prostoru še ni bila opisana, avtorji pa predlagamo uvedbo termina »križna afazija«.

Pri pojavu afazije je dominantnost možganskih polobel ključnega pomena, saj je 95 % vseh afazij povezanih z okvaro leve, dominantne možganske poloble. Prav tolikšen odstotek bolnikov je tudi desnoročnih (3). V prikazu primera predstavljamo desnoročnega bolnika po ishemični možganski kapi desne možganske hemisfere s križno afazijo.

KLINIČNI PRIMER

Moški, star 48 let, je bil sprejet v urgentno nevrolško ambulantno kot kandidat za trombolizo. Ponoči ga je žena našla sključene-ga na stranišču. Zavesti ni izgubil, zanašalo ga je pri hoji. Že nekaj dni je imel glavobole, locirane po desni strani glave, bolečine v vratu in nemoč v levih okončinah ob intenzivni fizični aktivnosti. Do sedaj podobnih težav ni imel. V družini ni znanih levoročnih sorodnikov. Po poklicu je arhitekt, nekadilec, ne uživa alkohola in drugih psihoaktivnih substanc.

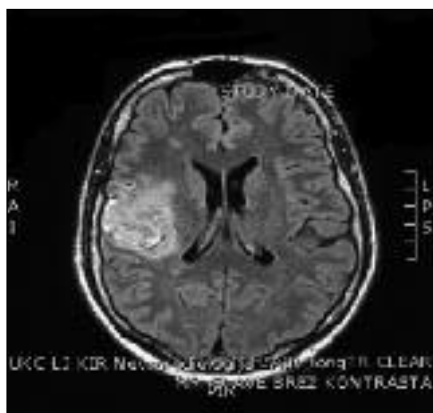
Ob sprejemu na nevrolško kliniko je bil neprizadet, govorica je bila motorično disfazična. V področju možganskih živcev smo ugotavljali, da je levi ustni kot nižje položen od desnega. Ugotovili smo hipestezijo po levi polovici obraza. Imel je srednje izraženo parezo leve zgornje okončine in leve spodnje okončine, fine gibe z levico je izvajal s težavo. Mišični tonus je bil znižan v levih okončinah, kitni refleksi so bili na levih okončinah nekoliko oslabljeni. Plantarni odgovor je bil na levi strani v ekstenziji. Navajal je hipestezijo in hipalgezijo po levih okončinah. Ni mogel stati.

Urgentni CT glave ni pokazal ishemične spremembe. Kontrolni CT in MR glave pa sta pokazala 3 cm veliko ishemično okvaro v desnem spodnjem frontalnem girusu, spodnjem delu desne inzule (slika 1). CT-angiografija (CTA) je pokazala zaporo desne arterije karotis interne 3 cm nad razcepiščem, ki se je raztezala do oftalmične arterije. Postavljena je bila diagnoza ishemične možganske kapi v povirju desne srednje možganske arterije zaradi disekcije z zaporo desne notranje karotidne arterije.

Bolnika smo zdravili s trombolizo. Po NIHSS (angl. *National Institute for Health Stroke Scale*) je bolnik pred trombolizo zbral devet točk. Simptomatika je po intenziteti naslednji dan nihala. NIHSS-ocena 2 uri po trombolizi je znašala 11 točk, po 24 urah pa 9 točk.

V laboratorijskih izvidih ob sprejemu je bila vidna makrocitoza in nekoliko povišana glukoza, sicer so bili hemogram in elektroliti v mejah normale.

Ob premestitvi na Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Soča se je stanje po 14 dneh izvajanja ustrezne fizikalne in delovne terapije izboljšalo. Ob premestitvi



Slika 1. Magnetna resonanca glave, sekvenca FLAIR (angl. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*); po trombolizi. Vidna je ishemična okvara v povirju desne srednje možganske arterije velikosti 3,8 cm, ki zajema dorzalni del desne inzule, desni spodnji frontalni girus in belo možganovino *centrum semiovale* frontalno.

je bolnik imel motorično disfazijo, parezo levega ustnega kota, lažjo parezo levece z nakazano višjim tonusom in slabšo spretnostjo ter živahnejšimi kitnimi refleksi. Leva spodnja okončina je bila blago paretična, mišični tonus nakazano zvišan, kitni refleksi so bili živahnejši. Hoja je bila spastično paretična z levo spodnjo okončino. Ocena po NIHSS je bila pet, po Rankinu dve.

Nevropsihološka obravnava

Gospod se je predstavil kot desničen. Spontani govor je potekal brez posebnosti, parafazij ni bilo prisotnih. Govor je bil tekoč in vsebinsko urejen. V času bolnišničnega zdravljenja je opazal, da težko priključuje določene besede, medtem ko zlahka priključuje vidne informacije, kot so podrobnosti svojega zadnjega službenega projekta pred boleznijo.

Edinburška lestvica lateralizacije (angl. *Edinburgh Handedness Inventory*) je kazala na zmožnost obojeročnosti (4). Za ocenjevanje jezikovnih sposobnosti smo uporabili večjezikovni preizkus afazije MAE (angl. *Multilingual Aphasia Examination*), in sicer pod teste za vidno poimenovanje, ponavljanje stavkov, test z žetoni, slušno razumevanje

in bralno razumevanje (5). Dodatno smo za ocenjevanje sposobnosti produkcije besed s fonetičnim namigom (podana začetna črka pravih besed) uporabili nalogo leksikalne fluentnosti v sklopu testa verbalne fluentnosti po D-KEFS (angl. *Delis-Kaplan Executive Function Systems*) (6).

Na prvem pregledu je bila pri bolniku v ospredju predvsem oškodovanost jezikovnih sposobnosti, in sicer sposobnost produkcije besed s fonetičnim namigom s poudarkom pri iniciaciji priklica besed. V okviru jezikovnega funkcioniranja je bila pri gospodu oškodovana sposobnost razumevanja ustno podanih kompleksnejših navodil. Tudi po ponovitvi navodil ni zmožni izvesti naloge, ki je zahtevala razumevanje odnosa dveh elementov. Med bolnišničnim zdravljenjem je bil bolnik logopedsko obravnavan, kasneje pa v času rehabilitacije vključen tudi v program fizioterapevtske, delovnoterapevtske in nevropsihološke obravnave, v okviru slednje je potekala tudi kognitivna rehabilitacija. Dva meseca po zaključnem programu rehabilitacije je bil ponovno pregledan v nevropsihološki ambulanti, kjer smo ponovili večjezikovni preizkus

Tabela 1. Rezultati večjezikovnega preizkusa afazije MAE (angl. *Multilingual Aphasia Examination*) pri bolniku po možganski kapi s križno afazijo (5).

Večjezikovni preizkus afazije MAE	Prvi pregled	Kontrolni pregled
Vidno poimenovanje	nadpovprečno	visoko povprečno
Ponavljjanje stavkov	nizko povprečno	povprečno
Test z žetoni ^a	mejno oškodovano	povprečno
Slušno razumevanje	povprečno	povprečno
Bralno razumevanje	povprečno	povprečno

^a Test z žetoni meri sposobnost sledenja slušno podanim navodilom. Dosežek na tem testu odraža posameznikovo sposobnost razumevanja, zapornitve in izvrševanja navodil.

Tabela 2. Test verbalne fluentnosti po D-KEFS (angl. *Delis-Kaplan Executive Function System*) pri bolniku po možganski kapi s križno afazijo (6).

Test verbalne fluentnosti po D- KEFS	Prvi pregled	Kontrolni pregled
Leksikalna fluentnost	močno oškodovano	zmerno oškodovano

afazije MAE z enakimi podtesti in nalogo leksikalne fluentnosti (rezultati obeh obravnav so predstavljeni v tabelah 1 in 2).

Kvalitativno smo preverjali tudi sposobnost računanja enostavnih računskih operacij (seštevanje, odštevanje, množenje, deljenje), ki jih je gospod manj učinkovito izvedel.

RAZPRAVA

Kriteriji za diagnozo vaskularne križne afazije so (7):

- afazija,
- afazinogena okvara žilnega vzroka v desni hemisferi,
- desnoročnost brez družinske anamneze levoročnosti,
- leva hemisfera je nespremenjena in
- ni zgodnje (v mladosti) možganske poškodbe v anamnezi.

Navedene značilnosti smo ugotovili pri našem bolniku. Zanimivo je, da se je bolnik identificiral kot desničen, Edinburška lestvica lateralizacije pa je kazala na zmožnost obojeročnosti.

Pri bolniku smo z nevrološko preiskavo ugotovili motorično disfazijo, levostransko hemiparezo in hemisenzorične motnje po levi polovici telesa. MRI glave je pokazala ishemično okvaro v desnem spodnjem frontalnem girusu in spodnjem delu desne inzule. Vzrok je bila disekcija desne notranje karotide. Dodatno so nevropsihološki testi, predvsem naloge vidnega poimenovanja, preizkus ponavljanja stavkov ter naloge v okviru verbalne fluentnosti kazali na prisotnost ekspresivne afazije, medtem ko je bilo razumevanje, tako slušno kot bralno, ohranjeno (dosežki so se nahajali v mejah povprečja). Izrazito je bila prizadeta leksikalna fluentnost, ki je tudi po zaključku primarne rehabilitacije kot edina od kognitivnih funkcij ostala na ravni oškodovanosti, okrevanje je bilo minimalno.

Naš bolnik je imel simptome akalkulije v akutnem obdobju možganske kapi, ki jih kasneje nismo ugotavljali. Motnje raču-

nanja se pojavijo pri okvarah levostranskega, dominantnega supramarginalnega in angularnega girusa (1). Slednje je pri našem bolniku razumljiv izpad, saj jezik in sposobnost računanja vedno delita isto možgansko hemisfero. Raziskava, ki jo je opravil Semenza s sodelavci, je pokazala, da so prav vsi bolniki imeli težave pri računanju in na splošno z manipulacijo števil, kljub temu da so imeli lezijo v desni možganski hemisferi. Študija tudi kaže, da je pojavnost numeričnih in računskih nepravilnosti pri afaziji desne poloble podobna kot pri afaziji leve možganske poloble (1).

Brow s sodelavci je leta 1970 križno afazijo opredelil kot prehodno motnjo (7). Kljub temu je le manjše število primerov (< 9 %) pokazalo hitro izboljšanje (8). Še vedno je preučenih premalo kliničnih primerov. Znan je primer popolnega okrevanja po šestih mesecih (9). Pri našem bolniku se je v približno enakem obdobju v splošnem pokazalo izboljšanje funkcij, le leksikalna fluentnost je bila funkcija, ki je ostala oškodovana oz. je bilo izboljšanje minimalno.

Nevrobiološki mehanizmi križne afazije niso znani (9). Povezani so s samim razvojem področij v možganih v povezavi z ročnostjo. Tako so pogoste razlage nastanka križne afazije družinska levoročnost, obojestranska hemisferična jezikovna reprezentacija ter neidentificirana okvara v levi možganski hemisferi (10).

Anamneza zgodnje poškodbe možganov v mladosti je pomembna, saj lahko povzroči funkcionalno reorganizacijo možganskih področij in ovirše diagnozo križne afazije (11, 12). Tako zgodnja poškodba leve hemisfere lahko vodi v atipično (desno ali bilateralno) prezentacijo govora (13). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi pri raziskovanju ročnosti. Čeprav je levoročnost normalna (prisotna pri 10 % ljudi), je lahko tudi patološka, kot posledica poškodbe leve hemisfere v otroštvu (12).

Sposobnost desne hemisfere, da obnovi govor po obsežni poškodbi leve hemisfere,

je povezana s starostjo ob poškodbi. Ob zgodnji leziji leve hemisfere lahko desna hemisfera vodi skoraj normalen razvoj govora (14). Klinične študije kažejo, da postane govorna funkcija večinoma lateralizirana pri okoli šestih letih starosti (3). Tako lahko ob poškodbi leve hemisfere desna hemisfera zaradi izredne plastičnosti otroških možganov prevzame nekatere ekspresivne jezikovne funkcije celo do starosti okoli šestih let (14). Povezava človeškega vzorca ročnosti in možganske lateralizacije je pomembna (3). Asimetrična organizacija ima številne prednosti, saj omogoča zanesljivejše delovanje sistema (7). Obstaja več razlag razvoja lateralizacije in s tem dominantnosti polobel, ki so povezane s področjem za govor in z ročnostjo. Prav vse teorije povezujejo razvoj ročnosti z razvojem govornega področja oziroma obratno. Kot dokaz temu so bile opravljene številne raziskave (3, 8, 15, 16). Rezultati opravljenega transkranialnega magnetnega draženja ob istočasno izvajanih lingvističnih nalogah so pokazali vzburljenje motoričnih delov, povezanih z delovanjem rok na obeh možganskih poloblah, kar kaže na povezanost govora in ročnega motoričnega korteksa (15). Bilateralnost odziva pa kaže na to, da se je lateralizacija razvila sekundarno (8). Ne le izvedba govora, temveč tudi njegovo zaznavanje aktivirata ročni motorični korteks (16). Ugotovljeno je bilo tudi, da je pri glasnem branju povečana vzdražnost primarnega motoričnega korteksa za roko, vendar tega učinka ni pri homologni nedominantni hemisferi in tudi ne v primarnem motoričnem področju za nogo. Povečana vzdražnost je verjetno posledica sočasne aktivacije dominantnega ročnega motoričnega korteksa in višjih govornih področij (15).

Kaj naj bi v nastanek križne afazije ob možgansko vaskularnem dogodku pravzaprav vodilo? Opisani primer je fenomenološko zelo redek pojav. Več pokazateljev kaže, da je končna potrditev križne afazije

neustrezna. Možna razlaga v pričujočem primeru je ta, da je bil bolnik primarno levičen ter se je kasneje, v šoli, priučil pisanja z desnico. Študije namreč kažejo, da imajo levični posamezniki manj izrazito lateralizacijo za govor. Vloga leve hemisfere v povezavi z govorom je povečana pri tistih levičnih, ki so pri pisanju lahko uporabljali tudi desno roko. Torej imajo tisti, ki so začeli favorizirati uporabo leve roke v dobi otroštva, kasneje pa bili vzpodbujeni k pisanju z desno roko, po vsej verjetnosti govor porazdeljen v obeh možganskih poloblah. A če se ta vzpodbuda k pisanju z desno zgodi prepozno (po sedmih letih), na lateralizacijski proces nima vpliva (3). Tako je mogoče, da je naš bolnik (kot potrjuje tudi Edinburški vprašalnik ročnosti) pravzaprav levična oseba z govornim področjem v desni hemisferi. Ugotovljeni primanjkljaji ob utrpeli vaskularni bolezni tako ne bi zadoščali kriterijem križne afazije. Tipični simptomi nedominantne hemisfere, kot je zanemarjanje (neglekt) leve polovice, so pri afaziji pogosti (7). Odsotnost ideomotorne apraksije pri desnoročnih po poškodbi desne hemisfere ni neobičajna, je pa pogosto prisotna pri križni afaziji (9). Tudi teh značilnosti pri našem bolniku nismo opazili. Tako ostaja fenomenološka entiteta križne afazije v obravnavanem primeru ob upoštevanju vseh naštetih dilem, kot tudi v podobnih kliničnih primerih, etiopatogenetsko še vedno nekoliko nejasna.

