
KAZALO/CONTENTS

Kakovost in varnost/Quality and safety

- Smernice za profilaktično uporabo antibiotikov v abdominalni kirurgiji za odrasle 651**
Guidelines for antibiotic prophylaxis in abdominal surgery for adults
Tadeja Pintar, Blaž Trotovšek, Bojana Beović,

Izvirni članek/Original article

- Activation of complement system by mannan pathway and Mbl2 genotypes in patients with type 2 diabetes and nephropathy 661**
Aktivacija komplementnega sistema po mananski poti in genotipi gena Mbl2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ledvično okvaro
Tjaša Cerar, Draženka Pongrac Barlovič, Anže Zorin, Nadan Gregorič, Vladimir Kotnik
- Vpliv standardne zdraviliške rehabilitacije po akutnem miokardnem infarktu na telesno zmogljivost in dejavnike tveganja za koronarno bolezen srca 670**
The effects of centre-based rehabilitation after acute myocardial infarction on exercise capacity and risk factors for coronary heart disease
Polona Mlakar, Barbara Salobir, Borut Jug, Nusret Čobo, Marjeta Terčelj, Mišo Šabovič
- Laparoskopska miomektomija in morebitni dejavniki tveganja za ponovitev miomov 678**
Laparoscopic myomectomy and possible risk factors for recurrence
Suzana Glavan, Martina Ribič-Pucelj

Pregledni članek/Review

- Mehanizmi radiacijske okvare možganov 683**
Mechanisms of radiation-induced brain injury / Review
Nataša Šuštar, Berta Jereb, David Neubauer
- Nekaj novosti in priporočil pri menjavi antipsihotikov 692**
Some novelties and recommendations by switching antipsychotics
Nika Aleksandra Kravos, Matej Kravos

Zgodovina/History

- Revščina kot zgodovinski dejavnik tveganja za razvoj boleznih v motivih slovenskih klasičnih besedil. 705**
Poverty as a Historical Risk Factor for Disease Development in Slovenian Classic Literature
Grega Kragelj

Klinični primer/Case report

- Aspergilni spondilodiscitis pri bolnici z jetrno cirozo in sladkorno boleznijo 716**
Aspergillus spondylodiscitis in a patient with liver cirrhosis and diabetes mellitus
Tereza Rojko, Matevž Gorenšek, Julija Germ, Stanka Lotrič-Furlan, Bojana Beović

- Recenzija D-233**

Zdravniški Vestnik

Glasiilo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana

Zdrav Vestn | oktober 2014 | Letnik 83

Odgovorna urednica / Editor-in-Chief:

S. Markovič

Pomočnica urednice / Deputy Editor:

K. Geršak

Uredniki / Editors:

U. Ahčan, T. Albrecht, B. Beovič, M. Cevc, P. Dolenc, A. Kocijančič,
D. Miklavčič, M. Pohar, N. Turk, Z. Zupanič Slavec

Izdajatelj / Publisher:

© Slovensko zdravniško društvo (SZD) / Slovenian medical society (SZD)

Uredniški odbor / Editorial board:

V. Antolič - Ljubljana, A. Banič - Bern, A. Bren - Ljubljana, M. Classen - München, I. Čabrian - Ljubljana,
B. Čerček - Los Angeles, P. Dolenc - Ljubljana, V. Dolenc - Ljubljana, Z. Fras - Ljubljana, B. Geršak - Ljubljana,
I. Gregorič - Huston, J. Kersnik - Kranjska gora, N. Klazinga - Amsterdam, M. Košnik - Golnik, M. Koželj - Ljubljana,
J. R. Lake - Minneapolis, H. Meden-Vrtovec - Ljubljana, A. Mrhar - Ljubljana, D. Pavčnik - Portland,
M. Peterlin - San Francisco, P. Poredoš - Ljubljana, P. Rožman - Ljubljana, C. Tirribelli - Trst, A. Trampuž - Lausanne,
J. Trontelj - Ljubljana, Z. Turk - Maribor, G. Tytgat - Amsterdam, G. Voga - Celje, B. Vrtovec - Ljubljana.

Slovenian **Medical** Journal
Journal of
Slovenian Medical Association,
Ljubljana, Slovenia

Vodja uredništva / Head of the editorial office:

I. Perne, E-mail: vestnik@szd.si

Lektor za slovenščino / Reader for Slovenian:

J. Faganel

Lektor za angleščino / Reader for English:

O. Shrestha

Naslov uredništva in uprave / Address of the editorial office and administration:

1001 Ljubljana, Dunajska 162, tel. +386 1 434 25 82, E-mail: vestnik@szd.si

Elektronska izdaja / Electronic version:

ISSN 1581-0224, <http://vestnik.szd.si>

UDK 61 +614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

Predsednik SZD / President of the SZD:

P. Poredoš

Predsednik glavnega strokovnega sveta SZD / President of the main council of experts of the SZD

D. B. Vodusek

Podpredsednika SZD / Vicepresidents of the SZD

M. Bigec, L. Herman

Generalni in izvršni sekretar SZD / General and executive secretary of the SZD

R. Komadina, M. Cevc

Zdravniški Vestnik je pri Ministrstvu za kulturo RS vpisan v razvid medijev pod zaporedno številko 549.

Zdravniški Vestnik je uvrščen v seznam časopisov, ki upoštevajo
enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah.

Zdravniški Vestnik indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Science Citation Index Expanded, Journal Citation Report, CAB Abstracts, Scopus, Embase, DLib.si
(Digitalna knjižnica Slovenije), COBISS, Ulrich's Periodical Directory, Index Copernicus International.

Zdravniški Vestnik izhaja mesečno, razen dvomesečne številke julij/avgust.

Naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko financira:

Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

Slovenian **Medical** Journal follows the Uniform Requirements for Manuscript
Submitted to Biomedical Journals and is added on its Journal List.

Issue frequency: Monthly, except bimonthly in July/August.

Slovenian **Medical** Journal is the official publication of the Slovenian medical society.

Tisk/Print Tiskarna Povše, Ljubljana
Naklada/Circulation 4350.

Smernice za profilaktično uporabo antibiotikov v abdominalni kirurgiji za odrasle

Guidelines for antibiotic prophylaxis in abdominal surgery for adults

Tadeja Pintar,¹ Blaž Trotovšek,¹ Bojana Beović,²

¹ Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Zaloška cesta 2

² Klinični center Ljubljana, Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2.

Korespondenca/

Correspondence:

doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med.
e: tadeja.pintar@kclj.si

Ključne besede:

antibiotična kirurška profilaksa (AKP); abdominalna kirurgija; smernice

Key words:

antibiotic prophylaxis; abdominal surgery; guidelines

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 651–60

Prispelo: 27. mar. 2014,
Sprejeto: 15. maj 2014

Smernice so bile sprejete na Strokovnem kolegiju

Izvleček

Izhodišče: Z dokazi podprte smernice za antibiotično zaščito so namenjene zmanjšanju incidence pooperacijskih zapletov in hkrati zmanjšanju nepravilnega predpisovanja antibiotikov. Smernice zajemajo prikaz dejavnikov tveganja za pojav okužbe kirurške rane (OKR), koristi in dejavnike tveganja antibiotične zaščite, indikacije za antibiotično zaščito v abdominalni kirurgiji in priporočila za zdravljenje.

Posodobitev priporočil za antibiotično kirurško profilakso (AKP) je namenjena pravilni uporabi antibiotične zaščite pri različnih kirurških posegih. Priporočila zajemajo najpogostejše kirurške posege v abdominalni kirurgiji.

Antibiotična kirurška profilaksa je pripomoček in ne nadomestilo za dobro kirurško tehniko. Antibiotična profilaksa je pomembna komponenta učinkovitega sistema, ki je namenjen nadzoru in preprečevanju okužb, ki so povezane z zdravljenjem v zdravstvenih ustanovah.

Abstract

Background: Evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in abdominal surgery are prepared to reduce postoperative complications and to reduce inappropriate prophylactic antibiotic prescribing. The original guideline addresses risk factors for surgical site infection (SSI), benefits and risks of antibiotic prophylaxis and indications for surgical antibiotic prophylaxis.

Update of recommendations is an opportunity to expand and review the evidence supporting recommendations. Recommendations for common surgical procedures in abdominal surgery in adults are included in these guidelines.

Surgical antibiotic prophylaxis is an adjunct to and not a substitute for a good surgical technique. Antibiotic prophylaxis should be regarded as one component of an effective policy for the control of healthcare-associated infection.

Uvod

Izraz okužba kirurške rane ali s kratico OKR (*angl.* surgical site infection, SSI) vključuje povrhnjo in globoko okužbo kirurške rane in okužbe v telesnih votlinah, kosteh, možganskih opnah in drugih tkivih, ki so bila vključena v kirurški poseg. Pri posegih, pri katerih smo vgradili protetične materiale

ali vsadke se izraz nanaša tudi na okužbo, ki je povezana s temi vrstami vsadkov. Okužba kirurške rane (OKR) je v kirurgiji najpogostejša okužba, ki je povezana z zdravljenjem. Po podatkih iz literature je OKR vzrok podaljšanega bolnišničnega zdravljenja, ki v poprečju zahteva 6,5 dni dodatnega zdra-

Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana 2. oktobra 2013.

vljenja v bolnišnici in znaša dodatnih 4.025 EUR na bolnika.^{1,2,4,6} OKR je pomemben kazalnik kakovosti kirurške oskrbe.

Profilaktična uporaba antibiotikov zavrača rast bakterij, ki so prišle v stik s sterilnim tkivom in njihovo adherenco na protetične materiale. Tako zmanjša tveganje za pojav okužbe.

Zdravljenje z antibiotiki povzroča različne neželene učinke. Med najpomembnejšimi neželenimi učinki, ki niso nevarni samo za posameznega bolnika, temveč za širšo populacijo, je razvoj in razrast proti antibiotikom odpornih bakterij. Raba antibiotikov povečuje tudi tveganje za okužbo z odpornimi mikroorganizmi, še posebej z bakterijo *Clostridium difficile*, ki povzroča kolitis.⁸

Nepotrebna ali neustrezna raba antibiotike povzroča tudi neupravičene stroške.

Ob upoštevanju navedenih dejstev je zelo pomembno, da antibiotično kirurško profilakso (AKP) predpisujemo tako, da v čim večji meri preprečimo okužbo kirurške rane ob čim manjšem tveganju za neželene učinke.

Namen AKP je:²

- zmanjšanje incidence okužb;
- uporaba antibiotikov na način, ki je podkrepjen z dokazi o učinkovitosti;
- zmanjšanje vpliva antibiotikov na normalno bakterijsko floro pri bolniku;
- zmanjšanje stranskih učinkov;

- povzročiti minimalne spremembe imunskega odgovora pri bolniku.

Verjetnost nastanka OKR opisuje ITOKR (indeks tveganja za okužbo kirurške rane), ki je odvisen od dejavnikov tveganja.^{2,4} Največji vpliv na ITOKR prispevajo ocena ASA, vrsta kirurške rane in trajanje operacije.

Metodologija priprave priporočil

Za pripravo priporočil smo pregledali klinične raziskave antibiotične kirurške profilakse na področju abdominalne kirurgije, objavljene v angleškem in slovenskem jeziku v zadnjih 10 letih, pregledne članke in nedavna tuja priporočila.

Pri pripravi priporočil smo upoštevali oznake za pomembnost priporočil za slovenske nacionalne smernice, kot jih navaja Slovenski priročnik za smernice.⁷ V Tabeli 1 so navedene oznake za t. i. teža priporočila, navedena v Slovenskem priročniku za smernice, obenem pa so za približno primerjavo navedene oznake ravni dokazov, kot jih navaja Škotska medkolegijska mreža za smernice.²

Pri priporočilu za izbiro antibiotika smo upoštevali občutljivost bakterij, ki povzročajo okužbo kirurške rane v abdominalni kirurgiji, v Sloveniji.⁹

Tabela 1: Oznake za teža priporočil.

A¹	Vsaj ena metaanaliza, sistematičen pregled/analiza eksperimentalnih študij ali velika eksperimentalna študija z zelo majhno pristranostjo, katerih rezultati so neposredno uporabni za ciljno populacijo. 1** ² Nabor dokazov eksperimentalnih študij ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z majhno pristranostjo, doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo. 1*
B	Nabor dokazov študij z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo. 2** Ekstrapolirani dokazi iz metaanaliz eksperimentalnih študij. 1** ali 1*
C	Nabor dokazov študij z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo. 2* Ekstrapolirani dokazi iz primerjalnih študij. 2**
D	Dokazi iz opazovalnih študij. 3* ali 4* Ekstrapolirani dokazi iz dobro izvedenih primerjalnih študij. 2*

¹ Velike črke označujejo teža priporočila po Slovenskem priročniku za smernice.⁷

² Številke z zvezdico označujejo raven dokazov.²

Splošna načela AKP v abdominalni kirurgiji

Priporočila se nanašajo na večino posegov. V nekaterih primerih njihovo upoštevanje ni možno: npr. bolnik že dobiva antibiotike (takrat praviloma za AKP potrebuje dodatni antibiotik), bolniki z posebnimi dejavniki tveganja (vsadki, kolonizacija z odpornimi mikroorganizmi). V takih primerih svetujemo posvet z ustreznim strokovnjakom (infektolog, mikrobiolog, farmacevt...). Z AKP skušamo zmanjšati pogostost okužbe kirurške rane.

Pri izbiri AKP moramo zagotoviti:⁴

učinkovitost izbranih antibiotikov proti mikroorganizmom, ki se nahajajo na področju kirurškega posega;

- odmerjanje AKP, s katerim dosežemo učinkovito koncentracijo antibiotika v tkivih v trenutku, ko med kirurškim posegom lahko pride do stika z bakterijami;
- varnost bolnika;
- čim krajše odmerjanje, ki ohranja bolnikovo normalno floro, čim manj vpliva na razvoj odpornosti bakterij in ne ustvarja nepotrebnih stroškov.

Odmerek antibiotika za AKP

Za AKP navadno uporabljamo terapevtske odmerke antibiotikov, saj želimo v tkivu doseči terapevtske koncentracije zdravila. Praviloma (razen možne peroralne AKP pri kolorektalnih posegih) odmerjamo AKP v abdominalni kirurgiji intravensko.

Zaradi večje povprečne teže bolnikov je smiselno, da za AKP predpišemo večje odmerke antibiotikov (cefazolin 2 g namesto 1 g). Za gentamicin nekateri priporočajo 3 mg/kg telesne teže,¹⁰ Američani pa celo 5 mg/kg telesne teže,⁴ zato je bolj priporočljivo, da bolnik za AKP prejme 240 ali celo 300 mg namesto 120 mg gentamicina.^{4,10,11}

Pri bolnikih s čezmerno telesno maso moramo odmerke antibiotikov ustrezno povečati (glej odstavek o bariatrični kirurgiji).

Priporočilo: za AKP uporabljamo terapevtske odmerke antibiotikov.

Čas odmerjanja AKP

Raziskave kažejo, da je AKP najbolj učinkovita, če jo bolnik dobi v času, ki zagotavlja porazdelitev antibiotika na mesto kirurškega posega tik pred začetkom operacije.²⁰ Navadno je to manj kot eno uro pred začetkom kirurškega posega, čeprav so rezultati teh raziskav nekoliko različni; nekatere raziskave izpostavljajo čas med eno in pol ure pred začetkom posega, druge čas tik pred posegom. Zelo verjetno so razlike odraz različne farmakokinetike antibiotikov.¹²⁻¹⁴ Nedavno je izšla retrospektivna raziskava, v katero je bilo vključenih več kot 30.000 bolnikov. Rezultati raziskave zmanjšujejo pomen odmerjanja AKP pred posegom v primerjavi z AKP, dano po začetku posega.¹⁵

Ameriške smernice poudarjajo pomen odmerjanja AKP v uri pred začetkom posega. Italijanske smernice priporočajo odmerjanje AKP 30 do 60 minut pred začetkom posega.^{10,11} Z dosedanjimi priporočili za odmerjanje AKP v uri pred posegom se strinjajo tudi avtorji omenjene nedavne raziskave, poudarjajo pa, da se je za neučinkovito izkazalo zlasti prezgodnje odmerjanje, kasnejše odmerjanje po začetku posega pa je še lahko učinkovito.¹⁵

Priporočilo: Bolnik naj prejme AKP v uri pred dejanskim začetkom operacije (med vrezom).