ZAKLJUČKI

Križna afazija je v vsakdanji nevrolški klinični praksi redek pojav. Pri takem bolniku je zelo pomembna logopedska obravnava. Pri križni afaziji moramo biti pozorni tudi na izpade drugih kognitivnih sposobnosti, zaradi česar je pomembna zgodnja nevropsihološka obravnava takega bolnika, ki ji sledi kognitivna rehabilitacija.

LITERATURA

1. Semenza C, Delazer M, Bertella L, et al. Is math lateralised on the same side as language? Right hemisphere aphasia and mathematical abilities. *Neurosci Lett*. 2006; 406 (3): 285–8.
2. Bramwell B. On 'crossed' aphasia and the factors which go to determine whether 'leading' or 'driving' speech-centres shall be located in the left or in the right hemisphere of the brain, with notes on a case of 'crossed' aphasia (aphasia with right-sided hemiplegia in a left-handed man). *Lancet*. 1899; 1: 1473–9.
3. Provins KA. Handedness and speech: a critical reappraisal of the role of genetic and environmental factors in the cerebral lateralization of function. *Psychologic Rev*. 1997; 104 (3): 554–71.
4. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9: 97–113.
5. Benton AL, Hamsher K. Multilingual aphasia examination manual. Iowa City: University of Iowa; 1976.
6. Delis DC, Kaplan E, Kramer J. Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) technical manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2001.
7. Marien P, Engelborghs S, Vignolo L A, et al. The many faces of crossed afazija in dextrals: report of nine cases and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2001; 8 (6): 643–58.
8. Corballis CM. From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *Behav Brain Sci*. 2003; 26 (2): 199–260.
9. Alexander MP, Fischette MR, Fischer RS. Crossed aphasias can be mirror image or anomalous. Case report, review and hypothesis. *Brain*. 1989; 112 (Pt 4): 953–73.
10. De Witte L, Verhoeven J, Engelborghs S, et al. Crossed aphasia and visuo-spatial neglect following a right thalamic stroke: a case study and review of the literature. *Behav Neurol*. 2008; 19 (4): 177–94.
11. Marien P, Paghera B, De Deyn PP, et al. Adult crossed aphasia in dextrals revisited. *Cortex*. 2004; 40 (1): 41–74.
12. Miller W J, Jayadev S, Dodrill B C, et al. Gender differences in handedness and speech lateralization related to early neurologic insults. *Neurology*. 2005; 65 (12): 1974–5.
13. Woods RP, Dodrill CB, Ojemann GA. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Ann Neurol*. 1988; 23 (5): 510–8.
14. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere. *Brain*. 2002; 125 (Pt 2): 361–72.
15. Meister GI, Borojerdi B, Foltys H, et al. Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia*. 2003; 41 (4): 401–6.
16. Floel A, Ellger T, Breitenstein C, et al. Language perception activates the hand motor cortex: implications for motor theories of speech perception. *Eur J Neurosci*. 2003; 18 (3): 704–8.

Ingrid Požar¹, Simon Stopar²

Zaplet peritonzilarnega abscesa – prikaz primera

Peritonsillar Abscess Complication: A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: parafaringealni prostor, peritonzilarni prostor, absces, globoki vratni prostori

V dobi pred odkritjem antibiotikov je bila okužba parafaringealnega prostora pogost zaplet tonzilitisa. Z množično uporabo antibiotikov je ta bistveno upadel in danes so globoki vratni prostori redko prizadeti. Za lažje razumevanje patogeneze okužbe v parafaringealnem prostoru in njenega širjenja je poglobitvenega pomena poznavanje struktur vratu, predvsem vratnih ovojnic, ki vratno tkivo preprečajo in tvorijo medfascialne prostore vratu. Pri slednjih so bistvenega pomena njihove medsebojne povezave, ki prinašajo tveganje neomejenega širjenja patogenov. V klinični sliki takšne okužbe zasledimo predvsem vročino, trizmus, odinofagijo, močno področno bolečino ter oteklino stranske žrelne stene, ki se širi v hipofarinks. Ob napredovanju okužbe lahko pride do zapletov, tudi usodnih. Prikazani primer obravnava 42-letnega bolnika, pri katerem se je razvil peritonzilarni absces s širitvijo v parafaringealni prostor. Okužba je napredovala iz prvotnega položaja navzdol v visceralni prostor ter tako povzročila dodatne zaplete. Z ustreznim zdravljenjem se je patološki proces povsem ustavil in bolnik je popolnoma okrevljal.

ABSTRACT

KEY WORDS: parapharyngeal space, peritonsillar space, abscess, deep neck spaces

In the pre-antibiotic era, parapharyngeal infection was a frequent complication of tonsillitis. However, due to widespread use of antibiotics, its frequency has decreased and consequently the infection is quite uncommon nowadays. Knowledge of neck anatomy, especially of the cervical fascia, is essential for a better understanding of pathogenesis and route of spread of infections in the parapharyngeal space. The cervical fascia spreads throughout the neck tissue, divides it and forms the interfascial neck spaces. These spaces communicate with each other, which brings a risk of uncontrolled pathogen expansion. The clinical manifestation of this infection consists of fever, trismus, odynophagia, intense local pain and swelling of the lateral pharyngeal wall with propagation into the hypopharynx. The progression of the infection may lead to complications, even fatal. This case report presents a 42-year old male with a peritonsillar abscess expanding into the parapharyngeal space. The infection has spread from its initial site distally into the visceral space, causing further complications. The use of the appropriate therapy resolved the pathological process, therefore allowing the patient's full recovery.

¹ Ingrid Požar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ingrid.pozar@gmail.com

² Simon Stopar, dr. med., Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

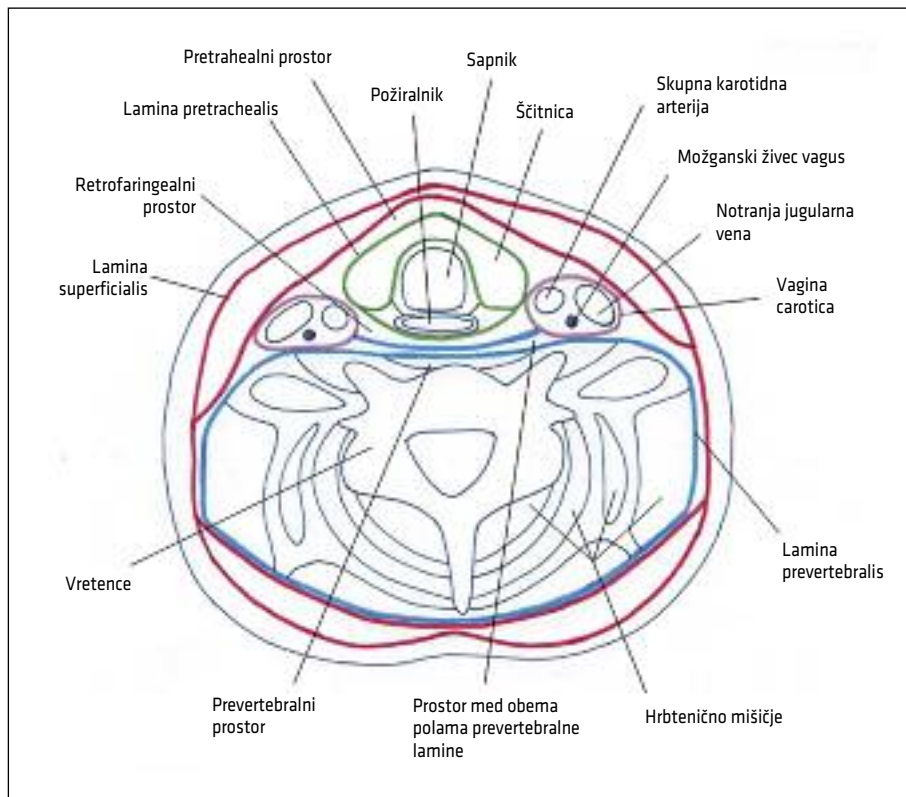
UVOD

Ustna votlina in žrelo sta v neposrednem stiku z zunanjim okoljem. Posledično je izpostavljenost škodljivim dejavnikom in patogenom iz okolice toliko večja. To se kaže predvsem kot pogosta vnetja v žrelnem prostoru – faringitis in tonzilitis, ki sodita med najpogostejše vzroke obiska osebnega zdravnika (1, 2). Za razliko od slednjih pa so globlja tkiva, kot na primer parafaringealni prostor, redkeje prizadeta (3). V dobi pred odkritjem antibiotikov je bila okužba parafaringealnega prostora pogost zaplet tonzilitisa, ki pa je z množično uporabo antibiotikov bistveno upadel (4). Z uvedbo in pogosto rabo antibiotikov se spreminja tudi etiologija okužb, saj vse bolj narašča število primerov, ki jih povzročajo aerobne gram negativne bakterije. Pogosto so ti pato-

geni odporni na peniciline, kar lahko poviša odstotek smrtnosti (1). Poleg poznavanja bakterij je pri zdravljenju okužbe pomembno tudi znanje anatomije vratu, saj predstavlja osnovo za razumevanje patogeneze in širjenja okužbe. Pri tem so pomembne predvsem vratne ovojnice, ki vratno tkivo prepredajo in tvorijo medfascialne prostore vratu. Poleg anatomije pa v uvodnem delu predstavljamo tudi dva zapleta, peritonzilarni in parafaringealni absces, ki sta neposredno vezana na prikazani primer.

ANATOMIJA

Anatomska je vratna fascija razdeljena na površno in globoko fascijo. Površna vratna fascija je tanka in obkroža celoten obod vratu. Poteka v neposredni bližini kože, tik ob mišici platizmi (1, 3). Pod njo se nahaja



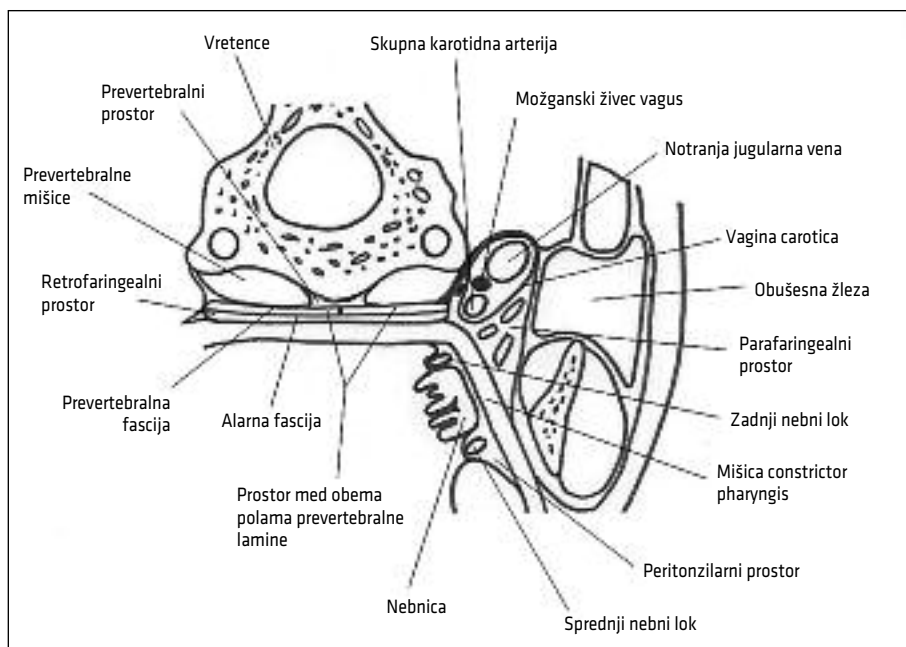
Slika 1. Shematski prikaz vratnih fascij. Slika prikazuje prečni presek vratu v višini ščitnice.

globoka vratna fascija, ki ima tri pole: *lamina superficialis*, *lamina pretrachealis* in *lamina prevertebralis* (5). Lamine oblikujejo valjaste prostore, ki segajo od baze lobanje vzdolžno vse do mediastinuma (3). Shematsko so prikazane na sliki 1.

Vse omenjene fascije delijo vrat na več prostorov: parafaringealni, retrofaringealni, submandibularni, prevertebralni, pretrachealni, peritonzilarni, parotidni in mastikatorni prostor ter prostor med obema polama prevertebralne lamine (slika 2) (3). Najpomembnejši je parafaringealni prostor (slika 2), ki je paren in se v vratu nahaja lateralno ob žrelu. Po obliki ga lahko primerjamo z obrnjeno piramido. Bazo piramide predstavlja baza lobanje, vrh piramide pa tiči ob velikem rogu podjezične kosti (1, 3). Omenjeni prostor meji na nekatere pomembne strukture – medialno na stransko steno žrela, lateralno na obušesno žlezo, spodnjo čeljustnico in notranjo pterigoidno mišico (1, 6). Klinasti odrastek (lat. *processus stylo-*

deus), ki poteka skozi parafaringealni prostor, ga deli na sprednji prestiloidni del in na zadnji poststiloidni del. V sprednjem delu potekajo arterija *maxillaris interna* in mandibularne veje trovejnega živca. Vsebuje tudi maščobno tkivo in ektopične žleze slinavke. V zadnjem delu medialno poteka *vagina carotica*, ki vsebuje karotidno arterijo, notranjo jugularno veno in 10. možganski živec. Skozenj potekajo še 9., 11. in 12. možganski živec, simpatično nitje in limfatično žilje (1, 7).

Pri vratnih prostorih so bistvenega pomena medsebojne povezave. Parafaringealni prostor je tako posteromedialno v povezavi z retrofaringealnim prostorom in prek njega s parafaringealnim prostorom nasprotne strani. Lateralno je v povezavi z masetrskim prostorom, inferiorno pa s submandibularnim. Zaradi svoje osrednje lege predstavlja parafaringealni prostor križišče povezav med vratnimi prostori, kar prinaša tudi nevarnost širjenja okužb (3, 4, 8).



Slika 2. Shematski prikaz vratnih prostorov in pomembnejših anatomskih struktur. Slika prikazuje prečni presek glave v višini jezika in orofarinksa.

PERITONZILARNI ABSCES

Peritonzilarni absces je ognjok v vratnem prostoru, ki se nahaja med nebnico in mišico *constrictor pharyngis*. Običajno se razvije iz predhodnega tonzilitisa ali faringitisa (9). Okužba je pogosto polimikrobna. Prevladujejo predvsem *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* in pa anaerobi (*Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp.), ki imajo pomembno vlogo pri nastanku abscesa. Pogosto je možno na kulturah izolirati dva povzročitelja (npr. anaerob in streptokok) (1, 9, 10). Po danski študiji peritonzilarnih abscesov, objavljeni leta 2009, je bil najpogostejše izoliran patogen *Fusobacterium necrophorum* (23 %). Sledili so mu *S. pyogenes* (17 %) in streptokoki skupine C in G (5 %) (11).