Število odmerkov

Večina raziskav in sodobnih mednarodnih smernic za AKP poudarja, da odmerjanje AKP po končanem kirurškem posegu ni smiselno. Večina posegov je dovolj kratkih, da zadošča en odmerek AKP (ref).?? Ponovno odmerjanje je smiselno le med posegom, če le-ta traja tako dolgo, da se koncentracija antibiotika pomembno zmanjša, to je več kot dva razpolovna časa antibiotika. V tabeli so prikazani razpolovni časi antibiotikov, ki se uporabljajo za AKP v abdominalni kirurgiji in čas med operacijo, ko je odmerek treba ponoviti.

Nekatere raziskave dokazujejo, da je ponoven odmerek potreben tudi ob hujši izgubi krvi in hemodiluciji.^{4,10,11}

Tabela 2: Razpolovni časi antibiotikov za AKP v abdominalni kirurgiji in čas ponavljanja odmerka med operacijo.⁴

antibiotik	Razpolovni čas (h)	Odmerek ponovimo, če traja operacija
cefazolin	1,5–2,5	>3 ure
cefuroksim	1–2	>3 ure
gentamicin	2–3	Ponavlanje ni potrebno, bolnik z AKP dobi dnevni odmerek gentamicina
metronidazol	6–14	>12 ur
klindamicin	2–5	>4 ure
vankomicin	4–6	>8 ur

Priporočilo: Za AKP v abdominalni kirurgiji zadošča en odmerek antibiotika, ponavljanje odmerkov v času kirurškega posega je smiselno, če traja kirurški poseg dlje od dveh razpolovnih časov antibiotika, ponavljanje po koncu posega pa ni smiselno. Ponavljanje odmerka je smiselno tudi pri bolnikih, ki izgubijo > 1500 ml krvi in pri bolnikih, ki imajo hemodilucijo zaradi infuzij kristaloidov < 15 ml/kg.

Izbira antibiotika, odmerka in načina odmerjanja za AKP v abdominalni kirurgiji

Pri izbiri antibiotika za AKP moramo upoštevati njegovo učinkovitost proti mikroorganizmom, ki se nahajajo na področju kirurškega posega.⁸ Če ni posebej navedeno, gre v vseh primerih za intravensko odmerjanje antibiotikov.

Priporočila za izbiro in odmerjanje antibiotikov so zbrana v Tabeli 3.

Operacije na želodcu in dvanajstniku

Kirurgija želodca in dvanajstnika, na katero se priporočilo nanaša, obsega posege na želodcu in dvanajstniku, pri katerih pride do odpiranja svetline prebavil, vključno s pankreatoduodenektomijo in perkutano endoskopsko gastrostomijo (PEG).

V želodcu in dvanajstniku se v primerjavi z distalnim delom prebavne cevi nahaja bistveno manj bakterij, prevladujejo po Gramu pozitivni koki, laktobacili, difteroidi in glive. Okužbe v kirurgiji želodca in dva-

najstnika povzročajo po Gramu negativni aerobni bacili, stafilokoki, streptokoki, enterokoki in redko anaerobi, ki nadomestijo normalno floro predvsem pri bolnikih z zmanjšano kislostjo želodčnega soka in drugimi boleznimi.^{4,5,6} Številne raziskave, ki jih navajajo nedavna ameriška priporočila, potrjujejo učinkovitost AKP v kirurgiji želodca in dvanajstnika.⁴ Prav tako je bilo objavljenih več raziskav, ki dokazujejo, za AKP pri tovrstnih posegih zadošča en odmerek AKP^{16,17,18} oziroma, če je to potrebno, ponovni odmerki v času kirurškega posega.¹⁹ V večini raziskav AKP pri kirurgiji želodca in dvanajstnika so ugotavljali dobro učinkovitost cefalosporinov prve in druge generacije.⁴ Ameriške smernice svetujejo cefazolin v enkratnem odmerku za bolnike, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja za okužbo kirurške rane. Med dejavniki navajajo zmanjšano kislost želodca, rakavo bolezen, perforacijo želodca ali dvanajstnika, zmanjšano motiliteto želodca, zaporo pilorusa, krvavitev iz želodčne sluznice, bolezensko debelost in bolnike z ASA ≥ 3 .⁴ Tudi starejše nizozemske in nedavne hrvaške smernice omejujejo AKP pri posegih na želodcu in dvanajstniku na bolnike z dejavniki tveganja, ki so opredeljeni različno.^{11,20} Nemške smernice poudarjajo, da je večina posegov na želodcu in dvanajstniku narejena pri bolnikih z navedenimi dejavniki tveganja, zato lahko rečemo, da je AKP pri teh bolnikih indicirana na splošno.²¹ Italijanske smernice dejavnikov tveganja ne izpostavljajo.¹⁰ Tudi smernice NICE pri kirurgiji zgornjih prebavil ne omejujejo AKP na bolnike z dejavniki tveganja.²² V naših smernicah priporočamo

Tabela 3: Priporočila za izbiro in odmerjanje AKP v abdominalni kirurgiji.

Poseg	Antibiotik, odmerek	Teža priporočila	Število odmerkov	Teža priporočila
Kirurgija želodca in dvanajstnika				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g	A	1	A
Druga možnost	klindamicin 600 mg + gentamicin 120–240 mg	B	1	A
Odperta operacija žolčnika, operacije na žolčevodih				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g	A	1	A
Druga možnost	klindamicin 600 mg + gentamicin 120–240 mg	B	1	A
	metronidazol 500 mg + gentamicin 120–300 mg	B	1	A
Laparoskopska holecistektomija	ob dejavnih tveganja, glej besedilo			
Operacije na jetrih in trebušni slinavki				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g + metronidazol 500 mg	C*	1	C
Druga možnost	klindamicin 600 mg + gentamicin 120–300 mg	C	1	C
Operacija na debelem črevesu, danki				
Priporočena profilaksa	gentamicin 120 do 300 mg + metronidazol 400 mg	A	1	A
Druga možnost	cefazolin 2 g + metronidazol 400 mg	A	1	A
Laparoskopska bariatrična operacija, gastroduodenalna regija				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g	C	1	C
Druga možnost	metronidazol 500 mg in gentamicin 1,5 mg /kg TT	C	1	C
Laparoskopska bariatrična operacija, gastroduodenalno in ilealno področje				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g + metronidazol 400 mg	C	1	C
Druga možnost	metronidazol 500 mg + gentamicin 1,5 mg /kg TT	C	1	C
Dimeljska kila, poseg brez mrežice	Profilaksa ni indicirana			
Dimeljska kila, poseg z vstavitvijo mrežice				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g	A	1	A
Druga možnost	klindamicin 600 mg	A	1	A
Pooperacijska kila				
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g	C	1	C
Druga možnost	klindamicin 600 mg	C	1	C

* metronidazol: teža priporočila D

AKP pri operacijah želodca in dvanajstnika za vse bolnike.

Kirurgija žolčnika in žolčevodov

Pri kirurgiji žolčnika in žolčevodov je pomembna flora, ki se zaradi bolezenskih sprememb pogosto približa črevesni. Prisotni so po Gramu negativni bacili, različni anaerobi, enterokoki, redkeje stafilokoki.²¹ Že leta 1990 je bila objavljena metaanaliza randomiziranih raziskav učinkovitosti AKP v kirurgiji žolčnika in žolčevodov, ki je pokazala enako učinkovitost enega in več odmerkov AKP, prva generacija cefalosporinov pa je bila enako učinkovita kot bolj širokospektralni antibiotiki.²³

Mnenja o indiciranosti AKP pri kirurških posegih na žolčniku in žolčevodih po svetu so deljena. Starejše nizozemske smernice omejujejo AKP pri tovrstnih posegih le na posebej ogrožene bolnike, kot so starostniki, bolniki z vnetjem, zaporo žolča ali stenozo žolčevodov.²⁰ Nemška priporočila, objavljena 2010 omejujejo AKP na bolnike z vnetjem, na kirurgijo žolčevoda (ductus choledochus) in nujne operacije.²¹ Škotske smernice menijo, da je AKP indicirana pri posegih na žolčevodih in odprti operaciji žolčnika.² Nedavna ameriška priporočila svetujejo AKP pri vseh odprtih operacijah žolčnika in žolčevodov.⁴

Starejša nemška raziskava je pokazala, da je AKP na mestu tako pri odprtih kot pri laparoskopskih operacijah žolčnika.²⁴ Kasneje za laparoskopske operacije žolčnika večina raziskav in metaanaliz dokazuje, da AKP pri bolnikih brez posebnih dejavnikov tveganja AKP ni potrebna.²⁵⁻²⁷

Pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za okužbo, priporočajo AKP tudi pri laparoskopski operaciji žolčnika tako nizozemske kot nemške in ameriške smernice.^{4,20,21,23} Ameriške smernice navajajo različne dejavnike tveganja, ki so bili ugotovljeni v različnih raziskavah: nujne operacije, sladkorna bolezen, dolgo trajanje posega, razpok žolčnika med posegom, starost nad 70 let, konverzija v odprto operacijo, ASA \geq 3, žolčne kolike 30 dni pred posegom, ponovni poseg v manj kot enem mesecu zaradi neinfekcijskih zapletov, vnetje žolčnika,

razlitje žolča, nosečnost, nedelujoči žolčnik, imunska oslabelelost in vstavitve vsadka.⁴ Drugi smernici opredeljujeta dejavnike tveganja nekoliko ožje, omejujejo se predvsem na vnetje, starost bolnika, siceršnje ogroženost bolnika in zaporo žolča.^{4,20}

Če pride med posegom do spremembe v pristopu in se operacija spremeni v odprto, naj bolnik v trenutku konverzije dobi AKP.⁴

Posebnih raziskav, ki bi temeljevale AKP pri operacijah trebušne slinavke in jeter, ni. Zato tuja priporočila, ki se tega področja dotikajo, svetujejo pri posegih na trebušni slinavki enako profilakso kot pri odprti kirurgiji žolčnika in žolčevodov,^{2,10,20} nemška priporočila pa svetujejo tudi dodatek antibiotika, ki deluje proti anaerobom, kar povzemojo tudi naša priporočila.

Operacije na debelem črevesu in danki

Številne raziskave potrjujejo pomembnost AKP v kirurgiji debelega črevesa in danke. Izbrani antibiotik za AKP mora imeti širok protimikrobni spekter, ki je učinkovit proti aerobnim in anaerobnim bakterijam, prisotnim v črevesni flori.^{4,21} Že leta 1989 je bila objavljena metaanaliza raziskav učinkovitosti AKP pri kirurgiji debelega črevesa in danke. Vključenih je bilo 147 raziskav, ki so ocenjevale učinkovitost 70 različnih antibiotikov oziroma antibiotičnih kombinacij. Ugotovili so, da je bila prva generacija cefalosporinov enako uspešna kot cefalosporini višje generacije. V 17 raziskavah so primerjali en odmerek z več odmerki in ugotovili, da je bila učinkovitost AKP enaka.²⁸ Rezultat potrjujeta tudi dve bolj nedavni japonski raziskavi.^{29,30} Cochranova analiza, objavljena 2005, v katero je bilo vključenih 182 raziskav s skupno več kot 30.000 bolniki, je pokazala, da je več odmerkov AKP enako učinkovitih kot en sam odmerek in da je za učinkovitost pomembno delovanje na aerobne in anaerobne bakterije.³¹

Primerjave med različnimi antibiotiki oziroma antibiotičnimi kombinacijami so dale različne rezultate ki so lahko posledica različne občutljivosti tarčnih bakterij v različnih okoljih.

Mednarodna priporočila za AKP v kolo-rektalni kirurgiji najpogosteje priporočajo cefalosporine prve generacije v kombinaciji s klindamicinom ali metronidazolom, cefalosporine, ki so učinkoviti tudi proti anaerobom (npr. cefoksitin, cefotetan), kombinacije betalaktamskih antibiotikov in zaviralcev laktamaz beta, redkeje aminoglikozidne antibiotike v kombinaciji z metronidazolom ali klindamicinom. Nekatera priporočila omenjajo tudi širše spektralne antibiotike kot so cefalosporini tretje generacije in karbapenemi,^{4,21} ki pa zaradi vpliva na razvoj odpornosti niso primerna izbira za AKP. Poleg tega želimo njihovo učinkovitost ohraniti za zdravljenje hudih okužb³¹ Gentamicin je bil pri AKP bolj učinkovit v odmerku 4,5 mg/kg telesne teže v primerjavi s ponovljenimi odmerki po 1,5 mg/kg telesne teže, kar poudarjajo reference iz ameriških smernic 2013.⁴

V Sloveniji je *Escherichia coli* najpogostejša aerobna po Gramu negativna bakterija, ki je prisotna v črevesni flori, občutljiva za cefalosporine prve generacije v 57 %, za amoksicilin s klavulansko kislino je dobro občutljivih le še 23 % vseh slovenskih izolatov v letu 2012. Boljša je občutljivost za gentamicin, ki je bila pri vseh izolatih, osamljenih v letu 2012 v Sloveniji 93 %.⁹

Nedavnih podatkov o občutljivosti bakterij, osamljenih iz trebušne votline, v Sloveniji nimamo. Tudi podatkov o občutljivosti anaerobov za antibiotike v Sloveniji, je malo, podatki za UKC Ljubljana za leto 2012 pa kažejo, da je občutljivost bakterij najpogosteje osamljenega rodu anerobnih bakterij *Bacteroides spp.* za klindamicin 60 %, za amoksicilin s klavulansko kislino 93 %, za metronidazol pa so bili občutljivi vsi izolati.

Podobna je tudi občutljivost drugih anaerobov (interni podatki UKCL, vpogledani z dovoljenjem za objavo). Cefalosporinov, ki so učinkoviti tudi proti anaerobnim bakterijam, v Sloveniji nimamo na trgu.

Več raziskav in tudi metaanaliz v kirurgiji debelega črevesa in danke podpira kombinacijo intravenskih in peroralnih antibiotikov.³²⁻³⁴ Nekateri raziskave kažejo, da je kombinirana profilaksa posebej pomembna za operacije rektuma.³⁵

Kombinacija peroralne in intravenske AKP v kombinaciji cefalosporina druge generacije in peroralnega metronidazola je učinkovita, incidenca OKR je 1–7 %.³⁶ Oralno AKP mora bolnik prejeti v treh odmerkih vsaj 10 ur pred pričetkom kirurškega posega.²⁰ Učinkovite so tudi različne kombinacije sistemskih antibiotikov in eritromicina ter neomicina.⁴ Ameriška priporočila omenjajo peroralno profilakso kot dodatek intravenski za večino operacij na debelem črevesu,⁴ medtem ko je navedene škotske, italijanske in britanske smernice ne omenjajo. V nemških smernicah je možnost kombinirane profilakse sicer omenjena, a po mnenju njihovih avtorjev ne prinaša prednosti.²¹ Tudi pri pripravi naših smernic se za kombinirano peroralno in parenteralno profilakso v kirurgiji debelega črevesa nismo odločili.

Bariatrična kirurgija

Pri operacijah bolnikov z bolezensko debelostjo so najpogostejši možni povzročitelji OKR po Gramu pozitivne bakterije, kot so stafilokoki, streptokoki in enterokoki ter po Gramu negativni povzročitelji, kot so *Enterobacteriaceae* (vključno *Proteus mirabilis*,

Tabela 4: Odmerki priporočenih antibiotikov v bariatrični kirurgiji glede na povečan indeks telesne mase. (prirejeno po³⁷).

Antibiotik	Običajni odmerek	Odmerek pri ITM ≥ 30 kg/m ² do ≤ 50 kg/m ²	Odmerki pri ITM > 50 kg/m ²
cefazolin	2g	2g	3g
metronidazol	500 mg	1g	1g
gentamicin	1,5 mg / kg TM	Če je bolnikova telesna masa > 30 % nad idealno, izračunamo telesno maso: telesna masa za odmerjanje = idealna telesna masa + 0,4-krat (dejanska telesna masa – idealna telesna masa)	

ITM – indeks telesne mase, TM – telesna masa

Serratia marcescens, *Enterobacter* in *E. coli* ter anaerobi. Raziskave AKP v bariatricni kirurgiji so skope, zato lahko pri izbiri antibiotikov upoštevamo le raziskave, ki utemeljujejo izbiro AKP pri podobnih posegih, kot so posegi na želodcu in črevesu. Poseben pomen ima v bariatricni kirurgiji odmerjanje antibiotikov, saj običajni odmerki pri zelo povečani telesni masi bolnikov ne zadoščajo.³⁷

V tabeli 4 so prikazani povečani odmerki priporočenih antibiotikov pri izrazito večjem indeksu telesne mase.

Operacije na trebušni steni – dimeljske in pooperativne kile

Učinek PAP v kirurgiji kil trebušne stene je še vedno predmet razprave. Zaradi velike heterogenosti vključenih študij glede na izbiro bolnikov in izbiro postopkov je interpretiranje težavno.

Dimeljske kile

Kirurški posegi zaradi dimeljskih kil sodijo med čiste posege, pri katerih načelno AKP ni potrebna. Kljub temu metaanalize kliničnih raziskav kažejo pozitiven učinek AKP na zmanjšanje OKR. Pri bolnikih z dejavniki tveganja ali pri uporabi nenapetostne kirurške tehnike z vgradnjo umetnega protetičnega materiala – mrežice, PAP zmanjšuje pogostost OKR. V teh primerih gre za vstavitev tujka, ki je sama po sebi dejavnik tveganja za nastanek OKR. Okužba tujka predstavlja hud zaplet s številnimi posledicami za bolnika, kar opravičuje rutinsko uporabo PAP pri vgradnji mrežice. Metaanaliza 6 raziskav, objavljena leta 2006, učinka AKP na pogostost OKR pri operacijah dimeljske kile z mrežico ni dokazala.³⁸ Nekoliko kasnejša metaanaliza 10 raziskav, med njimi je šlo pri sedmih za vgradnjo mrežice, je, nasprotno, ugotovila manjšo pogostost OKR pri bolnikih, ki so prejeli AKP ob operaciji kile z mrežico. Pri posegih brez mrežice ni bilo značilnih razlik med bolniki, ki so prejeli profilakso in med tistimi, ki je niso.³⁹ Kasnejši Cochranov pregled je pri skupno 13 raziskavah ugotovil, da je bila AKP bistveno učinkovitejša v prepreče-

vanju OKR po posegih z mrežico, a tudi pri posegih brez mrežice AKP ni bila povsem neučinkovita.⁴⁰ Škotska priporočila omejujejo AKP na operacije z mrežico.² Nemška priporočila temu dodajajo še bolnike, ki so v posebni nevarnosti za okužbo iz drugih razlogov,²¹ medtem ko nedavna ameriška priporočila svetujejo AKP pri vseh operacijah dimeljske kile.⁴ V naših priporočilih ob upoštevanju rezultatov raziskav in prakse v Sloveniji menimo, da AKP potrebujejo bolniki ob operacijah dimeljske kile z mrežico.

Pooperacijske kile

Pogostost OKR pri posegih zaradi pooperacijskih kil je bistveno večja kot pri posegih zaradi dimeljskih kil. Večje operacijsko polje z obsežno pripravo tkiva, vstop v trebušno votlino, nastanek hematov, seromov, dreniranje operacijskega polja, uporaba mrežic povečuje verjetnost kontaminacije z mikroorganizmi in zato pogostost OKR. Kakovost študij je slaba, večinoma zaradi slabe ali sploh odsotne randomizacije bolnikov. Pogostost OKR pri posegih zaradi popkovnih in pooperacijskih kil se je zmanjšala ob uporabi AKP.⁴¹

Rios navaja zmanjšanje pogostosti OKR z 18,1 na 13,6 % ob uporabi AKP pri 216 bolnikih v nerandomizirani študiji.⁴²

Trenutno ne obstajajo dokazi, ki bi utemeljevali uporabo AKP pri operacijah pooperacijskih kil. Zaradi velike pogostosti OKR ob posegih zaradi pooperacijskih kil, ki je primerljiva s pogostostjo okužb pri čistih kontaminiranih operacijah. Ker pa gre pogosto za posege z mrežico, lahko zaključimo, da je AKP pri operacijah pooperacijske kile indicirana.

Zaključek

Ciljna izbira AKP pomembno zmanjšuje incidenco OKR, povezana je z mikrobiološkimi značilnostmi populacije, je cenovno učinkovita, zmanjša pojav življenjsko ogrožajočih okužb, omogoča učinkovito ravnanje z antibiotiki in pomembno zmanjša število zapletov in oskrbnih dni v bolnišnici. Pravilna izbira antibiotika za AKP je temelj dobre klinične prakse.

Literatura

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based clinical guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334–6.
2. SIGN Guidelines, Published July 2008, revision June 2013.
3. Surgery Specific Quick Reference Guidelines.
4. Bratzler DW, Dellinger PE, Olsen KM, Perl TM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70: 195–283.
5. Gross A. Surgical Prophylaxis revised 7.12. The Nebraska Medical Center. Jan.2013.
6. (pdfNebraska).
7. Guidelines for Antimicrobial Usage 2008–2009 Tables 29–31 from the Cleveland Clinic.
8. Delovna skupina C13. Slovenski priročnik za smernice 2003. Dostopno na: www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost_in_varnost_sistema_zdravstvenega_varstva/klinicne_smernice/ Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah Ljubljana : Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, 2013.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Comissioned by the Ntional institute for health and Clinical excellence. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection. RCOG Press 2008 London).
10. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik-Žohar T, Harlander T, Jevec S, Kavčič M, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike –Slovenija 2012. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2013. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>).
11. Anon. SNLG–Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto. Dostopno na www.snlg-iss.it).
12. Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonoski S, Santini M, Betica-Rdij L, Belina D, et al. Smjernice ISKRA za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji – hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2010; 32: 203–17).
13. Classens DC, Ewans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotic prophylaxis and the risk of surgical wound infection *N Engl J Med* 1992; 326: 281–6.
14. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, et al; Trial to reduce antimicrobial prophylaxis errors (TRAPE) Study Group. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009; 250: 10–16.
15. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008; 247(6): 918–926.
16. Hawn MT, Richman JS, Vick CC, Deierhoj RJ, Graham LA, Henderson WG, Ita KM Fni. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg* 2013; 148: 649–57.
17. Morris DL, Yound D, Burdon DW et al. Prospective randomized trial of singledose cefuroxime against mezlocillin in elective gastric surgery. *J Hosp Infect.* 1984; 5: 200–4.
18. Suehiro T, Hirashita T, Arki S, Matsumata T, Tsutsumi S, Mochiki E, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infections after elective gastric and coloractal surger. *Hepatogastroenterology* 2005; 55: 1636–9.
19. Wang F, Chen XZ, Liu J, Yang K, Zhang B, Chen ZX, et al. Short-term versus long-term administration of single prophylactic antibiotic in elective gastric tumor surgery. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59: 1784–8.
20. Imamura H, Kurokawa Y, Tsujinaka T, Inoue K, Kimura Y, Iijima S, Shimokawa T, Furukawa H. Intraoperative versus extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: a phase 3, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial.
21. Van Kasteren MEE, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh, Goris RJA. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. V. SWAB-richtlijnen voor perioperatieve antibiotische profylaxe. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2049–55.
22. Wacha A, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, Lebert C, Naber K, Salzberger B. Perioperative Antibiotika Prophylaxe. *Chemother J* 2010; 19: 70–84.
23. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Comissioned by the Ntional institute for health and Clinical excellence.. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection. RCOG Press 2008 London.
24. Meijer WS, Smitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg.* 1990; 77: 283–90.)
25. Lippert H, Gastinger J. Antimicrobial prophylaxis in laparoscopic an conventional cholecystectomy. *Chemotherapy* 1998; 44: 355–63.
26. Choudhary A, Bechthold ML, Puli SR, Othman MO, Roy PK. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* (2008) 12: 1847–1853.
27. Catarci M, Mancini S, Gentileschi P, camplone P, Sileri GB. Antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy Lack of need or lack of evidence? *Surg Endosc* 2004; 18: 638–64., Uludag M, Yetkin G, Citgez B. The Role of Prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy. *JLS* 2009; 13: 337–341.
28. Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD005265.)
29. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials. *Health Technol Assessment* 1998; 7: 1–110.
30. Suehiro T, Hirashita T, Arki S, Matsumata T, Tsutsumi S, Mochiki E, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infections after elective gastric and

- colorctal surger. *Hepatogastroenterology* 2005; 55: 1636–9.
31. Suzuki T, Sadahiro S, Maeda Y, Tanaka A, Okada K, Kamijo A. Optimal duration of prophylactic antibiotic administration for elective colon cancer surgery. *Surgery* 2011; 149: 171–8.
 32. Council of the European Union. Council conclusions on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector – a “One Health” perspective. Dostopno na: http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lssa/131126.pdf).
 33. Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg* 2002; 45: 173–80.
 34. Fry DE. Preventive systemic antibiotics in colorectal surgery. *Surg Infect* 2008; 9: 547–552.
 35. Toneva GD, Deierhoi RJ, Morris M, Richman J, Cannon JA, Altom LK, et al. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 756–63.
 36. Kobayashi M, Yasuhiko Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Nakai K, Masato Kusunoki M, on behalf of the Mie Surgical Infection Research Group. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis alone with oral and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2007; 37: 383–8.
 37. Dale W, Bratzler, E. Patchen Dellinger, Keith M. Olsen, Trish M. Perl, Paul G. Auwaerter, Maureen K. Bolon, Douglas N. Fish, Lena M. Napolitano, Robert G. Sawyer, Douglas Slain, James P. Steinberg and Robert A. Weinstein. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery.
 38. Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimen. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes* 2010; 10: 317–27.
 39. Aufenacker TJ, Koelemay MJW, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg* 2006; 93: 5–10.
 40. Gravante G, Venditi D, Fillingeri V. The role of single-shot antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. *Annals of Surgery* 2008; 248: 496–7.
 41. Sanchez-Manuel FJ, Lozano-García J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003769. DOI: 10.1002/14651858.CD003769.pub3.
 42. Abramov D, Jeroukhimov I, Yinnon AM, Abramov Y, Avissar E, Jerasy Z *et al.* Antibiotic prophylaxis in umbilical and incisional hernia repair: a prospective randomised study. *Eur J Surg* 1996; 162: 945–948.
 43. Rios A, Rodriguez JM, Munitiz V, Alcaraz P, Perez Flores D, Parrilla P. Antibiotic prophylaxis in incisional hernia repair using a prosthesis. *Hernia* 2001; 5: 148–152.)

Activation of complement system by mannan pathway and *Mbl2* genotypes in patients with type 2 diabetes and nephropathy

Aktivacija komplementnega sistema po mananski poti in genotipi gena *Mbl2* pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ledvično okvaro

Tjaša Cerar,¹ Draženka Pongrac Barlovič,² Anže Zorin,¹ Nadan Gregorič,² Vladimir Kotnik¹

¹ Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, Slovenia

² Clinical Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Medical Center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

Korespondenca/ Correspondence:

Vladimir Kotnik,
e: vladimir.kotnik@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

nefropatija; sladkorna bolezen; komplement; lektin; manan

Key words:

nephropathy; diabetes; complement; mannan-binding lectin

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 661–9

Prispelo: 10. okt. 2013,
Sprejeto: 3. apr. 2014

Izveček

V raziskavi smo predstavili možnost povezanosti proženja mananske (lektinske) poti aktivacije komplementnega sistema z nastankom sprememb pri diabetični nefropatiji. Zato smo zbrali krvne in urinske vzorce 20 bolnikov s potrjeno sladkorno boleznijo tipa 2 in ledvično okvaro in dvajsetih zdravih prostovoljcev iz raziskovalnega okolja. Pri vseh smo izvedli laboratorijske preiskave, ki jih izvajamo za ugotavljanje vpletenosti komplementnega sistema v patogenezo bolezni. V vzorcih krvi smo določali: CH50, APH50, C3, C4, C3d/dg, C4d, SC5b-9, MBL in izvedli genotipizacijo gena *Mbl2*; v urinu pa: C3d/dg, C4d, MBL in SC5b-9. Pri bolnikih z diabetesom tipa 2 je bil komplementni sistem, za razliko od zdravih prostovoljcev, očitno spodbujen, kar so potrjevali rezultati analiz v plazmi in urinu. Ugotovili smo tudi očitno razliko v genski konstituciji zdravih prostovoljcev in bolnikov z diabetesom in ledvično okvaro glede gena *Mbl2*. Zdravi preiskovanci so bili v 45 % tipa Ao, ki kodira za srednje in nizke koncentracije proteina MBL, medtem ko so bili bolniki v 75 % tipa AA in so proizvajali velike količine proteina MBL, ki je potreben za aktivacijo mananske (lektinske) poti komplementne kaskade. Iz prikazanih rezultatov raziskave moremo sklepati, da velika količina beljakovine MBL v krvi skupaj s polimorfizmom gena *Mbl2*, ki kodira za veliko proizvodnjo beljakovine MBL, z veliko verjetnostjo vodi do okvare ledvic pri diabetikih z boleznijo tipa 2.

Abstract

To add new evidence that complement activation by the mannan (lectin) pathway is involved in the pathogenesis of nephropathy in patients with type 2 diabetes, we collected blood and urine samples from 20 patients with type 2 diabetes and nephropathy and 20 apparently healthy individuals from the general population. We performed tests for complement activation analysis (CH50, APH50, C3, C4, C3d/dg, C4d, SC5b-9, MBL and genotyping of *Mbl2* gene) in blood and (C3d/dg, C4d, MBL, and SC5b-9) in urine. We found significant signs of complement activation in patients with type 2 diabetes, and nephropathy in blood and in urine. We also observed significant genetic differences between healthy individuals and patients with type 2 diabetes and nephropathy in terms of the *Mbl2* gene. Healthy individuals were apparently more heterogeneous (45 % Ao type) in presentation of the structural *Mbl2* genotype, giving intermediate and low levels of MBL protein, compared to patients with type 2 diabetes and nephropathy, who had a very homogenous *Mbl2* genome (75 % AA type) giving a high level of MBL production. From our data we can conclude that patients with type 2 diabetes and nephropathy presents more frequently with *Mbl2* gene polymorphism giving high production of the MBL protein, which is very likely connected with acquired renal injury.

Grant No. P3-0083
(2009-2013) from
the Slovene Research
Agency.

1. Introduction

Homeostasis of glucose in the kidney is altered in patients with type 2 diabetes. Complex changes in gluconeogenesis, glucose metabolism, filtration, reabsorption, and consumption were described in patients with this disease.¹ Interesting fact for our investigation is that endogenous biosynthesis of glucose, employing fructose 6-phosphate pathway, also regulates the mannose level in blood.² Quoted contribute to the production of molecules able to activate complement by the mannan pathway.²⁻⁵ Mannan pathway of complement activation is triggered by the binding of MBL protein to mannan residues.⁶ Patients with type 2 diabetes with nephropathy present with an increased percentage of cases with genes coding for high serum levels of mannan-binding lectin (MBL).⁶⁻¹⁰ In this report, we present data in support of the belief that mannan pathway activation of the complement system may be important for the pathogenesis of nephropathy in patients with type 2 diabetes.

2. Materials and Methods

2.1. Study population

Twenty patients with type 2 diabetes and overt nephropathy from the outpatient clinic of the Clinical Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases in Ljubljana, with elevated serum creatinine values and urinary albumin excretion rate U-albumin/creatinine in a morning spot urinary sample, and 20 healthy volunteers from the general population without any history of nephropathy or diabetes. All of them provided written informed consent. The protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Slovenian Medical Ethics Committee, 19 Oct. 2010, No. 73/10/10.

2.2. Laboratory and genetic analyses:

Complement analysis was carried out on samples of EDTA plasma and EDTA urine. All samples were prepared and treated in ac-

cordance to the methodology described in detail in the paper "Demonstration of apoptosis-associated cleavage products of DNA, complement activation products SC5b-9 and C3d/dg, and immune complexes CIC-C3d, CIC-IgA, and CIC-IgG in the urine of patients with membranous glomerulonephritis".¹¹ Samples were stored at -20°C until tested.