Za klinično sliko je značilna močna enostranska bolečina v žrelu, ki se lahko širi v področje ušesa, poleg tega se lahko pojavi tudi glavobol. Prisotna sta tudi izrazita bolečina in motnje pri požiranju, kar povzroča zavračanje hrane in tekočine. Bolnik ima vročino in rinolalijo, se slini ter težje odpira usta. Značilen je trizmus – čeljustni krč, ki je posledica prizadetosti žvekalnih mišic (1, 12–14). Ob pregledu je običajno vidna obsežna oteklina pordele žrelne sluznice v predelu nebnice in mehkega neba, ki na otip fluktuirajo. Vidimo lahko tudi povečano nebnico s tipno fluktuacijo. Nebnica in jeziček sta pomaknjena oziroma odrinjena proti zdravi strani. Pri obsežni oteklini je ovirano dihanje. Na vratu so tipne povečane bezgavke (1, 3, 9).

Pri zdravljenju uporabljamo visoke odmerke izkustveno izbranega antibiotika, katerega spekter delovanja mora pokrivati betahemolitične streptokoke in ustne anaerobe (6, 9). Po slovenskih smernicah je ustrezen izbor penicilin G ali klindamicin ali amoksicilin s klavulansko kislino. Antibiotično zdravljenje mora trajati vsaj deset dni. Odmerjanje antibiotika je intravenozno ali peroralno (15). Običajno je treba absces tudi drenirati. V poštev pride drenaža z as-

piracijsko iglo ali drenaža z incizijo (1, 6, 9). Slednjo naredimo tik ob robu nebnice, na mestu največjega izbočenja žrelne stene (7, 10). Uporabimo lahko tudi tonzilektomijo na vroče (fr. *à chaud*) – to je poseg, ki ga naredimo v fazi akutnega vnetja, kar omogoča lažji dostop do abscesa. Poleg do sedaj omenjenega je potrebno tudi podporno zdravljenje: nadomeščanje tekočin, protibolečinska zdravila, tekočinska dieta, mrzla hrana, hlajenje vratu in ustrezna ustna toaleta (6, 9).

PARAFARINGEALNI ABSCES

Parafaringealni absces je ognjok v vratnem prostoru, ki se nahaja med stransko steno žrela in obušesno žlezo. Najpogostejše ga povzročajo *Streptococcus viridans* in ustni anaerobi (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella melaninogenica*, *Actinomyces* spp.). Pogosto sta izolirani tudi *Klebsiella pneumoniae* in *S. aureus*. Prav tako narašča pogostost gram negativnih povzročiteljev, kot so *Pseudomonas aeruginosa* ter sevi *Enterobacteriaceae*, ki izločajo laktamaze beta z razširjenim spektrom (1, 3, 16).

Viri okužbe parafaringealnega prostora so predvsem faringitis, tonzilitis, odontogena vnetja, parotitis, vnetja obnosnih votlin ter vnetja v pnevmatičnem sistemu senčnice – pri slednjih lahko pride do ekstrakranialnih zapletov, kjer je kronično vnetje srednjega ušesa s holesteatomom najpogostejši razlog. Po pogostosti izvorov okužbe parafaringealnega prostora prednjačijo odontogena vnetja in peritonzilarni abscesi (3, 4). Okužba se lahko razširi tudi iz drugih vratnih prostorov: iz submandibularnega, retrofaringealnega in peritonzilarnega prostora (1). Predvsem je to razvidno pri peritonzilarnih abscesih, ki se lahko širijo v parafaringealni prostor in preko njega v ostale globoke vratne prostore (3). Kot možen vzrok parafaringealnega abscesa se omenja tudi tonzilektomija, poškodba žrela in vratu, tujek žrela, vnetje branhioгене

ciste in septični tromboflebitis notranje jugularne vene pri intravenoznih uživalcih drog (1, 4).

V klinični sliki zasledimo predvsem izrazit trizmus, kar kaže na prizadetost pterigoidnih in ostalih žvečnih mišic (4). Žrelo je pordelo. Prisotna je oteklina stranske žrelne stene, lahko tudi mehkega neba. Za razliko od peritonozilarnega abscesa je ta oteklina nekoliko nižje, za nebico, in se širi v spodnji predel žrela (1, 12). Bolnik ima vročino, odinofagijo in močno bolečino. Lahko nastane tudi boleča oteklina na vratu, ki se širi izpod kota spodnje čeljustnice. V tem predelu je tipna podkožna fluktuacija (1, 4). Pri obsežnih oteklinah je moteno dihanje in bolnik navaja občutek dušenja (3, 7). Ob napredovanju okužbe lahko pride do zapletov in s tem do poslabšanja klinične slike, saj se parafaringealni absces lahko širi po medfascialnih prostorih v mediastinum in povzroči življenje ogrožajoča stanja (1, 3, 17, 18).

Pri zdravljenju so bistvenega pomena izkustveno izbrani antibiotiki, ki morajo delovati proti aerobnim gram pozitivnim in anaerobnim bakterijam (3, 7). Po slovenskih smernicah je zdravilo izbire amoksicilin s klavulansko kislino, drugi izbor pa je klindamicin. Antibiotično zdravljenje mora trajati vsaj deset dni (15). Svetovano je, da se v poteku celotnega zdravljenja zdravilo uporablja le intravenozno (3). Če po začetnem antibiotičnem zdravljenju v 48 urah ne pride do izboljšanja ali se stanje celo poslabša, je nujen kirurški poseg (1). Velja namreč, da je pri že oblikovanih abscesih bistveno ravno kirurško zdravljenje, ki obsega drenažo preko incizije na koži vratu. Razlikovati moramo med stopnjo celulitisa in stopnjo že oblikovanega abscesa, saj prezgodnja drenaža (v fazi celulitisa) zgolj škodi in obenem še olajša širjenje okužbe. Slikovne preiskave, predvsem CT, so nam pri tem v pomoč, saj lahko ločijo med obema procesoma. Pri drenaži je vpeljana tehnika incizije lateralno na vratu ob podjezični kosti, sicer pa je mož-

no zarezati tudi ob sprednjem robu sternokleidomastoidne mišice (1, 3, 4). Ob nastopu znakov zapore dihal je treba zagotoviti varno dihalno pot z endotrahealno intubacijo. V primeru, da intubacija zaradi obsežne otekline sluznice žrela in grla ni možna, naredimo traheostomo (1). Zagotoviti moramo tudi ustrezno nadomeščanje tekočin in lajšanje bolečin. Vnos tekočin in hrane je prepovedan vse do povrnitve refleksa požiranja (3).

V prispevku predstavljamo primer zapleta peritonozilarnega abscesa, ki je v današnjem času redek. Zanimiv je predvsem zato, ker obravnava neobičajen potek in razplet okužbe. Pri bolniku se je namreč razvil absces v peritonozilarnem prostoru, kar predstavlja obvladljiv zaplet žrelnih okužb. Kljub temu da je obvladljiv, pa se je še dodatno zapletel, saj je okužba napredovala v sosednji anatomski predel – parafaringealni prostor. Sledil je presenetljiv izid, brez kirurškega posega.

PRIKAZ PRIMERA

42-letni bolnik je bil sprejet na otorinolaringološki oddelek zaradi zapleta peritonozilarnega abscesa. Pri pregledu je povedal, da je imel težave zadnje tri dni pred sprejemom. Čutil je bolečino v žrelu, ki je bila bolj izrazita levo. S postopnim stopnjevanjem bolečine je vse težje požiral, tako hrano kot tekočino. Pred sprejemom je bilo požiranje že zelo otežkočeno, navajal je tudi težje dihanje. Zaradi omenjenih težav se je zgledil v bolnišnici, kjer ga je pregledal specialist otorinolaringolog. Gospod je bil pred tem sicer zdrav, brez znanih alergij.

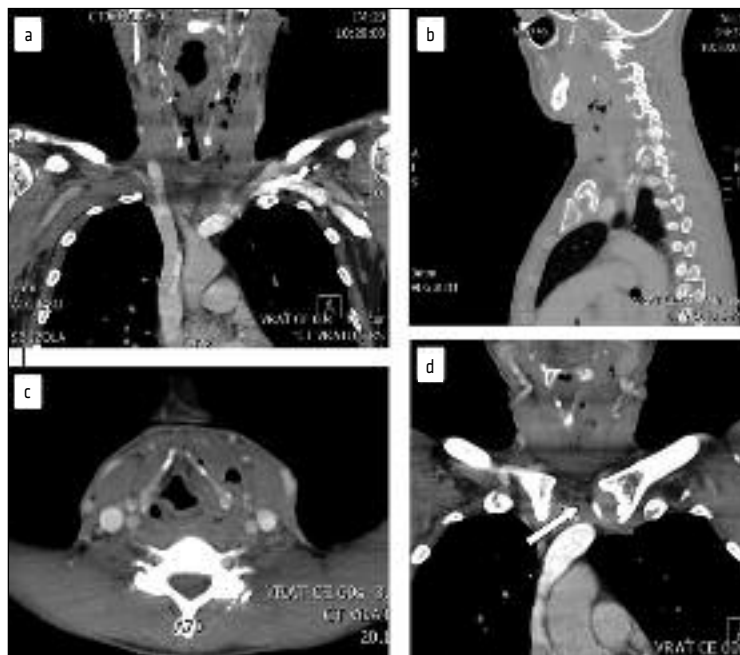
Ob sprejemu je bil prizadet, dispnoičen (navajal je občutek dušenja) in tahipnoičen. Prisotna je bila bolečina in tudi trizmus. Pri otorinolaringološkem pregledu je izstopala pordela zadnja žrelna stena, pordeli in vneti nebici (leva se je bočila proti srednji liniji), oteklina sprednjega in zadnjega nebnege loka levo, oteklina leve stranske stene hipofarinksa, oteklina prostega roba

poklopca ter ariepiglotisne in ventrikularne gube levo. Na vratu v jugolodigastričnem področju so bile bezgavke obojestransko povečane in na dotik občutljive.

Nekaj ur po sprejemu je bila zaradi bolnikovih težav in lokalnega statusa, ki je nakazoval peritonzilarni absces, narejena peritonzilarna incizija na levi strani, iz katere se je izlilo obilo gnojne vsebine. V laboratorijskih izvidih sta izstopali predvsem levkocitoza ($16,6 \times 10^9/l$, referenčna vrednost: $4,0\text{--}10,0 \times 10^9/l$) in povišana vrednost C-reaktivnega proteina (97,2 mg/l, referenčna vrednost: $0,0\text{--}8,0$ mg/l). Od zdravil je prejel amoksicilin s klavulansko kislino v odmerku 1,2 g na 8 ur iv., dalteparin, metilprednizolon ob težavah z dihanjem, pantoprazol, paracetamol, metamazol in piritramid. Prejel je tudi infuzije fiziološke raztopine in parenteralno prehrano, po potrebi pa tudi kisik. Naslednjega dne je bil

uveden še metronidazol 500 mg na 8 ur iv. Stanje je bilo boljše – pri pregledu je bila vidna opazno manjša oteklina v področju leve nebnične lože, vztrajala pa je še oteklina okolnih struktur žrela in grla.

Peti dan bolnišnične obravnave so se prvič pojavile krepitacije v podkožju na vratu, zlasti prelaringealno levo. Nemudoma je bil opravljen CT glave in vratu (slika 3). Preiskava je pokazala parafaringealni in paralaringealni absces levo – vidna sta bila celulitis in tekočinska kolekcija s številnimi vključki plinov, ki sta se širila iz karotidnega prostora navzven in navzdol po visceralnem prostoru do ščitnice ter jo obdajala z zgornje strani. Zoževala sta grlo ter ga skupaj z žrelom odrivala v desno (slika 3c). Posledično je bil bolniku svetovan operativni poseg – eksploracija vratu in sprostitvev ognučka, ki ga je zavrnil. V naslednjih dneh se je bolnikovo stanje izboljšalo.



Slika 3. CT-preiskava glave in vratu s kontrastnim sredstvom. a) Koronarni presek, številni vključki plinov levo parafaringealno in paralaringealno. b) Sagitalni presek, številni vključki plinov. c) Aksialni presek, izrazita oteklina grla levo, ob njem levo večji vključek plina. d) Koronarni presek, retrosternalni vključek plina (označen s puščico).

Kljub temu pa so bile še tipne krepitacije na vratu levo. Vztrajala je tudi oteklina sluznice nad aritenoidnim hrustancem levo.

Osmi dan bolnišnične obravnave je bil bolnik na lastno željo odpuščen v domačo oskrbo. Podpisal je dokument, s katerim je prevzel vso odgovornost. Prejel je navodila o rednem jemanju antibiotikov in protibolečinskih zdravil. Svetovan mu je bil obisk zdravnika v kraju, kamor je bil namenjen, in čimprejšnji kontrolni pregled v otorinolaringološki ambulanti po vrnitvi v Slovenijo. Pred odpustom je bil ponovno seznanjen z vsemi morebitnimi zapleti in posledicami njegove samovoljne odločitve. Po treh tednih od odpusta se je bolnik zglašil v otorinolaringološki ambulanti. Otorinolaringološki pregled je bil povsem brez posebnosti, vsi simptomi in znaki so izzveneli.

RAZPRAVA

Pri obravnavanem bolniku se je razvil peritonzilarni absces, katerega vzrok je bilo najverjetneje vnetje leve nebnice. Ob odsotnosti antibiotičnega zdravljenja se je takšna okužba razširila preko stranske stene nebnice – kapsule, ki razmejuje nebnico od sosednjega peritonzilarnega prostora.

Ob prvem pregledu je bila bolnikova klinična slika povsem skladna s strokovno literaturo. Nakazovala je na peritonzilarni absces: izrazita napredujoča enostranska bolečina, odinofagija, disfagija in trizmus. Spremembe, vidne pri otorinolaringološkem statusu, so to potrdile: pordeli in vneti nebniči, bočenje leve nebnice proti srednji liniji ter oteklina sprednjega in zadnjega nebnege loka. Poleg sprememb v nebnični loži je bila opazna tudi oteklina okolnih struktur v žrelu in grlu. Slednja je sicer lahko prisotna pri peritonzilarnem abscesu, vendar zanj ni značilna. Prisotnost tovrstne otekline lahko usmeri tudi na diagnozo parafaringealnega abscesa, saj je za njegovo klinično sliko značilna oteklina stranske žrelne stene.

Ob sprejemu v bolnišnico so bile pri pregledu bolnika na vratu sicer odkrite tipno

povečane bezgavke, vendar pa drugih znakov, ki bi nakazovali na jasno parafaringealno širjenje vnetja, ni bilo. Mednje sodijo: oteklina vratu, rdečina kože vratu, tipna fluktuacija, tipne krepitacije, zavrtja gibljivost in antalgična drža vratu. Vsi omenjeni znaki so bili odsotni, zato je bilo zaključeno, da je imel bolnik ob sprejemu peritonzilarni absces, ne pa tudi parafaringealnega.

Do takšnega zaključka je privedlo tudi dejstvo o možni zavajajoči klinični sliki. Prisotnost izključno le otekline stranske stene žrela in sluznice grla še ni zanesljiv znak za parafaringealni absces, saj je tovrstna oteklina lahko prisotna tudi pri drugih vnetnih stanjih. Obravnavanih je bilo že veliko primerov bolnikov z vnetnim dogajanjem v žrelu in grlu (oteklino sluznice), ki zgotovo niso imeli parafaringealnega abscesa. Vse naštetje je pripomoglo k dokončnemu oblikovanju delovne diagnoze.