Screening of the classical pathway of activation (CH₅₀ %) was performed as described by Mayer.¹² Sheep erythrocytes were coated with anti-sheep erythrocyte antibodies (haemolysin) and incubated together with different dilutions of EDTA plasma. A calibration curve was constructed and at 50 % of haemolysis for each of the samples, the concentration of the complement indicating classical activation was read out.

Screening of alternative pathway activity (APH₅₀ %) was performed as described by Joiner et al.¹³ Rabbit erythrocytes were incubated with different dilutions of EDTA plasma and the concentration of the complement indicating alternative activation was read out at 50 % of haemolysis for each sample.

The concentration of SC5b-9 in plasma and urine was determined as described by Accardo-Palumbo et al.¹⁴ Microtiter plates (Nunc, Wiesbaden, Germany) were coated with mouse monoclonal antibodies against SC5b-9 (Diatec AS, Oslo, Norway). Appropriate dilutions of samples were then pipetted into micro-wells and incubated for 60 minutes. Bound SC5b-9 was detected by rabbit anti-C5 antibodies (Dako, Glostrup, Denmark). The reaction was visualized by the addition of horseradish peroxidase-conjugated goat anti-rabbit antibody (Dako) and 1,2-phenyldiamine dihydrochloride as substrate.

C3 and C4 were determined using commercially available radial-immunodiffusion tests (The Binding Site, Birmingham, UK).

C3d/dg was determined by double-decker rocket immunoelectrophoresis as described by Brandslund et al.¹⁵ C3d specificities of C3 split products were determined in agar gel using anti-C3c (Dako, Hamburg, Germany)

in the lower gel and anti-C3d (Dako) in the upper gel.

C4d split product of C4 was determined using a commercially available MicroVue C4d Fragment EIA Kit (Quidel, San Diego, USA).

MBL protein concentration was determined using a commercially available Human MBL Immunoassay Kit (R&D Systems Europe Ltd., Abingdon, UK).

2.3. Molecular genetic analysis

Molecular genetic analysis was carried out on genomic DNA extracted from EDTA anticoagulated venous blood using an EZ1 DNA Blood 350 µl Kit performed on a BioRobot EZ1 Workstation (QIAGEN GmbH, Hilden Germany), according to the manufacturer's instructions.

Primers were designed using Pyrosequencing™ Assay Design Software (Biota, Uppsala, Sweden) and purchased from TIB MOLBIOL, Germany.

Specific fragments including SNPs were amplified using primers listed in Table 1. The reaction mix contained 1 x PCR buffer (Applied Biosystems, Corforonia, USA), 0.2

mM dNTP (Applied Biosystems, Corforonia, USA), 2.5mM MgCl₂ (Applied Biosystems, Corforonia, USA), 0.2 µM of specific primers and 1.25 U AmpliTaq Gold™ DNA Polymerase (Applied Biosystems, Corforonia, USA). Amplification conditions were: denaturation for 5 min at 95 °C, followed by 40 cycles of 15 s at 95°C, 30 s at 55°C, 15 s at 72°C and a final elongation period for 5 min at 72°C. PCR products were visualized prior to pyrosequencing using agarose gel electrophoresis.

SNPs were determined using pyrosequencing on a PyroMark Q96 ID (Biota, Uppsala, Sweden). The manufacturer's instructions were followed for preparation and analysis of samples.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was done using SPSS v.20 software (IBM, USA). Comparison of laboratory data for plasma and urine of patients with type 2 diabetes and nephropathy and the healthy volunteers was performed by the Mann-Whitney test.

Table 1: Composition of primers used in the determination of *Mbl2* genotype.

Gene	Primer name	Primer sequence 5' – 3'
Exon-1 codons 52, 54, 57	MBL2 F	CAG TgA TTg CCT gTA gCT CTC CA
	MBL 2 R-BIO	BIOTEG – ggC AgT TTC CTC Tgg AAg gTA AAg
	S6-MBL	TTC CCA ggC AAA gAT
Promoter + 4	MBL + 4 F	TTC CAA ATC CCC AgC TAg Agg C
	MBL + 4 R	BIOTEG – gCT gCC ACC ATA CTC Agg AgA Ag
	MBL + 4 S	gTA ggA CAg Agg gCA T
Promoter -70	MBL -70 F	BIOTEG – TCC CCA CTg CTC ATC ATA gTg C
	MBL -70 R	ATg ACC CAT CCC Tgg CCT CTA
	MBL -70 S	TCC CTg gCC TCT AgC
Promoter -221	MBL -221 F	CCC gAA gAg gAC ATg gAg AgA
	MBL-221 R	BIOTEG – CTg gCg TTg CTg CTg gAA
	MBL-221 S	ggC AAT gCA Cgg TCC
Promoter -550	MBL -550 F	ATT gCC AgT ggT TTT TgA CTC ACA
	MBL-550 R	BIOTEG – AgC CCA gAA TTA ACT ggA gTT TgC
	MBL-550 S	TTC CAg AgA AAA TgC TTA

3. Results

The laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes and nephropathy participating in the study are listed in Table 2. Patients with type 2 diabetes participating in this study had typically elevated blood pressure, an increased level of s-creatinine and u-albumin/creatinine index. Proteinuria was moderately to severely increased on average, and ranged from 0.62 to 4.31 g/24 hours.

In Table 3 genetic characteristics of patients and healthy volunteers are presented. Structural genotypes AA are linked to medium or high MBL plasma concentration, and genotypes Ao to low MBL plasma concentration. The most abundant genotype was HYPA/LXPA (8/40; 20 %). The carriers of diplotype YA/YA had the highest plasma MBL concentrations (median 932.98 µg/l). In 75 % of patients with type 2 diabetes and renal disease, AA *Mbl2* gene structural genotype coding for normal or increased levels of MBL was expressed, and Ao variant coding for low MBL production only in 25 %. In comparison, healthy volunteers presented with the AA structural genotype only in 55 % and with the variant (Ao) codons characteristic of low expression of MBL in as high as 45 %.

The median plasma concentration of MBL was higher in the group of patients with type 2 diabetes and kidney disease than in the general population (590.52 vs. 1353.44 µg/l; $p = 0.000$). Median urine concentrations of MBL also were higher in the group of patients with type 2 diabetes and kidney disease (4.42 vs. <0.16; $p = 0.000$) (Table 4).

The median serum concentration of MBL was higher in the group of patients with type 2 diabetes and kidney disease than in the healthy population. Healthy individuals pre-

sented predominantly with *Mbl2* structural genes giving intermediate and low levels of MBL protein (45 %), in contrast to patients with type 2 diabetes who presented with genotypes giving a high level of MBL production (75 %).

4. Discussion

Increased plasma MBL level has been implicated in the pathogenesis of renal manifestations in patients with type 1 diabetes.¹⁶⁻²⁰ Significantly elevated MBL has been found in patients with rheumatic heart diseases.^{21,22} The same was also observed in this study for patients with type 2 diabetes and nephropathy.

It has been suggested that complement activation via the MBL pathway plays a role in the pathogenesis of diabetic complications.^{6,23,24} Since protein glycation is increased in diabetes, it is possible that some of the metabolic products of glucose to mannose transformation become a target for MBL binding. The glycation product fructose-lysine is a candidate ligand for MBL and its interaction with this protein may initiate complement activation and provide a pathophysiological link between enhanced glycation and complement activation in diabetes.⁶ Hovind et al. found micro- or macro-albuminuria in 41 % of patients with MBL levels above the median as compared to 26 % in patients with low levels of MBL.¹⁰ It was assumed that high levels of MBL early in the course of type 1 diabetes are involved in the pathogenesis of diabetic micro-vascular complications.⁴

The kidney is an important site of glucose homeostasis.¹ It is the site at which processes of gluconeogenesis, glucose filtration, glucose reabsorption and consumption take place. At least some of these activities

Table 2: Some characteristics of patients with type 2 diabetes and nephropathy participating in the study.

		BMI (kg/m ²)	RRsist (mmHg)	RRdiast (mmHg)	Serum creatinine (µmol/l)	Serum urea (mmol/l)	Urine albumin/ creatinine (g/mol)	HbA1c (%)
Patients with type 2 diabetes	MEDIAN	32.70	150.00	81.00	170.00	14.20	211.00	8.20
	MIN	21.50	119.00	64.00	97.00	7.00	61.80	6.20
	MAX	47.60	170.00	100.00	334.00	30.30	430.90	12.00

are changed in patients with type 2 diabetes and end in an elevated level of MBL activators. It would therefore be reasonable to verify the link between high levels of blood glucose, fructose and mannan-like centers for activation of the MBL pathway in the kidneys of patients with type 2 diabetes. Since a close positive correlation between hyperglycaemia, plasma mannose and urinary protein concentrations has been found in metabolic syndrome associated with glomerulonephritis, regular measuring of glucose transformation products in blood would be a useful practice.^{5,8}

It is interesting that laboratory determination of serum mannose in patients with type 2 diabetes is not used at all, though appropriate methods are available.^{2,9} Mori et al. reported the clinical significance of plasma mannose concentrations in healthy

and diabetic dogs and stated that circulating levels of monosaccharides can act as a reflection of systemic glucose metabolism. They reported that plasma mannose positively correlated with plasma glucose and fructosamine.²⁵ This finding is important for linking the presence of fructosamines, as one of the important MBL pathway activators, and damage to local or systemic complement activation in diabetes.⁶ Activation of the complement may contribute the inflammatory component in the pathogenesis of diabetic renal injury.

The mannan pathway of complement activation is triggered by the binding of MBL to mannan, but also to other sugar residues. An association between levels of monosaccharides in blood, MBL genotypes and complement activation has not been convincingly confirmed.

Table 3: Distinct *Mbl2* genotypes and MBL concentration in patients with type 2 diabetes and renal disease and in healthy controls.

Structural genotype	Genotype	Promoter	MBL diplotypes	Number		MBL concentration (µg/l) – serum; range ^a	MBL concentration (µg/l) – urine; range ^a
				Patients (20)	Healthy volunteers (20)		
A/A	LXPA/LYPA	LX /LY	XA/XA	0	1	698	<0.16
A/A	LXPA/LXPA	LX/LX	XA/XA	0	2	332–400	<0.16
A/A	LXPA/LXQA	LX/LX	XA/XA	3	0	900–1640	<0.16–1.94
A/0	LXPA/HYPD	LX/HY	XA/YO	0	1	388	<0.16
A/0	LXPA/LYPB	LX/LY	XA/YO	2	2	77–1120	<0.16–9.46
A/A	HYP A/LXPA	HY/LX	YA/XA	3	5	554–1680	<0,16–3.47
A/A	HYP A/HYP A	HY/HY	YA/YA	3	0	1769–3600	<0.16–2.72
A/A	HYP A/LYPA	HY/LY	YA/YA	1	0	1760	<0.16
A/A	HYP A/LYQA	HY/LY	YA/YA	4	1	1353–3680	<0.16–0.92
A/A	LYQA/LYQA	LY/LY	YA/YA	1	1	1302–1314	<0.16–4.90
A/0	HYP A/HYPD	HY/HY	YA/YO	0	1	1185	<0.16
A/0	HYP A/LYPB	HY/LY	YA/YO	1	1	573–1160	0.16–13.56
A/0	HYP A/LYQC	HY/LY	YA/YO	0	2	148–552	<0.16
A/0	LYQA/HYPD	HY/LY	YA/YO	0	1	757	<0.16
A/0	LYPA/LYPB	LY/LY	YA/YO	1	0	560	<0.16
A/0	LYQA/LYPB	LY/LY	YA/YO	0	2	523–819	<0.16
O/O	HYPD/HYPD	HY/HY	YO/YO	1	0	1400	4.42

^a Data on concentration of MBL apply exclusively to this study!

Table 4: Descriptive statistics for the group of healthy volunteers and the group of patients with type 2 diabetes and nephropathy.

	MBL (µg/L) plasma	MBL (µg/L) urine	SC5b-9 (µg/L) plasma	SC5b-9 (µg/L) urine	C4d (mg/L) plasma	C4d (mg/L) urine	CH50 (%) plasma	APH50 (E) plasma	C3 (mg/L) plasma	C4 (mg/L) plasma	C3d (mU/L) plasma
	(85–3077)	(<0.200)	(300–350)	(<30)	(0,7–6,3)	(0,076 +/- 0,07)	(72–128)	(80–120)	(970–1576)	(162–385)	(35–70)
Healthy volunteers	MEDIAN	< 0.156	276.88	<10	6.16	0.00	136.00	107.00	1200.00	242.00	52.00
	MIN	< 0.156	224.89	<10	1.54	0.00	75.00	84.00	888.00	131.00	44.00
	MAX	1459.60	< 0.156	538.15	<10	15.61	0.01	248.00	1410.00	374.00	60.00
Patients with type 2 diabetes	MEDIAN	4.42	106.00	35.00	7.00	0.01	73.00	84.00	1280.00	332.00	52.00
	MIN	0.85	77.00	26.00	1.68	0.00	7.00	6.00	817.00	206.00	46.00
	MAX	3680.00	13.56	371.00	2107.00	16.87	0.50	123.00	1690.00	496.00	90.00
M-W test	<0.001	ND	0.007	ND	0.084	0.005	<0.001	0.009	0.116	<0.001	0.049

Kaunisto et al. found the median serum MBL concentration to be significantly higher in patients with macro-albuminuria, but in spite of a reasonably high association between *Mbl2* SNPs and MBL protein concentration, neither single SNP, nor any of their haplotype combinations confers a risk of diabetes type 1 or diabetic nephropathy.²⁶

Vaidya et al. studied the importance of urinary tubular injury biomarkers KIM-1 (kidney injury molecule-1) and NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) and elevated urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes.²⁷ Although micro-albuminuria was considered to be an important earliest non-invasive biomarker for diagnosis of diabetic nephropathy, it was shown that elevated urinary albumin often regresses to normal albuminuria in patients with diabetes. Elevated NAG values are indicative of tubulointerstitial disease; however, it is not entirely clear whether this injury results in direct tubular toxicity and the cytokines generation enhancing the inflammatory process, or it is a direct consequence of high levels of glucose.^{26–29} Since fructosamines are also elevated in hyperglycemia, it is easy to envisage that elevated levels of mannose can be a source of complement activation by the MBL pathway.

It is further known that diabetes is significantly associated with a high risk of morbidity and mortality because of cardiovascular and micro-vascular disease.³⁰ Chronic low-grade inflammation is believed to play a central role in the development of cardiovascular disease. MBL may aggravate local and systemic inflammation by complement activation. This may contribute to the development of nephropathy and cardiovascular disease.^{30,32} A consistent relationship has been found between chronic inflammation and cardiovascular complications of hyperglycemia.³³ Acute hyperglycemia was originally regarded as unproblematic; moreover, it was believed to be potentially beneficial, ensuring an adequate supply of glucose to the immune system. Pavlov et al. found that hyperglycemic mice with wild type MBL presented with severe cardiomyopathy, in contrast to MBL deficient mice.³⁴ This finding was the basis for the opinion that an

absence or deficiency of MBL is beneficial in some diseases.

Traditionally, activation of the alternative pathway has been recognized as important factor of glomerular injury.³⁵ The exact mechanism of this activation is still not entirely clear but, after recognition of the lectin pathway of complement activation, new evidence has been accumulating that some molecules able to activate the alternative pathway also activate the lectin pathway. In patients with IgA nephropathy, 25 % had mesangial deposits of MBL, while patients with MBL deficiency tended to show better clinical presentation and lower levels of urinary protein and serum creatinine than MBL-sufficient patients.¹⁹ It was shown recently that N-glycans on secretory IgA may be ligands for MBL and thus for activation of the lectin pathway. Mannose binding lectin plays a critical role in diseases in which vessels are affected, such as in myocardial infarction and reperfusion injury.³⁶ Patients with diabetes are at risk of cardiomyopathy and acute myocardial infarction.^{21,36} Although earlier studies stressed that the classical pathway and natural antibodies are important for the occurrence of pathological changes in the walls of arteries, more recent studies suggest that the lectin complement pathway is the major initiating pathway in myocardial ischemia and reperfusion injury, leading to the conclusion that renal vessels are also affected in the same way.⁴

Mannose-binding lectin deficiency presenting with a low serum concentration of protein or its dysfunctionality is envisaged in exon 1 of the *Mbl2* gene.^{37,38} MBL in donors homozygous for the normal MBL genotype predominantly contained high molecular weight MBL, sera of individuals heterozygous for the variant alleles contained high and low molecular weight MBL, and sera of individuals homozygous for MBL variant alleles contained mainly low molecular weight MBL. Only high molecular weight MBL is functional. Without genotyping and molecular weight determination, it is therefore not possible to predict the functional status of MBL in a single individual. This observation is important because people with low complement mannan-binding lectin con-

centrations have better survival chances in myocardial ischemia/reperfusion injury.^{39,40} It appears to be important to understand the mechanisms of vessel injury in patients with type 2 diabetes in the same way, to find ways of protecting them from premature invalidism or death.⁴¹

In this study, we found that patients with diabetes and nephropathy present with a much higher percentage of *Mbl2* genotype, producing normal or high levels of MBL protein, than healthy controls. From the evidence on the role of mannan pathway activity in the pathogenesis of vascular injury presented above, we suggest that biotransformation of glucose to mannose and fructosamines is important for possible activation of the mannan pathway of complement activation in the course of the pathogenesis of diabetic nephropathy.

5. Conclusions

Patients with type 2 diabetes present with *Mbl2* genotype coding for a high blood concentration of MBL protein in 75 % of cases, in comparison to healthy individuals from the general population, who present these genotypes in 55 %. Patients present with subnormal activity of the classical and alternative pathway of complement characteristic for the consumption of the complement on account of inflammation. Patients have in addition increased levels of urinary C4d, SC5b-9 and MBL, which are present in negligible concentrations or absent from the urine of healthy controls. The data presented support the opinion that all three pathways of the complement system substantially participate in the occurrence of renal injury in patients with type 2 diabetes.

Acknowledgement

We express thanks to Mrs. Jelka Markelj, Mrs. Maja Mrgole, and asist. Rok Kogoj, BSc of microbiology for excellent technical performance of the applied tests, and Mr. Martin Cregeen for providing language help.

Part of the study was supported by Grant No. P3-0083 (2009–2013) from the Slovenian Research Agency.

References

- Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl* 2011(120):S1–6.
- Sato T, Katayama K, Arai T, Sako T, Tazaki H. Simultaneous determination of serum mannose and glucose concentrations in dog serum using high performance liquid chromatography. *Res Vet Sci* 2008; 84(1): 26–9.
- Pitkanen E. Mannose, mannitol, fructose and 1,5-anhydroglucitol concentrations measured by gas chromatography/mass spectrometry in blood plasma of diabetic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 251(1): 91–103.
- Pitkanen E. Proteinuria and plasma hexosugars in early-stage glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1996; 45(4): 226–9.
- Elawa G, AoudAllah AM, Hasaneen AE, El-Hammady AM. The predictive value of serum mannan-binding lectin levels for diabetic control and renal complications in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J* 2011; 32(8): 784–90.
- Fortpied J, Vertommen D, Van Schaftingen E. Binding of mannose-binding lectin to fructosamines: a potential link between hyperglycaemia and complement activation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26(4): 254–60.
- Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes and Immunity* 2006; 7(2): 85–94.
- Fortpied J, Vertommen D, Van Schaftingen E. Binding of mannose-binding lectin to fructosamines: a potential link between hyperglycaemia and complement activation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26(4): 254–60.
- Mellbin LG, Hamsten A, Malmberg K, Steffensen R, Ryden L, Ohrvik J, et al. Mannose-binding lectin genotype and phenotype in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Diabetes Care* 2012; 33(11): 2451–6.
- Hovind P, Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, Steffensen R, Flyvbjerg A, et al. Mannose-binding lectin as a predictor of microalbuminuria in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2005; 54(5): 1523–7.
- Kotnik V, Premzl A, Skoberne M, Malovrh T, Kveder R, Kaplan-Pavlovic S, et al. Demonstration of apoptosis-associated cleavage products of DNA, complement activation products SC5b-9 and C3d/dg, and immune complexes CIC-C3d, CIC-IgA, and CIC-IgG in the urine of patients with membranous glomerulonephritis. *Croat Med J* 2003; 44(6): 707–11.
- Mayer M, editor. *Complement and complement fixation*. Springfield (IL): Charles C. Thomas Publisher; 1961: 133–240.
- Joiner KA, Hawiger A, Gelfand J. A study of optimal reaction conditions for an assay of the human alternative complement pathway. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 65–72.
- Accardo-Palumbo A, Triolo G, Casiglia D, Salli L, Giardina E. Two-site ELISA for quantification of the terminal C5b-9 complement complex in plasma. *J Immunol Methods* 1993; 163: 169–72.
- Brandslund I, Siersted H, Svehag S, Teisner B. Double-decker rocket immunoelectrophoresis for direct quantitation of complement C3 split products with C3d specificities in plasma. *J Immunol Methods* 1981; 44: 63–71.
- Saraheimo MT, Forsblom C, Hansen TK, Teppo AM, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, et al. Increased levels of mannan-binding lectin (MBL) in Type 1 diabetic patients with incipient and overt nephropathy. *Diabetologia* 2004; 47:A389-A389.
- Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; 13(8): 1984–90.
- Lhotta K, Wurzner R, Konig P. Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14(4): 881–6.
- Ohsawa I, Ishii M, Ohi H, Tomino Y. Pathological Scenario with the Mannose-Binding Lectin in Patients with IgA Nephropathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012; 2012: 476739. Epub 2012 Apr 10.: 1–5.
- Ma R, Cui Z, Liao YH, Zhao MH. Complement Activation Contributes to the Injury and Outcome of Kidney in Human Anti-glomerular Basement Membrane Disease. *J Clin Immunol* 2012: 1573–2592 (Electronic) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22941511
- Mellbin LG, Ryden L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2013; 34(5): 374–9.
- Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJT. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clinical and Experimental Immunology* 2004; 138(3): 521–5.
- Kotnik V, Zaletel J. Complement in diabetic nephropathy. *Molecular Immunology* 2011; 48(14): 1719–20.
- Muller YL, Hanson RL, Bian L, Mack J, Shi X, Pakyz R, et al. Functional variants in MBL2 are associated with type 2 diabetes and pre-diabetes traits in Pima Indians and the old order Amish. *Diabetes* 2010; 59(8): 2080–5.
- Mori A, Sato T, Lee P, Furuuchi M, Tazaki H, Katayama K, et al. Clinical significance of plasma mannose concentrations in healthy and diabetic dogs. *Vet Res Commun* 2009; 33(5): 439–51.
- Kaunisto MA, Sjolind L, Sallinen R, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Frojdo S, et al. Elevated MBL concentrations are not an indication of association between the MBL2 gene and type 1 diabetes or diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58(7): 1710–4.
- Vaidya VS, Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, Collings FB, Warram JH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated

- with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Kidney Int* 2011; 79(4): 464–70.
28. Matica J, Rački Čargonja V, S. D. Učunak trajanja šećerne bolesti tipa 1 na aktivnost N-acetil-beta-D-glucosaminidaze u mokraći djece i adolescenata. *Biochem Med* 2005; 16(1): 50–6.
 29. Kavukcu S, Soylyu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Medica Okayama* 2002; 56(1): 7–11.
 30. Siezenga MA, Shaw PKC, Daha MR, Rabelink TJ, Berger SP. Low Mannose-Binding Lectin (MBL) genotype is associated with future cardiovascular events in type 2 diabetic South Asians. A prospective cohort study. *Cardiovascular Diabetology* 2011; 10. 10.1186/1475-2840-10-60
 31. Hansen TK, Gall MA, Tarnow L, Thiel S, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, et al. Mannose-binding lectin and mortality in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2006; 166(18): 2007–13.
 32. Jowett JB. Interplay of genetic and environmental factors: Innate immunity genetic polymorphisms in MBL2 affect endothelial dysfunction and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 208(1): 32–3.
 33. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355(9206): 773–8.
 34. Pavlov VI, La Bonte LR, Baldwin WM, Markiewski MM, Lambris JD, Stahl GL. Absence of mannose-binding lectin prevents hyperglycemic cardiovascular complications. *Am J Pathol* 2012; 180(1): 104–12.
 35. Wyatt R, Julian B. Activation of complement in Iga nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12(5): 437–42.
 36. Walsh MC, Bourcier T, Takahashi K, Shi L, Busche MN, Rother RP, et al. Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *Journal of Immunology* 2005; 175(1): 541–6.
 37. Busche MN, Walsh MC, McMullen ME, Guikema BJ, Stahl GL. Mannose-binding lectin plays a critical role in myocardial ischaemia and reperfusion injury in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(8): 1544–51.
 38. Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency—revisited. *Mol Immunol* 2003; 40(2–4): 73–84.
 39. Steffensen R, Thiel S, Varming K, Jersild C, Jensenius JC. Detection of structural gene mutations and promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J Immunol Methods* 2000; 241(1–2): 33–42.
 40. Trendelenburg M, Theroux P, Stebbins A, Granger C, Armstrong P, Pfisterer M. Influence of functional deficiency of complement mannose-binding lectin on outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31(10): 1181–7.
 41. Rossing P, de Zeeuw D. Need for better diabetes treatment for improved renal outcome. *Kidney Int Suppl* 2011; 79(120): S28–32.

Vpliv standardne zdraviliške rehabilitacije po akutnem miokardnem infarktu na telesno zmogljivost in dejavnike tveganja za koronarno bolezen srca

The effects of centre-based rehabilitation after acute myocardial infarction on exercise capacity and risk factors for coronary heart disease

Polona Mlakar,¹ Barbara Salobir,¹ Borut Jug,² Nusret Čobo,³ Marjeta Terčelj,¹ Mišo Šabovič²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni in preventivno kardiologijo

Zdravilišče Radenci, Radenci

Korespondenca/ Correspondence:

Polona Mlakar dr. med.,
e: polona.mlakar@live.com

Ključne besede:

zdraviliška rehabilitacija; akutni miokardni infarkt; dejavniki tveganja za srčno-žilna obolenja; aerobna telesna zmogljivost; obremenitveno testiranje

Key words:

in patient/centre based cardiac rehabilitation; acute myocardial infarction; risk factors for cardiovascular diseases; exercise capacity; exercise stress testing

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 670–7

Prispelo: 24. okt. 2013,
Sprejeto: 9. jul. 2014

Izvleček

Izhodišča: Rehabilitacija po akutnem miokardnem infarktu (AMI) je pomemben del celostne obravnave bolnika s koronarno boleznijo srca. Namen študije je bil ugotoviti, ali zdraviliški programi rehabilitacije v Sloveniji izboljšajo aerobno telesno zmogljivost bolnikov in kakšen vpliv imajo na dejavnike tveganja za koronarno bolezen srca.

Metode: V študijo smo vključili 25 bolnikov 3–9 tednov po AMI, ki so sodelovali v standardnem dvotedenskem rehabilitacijskem programu v območnem zdravilišču. Na začetku in koncu smo opravili obremenitveno testiranje in meritve dejavnikov tveganja. Za kontrolo učinkovitosti farmakoterapije smo bolne primerjali s skupino 25 zdravih odraslih primerljive starosti brez znanih dejavnikov tveganja.

Rezultati: V primerjavi z zdravimi so bili bolniki slabše aerobno telesno zmogljivi ($p \leq 0.002$ za dvojni produkt, maksimalno obremenitev, sistolični tlak, srčno frekvenco ter čas obremenitve). Ob že uvedeni ustrezni terapiji po AMI so imeli pomembno nižji diastolični in trend k nižjemu sistoličnem krvnem tlaku ($p = 0.002$ in 0.080), nižji celokupni in LDL holesterol ($p < 0.001$ za oba), a bolj izražene kazalnike metabolnega sindroma (večji obseg pasu, $p = 0.045$, višje razmerje pas-boki, nižji HDL holesterol, za oba $p < 0.001$). Med rehabilitacijo se je bolnikom pomembno izboljšala aerobna telesna zmogljivost (višja maksimalna obremenitev in sistolični krvni tlak, dvojni produkt in trajanje obremenitve, za vse $p \leq 0.003$), ni pa prišlo do izboljšanja klasičnih dejavnikov tveganja, verjetno ker bolniki med rehabilitacijo niso shujšali.

Zaključki: Dvotedenska zdraviliška rehabilitacija po AMI izboljša aerobno telesno zmogljivost bolnikov, medtem ko ne vpliva na dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni vključno s parametri metabolnega sindroma, kar smo pripisali trajanju rehabilitacije (samo 2 tedna) in odsotnosti nadzorovane diete.

Abstract

Background: Rehabilitation following acute myocardial infarction (AMI) is a crucial part of secondary prevention for coronary heart disease. The aim of our study was to determine the efficiency of our national in-patient rehabilitation program in improving exercise capacity and lowering risk factors for coronary heart disease.

Methods: 25 patients 3–9 weeks after AMI, undergoing 2-week in-patient cardiac rehabilitation, were included in our study. We performed exercise stress testing and measurement of classic risk factors before and after the rehabilitation. Classic risk factors were compared with those in 25 age-matched adults without known risk factors for coronary heart disease.

Results: Patients after AMI had lower exercise capacity than healthy adults ($p \leq 0.002$ for double product, maximal load, systolic blood pressure, heart rate and duration of load). Patients received appropriate drug therapy after myocardial infarction, which presented as lower diastolic and a trend to lower systolic blood pressure ($p = 0.002$ and 0.080), lower total and LDL cholesterol values (both $p < 0.001$) than healthy adults, but higher values of metabolic syndrome parameters (higher waist circumference $p = 0.045$, higher hip-waist ratio, lower HDL cholesterol, both $p < 0.001$, and a trend to higher body mass index). Although we observed signifi-

Raziskava je del raziskovalnega projekta št. CRP V4-0513 ciljnega raziskovalnega programa »Konkurenčnost Slovenije 2006–2013« Javne agencije za raziskovalno dejavnost Slovenije.

cant increases in exercise capacity (higher, maximal load, systolic blood pressure, double product and duration of load, all $p \leq 0.003$), no changes in classic risk factors during rehabilitation were demonstrated.

Conclusions: In-patient program of cardiac rehabilitation efficiently elevates exercise capacity in patients after AMI, but fails to influence classic risk factors for coronary heart disease, which might be due to the lack of controlled cardioprotective diet during rehabilitation.

1. Uvod

Kljub vztrajnem upadu smrtnosti zaradi koronarne bolezni srca v razvitih evropskih državah, se breme koronarne bolezni srca viša zaradi staranja populacije in izboljšanja napovedi izida ob učinkovitejši obravnavi akutnih koronarnih dogodkov, revaskularizacijah in profilaktičnem zdravljenju.¹ Rehabilitacija, pomemben integralni del celostne obravnave srčnega bolnika, je v zadnjih nekaj desetletjih postala multidisciplinarni pristop, ki se ne ukvarja le z individualno prirejenim telesnim treningom, temveč tudi z modifikacijo dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, izobraževanjem bolnika in izboljšanjem duševnega stanja.² Rehabilitacija srčnih bolnikov dokazano pomembno zniža smrtnost in zaplete bolezni, obenem pa povečuje telesno zmogljivost in izboljša kakovost življenja.^{2,3}

Bolnikom po akutnem koronarnem dogodku je potrebno povrniti oz. izboljšati kakovost življenja, ki so jo imeli pred dogodkom. To dosežemo s svetovanjem o preprečevanju zapletov koronarne bolezni srca, z učenjem razumevanja pomembnosti farmakoterapije in spreminjanjem življenjskega sloga.⁴ Rehabilitacija po akutnem koronarnem dogodku je ekonomsko opravičljiva ter v razvitem svetu sodi v najvišjo raven znanstveno podprtih priporočil.⁵ Kljub naraščajočim dokazom in priporočilom za preprečevanje koronarne bolezni srca je integracija strategij preprečevanja srčno-žilnih bolezni v vsakodnevno klinično prakso žal še vedno nezadostna.^{6,7}

Študij, ki bi raziskovale učinkovitost modernega rehabilitacijskega programa po akutnem miokardnem infarktu (AMI) v zdraviliščih, v Sloveniji še ni. Zato je bil cilj naše študije opredeliti učinkovitost slovenske zdraviliške rehabilitacije bolnikov po

AMI in ugotoviti konkretna izhodišča za izboljšave.