Po postavljeni diagnozi je sledil operativni poseg. Narejena je bila peritonzilarna incizija, iz katere se je izlila obilna količina gnojne vsebine. Omenjena incizija je kirurški poseg, ki velja za razbremenilni in obenem kurativni poseg, zato je po posegu lahko pričakovati umirjanje otekline v žrelu in izboljšanje bolnikovega stanja. Skladno s tem smo pri bolniku tudi dejansko zabeležili umirjanje simptomatike v peritonzilarnem področju. Pričakovali smo, da bo po razrešitvi abscesa postopoma izzvenela tudi neobičajna oteklina okolnih struktur v žrelu in grlu, vendar ni bilo tako in omenjena simptomatika je vztrajala ter se celo stopnjevala. S skrbnim in natančnim spremljanjem bolnika je bilo ugotovljeno neujemanje med njegovim objektivnim in subjektivnim stanjem. Bolnik je trdil, da je njegovo počutje boljše in da so težave skorajda izzvenele. Objektivno so bili opažani znaki vnetja v žrelu in grlu, ki so kljub vsemu nakazovali na možnost dodatnega zapleta – širjenje okužbe v parafaringealni prostor. Pričakovati bi bilo izrazitejše in večje bolnikove težave, vsaj težko požiranje

oz. težave s hranjenjem. Odsotnost takšnih težav in nenavadno dobro stanje bolnika pa so porajali dvom o resničnosti njegovega navajanja in napeljevali na bolnikovo disimuliranje.

Po večdnemnem vztrajanju otekline in kljub bolnikovem zatrjevanju o boljšem počutju so se petega dne prvič pojavile krepitev na vratu, ki so bile opozorilni znak za resno bolezensko stanje. Do pojava krepitev ni bilo na vratu nikakršnih znakov širjenja vnetja v parafaringealni prostor. Potrebno je bilo hitro ukrepanje, nemudoma je bila narejena slikovna diagnostika, ki je potrdila razširjeno okužbo – viden celulitis in posamični gnojni skupki s številnimi vključki plinov v področju parafaringealno in paralaringealno. Ob ugodnih pogojih (zmanjšana imunska obramba gostitelja, zadostno število in patogenost bakterij) je okužba iz peritonzilarnega področja napredovala navzdol in vstran, preko parafaringealnega prostora, v visceralni prostor proti ščitnici.

Zaradi napredovanja okužbe je bilo bolniku priporočeno kirurško zdravljenje – poseg, pri katerem bi sprostili gnojne kolekcije in s tem omogočili lažje in hitrejšo okrevanje. Ker je bolnik to možnost zavrnil, bi bilo pričakovati slabšanje njegovega stanja in napredovanje vnetnega procesa. Kljub vsemu pa patologija ni napredovala in prišlo je do popolnega izboljšanja le s konzervativnim zdravljenjem.

Vzrok za takšen presenetljiv potek, v nasprotju z izkušnjami, bi lahko bila zamejenost okužbe. Domnevamo, da je bila bolnikova okužba omejena na predstopnjo abscesa, tj. celulitis s posamičnimi gnojnimi skupki. Tkivo je bilo prežeto z bakterijami in vnetnimi celicami ter manjšimi skupki gnojnih izločkov, vendar je tvorba večjega ognjoka v tej fazi izostala. Okužba še ni tako napredovala, da bi se ustvarila prava obsežna gnojna kolekcija – absces – in da bi s tem povzročala resnejše zaplete. Iz tega zaključujemo, da je bilo antibiotično

zdravljenje, sprva enotirno in kasneje dvo-
tirnno, pravočasno in zadostno, saj je povsem zamejilo in pozdravilo razširjen celulitis, ki se je že razvijal v absces. Po vsej verjetnosti bi bila v nasprotnem primeru, ob že razviti večji gnojni kolekciji, nujno potrebna tudi dokončna kirurška oskrba s sprostitvijo abscesa, saj brez nje ozdravitev ne bi bila možna.

S prikazanim primerom bi radi opozorili tudi na kortikosteroide (KS) in njihovo vlogo v zdravljenju peritonzilarnega in parafaringealnega abscesa, ki ostaja nejasna. Narejenih je bilo več študij, ki so podale tako pozitiven kot negativen odgovor. Ena izmed najbolj znanih je Ozbekova, s katero je dokazal ugoden učinek KS. Opazoval je izid v trajanju bolnišničnega zdravljenja, bolečine v žrelu, vročine in trizmusa. V primerjavi s placebom je bila uporaba enega visokega odmerka KS bistveno učinkovitejša (19). Objavljenih je bilo že več prispevkov, ki prav tako svetujejo uporabo KS pri peritonzilarnem in tudi parafaringealnem abscesu, saj naj bi KS ublažil simptome in pospešil okrevanje (20–22). Natančne indikacije za uporabo so nejasne. Svetuje se, da se ob razvitem abscesu poleg antibiotika uporabi tudi KS (20, 22). Shem odmerjanja je več. Nekateri zagovarjajo uporabo enkratnega visokega odmerka KS: metilprednizolon 2–3 mg/kg telesne teže do najvišje vrednosti 250 mg, drugi pa večdnemni režim: metilprednizolon 1 mg/kg telesne teže na dan, 3–5 dni (19, 21, 22). Zanimivo je, da raziskave na otrocih niso pokazale blagodejnih učinkov KS. Pogosta raba se za zdaj ni izkazala za učinkovito, vendar tudi za škodljivo ne (23). Potrebne bodo še dodatne študije, da bi lahko z zanesljivostjo svetovali rutinsko rabo KS pri zdravljenju tovrstnih abscesov (9, 21).

ZAKLJUČEK

Predstavili smo primer danes redke patologije – peritonzilarni in parafaringealni absces, ki lahko vodi v nevarne ali celo usodne zaplete. Poudarjena je predvsem pomemb-

nost hitre diagnoze, sprostitev tekočinske kolekcije – abscesa, in pa ustrezne antibiotične zaščite. Pomisliti moramo na morebitne povzročitelje in vir okužbe, saj to pripomore k ustrezni izbiri empiričnega antibioti-

ka. Kljub redkosti predstavljeni patološki proces ni nič manj pomemben, saj sta njegovo poznavanje in pravilno ukrepanje poglavitna v prizadevanju za uspešen potek zdravljenja.

LITERATURA

1. Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, et al. Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th Ed. Vol. 2. Great Britain: Hodder Arnold; 2008.
2. Chow AW, Doron S. Evaluation of acute pharyngitis in adults [internet]. UpToDate; 2014 [citirano 2014 Mar 31]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-acute-pharyngitis-in-adults?source=search_result&search=Evaluation+of+acute+pharyngitis+in+adults+2014
3. Chow AW. Deep neck space infections [internet]. UpToDate; 2013 [citirano 2014 Mar 31]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/deep-neck-space-infections?source=search_result&search=Chow+AW+Deep+neck+space+infections
4. Cohen J, Powderly WG, Opal SM, et al. Infectious Diseases. 3rd Ed. China: Mosby, Elsevier Limited; 2010.
5. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Vol. 1. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997.
6. Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, et al. Ear, Nose, and Throat Diseases: With Head and Neck Surgery. 3rd Ed. Germany: Georg Thieme Verlag; 2009.
7. Lalwani AK. Current Diagnosis & Treatment: Otolaryngology, Head and Neck Surgery. 2nd Ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
8. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Vol. 4. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1997.
9. Wald ER. Peritonsillar cellulitis and abscess. In: Basow DS, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
10. Paleri V, Hill J. ENT infections: an atlas of investigation and management. Oxford: Clinical Publishing; 2010.
11. Ehlers Klug T, Rusan M, Fuursted K, et al. Fusobacterium necrophorum: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. Clin Infect Dis. 2009; 49 (10): 1467–72.
12. Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1984.
13. Lucente FE, Har-El G. Essentials of Otolaryngology. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
14. Walner DL, Shott SR. Infectious and inflammatory disorders. In: Seiden AM, Tami TA, Pensak ML, et al, eds. Otolaryngology: The essentials. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 136–44.
15. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2nd Ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
16. Ludman H, Bradley PJ. ABC of Ear, Nose and Throat. 6th Ed. UK: Wiley-Blackwell; 2013.
17. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, et al. Thieme Atlas of Anatomy: Neck and Internal Organs. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
18. Vieira F, Allen SM, Stocks RM, et al. Deep neck infection. Otolaryngol Clin North Am. 2008; 41 (3): 459–83.
19. Ozbek C, Aygenc E, Tuna EU, et al. Use of steroids in the treatment of peritonsillar abscess. J Laryngol Otol. 2004; 118 (6): 439–42.
20. Herzon FS, Martin AD. Medical and surgical treatment of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. Curr Infect Dis Rep. 2006; 8 (3): 196–202.

21. Galioto NJ. Peritonsillar abscess. Am Fam Physician. 2008; 77 (2): 199–202.
22. Page C, Biet A, Zaatar R, et al. Parapharyngeal abscess: diagnosis and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 265 (6): 681–6.
23. Millar KR, Johnson DW, Drummond D, et al. Suspected peritonsillar abscess in children. Pediatr Emerg Care. 2007; 23 (7): 431–8.

Prispelo 2. 4. 2014

Kristina Jevnikar¹

Starejša gospa s tresočima se rokama

V ambulantno družinskega zdravnika pride 73-letna desnična gospa, upokojena medicinska sestra, zaradi tresenja obeh rok, ki jo čedalje bolj moti. Strah jo je, da je zbolela za Parkinsonovo boleznijo.

Podobne težave je imela že mama, zadnjih nekaj let pa se roke tresejo tudi eni izmed dveh starejših sester. Pred šestimi leti je bila operirana zaradi obojestranskega sindroma karpalnega kanala. Zadnjih pet let opaža tresenje rok, ki je izrazitejše na levici in jo še posebej moti med nošenjem jušnika na mizo. Težave ima tudi pri pisanju. Pove, da težko začne pisati, ko se roka umiri, pa piše lažje, čeprav je pisava postala nečitljiva. Zadnje leto vse slabše sliši. Nikoli ni prekomerno uživala alkohola, opazila je, da tresenje po manjši količini alkohola ni več tako izrazito. Ne kadi. Je telesno aktivna, vendar v zadnjem času opaža, da je vse manj stabilna, včasih se ji zdi, da bo kar padla. Ni več tako spretna pri gibanju. Ne jemlje nobenih zdravil.

Med pogovorom in ob pregledu zdravnik opazi blag tremor glave v smeri ne-ne. Ob predročanju se prav tako pojavi blag tremor rok, ki je prisoten tudi med izvajanjem testa prst-nos. Test stikanja palca s kazalcem izvaja počasneje, a z normalno amplitudo.

Vprašanja

1. Kaj je vaša delovna diagnoza?
2. Kateri anamnestični podatki in najdbe ob kliničnem pregledu so skladne z vašo diagnozo?
3. Na katere diferencialne diagnoze bi še pomislili in zakaj?
4. Katere so glavne razlike med esencialnim in parkinsonskim tremorjem oz. Parkinsonovo boleznijo?
5. S katerimi diagnostičnimi preiskavami bi lahko potrdili vašo delovno diagnozo?
6. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
7. Kakšne so možnosti zdravljenja?

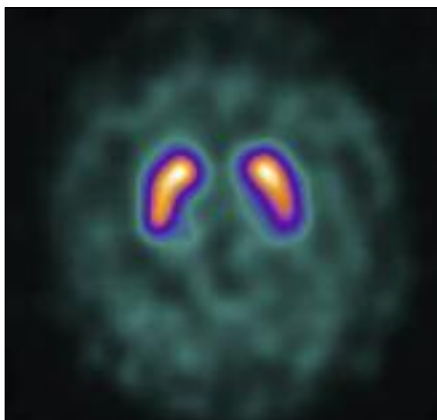
Pravilne odgovore najdete na naslednji strani.

¹ Kristina Jevnikar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; kristina.jevnikar@gmail.com

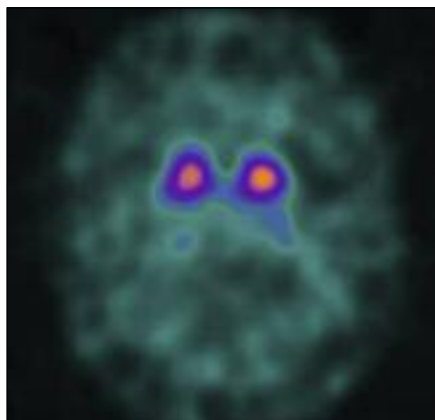
Odgovori

1. Esencialni tremor (ET).
2. V prid delovni diagnozi ET, ki je najpogostejša motnja gibanja, prisotna pri 4,6 % populacije, starejše od 65 let, govori obojestranski tremor rok, prisoten ob predročenju (pozicijski tremor) in med hotenimi gibi (akcijski tremor) (1, 2). Zanj je v visokem odstotku značilna tudi družinska anamneza. Bolničina upočasnjenost pri gibanju in test stikanja palca s kazalcem kažeta na bradikinezijo, ki je sicer značilna za Parkinsonovo bolezen (PB), a se lahko pojavlja tudi pri ET, v prid čemur govori tudi normalna amplituda gibov (1). Prav tako se s klinično sliko diagnoze sklada tremor glave, ki se navadno kaže kot horizontalno (ne-ne) gibanje pri ET ali vertikalno (ja-ja) gibanje pri PB. V napredovali fazi bolezni lahko pride do spremembe glasu, ki postane tresoč, do tremorja čeljusti ipd. Za ET je značilna tudi spremenjena pisava, ki se v nasprotju z mikrofografijo pri PB navadno poveča in postane bolj robata, kar lahko preverimo s testiranjem pisave. V pomoč pri ločevanju med ET in PB je tudi test risanja spirale. Ta je pri bolnikih s PB normalna, pri bolnikih z ET pa je črta lahko zelo valovita. V hujših primerih bolnik spirale zaradi močnega tresenja sploh ne more narisati. Okvara sluha se statistično značilno pogosteje pojavlja pri bolnikih z esencialnim tremorjem, kot kontrolno skupino (2, 3). Diagnostično pomembna je tudi informacija, da se težave po zaužitju manjše količine alkohola zmanjšajo, kar je značilno za ET. Posturalne motnje so ena od glavnih kliničnih značilnosti PB, vendar pa bolničino opažanje, da je vse manj stabilna, lahko govori v prid delovni diagnozi ET, saj vse več raziskav kaže, da v klinično sliko ET sodijo tudi motnje delovanja malih možganov (1, 2, 3, 4). Tremor lahko povzročajo številna zdravila, zato nam podatek, da ne jemlje nobenih, pomaga pri izključevanju iatrogenih vzrokov.
3. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na PB, parkinsonizme plus, Wilsonovo bolezen, distonični tremor, neželene učinke zdravil (tricikličnih antidepressivov, nevroleptikov, litija, antidepresivov, zdravil za zdravljenje hipofunkcije ščitnice), metabolne motnje (hipertiroidizem, pomanjkanje vitamina B12, hiperparatiroidizem, hipokalcemija, hiponatrijemija, moteno delovanje ledvic, jeter) in različne toksine (alkohol, nikotin, kofein).
4. Za PB so značilni štirje glavni motorični klinični znaki: bradikineza, rigidnost, tremor v mirovanju in posturalne motnje. Pri ET pa so poleg tremorja, ki najpogosteje prizadene zgornja uda in glavo, lahko prisotni še blagi cerebelarni znaki. Klinična slika obeh se pogosto prekriva, zato je diagnoza v začetnem stadiju bolezni lahko težavna. Pri diagnosticiranju moramo biti pozorni na naslednje klinične značilnosti (1, 3):
 - Tremor v mirovanju se pojavlja tudi pri 20–30 % bolnikov z ET, a se njegova intenziteta v nasprotju s tremorjem pri PB med gibanjem (npr. hojo) zmanjša. Prav tako se razlikujeta v frekvenci, ki je pri PB značilno 4–6 Hz, pri ET pa 6–12 Hz.
 - Akcijski tremor je glavna značilnost ET, a se pojavlja tudi pri 40 % bolnikov s PB. Pomembna je razlika v amplitudi, pri ET je amplituda kinetičnega tremorja večja od amplitude posturalnega, pri PB pa je ravno obratno. Intencijski tremor je značilnejši za ET.
 - ET je v večini primerov bilateralen in večinoma bolj simetričen kot pri PB.
 - Tremor glave je pogostejši pri ET in – v nasprotju s tremorjem glave pri PB – v mirovanju navadno izzveni.
 - Tremor čeljusti je v mirovanju značilnejši za PB, v sklopu ET pa se pojavlja kot posturalni ali kinetični tremor.