2. Bolniki in metode

V študijo smo vključili 25 moških, tri do največ devet tednov po prebolelem AMI z mediano starostjo 62 let (minimum 40, maksimum 74 let). Bolniki so od akutnega dogodka naprej prejeli optimizirano terapijo: vsi acetilsalicilno kislino (kombinirano s klopidogetom pri 9 bolnikih, prasugrelom pri 7 in tikagrelorjem pri 9 bolnikih), inhibitorje ACE oziroma blokatorje angiotenzinskih receptorjev, statine in razen 3 bolnikov vsi blokatorje beta, kar je v skladu z novimi evropskimi smernicami za obravnavo bolnikov po AMI.⁵ V skupini bolnikov po AMI je bilo 12 kadilcev in 13 nekadilcev. Nekadilce smo opredelili kot tiste, ki niso nikoli kadili oziroma so prenehali kaditi vsaj leto dni pred AMI (večina jih je prenehala kaditi več let pred AMI). Izključitveni dejavniki za skupino bolnikov so bili: AMI, zdravljen z urgentno premostitveno operacijo, zapleti po AMI, pri katerih je bila potrebna urgentni kirurški ukrep in drugi večji kirurški posegi. En bolnik je prekinil rehabilitacijo in bil zaradi akutnega gastroenteritisa premeščen v bolnišnico, zato smo ga izključili iz skupine bolnikov. V primerjalno skupino smo vključili 25 po starosti primerljivih moških, z mediano starosti 57 let (minimum 46, maksimum 74), brez znanih dejavnikov tveganja za koronarno bolezen srca: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija, kronično ledvično popuščanje. Vsi kontrolni preiskovanci so bili nekadilci (nikoli niso kadili). Vključitvena merila so bila 10-letno absolutno tveganje za srčno-žilne bolezni po Framinghamskem točkovniku $\leq 13\%$ in 10-letno tveganje za smrtni izid

koronarne bolezni srca Evropskega združenja za kardiologijo (lestvica ESC-SCORE Risk Charts) $\leq 8\%$.

Študijo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko št. 159/06/10. Vsi preiskovanci so seznanjeni s potekom in namenom študije in so svojo privolitev potrdili s podpisom.

2.1. Protokol rehabilitacije

Bolniki so sodelovali v standardnem dvotedenskem programu rehabilitacije po AMI, ki je potekala v lokalnem zdravilišču. Vsak dan se je izvajal stopenjski telesni trening v skladu s smernicami Sekcije za srčno rehabilitacijo Evropskega združenja za kardiovaskularno rehabilitacijo in preventivo.⁸ Dnevna nadzorovana telesna dejavnost je vključevala periodično ergometrijsko vadbo (20–30 min), različne vaje s fizioterapev-

tkami prilagojene glede na NYHA razred (30 min), nordijsko hojo in vadbo v bazenu. Vsi bolniki so bili vključeni v izobraževalni program, ki je obsegal razumevanje pomena farmakološkega zdravljenja, zdravega prehranjevanja in sprememb življenjskega sloga. Prehrano so si bolniki po svoji presoji izbirali sami, na jedilnikih pa so bile označene tiste jedi, ki so bile del zaščitne diete za srce z namenom olajšati odločitev o bolj zdravi prehrani.

2.1.1. Cikloergometrija

Obremenitvena testiranja smo opravili na stacionarnem sobnem kolesu (cikloergometru) pred in po zaključenem rehabilitacijskem programu, pri zdravnih pa le enkrat. Med cikloergometrijo smo breme poviševali za 25 Wattov vsake tri minute testiranja. Testiranje smo prekinili, če je bila dosežena submaksimalna vrednost srčne frekvence

Tabela 1: Primerjava kliničnih parametrov in obremenitvenih testiranj med skupino bolnikov po AMI pred vključitvijo v rehabilitacijo in skupino zdravih preiskovancev.

	Bolniki po AMI (N = 25)	Zdravi preiskovanci (N = 25)	Sig. (p)
Starost (leta)	62 (53; 66)	57 (53; 61)	NS(0,170)
ITM (kg/cm ²)	27,8 (25,2; 30,6)	27,1 (25,8; 28,7)	NS(0,269)
Obseg pasu (cm)	102 (96; 109)	97 (92; 102)	0,045
Razmerje pas/boki	0,99(0,92; 1,04)	0,91 (0,88; 0,95)	0,001
Sistolični KT (mmHg)	123 (110; 136)	130 (123; 140)	NS(0,080)
Diastolični KT (mmHg)	76 (67; 82)	85 (80; 90)	0,002
Srčna frekvenca (min ⁻¹)	72 (61; 78)	75 (67; 86)	0,031
Krvni sladkor (mmol/L)	5,1 (4,8; 6,2)	5,5 (4,9; 6,0)	NS
Celokupni holesterol (mmol/L)	3,7 (3,1; 4,2)	5,4 (5,3; 6,5)	<0,001
LDL (mmol/L)	1,8 (1,7; 2,3)	3,6 (3,3; 4,2)	<0,001
HDL (mmol/L)	0,9 (0,8; 1,1)	1,4 (1,2; 1,5)	<0,001
Maksimalna obremenitev (Watt)	100 (78; 114)	175 (150; 175)	<0,001
Maksimalna obremenitev (MET)	4,9(4,3; 5,7)	7,4 (6,6; 8,4)	<0,001
Maks. Sistolični KT (mmHg)	160 (156; 200)	195 (180; 210)	0,002
Maks. srčna fr. (utrip/min)	112 (101; 118)	151 (139; 161)	<0,001
Dvojni produkt (mmHg/min)	18020 (14748; 23466)	29260 (25790; 31748)	<0,001
Čas obremenitve (min)	10 (9; 12)	19 (17; 21)	<0,001

ITM – indeks telesne mase, KT – krvni tlak, LDL – lipoprotein majhne gostote, HDL – lipoprotein velike gostote

(85 % maksimalne srčne frekvence), če je bolnik tožil o bolečinah (v prsnem košu ali drugje po telesu), navajal dispnejo oz. zaradi utrujenosti. Pomembnih ishemičnih reakcij ali aritmij ob obremenitvah nismo izzvali.

Pri obremenitvenem testiranju zdravih preiskovancev iz kontrolne skupine nismo izzvali ishemičnih sprememb v EKG. Upoštevajoč to dejstvo ter odsotnost kakršnihkoli simptomov, značilnih za koronarno bolezen srca, menimo, da je bila verjetnost prikrite koronarne bolezni srca minimalna. Za invazivnejše potrjevanje odsotnosti koronarne bolezni srca pri kontrolnih preiskovancih se zaradi etičnih pomislekov nismo odločili.

2.2. Klinični parametri

Pri vsakem bolniku smo ob začetku in koncu rehabilitacije oz. samo enkrat pri zdravih opravili: klinični pregled, merjenje krvnega tlaka, teže, višine, obsega pasu in bokov, izračunali indeks telesne mase (ITM), ter odvzeli kri za laboratorijske preiskave. Vse meritve so bile opravljene zjutraj, na tešče, ob približno istem času, meritve kontrolne skupine in skupine preiskovancev so bile pridobljene v istem času leta.

2.2.1. Laboratorijske metode

Kri smo odvzeli iz cefalične vene v komolčni kotanji, zjutraj, po 15-minutnem počitku. Odvzem smo bolnikom opravili pred in po končani rehabilitaciji, zdravim preiskovancem pa le enkrat, na dan pregleda in obremenitvenega testiranja. Laboratorijsko določanje krvne slike in biokemičnih preiskav, vključno z glukozo in lipidogramom, smo opravili v roku štirih ur po odvzemu krvi. Glukoza, trigliceridi, celokupni holesterol, lipoprotein majhne gostote (LDL) in lipoprotein velike gostote (HDL) so bili določeni iz seruma z rutinskimi biokemičnimi metodami (vsi Cobas, Roche, Germany).

2.3. Statistična analiza podatkov

Za statistično obdelavo zbranih podatkov in grafični prikaz rezultatov smo uporabili statistični programski paket SPSS verzije 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ZDA). Upoštevajoč porazdelitev podatkov

smo uporabili neparametrične teste. Podatke smo prikazali kot mediane z razponom med prvim in tretjim kvartilom za kontinuirne variable in kot številke in procente za kategorične variable. Razlike med srednjimi vrednostmi posameznih spremenljivk smo računali z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov za parne vzorce, v primerih neparnih vzorcev pa z Mann-Whitneyevim U-testom. Vsi testi so bili dvosmerni. Razlike pri $p < 0.05$ smo označili kot statistično pomembne.

3. Rezultati

3.1. Primerjava parametrov med bolniki po AMI pred rehabilitacijo in zdravimi preiskovanci

Bolniki po AMI so imeli v primerjavi s kontrolno skupino trend k nižjim vrednostim sistoličnega tlaka ter nižji diastolični krvni tlak, nižjo srčno frekvenco ter nižje vrednosti celokupnega holesterola in LDL. HDL je bil višji pri zdravih preiskovancih. V primerjavi z bolniki po AMI so bili zdravi preiskovanci iz kontrolne skupine glede na vse izmerjene parametre bolj aerobno telesno zmogljivi (Tabela 1).

3.2. Primerjava dinamike parametrov pred in po končani rehabilitaciji bolnikov po AMI

Pri bolnikih po AMI se je v dveh tednih rehabilitacije pomembno izboljšala aerobna telesna zmogljivost, medtem ko signifikantnih sprememb v klasičnih dejavnikih tveganja nismo opažali (Tabela 2).

4. Razpravljanje

Z našo raziskavo smo ugotovili, da zdraviliška rehabilitacija po AMI učinkovito zvišuje aerobno telesno zmogljivost, nima pa vpliva na klasične faktorje tveganja za srčno-žilna obolenja. Verjamemo, da bi lahko z vključitvijo kardioprotektivne diete v zdraviliški program rehabilitacije vplivali tudi na parametre metabolnega sindroma in tako še izboljšali že sedaj dokazano učinkovit pro-

gram, ne le za dobo trajanja rehabilitacije, ampak tudi v kasnejšem obdobju.

Vemo, da je rehabilitacija pomemben in nenadomestljiv del sekundarne preventive po AMI, ki dopolni medikamentno zdravljenje.⁵ Podatkov o uspešnosti rehabilitacije bolnikov po AMI v slovenskih zdraviliščih po Sloveniji, ki potekajo primerljivo kot hospitalno vodeni rehabilitacijski programi drugje po Evropi, zaenkrat ni. Programi v Evropi trajajo 2–3 tedne in vključujejo komponente, ki jih narekujejo navodila smernic Sekcije za srčno rehabilitacijo Evropskega združenja za kardiovaskularno preventivo in rehabilitacijo.^{5,9}

Verjetno je vzrok, da z našim programom rehabilitacije nismo dosegli izboljšanja klasičnih dejavnikov kratkotrajnost programa. Številne študije so namreč dokazale prednosti dolgoročnejših programov rehabilitacije. Eden od teh programov je objavljen v študiji GOSPEL, ki dokazuje, da dolgotrajni (tri leta trajajoči), multifaktorski, vedenjski

in izobraževalni program spremljanja bolnikov po koronarnem dogodku v primerjavi s standardnim rehabilitacijskim programom (ambulantnim ali rezidentnim) pomembneje zniža dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, poviša sodelovanje pri jemanju zdravil v času ter pomembno izboljša življenjski slog.¹⁰ Za dolgoročni učinek našega zdraviliškega programa rehabilitacije bi bilo potrebno spremeniti tudi porehabilitacijsko obravnavo bolnika. Zaenkrat je ta v Sloveniji v prvi vrsti odvisna od osebne zavzetosti bolnika, ki ima možnost vključitve v društva bolnikov s koronarno boleznijo srca.¹¹ Dokazano je, da so bolniki, ki po ambulantni rehabilitaciji po akutnem koronarnem dogodku nadaljujejo trajno rehabilitacijo v koronarnem klubu, telesno bolj aktivni, več jih opusti kajenje in več jih uživa varovalno dieto.¹² Znano je tudi, da se s časom in oddaljevanjem od akutnega koronarnega dogodka dojemljivost in motiviranost za odpravljanje dejavnikov tveganja in škodljivih življenj-

Tabela 2: Primerjava klasičnih dejavnikov tveganja in parametrov obremenitvenih testiranj pri bolnikih po AMI pred in po rehabilitaciji.

	Pred rehabilitacijo (N = 24)	Po rehabilitaciji (N = 24)	Sig. (p)
ITM (kg/cm ²)	27,7(25,2; 30,4)	27,6 (25,2; 29,8)	NS
Razmerje pas/boki	1,00 (0,92; 1,04)	0,98 (0,92; 1,02)	NS
Sistolični KT (mmHg)	124 (112; 136)	124 (106; 141)	NS
Diastolični KT (mmHg)	77(67; 82)	79 (73; 81)	NS
Srčna frekvenca (min ⁻¹)	72 (60; 78)	70 (67; 77)	NS
Krvni sladkor (mmol/l)	5,1 (4,8; 6,0)	5,2 (4,7; 5,8)	NS
Celokupni holesterol (mmol/l)	3,6 (3,0; 4,1)	3,5 (3,2; 3,9)	NS
LDL (mmol/l)	1,8 (1,7; 2,3)	1,9 (1,6; 2,1)	NS
HDL (mmol/l)	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 (0,9; 1,2)	NS
Maksimalna obremenitev (Watt)	100 (80; 117)	105 (98; 140)	0.001
Maksimalna obremenitev (MET)	5,0 (4,4; 5,7)	5,6 (5,2; 6,3)	0.001
Maks. Sistolični KT (mmHg)	161 (159; 200)	183 (169; 208)	0.003
Maksimalna srčna fr. (utrip/min)	112 (103; 118)	118 (110; 129)	0.001
Dvojni produkt (mmHg/min)	18186 (15405; 23514)	22250 (17416; 26460)	<0.001
Čas obremenitve (min)	10 (9; 12)	12 (10; 14)	<0.001

ITM – indeks telesne mase, KT – krvni tlak, LDL – lipoprotein majhne gostote, HDL – lipoprotein velike gostote

skih navad zmanjšuje.¹³ Zato je nujno, da bi se bolniki redno vključevali v programe doživljenjske rehabilitacije (npr. koronarni klubi).