- Bradikineza je značilnost PB, počasnejše gibanje pa se lahko pojavi tudi v klinični sliki ET, medtem ko hipokineza ali zmanjšana amplituda in zamrznitve niso bile opažene. Kljub temu da je razlikovanje ET in PB v klinični praksi izrednega pomena, pa ne smemo pozabiti, da sta lahko obe bolezni prisotni istočasno. Določeni avtorji celo menijo, da ET poveča tveganje za razvoj PB (4, 5).
5. Za postavitev pravilne diagnoze sta bistvenega pomena dobra anamneza in nevrološki pregled ter izključitev ostalih potencialnih bolezni. CT in MRI glave sta pri ET načeloma brez posebnosti. Z veliko zanesljivostjo pa med ET in PB loči SPECT-slikanje dopaminskega prenašalca (npr. preiskava DaTSCAN), ki pokaže integriteto presinaptičnih dopaminergičnih nevronov. Ti pri PB degenerirajo, pri bolnikih z ET pa ne, zato je izvid slikanja pri njih normalen (slika 1), pri PB pa je opazen dopaminski primanjkljaj (slika 2) (6). Novejše slikovne preiskave (SPECT, DWI, fWI), omogočajo raziskovanje patofizioloških sprememb, natančnejšo diagnozo, v prihodnosti pa morda celo opredelitev podtipov esencialnega tremorja. Genetsko testiranje bo imelo pomembno vlogo z odkritjem genskih lokusov (1–4, 7).



Slika 1. Slikanje SPECT dopaminskega prenašalca pri bolniku z esencialnim tremorjem. Normalna aktivnost radiofarmaka v bazalnih ganglijah možganov.



Slika 2. Slikanje SPECT dopaminskega prenašalca pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo. Znižana aktivnost radiofarmaka v obeh *caput nuclei caudati* in odsotna v obeh putamnih.

6. Čedalje več je dokazov, da pomembno vlogo v patogenezi ET igra okvara malih možganov. Na to kaže visoka pojavnost intencijskega tremorja ter težave pri hoji in ravnotežju. Nekatere raziskave kažejo, da bi lahko pri sindromu ET šlo za nevrodegenerativno obolenje, v prid čemur govori počasen začetek in dolgotrajen, a progresiven potek. V malih možganih so pri obolelih z ET prisotne tudi biokemične patološke spremembe. Najverjetneje glavno vlogo v patogenezi ET igra znižan tonus γ -aminomaslene kisline (angl. *γ -aminobutyric acid*, GABA), kar podpira dober odziv na zdravila, ki delujejo kot spodbujevalci gabaergičnega sistema, npr. barbituati, primidon, gabapentin, topiramata in benzodiazepini, ter izboljšanje tremorja po zaužitju manjše količine alkohola. Klinične študije so pokazale znižano koncentracijo GABA v cerebrospinalni tekočini, patološke pa zmanjšano število receptorjev GABA (A) in GABA (B) v dentatnem jedru ter zmanjšano število Purkinjevih celic (4).

7. Učinkovito vzročno zdravljenje ET ne obstaja. Zdravljenje je simptomatsko. Za zdravljenje z zdravili se odločimo, ko simptomi bolnika omejujejo pri vsakdanjem življenju. Zdravilo prve izbire je propranolol v nizki koncentraciji, ki jo v izogib stranskim učinkom postopno zvišujemo. Običajno zdravljenje začnemo z odmerkom 20 mg zjutraj in zgodaj popoldne, nato pa odmerek postopno zvišujemo, lahko tudi do odmerka 240 mg dnevno, ki ga razdelimo na jutranji in zgodnji popoldanski odmerek. Ob upoštevanju pri bolniku redno spremljamo krvni pritisk in srčni utrip. Propranolol je kontraindiciran pri bolnikih z motnjami srčnega ritma, sladkorni boleznimi, ki jo zdravimo z inzulinom, in pri astmi. Raziskave kažejo, da bi lahko na podlagi odzivnosti na terapijo s propranololom ločili več podtipov esencialnega tremorja (4). Drugo zdravilo izbora je antikonvulziv primidon. Zaradi neželenih učinkov (slabost, vrtoglavica ipd.) ga je treba upoštevati zelo postopno. Začnemo z odmerkom 25 mg (ali 1/8 tablete, ki je v Sloveniji 250 mg) zvečer pred spanjem in odmerek vsak teden dvignemo za 25 mg (ali 1/8 tbl.), do končnega odmerka 250 mg (ali 1 tbl.) zvečer (8). Če odmerek ni dovolj učinkovit, lahko postopoma dodamo še jutranji in opoldanski odmerek. Uporabljajo se tudi drugi antikonvulzivi (topiramat, gabapentin), ki zmanjšajo vzdražnost živčnih celic. Učinkovita je lahko tudi kombinacija propranolola in primidona. Približno polovica vseh bolnikov ne odreagira dobro na zdravljenje z zdravili. K umiritvi tremorja lahko pripomorejo tudi injekcije toksina botulina v prizadete mišice, ki prehodno denervirajo mišice in posledično zmanjšajo tresenja. Pozitivne učinke ima tudi fizioterapija, ki izboljša koordinacijo in mišično kontrolo. V zadnjem času se vse bolj uveljavlja zdravljenje napredovalega in na terapijo slabo odzivnega ET z globoko možgansko stimulacijo ventralnega intermedialnega jedra talamusa, pri kateri z elektrodama stimuliramo dentato-rubro-talamične proge, kar se je izkazalo za izredno učinkovito pri večini bolnikov (4). Vse večji pomen se pripisuje tudi zdravljenju s stereotaktično radiokirurgijo (1, 4).

Zahvala

Najlepše se zahvaljujem doc. dr. Maji Trošt, dr. med., specialistki nevrologije za pomoč in konstruktivne pripombe pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Whaley NR, Putzke JD, Yasuhiko Baba, et al. Essential tremor: Phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13 (6): 333–93.
2. Thenganatt MA, Louis ED. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. *Expert rev. of Neurother.* 2012; 12 (6): 687–96.
3. Louis ED, Okun MS. It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17 (7): 516–20.
4. Louis ED. Essential tremor: from bedside to bench and back to bedside. *Curr Opin Neurol.* 2014; 27 (4): 461–7.
5. Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26 (3): 391–8.
6. Flisar D, Puklavec D, Grmek M, et al. Slikanje SPECT dopaminskega prenašalca pri boleznih možganov. *Zdrav Vestn.* 2008; 77: 635–40.
7. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, et al. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin.* 2014; 5: 217–31.
8. Georgiev D. Tremor. In: Trošt M, ed. *Mala šola nevrologije. Počasen in tresoč bolnik pri družinskem zdravniku.* Ljubljana: Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2013. p. 14–22.

Daniel Košuta¹

Tretji mednarodni študentski kongres Medical Student Journal Club Pro et Contra

V organizaciji Medical Student Journal Cluba je 18. in 19. aprila v Domus medica potekal že tretji mednarodni študentski kongres – Medical Student Journal Club Pro et Contra. Letos je srečanje sestavljalo 20 *pro et contra* debat, ki so obsegale pereče teme iz različnih medicinskih področij, prenos endovaskularnega posega, ki so ga v živo izvajali v Heart Centru v Rostocku v Nemčiji in na koncu še interaktivna debata o paliativni medicini. Kdor se ni mogel udeležiti srečanja v Ljubljani, je imel možnost spremljati celoten dogodek preko spletne strani. Na srečanju je debatiralo 42 študentov, 31 Slovencev (iz ljubljanske in mariborske Medicinske fakultete) in 11 tujcev iz sedmih držav: Hrvaške, Makedonije, Italije, Brazilije, Bolgarije, Portugalske in Poljske. Novost letošnjega kongresa je bilo sodelo-

vanje s študenti dentalne medicine, ki so letos prvič debatirali na kongresu. Srečanja se je osebno udeležilo skupno 80 oseb, spletnemu prenosu dogodka v živo pa je sledilo 360 uporabnikov iz štirih celin (Evrope, Severne Amerike, Južne Amerike in Azije). Po vsakem predavanju se je razvila debata z mnogimi konstruktivnimi idejami in mnenji. Tako organizatorji kot predavatelji so bili s kongresom zadovoljni. Kvaliteta predavanj se iz leta v leto izboljšuje in tudi diskusija s slušatelji je vsako leto živahnejša. Člani organizacijskega odbora Medical Student Journal Cluba se zahvaljujemo vsem udeležencem kongresa in vse, ki vas veseli debatiranje ter sodelovanje s tujimi kolegi in ki vas zanimajo novosti v medicini vabimo, da se udeležite prihodnjih dogodkov.



¹ Daniel Košuta, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; daniel.kosuta@gmail.com

Urban Neudauer¹

Muzej zgodovine zdravstva v Pomurju

Člani Društva Medicinski razgledi smo med potepanjem po Prekmurju 11. 4. 2015 obiskali tudi Beltince, panonsko vas v sončnem Prekmurju. Beltinci, ki imajo trške pravice že od leta 1811, se ponajajo s kar nekaj primeri ohranjene trške arhitekture, arhitekturno razgibano cerkvijo sv. Ladislava, glavna znamenitost vasi pa je enonadstropni dvorec – grad Beltinci. Do pred kratkim propadajoči baročni graščini poskuša lokalna skupnost dati novo namembnost in ji s postopno prenovo vdihniti življenje. V obnovljenem krilu gradu je v treh sobanah tako našla prostor stalna zbirka Muzeja zgodovine zdravstva v Pomurju. Za edinstveno zbirko se imamo v veliki meri zahvaliti delu Nikolaja Szepessyja, domačina, ki je poklicno pot preživel kot anesteziolog, sedaj pa se z veliko vnemo posveča zbiranju, urejanju in restavriranju lokalne dediščine v želji, da se bo zgodovina razvoja zdravstva v Pomurju prenesla na nove generacije. Gospod Szepessy, ki nam je zbirko tudi razkazal, je potomec rodbine, ki je leta 1889 ustanovila lekarno v Beltincih. Ta je nato več generacij ostala v družinski lasti in marsikateri eksponat, ki je danes razstavljen v okviru zbirke, je del njegove družinske zapuščine.

V osnovi je zbirka tematsko razdeljena na dva dela – polovica je posvečena razvoju lekarniške dejavnosti, druga pa predstavlja razvoj zdravniške službe. Lekarniški del nam z veliko avtentičnostjo prikaže »officino« – prodajalno, v kateri lahko občudujemo čudovito restavrirano lekarniško pohištvo, ki je svojčas stalo v Bölcsevi lekarni v središču Murske Sobotе. Po drugi svetov-

ni vojni, v času velikega napredka in sprememb v lekarništvu, se je pojavila zahteva po modernizaciji lekarniške dejavnosti in tako je pohištvo najprej iz »officine« v murskosoboški lekarni romalo v »magistralni del«, skrito očem, nato pa je bilo prepuščeno propadu, dokler ni bilo restavrirano in obujeno iz pozabe. Leseno pohištvo v večini izvira iz 19. stoletja, deloma je še starejše, krasijo ga razgibani zaključki in doprsni kipi. Na policah so originalne lekarniške posode iz stekla, porcelana in keramike z ročno izpisanimi napisi. V njih so shranjevali različne pripravke, s katerimi je takratna medicina zdravila ljudi. Tudi blagajniška miza, umeščena prav v sredo sobane, z originalno in še delujočo blagajno iz nekdane beltinške lekarne Szepessy, dopolnjuje sliko lekarne z začetka 20. stoletja. Posebno dekorativno noto pa daje nosilec za male tehnice, oblikovan v kipec boginje Hygieie – iz grške mitologije znane kot personifikacija zdravja, čistoče in higijene.

Za »officino« se nam odstre pogled v zakulisje lekarništvа, nevidno strankam – laboratorij. Obiskovalčevo pozornost pritegnejo aparature, ki so bile v lekarništvu v uporabi pred masovno tovarniško proizvodnjo farmacevtskih pripravkov. Leseno pohištvo zelene barve iz začetka prejšnjega stoletja je ohranjeno iz beltinške lekarne. Razstavljeni so pa tudi drugi pripomočki, ki so se ohranili iz prejšnjih časov lekarništvа: tehtnice, možnarji, kotel za destilacijo, različne posode za kuhanje in shranjevanje ter posebna stiskalnica za ročno izdelavo tablet. Na ogled so tudi originalne farmacev-

¹ Urban Neudauer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; urban.neudauer@gmail.com



ske knjige z ročno zapisanimi recepti za čaje, mazila, zdravilne tinkture itd. Na steni visijo originalne diplome pomurskih farmacevtov iz časa avstro-ogrske monarhije. V časih, ko se je večina slovenskih izobražencev iz avstrijskega dela habsburške monarhije šolala na Dunaju, so se pomurski farmacevti za svoj poklic večinoma izobraževali v ogrskem Koložsvárju, današnjem Cluj-Napoci v romunski Transilvaniji, do današnjih dni pomembnemu izobraževalnemu središču, zlasti za številčno madžarsko manjšino v Romuniji.