Drugi izmed razlogov za odsotnost vpliva na klasične dejavnike tveganja je poleg trajanja rehabilitacije nedvomno tudi ta, da so imeli bolniki že z zdravili dobro uravnane klasične dejavnike tveganja. V primerjavi z zdravimi starostno uravnoteženimi osebami so imeli bolniki že samo zaradi zdravil, uvedenih po AMI v bolnišnici, v primerjavi s kontrolno skupino trend k nižjemu sistoličnemu krvnemu tlaku in značilno nižje vrednosti diastoličnega krvnega tlaka in srčne frekvence v mirovanju ter nižje vrednosti celokupnega holesterola in LDL. Tako smo potrdili predhodne podatke o tem, da je v Sloveniji medikamentno zdravljenje bolnikov po srčnem infarktu učinkovito.^{14,15} Kljub temu pa so imeli bolniki po AMI v primerjavi z zdravimi pogosteje metabolni sindrom (večji obseg bokov, višje razmerje pas-boki in nižji HDL), ki je prav tako pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. V skladu z dosedanjimi dognanji smo z našo raziskavo potrdili, da je metabolni sindrom le delno obvladljiv samo z medikamentnim zdravljenjem.¹⁶⁻¹⁸ Želeni ukrep bi bil zmanjšanje telesne teže in razmerja pas-boki, kar bi lahko dosegli z ustrezno dieto. Znano je namreč, da zaščitna dieta za srce izboljšuje klasične dejavnike tveganja, vključno s parametri metabolnega sindroma ter pomembno znižuje umrljivost in število neusodnih srčnih dogodkov pri bolnikih po AMI.¹⁶⁻²⁰ Med zdraviliško rehabilitacijo pri nas pa te možnosti zaenkrat ni; bolniki si namreč samostojno izbirajo hrano. Poleg svetovane dietetične prehrane je bila v naši raziskavi preiskovancem dostopna tudi »običajna« prehrana, za katero so se bolniki verjetno največkrat odločali. V program zdraviliške rehabilitacije bi bilo potrebno uvesti dietetično prehrano, kar bi lahko storili s pomočjo dietetika, ki bi bolnikom individualno prilagajal jedilnike zaščitne diete za srce v kombinaciji z motivacijskimi in izobraževalnimi pristopi. Menimo, da bi ob optimiziranem medikamentnem zdravljenju lahko ustrezen dietni režim v kombinaciji z nadzorovano telesno dejavnostjo dodatno po-

membno znižal klasične dejavnike tveganja, vključno s parametri metabolnega sindroma (redukcija telesne teže s prerazporeditvijo telesnih maščob – zmanjšanje centralne debelosti, ureditev profila krvnega sladkorja in holesterola) in še dodatno izboljšal aerobno telesno zmogljivost. To je tema raziskave, s katero smo že začeli in katere preliminarni rezultati že kažejo pozitivne rezultate.²¹

5. Zaključki

Z našo raziskavo smo dokazali, da standardizirani zdraviliški rehabilitacijski program za bolnike po AMI v Sloveniji nedvomno izboljša aerobno telesno zmogljivost bolnikov, ne vpliva pa na klasične dejavnike tveganja. Verjetno je vzrok kratko obdobje zdraviliške rehabilitacije. Na osnovi naših rezultatov menimo, da bi bilo nujno potrebno ob optimiziranem medikamentoznem zdravljenju v program rehabilitacije poleg nadzorovane telesne dejavnosti vključiti še nadzorovano kardioprotektivno dieto, ne samo za izboljšanje profila dejavnikov tveganja med rehabilitacijo, ampak zaradi vpliva na dolgoročno vedenje in spremembo življenjskega sloga, ki pomembno vpliva na potek in napoved izida bolezni.

6. Omejitve raziskave

Raziskava ima nekatere omejitve glede odražanja dejanskega stanja v Sloveniji. Preiskovana skupina vsebuje sorazmerno majhno število preiskovancev. Kljub temu se zdi število dovolj veliko, da smo uspeli dokazati nekatere učinke rehabilitacije. Prava kontrolna skupina z ozirom na etična načela v tej študiji ne obstaja. Pomembna omejitev raziskave je tudi metoda ocenjevanja aerobne zmogljivosti. Verjetno bi bila boljše merilo aerobne zmogljivosti direktno izmerjena maksimalna poraba kisika. Gre za multicentrično študijo, zato posploševanje ugotovitev na vsa zdravilišča ni dopustno. Zdravilišča v Sloveniji imajo sicer podoben program rehabilitacije, vendar je od vsakega lečечеge kardiologa v zdravilišču odvisno, kakšno telesno dejavnost in stopnjo obremenitve bo predpisal bolniku. V prihodnjih študijah bi

bilo smiselno zbrati bolnike iz več različnih centrov po Sloveniji.

Raziskava je del raziskovalnega projekta št. CRP V4-0513 ciljnega raziskovalnega

programa »Konkurenčnost Slovenije 2006–2013« Javne agencije za raziskovalno dejavnost Slovenije.

Literatura

1. Tunstall Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547–57.
2. Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2: 38–49.
3. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–72.
4. World Health Organization. Rehabilitation After Cardiovascular Diseases, with Special Emphasis on Developing Countries. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO Technical Report Series, 1993.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, 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: 1635–701.
6. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22(7): 554–72.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929–40.
8. Corrà U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010; 31: 1967–74.
9. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 1–17.
10. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2194–204.
11. Keber I, Gužič-Salobir B, Tasić J, Marušič D, Prašnikar M. Trajna rehabilitacija koronarnih bolnikov–ustanovitev Zveze koronarnih klubov Slovenije. *Isis* 1998; 7: 12–3.
12. Keber I, Gužič-Salobir B, Škof E, Špan M. Učinki nadzorovane rehabilitacije v koronarnem klubu na izvajanje sekundarne preventivne po srčnem infarktu = The effects of supervised rehabilitation in coronary club in secondary preventive measures after myocardial infarction. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 289–92.
13. Gužič-Salobir B, Keber I. Doživljenska rehabilitacija srčnega bolnika. In: Drinovec J, editor. Uveljavljanje preventivne bolezni srca in ožilja v Republiki Sloveniji. Pravilna drža skozi celo življenje. Novo mesto: Krka Zdravilišča, 1998: 29–34.
14. Fras Z, Jug B. Kakovost zgodnje sekundarnopreventivne oskrbe bolnikov po srčnem infarktu v nekaterih slovenskih bolnišnicah. *Slov Kardiolog* 2005; 2: 14–8.
15. Keber I, Škof E, Špan M, Štrlek M, Gužič B. Učinkovitost pri izvajanju sekundarne preventivne po srčnem infarktu; razlike med tremi slovenskimi mesti. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 707–11.
16. Pritchett AM, Foreyt JP, Mann DL. Treatment of the metabolic syndrome: the impact of lifestyle modification. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 95–102.
17. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 611–9.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–52.
19. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015–9.
20. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease—evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 401–19.

21. Mlakar P, Salobir B, Strašek J, Čobo N, Terčelj M, Šabovič M. Effects of apples and walnuts on classical risk factors and inflammatory markers in patients after myocardial infarction undergoing cardiac rehabilitation. World Forum for Nutrition Research Conference Mediterranean Foods on Health and Disease. Reus, Ann Nutr Metab 2013; 62 (suppl 2): 6

Laparoskopska miomektomija in morebitni dejavniki tveganja za ponovitev miomov

Laparoscopic myomectomy and possible risk factors for recurrence

Suzana Glavan, Martina Ribič–Pucelj

UKC Ljubljana,
Ginekološka klinika,
Klinični oddelek za
reprodukcijo

Korespondenca/

Correspondence:

Suzana Glavan,
e: suzana.glavan@gmail.com

Ključne besede:

miomi; miomektomija;
ponovitev miomov

Key words:

fibroids; myomectomy;
recurrence of fibroids

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 678–82

Prispelo: 9. okt. 2013,
Sprejeto: 11. nov. 2014

Izvleček

Izhodišča: Z raziskavo smo želeli ugotoviti uspešnost laparoskopske miomektomije (LM), pogostnost ponovitve miomov po operaciji in morebitne dejavnike tveganja za ponovitev.

Metode: Raziskava je bila retrospektivna. Vključili smo 455 žensk, pri katerih je bila v obdobju med januarjem 2003 in decembrom 2006 na Ginekološki kliniki v Ljubljani (Kliničnem oddelku za reprodukcijo) narejena LM. Podatke smo zbrali z analizo anketnih vprašalnikov, ki smo jih leta 2010 ženskam poslali na domači naslov.

Rezultati: Na anketni vprašalnik je odgovorilo 297 (65,3 %) žensk, 6 vprašalnikov smo zaradi nepopolnih odgovorov izključili, analizirali smo jih 291. Operacija je pri 257 (88,3 %) ženskah izpolnila njihova pričakovanja, krvavitve so se normalizirale pri 168 (85,3 %), bolečine so se zmanjšale ali prenehale pri 135 (86,5 %). Miom se je ponovil pri 98 (33,7 %) ženskah, v povprečju 25,1 (2–96) mesecev po operaciji, ponovno je bilo operiranih 40 (40,8 %) žensk. Od dejavnikov tveganja za ponovitev miomov po LM se je kot statistično značilno ($p = 0,026$) pokazalo število miomov odstranjenih pri prvi operaciji, vpliv starosti pa se ni izkazal za statistično značilen ($p = 0,77$).

Zaključki: Glede na to, da se tveganje za ponovitev miomov in ponovno operacijo povečuje s številom odstranjenih miomov pri prvi operaciji, je morda smiselno ženskam z več miomi, ki so zaključile rodno obdobje, predlagati enega od načinov histerektomije, zlasti vedno bolj uveljavljeno minimalno invazivno laparoskopsko supracervikalno ali totalno histerektomijo.

Abstract

Background: The aim of the research was to determine the success of laparoscopic myomectomy (LM), frequency of recurrence of fibroids following the treatment and possible risk factors for recurrence.

Methods: Retrospective research was used. We included 455 females who underwent LM in the period from January 2003 until December 2006 at the Ljubljana Gynaecologic Clinic (Clinical Department of Reproduction). The data were collected from the analysis of questionnaires sent to the females in 2010 to their postal addresses.

Results: The questionnaire was completed by 297 (65,3 %) females, 6 questionnaires were excluded from further analysis due to incomplete answers. We analysed 291 questionnaires. The surgery fulfilled expectations of 257 (88,3 %) females, uterine bleeding was normalised in 168 cases (85,3 %), pain was reduced or stopped completely in 135 cases (86,5 %). A fibroid recurred in 98 (33,7 %) cases, on average 25,1 (2–96) months after the procedure, 40 (40,8 %) females underwent repeat surgery. As for risk factors for fibroid recurrence following LM, the number of removed fibroids proved to be statistically significant ($p = 0,026$), while the impact of age was not statistically significant ($p = 0,77$).

Conclusions: Given that the probability of fibroid recurrence and repeat surgery increases with the number of removed fibroids in the first operation, it may be appropriate for women with multiple fibroids who have completed their fertility period to propose one of the methods of hysterectomy, in particular, minimally invasive laparoscopic supracervical or total hysterectomy, which are increasingly well established.

Uvod

Miomi so najpogostejši benigni tumorji maternice.¹ Glede na umestitev ločimo submukozne, intramuralne in subserozne miome.²⁻⁵ Ocenjujejo, da ima samo 20–50 % žensk z miomi simptome. Simptomi so običajno povezani z mestom, številom, velikostjo in pridruženimi degenerativnimi spremembami miomov.⁵⁻⁶ Najpogostejši simptomi so nepravilne krvavitve iz maternice, bolečina zaradi pritiska na sosednje organe in reproduktivne težave.⁴⁻⁸ Zdravljenje je odvisno od starosti ženske, rodnosti, želje po nosečnosti, splošnega zdravstvenega stanja, simptomov, velikosti, lokacije ter števila miomov.^{2,4} Najpogostejši način zdravljenja je še vedno operacija, in sicer miomektomija ali histerektomija, medikamentno in drugi načini zdravljenja (embolizacija maternične arterije, zapora maternične arterije in mioliza) so manj pogosti. Miomektomija je operacija, pri kateri odstranimo miome. Na mestu je pri ženskah, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, želijo ohraniti plodno sposobnost ali samo ohraniti maternico.⁸⁻¹⁰ Je lahko histeroskopska, klasična po laparotomiji ali laparoskopjska (LM). Pri LM je kratka hospitalizacija, malo bolečin po operaciji, hitro okrevanje in zaradi manjšega reza boljši kozmetični učinek, omejitev je predvsem velikost mioma.⁹⁻¹² Je priporočljiv poseg pri ne več kot štirih miomih, ker je poseg zaradi šivanja lahko dolgotrajen, maternice pa ni mogoče iztipati, zato lahko pri številnih miomih spregledamo manjše in globlje ležeče.^{9,12} Po LM lahko pride do raztrganja noseče maternice zaradi slabo zaceljenega miometrija, ki je posledica toplotne poškodbe z električnimi inštrumenti in pretirane koagulacije ter posledične nekroze ali hematoma v miometriju zaradi nekakovostnega šivanja.^{4,11} Pri kombinaciji LM in laparoskopjske zapore materničnih arterij opisujejo manjšo izgubo krvi med operacijo in po operaciji zavrto rast miomov, ki jih nismo uspeli odstraniti.¹³⁻¹⁵ Po miomektomiji imajo miomi tendenco ponovitve, vzrok, tako kot za njihov nastanek, ni znan, obstajajo pa nekateri dejavniki tveganja (starost, število odstranjenih miomov, predoperativno zdravljenje z analogi GnRH, LM).¹⁶⁻²³

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani (Kliničnem oddelku za reprodukcijo) se LM izvaja od leta 1997.²⁴

Metode

Raziskava je bila retrospektivna. Vključili smo 455 žensk, pri katerih je bila v obdobju med januarjem 2003 in decembrom 2006 na Ginekološki kliniki v Ljubljani (Kliničnem oddelku za reprodukcijo) narejena LM. Podatke smo zbrali z anketnimi vprašalniki, ki smo jih leta 2010 operiranim ženskam poslali na domači naslov.

Zanimalo nas je:

- ali je operacija izpolnila pričakovanja žensk,
- ali so se po operaciji krvavitve iz maternice normalizirale,
- ali so se bolečine po operaciji zmanjšale oziroma prenehale,
- ali so se miomi po operaciji ponovno pojavili,
- koliko let po operaciji so se ponovno pojavili,
- ali je bil njihov ponovni pojav simptomatski ali asimptomatski,
- ali je bila pri ponovitvi mioma potrebna ponovna operacija in katera.

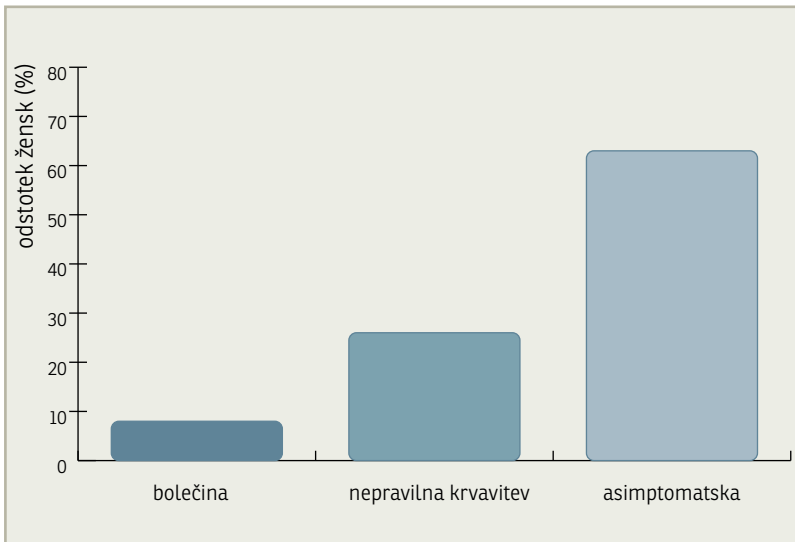
Želeli smo tudi preveriti:

1. ali je pri nas pogostost ponovitve miomov po LM večja, če je pri prvi operaciji odstranjenih več miomov in
2. če je pogostost ponovitve miomov po LM večja pri mlajših ženskah.

Ker miomi lahko vplivajo na plodnost, je bilo v anketi zajeto tudi to vprašanje, vendar ti podatki niso bili obdelani v sklopu naše raziskave. Za izračun statističnih razlik smo uporabili t-test in Mann-Whitneyjev U test. Statistično značilno razliko smo upoštevali pri p vrednostih $\leq 0,05$.

Rezultati

Na anketni vprašalnik je odgovorilo 297 (65,3 %) operiranih žensk, 6 vprašalnikov smo zaradi nepopolnih odgovorov izključili, analizirali smo jih 291. Nepravilne krvavitve iz maternice so bile pred operacijo prisotne



Slika 1: Ponovitev mioma po LM.

pri 197 (67,7 %) ženskah, bolečine je imelo 156 (53,6 %) žensk. Po operaciji so se krvavitve normalizirale pri 168 (85,3 %), bolečine so se zmanjšale ali prenehale pri 135 (86,5 %). Operacija je pri 257 (88,3 %) ženskah izpolnila njihova pričakovanja.