Drugi del zbirke nam prikazuje protitrahomsko ambulanto v Pomurju v prvi polovici 20. stoletja. Pohoštvo je ohranjeno iz originalne protitrahomske ambulante, na njen inventar so po izkoreninjenju trahoma preprosto »pozabili«. V belih vitrinah so na ogled stari zdravniški pripomočki iz tistega časa, posebna pozornost pa je seveda namenjena borbi s trahomom, veliko javnozdravstveno težavo v Pomurju še prva leta po drugi svetovni vojni. Kratek film, ki se je zavrtel med ogledom, nam je pokazal lokalne razsežnosti te bolezni (v določenem časovnem obdobju je bila okužena petina prebivalstva!) in kakšne strahotne posledice

ce je imela za zdravje ljudi. Težka naloga izkoreninjanja te bolezni je padla na Jožeta Pečana, murskosoboškega zdravnika, ki je že pred drugo svetovno vojno aktivno zdravil bolnike s trahomom. Z okrepljeno ekipo, tesnim sodelovanjem z lokalnim prebivalstvom in uvedbo obveznega zdravljenja je zatrtje bolezni v nekaj letih tudi uspelo. Ohranjeni zdravniški popisi dokazujejo, s kakšno vnemo in natančnostjo so se lotili velikopoteznega projekta – nihče ni ostal nepregledan in nezdravljen.

Zdravstvo v Pomurju ima v marsikaterem pogledu edinstveno zgodovino. Do konca prve svetovne vojne se je razvijalo pod ogrskim vplivom, kjer je bil napredek na področju zdravniške in lekarniške službe bistveno počasnejši kot pa v avstrijskem delu monarhije. Kasneje so se prizadevanja usmerila v izkoreninjanje trahoma, bolezni, ki v nobenem drugem delu Slovenije ni dosegla takih razsežnosti. Odlično vodenje gospoda Szepessyja, ki mu je bila angažiranost na področju zdravstvene dejavnosti v lokalnem področju pravzaprav položena že v zibelko, da razstavi veliko dodatne vrednosti. Vsekakor vredno ogleda!

m

MEDICINSKI
RAZGLEDI

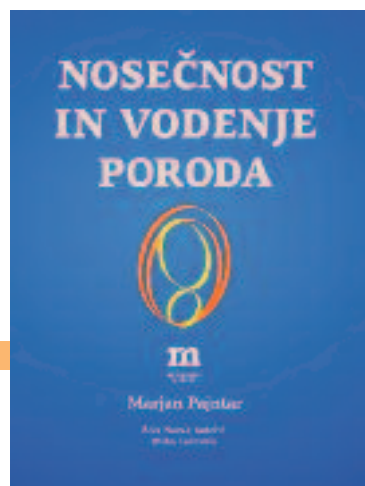
Izšel je nov učbenik

NOSEČNOST

IN VODENJE

PORODA

obseg knjige: 445 strani
priročen format
trde platnice
obsežno slikovno gradivo



Poiščite nas tudi na
Facebooku in Twitterju!

facebook.com/medrazgl

twitter.com/medrazgl



CENA:

- **za fizične osebe, ki so naročniki na Medicinske razglede:**
35,00 EUR (z DDV; naročilo na Medicinske razglede je možno tudi ob nakupu)
- **ostali: 40,00 EUR** (z DDV)

Nakup je možen v prostorih uredništva v času uradnih ur oz. po dogovoru. Naročila sprejemamo na prodaja@medrazgl.si. Knjigo vam lahko pošljemo tudi po pošti (v tem primeru se zaračuna tudi strošek poštnine).

Videotorakoskopski poseg skrajša čas bolnišnične obravnave bolnikov s spontanym pnevmotoraksom ob večji pogostosti ponovitev

The Annals of Thoracic Surgery, januar 2015

Videotorakoskopski poseg skrajša čas bolnišnične obravnave bolnikov s spontanym pnevmotoraksom, a je povezan z večjo pogostostjo ponovitev kot odprta torakotomija, so pokazali rezultati analize podatkov, zbranih v francoski nacionalni podatkovni zbirki Epithor, v katero so zajeti podatki o več kot 70 % letno opravljenih kirurških posegov v prsnem košu. Ta podatek bi bilo smiselno predstaviti v pogovoru o terapevtskih možnostih s posameznim bolnikom, so francoski raziskovalci zapisali v poročilu v januarski številki revije *The Annals of Thoracic Surgery* (Ann Thorac Surg. 2015; 99: 258–64.).

Od januarja 2005 do decembra 2012 so v podatkovno zbirko Epithor zajeli podatke o 7.396 bolnikih s spontanym pnevmotoraksom, od katerih jih je bilo 977 obravnavanih z odprto torakotomijo, 6.419 pa z videotorakoskopskim posegom. Več kot tri

četrtnine bolnikov je bilo moških, povprečna starost bolnikov, ki so jim opravili odprt oziroma videotorakoskopski poseg, je bila 40 ± 17 let oziroma $32,5 \pm 14$ let. Pri večini bolnikov (79 %) so plevrodezo opravili z abrazijsko ali plevrektomijo, kemično plevrodezo so opravili le pri nekaj več kot petini bolnikov (21 %).

Do ponovitve spontanega pnevmotoraksa je prišlo pri 1,8 % bolnikov, ki so jim opravili odprto torakotomijo, in pri 3,8 % bolnikov, ki so jim opravili videotorakoskopski poseg. Razlika je bila statistično značilna. Srednji čas do ponovitve je bil v obeh skupinah 3 mesece. Videotorakoskopski poseg je skrajšal trajanje bolnišničnega zdravljenja za povprečno 1 dan, pogostosti drugih pljučnih zapletov in dolgotrajnega uhajanja zraka pa so bile podobne kot po odprti torakotomiji.

Poskus samomora staršev povezan s pomembno večjim tveganjem za poskus samomora pri otrocih

JAMA Psychiatry, januar 2015

Poskus samomora je močan napovednik smrti zaradi samomora, enega od pogostejših vzrokov smrti pri mladostnikih. Razisko-

valci iz treh središč v ZDA so v prospektivni raziskavi potrdili, da je družinsko breme glede poskusa samomora pomemben dejavnik

tveganja: pogostost poskusa samomora pri otrocih staršev, ki so kdaj poskusili opraviti samomor, je bila več kot 5-krat večja kot pri vrstnikih brez tovrstnega družinskega bremena. Poročilo o raziskavi je revija JAMA Psychiatry (JAMA. 2015; 71: doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2141) objavila na svoji spletni strani še pred objavo v tiskani izdaji.

Raziskovalci so povprečno 5,6 let sledili 701 potomcu 334 staršev z motnjo razpoloženja, od katerih jih je 191 (57,2%) prej poskusilo narediti samomor. Preiskovanci, ki so bili ob vstopu v raziskavo stari 5–50 let (povprečno 17,7 let), so opravili pregled pri psihiatru, v okviru katerega je bila ovrednotena tudi prisotnost motenj, ki naj bi se prenašale družinsko (kot so motnje razpoloženja ali impulzivna agresivnost). Glavni opazovani dogodek je bil poskus samomora.

Med sledenjem je poskusilo opraviti samomor 29 preiskovancev (4,1%), 44 preiskovancev (6,3%) pa je poročalo o poskusu samomora že pred vstopom v raziskavo (6,3%). Statistična analiza je pokazala, da je bil poskus samomora staršev povezan

s skoraj 5-krat večjo pogostostjo poskusa samomora pri potomcih (razmerje obetov 4,79; 95 % razpon zaupanja 1,75–13,07). Izločitev vpliva drugih dejavnikov, kot so prisotnost motnje razpoloženja, poskus samomora pred vstopom v raziskavo ali prisotnost motnje razpoloženja v času poskusa samomora, je to ugotovitev potrdila in povezavo večinoma okrepila.

Izsledki po mnenju raziskovalcev izpostavljajo pomen ovrednotenja in zgodnjih ukrepov v družinah s starši z motnjo razpoloženja in poskusom samomora. Preprečevanje pojava depresije bi po njihovem mnenju ublažilo družinsko prenašanje samomorilnega vedenja, kar bi bilo mogoče preveriti v raziskavah ukrepov za zmanjšanje tveganja za pojav depresije pri zelo ogroženih mladostnikih. Mnogi starši, ki so poskusili narediti samomor, so opozorili raziskovalci, imajo tudi osebnostne motnje, kar kaže, da bi učinkoviti preprečevalni ukrepi koristili njihovem odnosu z otroki in izboljšali funkcionalni izid pri otrocih.

Darovanje ledvice poveča tveganje za pojav hipertenzije v nosečnosti

The New England Journal of Medicine, januar 2015

Mlade ženske, ki se pripravljajo na darovanje ledvice, pogosto sprašujejo, kako bo življenje z eno ledvico vplivalo na nosečnost. Izsledki retrospektivne kohortne raziskave, ki so jih v januarski številki revije The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2015; 372: 124–33.) objavili raziskovalci kanadske mreže DONOR Network, kažejo,

da pride v nosečnosti pri darovalkah pogosteje do hipertenzije v nosečnosti in preeklampsije kot pri njihovih vrstnicah enakega zdravja, ki niso darovale ledvice.

Raziskovalci so s poizvedbami po zdravstvenih podatkovnih zbirkah kanadske province Ontario pridobili podatke o 85 ženskah, ki so darovale ledvico v letih 1992–2009,

in njihovih 133 nosečnostih ter 510 ustreznih zdravih kontrolnih preiskovankah in njihovih 788 nosečnostih. Preiskovanke, ki so darovale ledvico, in kontrolne preiskovanke so se ujemale po starosti, kraju bivanja, prihodku, številu nosečnosti pred vključitvijo v raziskavo in času do prve nosečnosti po vključitvi v raziskavo.

Primerjava podatkov je pokazala, da sta bili hipertenzija v nosečnosti in preeklampsija pri darovalkah ledvice pogostejši kot pri kontrolnih preiskovankah (11 %

proti 5 %) in da je bila razlika statistično značilna (razmerje obetov 2,4; 95 % razpon zaupanja 1,2–5,0). Enako so ugotovili tudi v ločenih analizah pojavnosti hipertenzije v nosečnosti in preeklampsije. Med skupinama pa niso ugotovili statističnih razlik v pojavnosti predčasnega poroda (8 % proti 7 %) in pogostosti majhne porodne teže novorojenčka (6 % proti 4 %). Večina nosečnosti po darovanju ledvice je potekala brez zapletov, primerov smrti matere ali novorojenčka ni bilo.

Injekcija hialuronske kisline v sklep najučinkoviteje ublaži bolečino pri artrozi kolen

Annals of Internal Medicine, januar 2015

Sistematičen pregled literature z mrežno metaanalizo primerjalne učinkovitosti zdravljenja z zdravili pri bolnikih s simptomatsko artrozo kolen je razkril, da je zdravljenje z vbizganjem zdravilnih učinkovin v kolenski sklep učinkovitejše od zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Razlika bi utegnila biti posledica večjega placebo učinka, je zapisano v zaključku poročila, objavljenega v januarški številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med. 2015; 162: 46–54.).

Raziskovalci z Univerze Tufts v Bostonu in drugih središč v ZDA so opravili poizvedbo po elektronskih bibliografskih zbirkah in drugih virih za obdobje do sredine avgusta 2014, s katerimi so iskali podatke o randomiziranih kontroliranih raziskavah, ki so primerjale zdravljenje bolnikov z artrozo kolen s paracetamolom, diklofenakom, ibuprofenom, naproksenom, cele-

koksibom, injekcijo kortikosteroida v sklep ali injekcijo hialuronske kisline v sklep med seboj ali z zdravljenjem s placebom. Kakovostnim merilom za vključitev v metaanalizo je zadostilo 137 raziskav s skupaj 33.243 bolniki.

Raziskovalci so ugotovili, da so bila v blaženju bolečine vsa aktivna zdravila učinkovitejša od placeba in da je bila glede tega najučinkovitejša injekcija hialuronske kisline v sklep, najmanj učinkovit pa paracetamol. Vsi aktivni ukrepi, razen zdravljenja s paracetamolom, so bili povezani s klinično pomembnim zmanjšanjem stopnje bolečine glede na izhodiščno vrednost. Boljši funkcionalni izid od zdravljenja z oralnim placebom so ugotovili za vse vrste aktivnega zdravljenja, razen zdravljenja z injekcijo kortikosteroida v sklep. Učinek na okorelost sklepa je bil pri vseh aktivnih zdravilih približno enak.

Patološka inverzija valov T pri športnikih pogosto povezana z boleznijo srca

Circulation, januar 2015

Sodobne smernice za vrednotenje EKG pri športnikih patološke inverzije valov T ne štejejo za fiziološko adaptacijo na športni trening. Mednarodna skupina raziskovalcev je v januarski številki revije *Circulation* (2015; 131: 165–73.) predstavila izsledke raziskave, v kateri je prospektivno ovrednotila povezavo med to značilnostjo EKG in boleznimi srca v veliki skupini dobro treniranih tekmovalnih športnikov.

V obdobju od decembra 2008 do aprila 2013 so ob pregledu 6.372 (večinoma moških) tekmovalnih športnikov odkrili 155 posameznikov s patološko inverzijo valov T. Polovica jih je bila starejša od 27 let, 54 % jih je bilo belopolnih, 41,3 % temnopolnih afriško-karibskega izvora, 3,9 % pa zahodnoazijskega izvora. Trenirali so povprečno 10-krat tedensko, nekaj več kot 60 % moštveni, ostali pa vzdržljivostni šport.

Klinična obravnava, ki je poleg pregleda vključevala še ultrazvočno preiskavo srca, obremenitveno testiranje, 24-urno snemanje EKG in slikanje srca z magnetno

rezonanco, je pri 44,5 % preiskovancev ugotovila prisotnost bolezni srca. Večina (81 %) jih je imela hipertrofično kardiomiopatijo. Bolezen srca so pri nekaj več kot polovici odkrili že z ultrazvočno preiskavo, slikanje z magnetno resonanco pa je razkrilo bolezen pri tretjini primerov. Med nadaljnjim sledenjem so odkrili bolezen srca tudi pri 5 preiskovancih (7,2 %) s patološko inverzijo valov T, pri katerih ob prvi obravnavi niso odkrili drugih bolezenskih sprememb.

Patološko inverzijo valov T bi morali šteti za znak bolezni srca dokler le-ta ni zanesljivo izključena, so v zaključku poročila zapisali raziskovalci in poudarili, da slikanje srca z magnetno resonanco močno poveča diagnostični izplen v teh primerih. Prisotnost te nepravilnosti ob odsotnosti drugih bolezenskih sprememb ne zahteva izključitve iz tekmovalnega športa, vendar pa je nujno vse primere slediti z rednimi letnimi pregledi.

Laparoskopsko odstranitev žolčnika je smiselno opraviti v 48 urah po sprejemu bolnika z akutnim vnetjem žolčnika v bolnišnico

JAMA Surgery, januar 2015

Laparoskopska odstranitev žolčnika, opravljena v 2 dneh po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega vnetja, zagotavlja najboljši izid ob najmanjših stroških, je zapisano v poročilu, ki ga je decembra na svoji spletni strani objavila revija JAMA Surgery (JAMA Surg. 2014; 149: doi:10.1001/jama-surg.2014.2339). Ugotovitev temelji na analizi prospektivno zbranih podatkov iz podatkovne zbirke Nationwide Inpatient Sample, v katero je zajet velik ameriški populacijski vzorec bolnišnično zdravljenih bolnikov. Opravili so jo raziskovalci iz bolnišnice Howard University Hospital v Washingtonu (ZDA).

Analiza je zajela 95.523 odraslih bolnikov, ki so jim opravili laparoskopsko odstranitev žolčnika v 10 dneh po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega vnetja žolčnika. Raziskovalci so jih glede na čas do operacije razdelili v skupine, operirane 0–1 dan, 2–5 dni in 6–10 dni od sprejema v bolnišnico. Deleži bolnikov v posamezni skupini so bili 64,5 %, 32,2 % in 3,3 %.

Statistične primerjave, v kateri so upoštevali izhodiščne značilnosti, ki lahko

prispevajo k odločitvi za operacijo (angl. *propensity score*), so pokazale, da je bila umrljivost bolnikov, ki so bili operirani 2–5 dni (razmerje obetov za smrt 1,26; 95 % razpon zaupanja 1,00–1,58) oziroma 6–10 dni (1,93; 1,38–2,68) po sprejemu statistično značilno večja kot pri bolnikih, ki so bili operirani isti ali naslednji dan po sprejemu v bolnišnico. Bolniki, ki so bili operirani 6–10 dni po sprejemu, so bili tudi značilno bolj ogroženi zaradi pooperacijske okužbe (1,53; 1,05–2,23). Povprečni stroški obravnave so bili v skupini, ki je bila operirana 0–1 dni po sprejemu, 8.974 USD, v skupini, ki je bila operirana 6–10 dni po sprejemu, pa 17.745 USD.

Raziskovalci so zaključili, da je laparoskopska odstranitev žolčnika povezana z najmanjšo pojavnostjo zapletov, najkrajšim bolnišničnim zdravljenjem, najmanjšo umrljivostjo in najmanjšimi stroški obravnave, če je opravljena v 48 urah po sprejemu bolnika z akutnim vnetjem žolčnika v bolnišnico. Prakso odlaganja operacije ob odsotnosti jasnega kliničnega razloga je treba zato po njihovem mnenju odsvetovati.

Kirurško zdravljenje bolnikov s trdovratno žariščno epilepsijo dolgoročno učinkovito in varno

The Journal of the American Medical Association, januar 2015

Kirurško zdravljenje je pri bolnikih z žariščnimi epileptičnimi napadi smiselno, ko ni odziva na zdravljenje z 2 ali več protiepileptičnimi zdravili. Sistematičen pregled literature, ki so ga opravili raziskovalci iz dveh akademskih središč v ZDA, je potrdil, da so izidi kirurškega zdravljenja dobri in dokazani v kakovostnih randomiziranih raziskavah, zato zadržki glede napotitve bolnikov, pri katerih ni ustreznega odziva na zdravljenje z zdravili, niso smiselni.

Poizvedbe po bibliografski zbirki Medline in Cochranovem registru kontroliranih raziskav so odkrile 55 poročil o randomiziranih raziskavah, sistematičnih pregledih literature z metaanalizo in velikih retrospektivnih raziskavah, je zapisano v poročilu v januarški številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2015; 313: 285–93.). Dve randomizirani raziskavi s skupaj 118 bolniki z epilepsijo

v senčnem režnju sta pokazali, da je bil delež bolnikov brez napadov 58 % oziroma 73 % v skupini, zdravljeni kirurško, in 8 % oziroma 0 % v skupini, zdravljeni z zdravili. V 9 sistematičnih pregledih literature in 2 velikih retrospektivnih raziskavah je bil delež bolnikov brez napadov po kirurškem zdravljenju v razponu od 34 % do 74 %. Rezultati so bili pri odraslih podobni kot pri otrocih, kirurško zdravljenje pa je bilo manj uspešno, če je bilo žarišče zunaj senčnega režnja in/ali ni bilo povezano s strukturno okvaro. Umrljivost ob operaciji je bila zelo majhna (0,1–0,5 %), najpogostejši nevrološki zaplet pa je bila okvara vidnega polja po resekciji senčnega režnja. Dolgoročni kognitivni, psihiatrični in psihosocialni izidi so slabše opredeljeni. Kakovost življenja se je po operaciji (pričakovano) najbolj izboljšala pri bolnikih, ki po njej niso več imeli napadov.

Večja pojavnost sladkorne bolezni ob zdravljenju s statini vsaj deloma posledica zaviranja glavne terapevtske tarče teh zdravil

Lancet, januar 2015

Metaanaliza rezultatov 5 velikih randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazala, da je zdravljenje s statini, zaviralci 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim-A reduktaze (HMGCR), sorazmerno z odmerkom povezano z večjim tveganjem za pojav sladkorne bolezni tipa 2 kot zdravljenje s placebom. Ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA) je zato leta 2012 v zvezi s tem predpisala varnostno opozorilo. Mednarodna skupina raziskovalcev je mehanizem, s katerim statini vplivajo na presnovo glukoze, raziskala v genetski randomizirani raziskavi, v kateri so pogoste genske različice, ki kodirajo tarčo zdravila, uporabljene kot nepristranski posredni kazalec farmakološkega učinka zdravila nanjo.

Raziskovalci so kot posredni kazalec zaviranja HMGCR s statinom uporabili dva pogosta polimorfizma posameznih nukleotidov gena HMGCR (rs17238484 in rs12916), so zapisali v poročilu v januarski številki revije Lancet (Lancet. 2015; 351–61.). V statistični analizi, za katero so bili na voljo podatki za več kot 220.000 preiskovancev iz 43 genetičnih raziskav, so ovrednotili povezavo teh genskih različic s telesno težo, indeksom telesne mase, obsegom pasu, ravno glukoze in inzulina v krvi ter tveganjem za pojav sladkorne bolezni tipa 2.

Ugotovili so, da je bila prisotnost vsakega dodatnega rs17238484-G alela povešana s povprečno 0,06 mmol/l nižjo koncen-

tracijo LDL-holesterola, povprečno 0,3 kg večjo telesno težo, povprečno 0,32 cm večjim obsegom pasu ter povprečno 1,62 % oziroma 0,23 % višjima koncentracijama inzulina oziroma glukoze. Različica rs12916 je bila povezana s podobnimi učinki na LDL-holesterol, telesno težo in obseg pasu. Obe različici sta bili povezani z majhnim, a statistično značilno večjim tveganjem za pojav sladkorne bolezni tipa 2. Metaanaliza podatkov za 129.170 preiskovancev iz 20 randomiziranih kontroliranih raziskav, ki v izhodišču niso imeli sladkorne bolezni, je pokazala, da se je v povprečno 4,2 letih sledenja telesna teža ob zdravljenju s statinom povečala za povprečno 0,24 kg (95 % razpon zaupanja 0,10–0,38 kg). Zdravljenje s statinom je bilo v tem obdobju povezano s statistično značilnim povečanjem tveganja za pojav sladkorne bolezni tipa 2 za 12 % (razmerje obetov 1,12; 95 % razpon zaupanja 1,06–1,18).

Raziskovalci so zaključili, da sta bila tako zdravljenje s statinom v randomiziranih kontroliranih raziskavah kot prisotnost pogoste genske različice gena HMGCR v populacijskih raziskavah povezana s povečanjem telesne teže in večjo pojavnostjo sladkorne bolezni tipa 2. Večjo pojavnost te bolezni ob zdravljenju s statini je tako po mnenju raziskovalcev mogoče vsaj deloma pojasniti z zaviranjem HMGCR.

Dnevno umivanje kritično bolnih bolnikov s klorheksidinom ne zmanjša pojavnosti bolnišničnih okužb

The Journal of the American Medical Association, januar 2015

Dnevno umivanje telesa kritično bolnih bolnikov s protimikrobnim sredstvom klorheksidinom je pogosta praksa, ki naj bi prispevala k zmanjšanju bolnišničnih okužb. Izsledki pragmatične klinične raziskave, objavljeni v januarski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2015; 313: 369–78.), pa so pokazali, da ta ukrep pojavnosti bolnišničnih okužb ni zmanjšal.

Randomizirana navzkrižna raziskava je potekala v 5 intenzivnih enotah terciarnega medicinskega središča v Nashvillu (ZDA) od julija 2012 do julija 2013, vanjo pa je bilo vključenih 9.340 bolnikov. V vseh enotah so izvajali dnevno umivanje bolnikov s krpami za enkratno uporabo, ki so bile prepojene z 2 % klorheksidinom, ali krpami za enkratno uporabo, v katerih ni bilo protimikrobnih učinkovin. Vsaka intenzivna enota je izvajala umivanje s klorheksidinom ali umivanje brez klorheksidina v 10-tedenskem obdobju. Začetna razporeditev je bila naključna in so jo po vmesnih

2-tedenskih obdobjih, med katerimi niso uporabljali klorheksidina, 3-krat zamenjali.

V obdobju umivanja s klorheksidinom oziroma brez klorheksidina so zabeležili 55 oziroma 60 primerov okužb, od tega v vsakem obdobju 4 primere okužbe, povezane s centralnim katetrom, 21 oziroma 32 primerov z urinskim katetrom povezanih okužb, 17 oziroma 8 primerov z mehanskim predihavanjem povezane pljučnice in 13 oziroma 16 primerov okužbe s *Clostridium difficile*. Skupna pojavnost bolnišničnih okužb je bila 2,86 primerov na 1.000 bolnik-dni v obdobju umivanja s klorheksidinom in 2,90 primerov na 1.000 bolnik-dni v obdobju umivanja brez klorheksidina. Razlika ni bila statistično značilna. Uporaba klorheksidina prav tako ni vplivala na pogostost bolnišničnih okužb krvi ali pogostost osamitve povzročiteljev, odpornih na več protimikrobnih zdravil. Rezultati so bili enaki v vseh posameznih intenzivnih enotah.

Okužba kirurške rane najpogostejši vzrok nenačrtovanega ponovnega sprejema v bolnišnico po operaciji

The Journal of the American Medical Association, februar 2015

Ponoven sprejem v bolnišnico postaja vse pomembnejše merilo kakovosti in stroškovne učinkovitosti. Raziskovalci iz American College of Surgeons (ACS) v Chicagu in sodelavci iz drugih središč v ZDA so v okviru programa ACS National Surgical Quality Improvement Program preučili vzroke in časovne vzorce nenačrtovanega ponovnega sprejema v bolnišnico v 30 dneh po operaciji ter dejavnike, povezane z njim. V analizo so bili zajeti podatki za bolnike, pri katerih so v 2012 opravili bariatrični kirurški poseg, resekcijo debelega črevesa ali danke, histerektomijo, popolno artroplastiko kolka ali kolena, popravo trebušne kile ali premostitveno operacijo arterij spodnjih okončin v kateri od 346 ameriških bolnišnic, ki sodelujejo v omenjenem programu.

Pogostost nenačrtovanega ponovnega sprejema v bolnišnico po skupaj 498.875 operacijah je bila 5,7 %. Najmanjša je bila po histerektomiji (3,8 %), največja pa po premostitveni operaciji arterij spodnjih okončin (14,9 %). Najpogostejši vzrok ponovnega sprejema je bila okužba kirurške rane (19,5 %), ki je bila tudi najpogostejši vzrok ponovnega sprejema po vseh operacijah razen bariatričnih, po katerih je bil najpogostejši vzrok ponovnega sprejema zapora črevesa ali ileus (kar je bil z 10,3 % skupno drugi najpogostejši vzrok). Drugi pogo-

sti vzroki so bili dehidracija, krvavitev ali anemija, tromboza in zapleti z vsadki. Zaradi istega zapleta kot med prvim bolnišničnim zdravljenjem, je bilo ponovno sprejetih le 2,3 % bolnikov. Analiza ni razkrila značilnega časovnega vzorca, saj so bili najpogostejši vzroki za zgodnji (do največ 7 dni) in pozni ponovni sprejem (več kot 7 dni po odpustu) enaki: okužba kirurške rane, zapora ali ileus in krvavitev.

Razumevanje vzrokov za nenačrtovan ponoven sprejem v bolnišnico in dejavnikov, povezanih z njim, je v pomoč pri načrtovanju in izvajanju usmerjenih ukrepov za izboljšanje kakovosti. Prikazani rezultati, so raziskovalci zapisali v poročilu, prosto dostopnem v prvi februarski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2015; 313: 483–95.), razkrijajo, da so glavni vzroki za ponoven sprejem v bolnišnico zapleti po odpustu. Pogostost nenačrtovanega ponovnega sprejema bo zato težko zmanjšati, dokler ne bo na voljo učinkovite strategije za zmanjšanje pogostosti zapletov, kot je okužba kirurške rane. Pogostost ponovnega sprejema v bolnišnico po operaciji zato po mnenju raziskovalcev morda tudi ni najustreznejše merilo, na katerem bi utemeljili plačilo po učinku ozioroma uspešnosti.

Zožitev koronarnega sinusa z opornico ublaži trdovratno angino pectoris

The New England Journal of Medicine, februar 2015

Bolniki z obsežno in težko koronarno boleznijo srca, pri katerih revaskularizacija ni mogoča, kljub zdravljenju z zdravili trpijo zaradi trdovratne angine pectoris, ki jih močno omejuje pri vsakodnevnih opravilih. Terapevtska možnost zanje utegne biti glede na poročilo, objavljeno v februarški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2015; 372: 519–27.), perkutani poseg z vstavitvijo posebne opornice v koronarni sinus. Opornica v obliki peščene ure zoži koronarni sinus in poveča venski tlak v srcu, kar naj bi izboljšalo preskrbo srčne mišice s kisikom.

Raziskava COSIRA (Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina) je bila utemeljena na izsledkih nekaj manjših raziskav, v katerih je zožitev koronarnega sinusa obstojno ublažila angino pectoris. Vanjo so vključili 104 bolnike z ishemijo srčne mišice in angino pectoris razreda III ali IV po razvrstitvi Canadian Cardiovascular Society (CCS), pri katerih iz različnih razlogov ni bilo mogoče več opraviti revaskularizacijskega posega. Njihova povprečna starost je bila nekaj več kot 66 let, več kot polovica jih je poprej že utrpela srčni infarkt, več kot trem četrtinam so poprej že opravili tako koronarno premostitveno operacijo kot perkutani revaskularizacijski poseg. Večina jih je bila glede na težo angino

pectoris v CCS razredu III, povprečna vrednost iztisnega deleža levega prekata je bila več kot 50 %. Bolnike so po metodi naključnega izbora razporedili v skupino, v kateri so s perkutanim posegom vstavili opornico v koronarni sinus, in kontrolno skupino, v kateri so opravili samo kate-terizacijo desnega preddvora. Bolniki in preiskovalci, ki so vrednotili izid, so bili zaslepljeni glede razporeditve.

Opornico so uspešno vstavili 96 % bolnikov. V 6 mesecih po posegu je prišlo do izboljšanja za vsaj 2 razreda po razvrstitvi CCS pri 35 % bolnikov iz skupine z opornico in pri 15 % bolnikov iz kontrolne skupine. Razlika je bila statistično značilna, prav tako tudi razlika v deležu bolnikov, pri katerih je prišlo v tem obdobju do izboljšanja za 1 razred po razvrstitvi CCS (71 % proti 42 %). Vstavev opornice v koronarni sinus je bila povezana tudi s statistično značilno večjim izboljšanjem kakovosti življenja, ocenjene z vprašalnikom Seattle Angina Questionnaire. Skupini se sicer nista razlikovali glede izvida ultrazvočne preiskave z dobutaminom in obremenitvenega testiranja. Ob vstavitvi opornice je prišlo pri 1 bolniku do srčnega infarkta, sicer pa v tej skupini niso zabeležili drugih pomembnih srčno-žilnih dogodkov; v kontrolni skupini je 1 bolnik umrl, 3 bolniki pa so utrpeli srčni infarkt.

Umrljivost kadičev večja tudi zaradi bolezni, ki jih doslej niso povezovali s kajenjem

The New England Journal of Medicine, februar 2015

Ocenjujejo, da je umrljivost kadičev 2 do 3-krat večja kot umrljivost njihovih vrstnikov, ki niso nikoli kadili. Večino presežne umrljivosti naj bi pojasnili z 21 pogostimi boleznimi, za katere je dokazana povezava s kajenjem in na katerih temelji tudi pogosto citirana ocena o približno 480.000 primerih s kajenjem povezanih smrti v ZDA. Raziskovalci iz več središč v ZDA pa so v februarski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2015; 372: 631–40.) predstavili rezultate raziskave, v kateri so preučili povezavo med kajenjem in umrljivostjo v sodobnih kohortnih raziskavah za 52 različnih bolezni in stanj.

Raziskovalci so združili podatke iz raziskav Cancer Prevention Study II, Nurses' Health Study I, Health Professionals Follow-up Study, Women's Health Initiative in National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study za 421.378 moških in 532.651 žensk, starih vsaj 55 let, ki so jim sledili od leta 2000 do konca leta 2011. Podatke o kajenju so navajali preiskovanci sami. Deleži kadičev, nekdanjih kadičev in nekadičev so bili pri moških 9,0 %, 58,5 % in 32,4 %, pri ženskah pa 9,5 %, 41,8 % in 48,7 %. Med sledenjem je umrlo 181.377 preiskovancev, od tega 16.475 kadičev.

Analize so pokazale, da je bilo tveganje za smrt pri kadičih zaradi vseh 21 s kajenjem tradicionalno povezanih bolezni statistično značilno večje kot pri nekadičih, približno 17 % presežne umrljivosti pa je bilo posledica drugih bolezni. Moški kadiči so tako pogosteje umrli zaradi raka pro-

state (relativno tveganje 1,4; 95 % razpon zaupanja 1,2–1,7), ženske kadičice pa pogosteje zaradi raka dojke (1,3; 1,2–1,5). Umrljivost je bila pri kadičih ne glede na spol večja kot pri nekadičih še zaradi odpovedi ledvic (2,0; 1,7–2,3), ishemije črevesa (6,0; 4,5–8,1), okužb (2,3; 2,0–2,7), drugih bolezni dihal (2,0; 1,6–2,4), hipertenzivne bolezni srca (2,4; 1,9–3,0) in ciroze jeter (3,1; 2,6–3,7). Tveganje za smrt zaradi okužbe, odpovedi ledvic in raka dojke je bilo sorazmerno s številom dnevno pokajenih cigaret. Pri nekdanjih kadičih se je tveganje za smrt zaradi teh vzrokov, razen zaradi ciroze jeter, zmanjševalo sorazmerno s časom od opustitve kajenja. Izločitev vpliva uživanja alkohola je pokazala, da tveganje za smrt zaradi ciroze jeter pri kadičih, ki niso uživali alkohola, ni bilo povečano. Kajenje je bilo povezano tudi z večjo umrljivostjo zaradi nekaterih vzrokov, ki niso dovolj številni, da bi jih lahko analizirali ločeno, kot so skupna umrljivost zaradi redkih vrst raka (1,2; 1,1–1,4), zaradi redkejših bolezni prebavil (2,2; 1,9–2,6) in zaradi vseh ostalih znanih vzrokov (2,0; 1,8–2,2).

Rezultati po mnenju raziskovalcev kažejo, da je kajenje povezano s povečano umrljivostjo tudi pri nekaterih boleznih, ki jih po dosedanjih spoznanjih niso povezovali s kajenjem. Te povezave bi bilo treba ovrednotiti v nadaljnjih raziskavah, iz predstavljenih rezultatov pa je vendarle mogoče sklepati, da je število smrti zaradi kajenja večje od sedanjih ocen.

Takojšnje znižanje krvnega tlaka po akutni možganski kapi ne izboljša funkcionalnega izida

Lancet, februar 2015

Visok krvni tlak je dejavnik tveganja za možgansko kap in tudi za slab izid po tem dogodku, doslej pa je bilo manj zanesljivih podatkov, ali in kako uravnavati krvni tlak neposredno po kapi. Ugotovitve, da rutinsko takojšnje znižanje krvnega tlaka ne prinaša koristi (npr. rezultati raziskave CATIS, predstavljeni na kongresu AHA 2013, izidi po 1 letu pa na letošnji Mednarodni konferenci o možganski kapi ISC 2015), so novo potrditev dobile v poročilu o rezultatih raziskave ENOS (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke), objavljenem v februarški številki revije Lancet (Lancet. 2015; 385: 617–28.).

Raziskava, katere cilj je bil preučiti učinkovitost in varnost zdravljenja bolnikov z akutno ishemično ali hemoragično možgansko kapjo in visokim krvnim tlakom (sistolni tlak 140–220 mmHg) z gliceril trinitratom v 48 urah po dogodku in oceniti izide pri bolnikih, pri katerih so nadaljevali oziroma prekinili dotedanje protihipertenzijsko zdravljenje po dogodku, je potekala v 173 središčih v 23 državah in je zajela 4.011 bolnikov. Po naključnem izboru so jih v 48 urah po sprejemu v bolnišnico razporedili v skupino, ki je pričela zdravljenje z gliceril trinitratom v obližu z odmerkom 5 mg dnevno, in v skupino, ki ni prejela tega zdravila. Zdravljenje je trajalo 7 dni in je bilo zaslepljeno. Naključno razporeditev so dodatno opravili tudi v podskupini 2.097 bolnikov, ki so pred kapjo prejeli protihipertenzijska zdravila: pri 1.053 bolnikih so zdravljenje nadaljevali, pri 1.044 bolnikih pa prekinili. Glavno merilo učinkovitosti je bil funkcionalni izid po 90 dneh glede na oceno po prirejeni Rankinovi lestvici (mRS).

Zdravljenje z gliceril trinitratom, ki so ga pri polovici bolnikov pričeli v 26 urah po sprejemu v bolnišnico, je v 1 dnevu v povprečju znižalo sistolični oziroma diastolični krvni tlak z izhodiščnih 167 ± 19 mmHg oziroma 90 ± 13 mmHg za 7,0 mmHg oziroma 3,5 mmHg. Podobno so po 7 dneh ugotovili tudi v podskupini bolnikov, ki je nadaljevala zdravljenje s protihipertenzivskimi zdravili, v kateri sta se do tega časovnega mejnika sistolični oziroma diastolični krvni tlak glede na izhodiščno vrednost znižala za povprečno 9,5 mmHg oziroma 5 mmHg. Razlika v krvnem tlaku pa se ne v eni ne v drugi primerjavi ni odrazila v funkcionalnem izidu. Porazdelitev ocen po mRS je bila v skupini, ki je prejela gliceril trinitrat, podobna kot v skupini, ki ni prejela tega zdravila, statistična analiza pa ni razkrila razlike v verjetnosti za slabši izid med skupinama (razmerje obojetov 1,01; 95 % razpon zaupanja 0,91–1,13); enako so ugotovili tudi glede prekinitve oziroma nadaljevanja zdravljenja s protihipertenzivskimi zdravili.

Ni dokazov, da bi rutinsko takojšnje znižanje krvnega tlaka izboljšalo funkcionalni izid po možganski kapi, so zaključili raziskovalci in poudarili, da je ta ugotovitev skladna tudi z ugotovitvijo metaanalize rezultatov dosedanjih raziskav. Predstavljeni izsledki tudi niso v prid takojšnjemu nadaljevanju dotedanjega protihipertenzijskega zdravljenja, raziskovalci pa so poudarili, da je uravnavanje krvnega tlaka po akutnem obdobju zelo pomembno za preprečevanje ponovnih možganskožilnih dogodkov.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 1. januarja do 30. aprila 2015

Diplomanti medicine

Belčič Tanja	6. 1. 2015	Mitrović Srđan	12. 3. 2015
Debevec Kaja	13. 1. 2015	Nabergoj Marko	17. 3. 2015
Sodja Nina	14. 1. 2015	Štupar Saša	17. 3. 2015
Alič Živa	21. 1. 2015	Rojs Karin	18. 3. 2015
Šenica Katra	21. 1. 2015	Žitnik Eva	18. 3. 2015
Vidic Zala	21. 1. 2015	Grmek Jernej	24. 3. 2015
Grahek Andrej	26. 1. 2015	Bešič Maksim	25. 3. 2015
Kapus Manca	26. 1. 2015	Tancer Ivana	25. 3. 2015
Kastelic Marko	26. 1. 2015	Kastrin Matevž	31. 3. 2015
Guzej Jernej	3. 2. 2015	Agović Pervinšek Amila	1. 4. 2015
Oražem Miha	3. 2. 2015	Možina Klara	1. 4. 2015
Pintarić Karlo	3. 2. 2015	Kržan Matevž	7. 4. 2015
Gorenjak Boža	4. 2. 2015	Grahor Ana	8. 4. 2015
Jezeršek Alenka	4. 2. 2015	Jeraj Luka	8. 4. 2015
Kotnik Nika	10. 2. 2015	Novak Zala	8. 4. 2015
Lenarčič Živa	10. 2. 2015	Vnuk Marjanca	10. 4. 2015
Stergar Lana	10. 2. 2015	Čemažar Luka	14. 4. 2015
Ferme Peter	13. 2. 2015	Rabzelj Špela	15. 4. 2015
Roškar Neja	16. 2. 2015	Zupančič Tina	15. 4. 2015
Grm Barbara	17. 2. 2015	Šuligoj Brina	16. 4. 2015
Starbek Marko	18. 2. 2015	Kladnik Jasna	20. 4. 2015
Simonišek Urška	23. 2. 2015	Novič Lana	20. 4. 2015
Kobe Karin	24. 2. 2015	Steel Brina	22. 4. 2015
Roženberger Tjaša	24. 2. 2015	Šebök Martina	22. 4. 2015
Ovsenik Nina	25. 2. 2015	Velušček Maša	22. 4. 2015
Vrbinc Matjaž	25. 2. 2015	Zajc Klara	22. 4. 2015
Pišljar Nina	27. 2. 2015	Vovk Maša	24. 4. 2015
Beseničar Nik	3. 3. 2015	Longar Maja	28. 4. 2015
Pudgar Jernej	3. 3. 2015	Perger Jernej	28. 4. 2015
Romih Rene	3. 3. 2015	Vozlič Kristjan	28. 4. 2015
Stare Brina	3. 3. 2015	Zavrník Črt	28. 4. 2015
Šorli Lena	3. 3. 2015	Žorž Neža	28. 4. 2015
Cankar Tomaž	4. 3. 2015	Bertoncelj Blaž	29. 4. 2015
Kovač Anja	10. 3. 2015	Koren Matic	29. 4. 2015
Kacijan Blaž	11. 3. 2015	Leskovec Mojca	29. 4. 2015
Mršnik Marina	11. 3. 2015	Svetina Nastja	29. 4. 2015
Potisek Maja	11. 3. 2015	Višček Jana	29. 4. 2015
Steiner Nejc	11. 3. 2015	Koršič Špela	30. 4. 2015
Mirković Ana	12. 3. 2015		

Diplomanti dentalne medicine

Potočnik Jerneja	16. 1. 2015	Sojar Miha	23. 3. 2015
Hočevnar Franci	30. 1. 2015	Plankl Alja	10. 4. 2015
Vozlič David	11. 2. 2015	Sirk Zala	24. 4. 2015
Pirc Miha	18. 3. 2015	Šekoranja Maja	24. 4. 2015

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Novak Dejan	6. 1. 2015	Piko Nejc	23. 2. 2015
Sremec Marko	6. 1. 2015	Ferenčak Darja	26. 2. 2015
Trstenjak Jasmina	6. 1. 2015	Sirše Mateja	6. 3. 2015
Dovnik Jasmina	7. 1. 2015	Kunstek Suzana	20. 3. 2015
Višnar Galja	7. 1. 2015	Mevmedoski Šefki	20. 3. 2015
Pipan Peter	9. 1. 2015	Petrijan Timotej	23. 3. 2015
Štucin Maja	28. 1. 2015	Klasinc Aleksandra	30. 3. 2015
Omerzu Tomaž	5. 2. 2015	Kukovič Aleksandra	2. 4. 2015
Šinko Mateja	5. 2. 2015	Mirkac Marjeta	3. 4. 2015
Novak Ivan	17. 2. 2015	Šumer Pija	15. 4. 2015
Juder Kogler Martina	19. 2. 2015	Bukovnik Anja	17. 4. 2015

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljeni v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Strukutra prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvodčka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvodček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvodčka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvodčka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvodček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvodčki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvodčku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvodček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in ne-standardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanišani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

nih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi števkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da se

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictcp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki kijeji bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports
Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proof-read by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Matej Goričar

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Jernej Drobež, Tjaša
Gortnar, Kristina Jevnikar, Anja Kovač,
Ožbej Kunšič, Andraž Nendl, Miha
Oražem, Saša Štupar, Lana Vodnik,
Dinko Zavrl, Črt Zavrník, Hana Zavrtanik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevár Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Tiskarna Pleško d. o. o.

FRONT COVER

Polona Novak

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

SUPPORTED BY

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 175 Long-Term Results of Proximal Femoral Reconstruction with the Kent Hip Endoprosthesis – *Matjaž Črep, Marko Kralj, Dragica Maja Smrke, Blaž Mavčič*
- 191 New Indications and Development of Cannabis-based Medicines – *Tina Mele, Gorazd Drevenšek*
- 211 Targeted Cancer Cell Therapy – *Nena Golob*
- 223 Methods for the Assessment of Functional and Structural Characteristics of the Arterial Wall – *Žiga Piletič, Jurij Hanžel, Mišo Šabovič*
- 239 Heart Rate Variability Parameters and Their Use in Medicine – *Juš Kšela*
- 251 Diagnosis and Management of Diseases of Pulmonary Valve in Adult Patients – *Mojca Škafar, Katja Prokšelj*
- 261 Treatment with Magnesium Sulphate for Cerebral Palsy Prevention in Preterm Birth: A Literature Review and Protocol Presentation – *Sara Mugerli, Miha Lučovnik*
- 269 A Practical Approach to the Evaluation of Consciousness with the Glasgow Coma Scale – *Saša Štupar, Žiga Samsa*
- 283 Crossed Aphasia in a Patient with Acute Ischemic Stroke? A Case Report – *Mitja Anžič, Nika Bolle, Sanja Šešok, Marjan Zaletel*
- 289 Peritonsillar Abscess Complication: A Case Report – *Ingrid Požar, Simon Stopar*
- 299 Diagnostic Challenge
- 303 Reports
- 307 News
- 319 List of Graduated Students
- 327 Guidelines for Authors