Ponovitev miomov in ponovna operacija

Miom se je ponovil pri 98 (33,7 %) ženskah, in sicer v povprečju 25,1 (2–96) mesecev po operaciji. Ponovitev je bila pri 63 (64,3 %) brez simptomov, pri 8 (8,2 %) se je miom ponovno pojavil z bolečino, pri 26 (26,5 %) z nepravilno krvavitvijo iz maternice, pri eni (1 %) ni bilo podatka o tem, kako je bila ponovitev ugotovljena (Slika 1). Od 98 (33,7 %) žensk, pri katerih so se miomi ponovili, je bilo ponovno operiranih 40 (40,8 %) žensk. Pri 23 (57,5 %) je bila ponovno narejena LM, pri 3 (7,5 %) klasična miomektomija (KM), pri 13 (32,5 %) histerektomija, in sicer pri 5 (12,5 %) supracervikalna laparoscopska histerektomija (SLH), pri 3 (7,5 %) vaginalna histerektomija (VTE), pri 5 (12,5 %) klasična histerektomija (TEL), pri eni (2,5 %) ni bilo podatka o vrsti operacije (Slika 2).

Ponovitev miomov in število odstranjenih miomov

Pri ugotavljanju, ali je ponovitev miomov odvisna od števila odstranjenih miomov pri prvi operaciji, smo upoštevali le 282 žensk od 291, ki so odgovorile na anketo. Pri 8 ni

bilo podatka o številu odstranjenih miomov pri prvi operaciji, pri eni ni bilo podano, kako je bila ugotovljena ponovitev mioma (Tabela 1).

Med skupinama žensk, pri katerih se je miom ponovil, in tistih, pri katerih se ni ponovil, obstaja statistično značilna razlika v številu miomov, odstranjenih pri prvi operaciji ($2,21 + 1,7 / 1,8 + 1,6$) ($z = -2,229$, $p = 0,026$). Razlika med skupinama je bila preverjena z Mann-Whitneyjevim U testom.

Ponovitev miomov in starost žensk

Med povprečnima starostima žensk, pri katerih se je miom ponovil (39,5 + 6,2 let), in tistih, pri katerih se ni ponovil (39,8 + 7,1 let), ni bilo statistično značilnih razlik ($t = -0,289$, $df = 216,4$, $p = 0,773$). Razlika med skupinama je bila preverjena s *t*-testom neodvisnih vzorcev.

Razpravljanje

LM se je v naši raziskavi izkazala kot zelo uspešna operacija, saj je pri 88,3 % žensk, ki so odgovorile na anketo, izpolnila njihova pričakovanja: nepravilne krvavitve iz maternice so se normalizirale pri 85,3 %, bolečine so se zmanjšale ali prenehale pri 86,3 % žensk. Ugotovili smo, da se tveganje za ponovitev miomov veča s številom odstranjenih miomov pri prvi operaciji, za kar obstajata dve razlagi: več ko je miomov, težje je doseči popolno odstranitev, in večje število miomov pomeni bolj razvito »miometrijsko bolezen«. V literaturi povečano tveganje za ponovitev miomov opisujejo tudi pri ženskah, ki so bile pred operacijo zdravljene z analogi GnRH, ki miome zmanjšajo, in s tem otežijo njihovo ugotovitev med operacijo. Pri nas analogov GnRH pred operacijo ne uporabljamo. Starost žensk se v naši raziskavi, pri ponovitvi miomov, ni izkazala kot statistično značilna, medtem ko Brown s sod.²¹ ugotavlja, da se tveganje ponovitve zmanjša pri ženskah, ki so operirane po 35. letu starosti in Bonney s sod.²², da imajo mlajše ženske, ki imajo miomektomijo, večje tveganje za ponovitev. Večje tveganje za ponovitev miomov predstavlja tudi LM, pri kateri miometrija ne moremo iztipati, zato

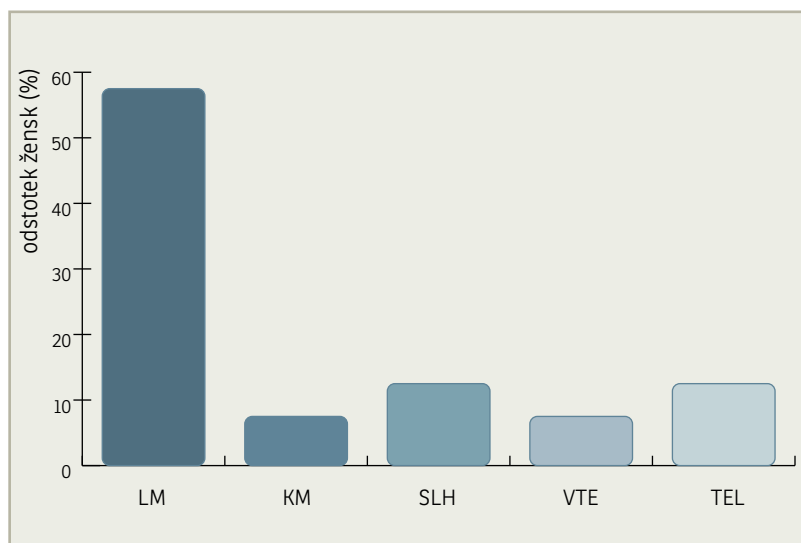


Tabela 2: Operacije pri ponovitvi mioma. (LM – laparoskopna miomektomija, KM – klasična miomektomija, SLH – supracervikalna laparoskopna histerektomija, VTE – vaginalna histerektomija, TEL – abdominalna histerektomija)

so majhna miomatozna jedra lahko spregledana, to pa pomeni nepopolno odstranitev miomov, ki je pri LM pogostejša kot pri klasični miomektomiji. V naši raziskavi so se miomi ponovili pri 98 (33,7 %) ženskah, v povprečju 25,1 (2–96) meseca po operaciji, kar je primerljivo s podatki, ki jih navaja Nezhat s sod.¹⁶ Verjetno bi bila pogostost ponovitve še nekoliko višja, če bi v raziskavi sodelovale vse operirane ženske, če bi ponovitev mioma ugotavljali z ultrazvokom (UZ) in/ali če bi ženske spremljali daljše obdobje po operaciji (npr. 10 let ali več). Ker je ponovitev miomov v različnih raziskavah

različno definirana (ponovni pojav simptomov, klinična ugotovitev, slikovna detekcija), je deleže ponovitev težko primerjati. Kot vemo, UZ ugotovitev mioma pri bolnicah brez simptomov, ne zahteva dodatnega zdravljenja, zato bi bilo morda realneje za primerjavo ponovitev primerjati deleže žensk, ki zaradi miomov potrebujejo ponovno zdravljenje. Ocenjujejo, da je v poprečju ena od dveh bolnic, ki ima ponovno klinično izražene znake, ponovno operirana, ena od treh pa potrebuje odstranitev rodil.¹⁸ V naši raziskavi je od 98 (33,7 %) žensk, pri katerih so se miomi ponovili, ponovno operacijo potrebovalo 40 (40,8 %) žensk, 13 (32,5 %) od teh je imelo narejeno histerektomijo. Dokler se miomi ne ponovijo, si ženske, ki še nimajo otrok, lahko ustvarijo družino, druge pa z miomektomijo ohranijo maternico vsaj še nekaj let.

Zaključek

Za samo klinično prakso je dobro vedeti, kakšno je tveganje za ponovitev miomov po LM. Glede na to, da se tveganje za ponovitev in ponovno operacijo povečuje s številom odstranjenih miomov pri prvi operaciji, je morda smiselno ženskam z več miomi, ki so zaključile rodno obdobje, predlagati enega od načinov histerektomije, zlasti vedno bolj uveljavljeno minimalno invazivno laparoskopsko supracervikalno ali totalno histerektomijo.

Tabela 1: Ponovitev miomov in število odstranjenih miomov pri prvi operaciji.

Število miomov	Ali se je miom ponovil?		Skupaj
	Da	Ne	
1	47	108	155
	30,3 %	69,7 %	100,0 %
2	22	46	68
	32,4 %	67,6 %	100,0 %
3	13	16	29
	44,8 %	55,2 %	100,0 %
4	4	4	8
	50,0 %	50,0 %	100,0 %
5 ali več	12	10	22
	54,5 %	45,5 %	100,0 %
Skupaj	98	184	282
	34,8 %	65,2 %	100,0 %

Literatura

- Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–406.
- Adams Hillard PJ. Benign diseases of the female reproductive tract. In: Berek SJ, ed. *Berek & Novak's Gynecology*. 14th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 431–496.
- Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 375: 293–8.
- Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Laparoskopjska miomektomija. In: Ribič-Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 207–215.
- Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33: 69–84.
- Buttram V, Reiter R. Uterine leiomyoma-etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433–45.
- Nezhat F, Seidman DS, Nezhat C, Nezhat CH. Laparoscopic myomectomy today. Why, when and for whom? *Hum Reprod* 1996; 11: 933–8.
- Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Conservative surgical management of uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33: 115–24.
- Ribič-Pucelj M. Miomektomija in histerektomija. In: Vogler A, Vrtačnik Bokal E, eds. *Neppravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju*. 6. spominski sestanek prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras. 2010 november 19.; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2010
- Mukhopadhyaya N, De Silva C, Manyonda IT. Conventional myomectomy. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 677–705.
- Agdi M, Tulandi T. Endoscopic management of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 707–16.
- Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Repro Update* 2000; 6: 588–94.
- Bae JH, Chong GO, Seong WJ, Hong DG, Lee YS. Benefit of uterine artery ligation in laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2011; 95: 775–8.
- Cheng Z, Yang W, Dai H, Hu L, Qu X, Kang L. Laparoscopic uterine artery occlusion combined with myomectomy for uterine myomas. *J Min Inv Gynecol* 2008; 15: 346–9.
- Alborzi S, Ghannadan E, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma. *Fertil Steril* 2009; 92: 742–7.
- Nezhat FR, Roemisch M, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR. Recurrence rate after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 237–40.
- Vavala V, Lanzone A, Monaco A, Scribanti A, Guida C, Mancuso S. Postoperative GnRH analog treatment for the prevention of recurrences of uterine myomas after myomectomy. A pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 251–54.
- Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 595–602.
- Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 385–9.
- Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1795–6.
- Brown AB, Chamberlain R, Te Linde RW. Myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 71: 759–63.
- Bonney V. The technique and results of myomectomy. *Lancet* 1931; 220: 171–73.
- Hee E, Lee PI, Huh CY, Kim DH, Lee BS, Lee JK, et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *J Min Inv Gynecol* 2007; 14: 690–697.
- Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Vogler A, Kobal B. Laparoskopjska miomektomija- indikacije, tehnike in zapleti. *Endoskopska revija* 2000; 5: 77–82.

Mehanizmi radiacijske okvare možganov

Mechanisms of radiation-induced brain injury / Review

Nataša Šuštar,¹ Berta Jereb,² David Neubauer³

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525, Ljubljana

² Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, SI-1000, Ljubljana

³ Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, SI-1525, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Nataša Šuštar, dr. med., specializantka pediatrije
e: natasa.sustar@gmail.com

Ključne besede:

ionizirajoče sevanje; okvara možganov; vnetni in oksidativni procesi; nevrogeneza; kognitivni upad

Key words:

ionizing radiation; brain injury; inflammatory and oxidative processes; neurogenesis; cognitive decline

Izvleček

Mehanizmi okvare možganov po obsevanju še niso docela pojasnjeni. Zgodnja okvara po obsevanju nastane zaradi učinka ionizirajočega sevanja na deleče se celice endotela in oligodendroglije. Pozna okvara pa hipotetično nastane zaradi kroničnega vnetja in oksidativnega stresa v obsevanem predelu možganov. Pri obsevanju hipokampusa naj bi zaradi tovrstnih procesov prišlo do okvare nevrogeneze in upada kognitivnih sposobnosti. Zaradi pomanjkanja diagnostičnih orodij, ki bi okvaro zaradi obsevanja natančneje opredelili, trenutno ne poznamo zdravljenja, da bi preprečili tovrstne posledice pri bolnikih, ki potrebujejo radioterapevtsko zdravljenje. V članku so povzete raziskave procesov okvare možganov po obsevanju in obeti v diagnostiki ter pristopih zdravljenja.

Abstract

Mechanisms of radiation-induced brain injury are not yet fully understood. Early failure occurs because of the effect of ionizing radiation on dividing endothelial cells and oligodendrocytes. Hypothetically, late radiation-induced brain injury is caused by chronic inflammation and oxidative stress. In the case of irradiation of the hippocampus, the failure of neurogenesis and cognitive decline could be consequences of such pathological mechanisms. Due to the lack of diagnostic tools that could more precisely define the brain injury after irradiation, any therapy that may prevent such consequences in patients who require radiotherapy is currently not known. This article summarizes research hypotheses regarding processes of the brain damage after radiation, prospects in the diagnosis and therapeutic approaches.

1 Uvod

Patološki mehanizmi okvare možganov zaradi ionizirajočega sevanja še niso docela pojasnjeni. Pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem možganov, je simptome in znake neželenih učinkov radioterapije (RT) težko razlikovati od klinične slike osnovne bolezni, recidiva, posledic kirurškega zdravljenja ali sočasne kemoterapije (KT). Klinična slika se lahko pojavi med in po obsevanju ali

leta po njem. Diagnozo na račun neželenih učinkov obsevanja možganov lahko postavimo le z izključitvijo drugih vzrokov. Te možnosti pa se je treba zavedati pri vsakem bolniku, pri katerem se je obseval centralni živčni sistem (CŽS).^{1,2} Otroci so še posebej občutljivi, ker je zorenje možganov v prvih letih najaktivnejše. Zaradi daljšega preživetja pa so bolj podvrženi pojavu poznih po-

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2014;
83: 683–91

Prispelo: 16. nov. 2013,
Sprejeto: 20. avg. 2014

sledic.^{3,4} Občutljivejša je tudi starejša populacija zaradi pridruženih kroničnih bolezni, pri katerem izstopajo dejavniki tveganja za aterosklerozo. Med ostale dejavnike tveganja sodijo ženski spol, genetska nagnjenost, izhodiščna okvara možganov in bolnikove razvade.⁵

Teža poškodbe po obsevanju možganov se je v zadnjih desetletjih zmanjšala zaradi prilagoditev sevalne tehnike: zmanjšanja odmerka ionizirajočega sevanja na frakcijo, skupnega odmerka ter prostornine obsevanega tkiva in spremembe energije ionizirajočega sevanja ter trajanja RT.⁶ V zadnjem desetletju se doze sevanja na populacije v zahodnem razvitem svetu povečujejo na račun dostopnosti medicinske diagnostike, ki temelji na ionizirajočem sevanju.^{7,8} Anglija pri tem izstopa, ker so že leta 2000 načrtno omejili uporabo tovrstnih preiskav.⁹ Retrospektivne študije, ki opisujejo negativne učinke sevanja zaradi preiskav z računalniško tomografijo (CT), ocenjujejo, da pri otrocih v primerjavi z odraslimi po tovrstni diagnostiki obstaja večje tveganje za kasnejši razvoj raka.^{10,11} V tej smeri so že pripravljene protokoli za nadaljnje epidemiološke študije.¹²

2 Okvara možganov po obsevanju

Okvara možganov po obsevanju je lahko zgodnja, odložena in pozna. Pomembno jih je ločevati, ker sta zgodnja in odložena okvara navadno povratni, pozna pa nepovratna in napredujoča.² Zgodnji neželeni učinki se pojavijo zaradi večje prepustnosti krvno-možganske pregrade, kar privede do možganskega edema in porasta znotrajlobanjskega tlaka. Nevrološka simptomatika kot so glavobol, slabost in bruhanje, se zaradi prilagoditve protokolov in sočasnega zdravljenja s kortikosteroidi pojavlja v manjši meri. Prehodna demielinizacija se lahko pojavi vse do nekaj mesecev po obsevanju možganov in je posledica okvare oligodendroglije. V klinični sliki se odloženi učinki po obsevanju celotnih možganov, predvsem pri otrocih, izrazijo kot radiacijski somnolentni sindrom. Med pozne posledice, ki se lahko pojavijo mesece ali leta po obsevanju, šteje-

mo radiacijsko nekrozo, atrofijo možganov, radiogeno povzročene tumorje, radiacijsko vaskulopatijo, okvaro hipotalamične-hipofizne osi in kognitivne spremembe.^{1,2,13}

Radiacijska nekroza se klinično kaže z nevrološkimi znaki, odvisnimi od predela možganov, kjer nastane. Ker se nekroza pojavi v sorazmerju z večanjem odmerka sevanja, je danes redek pojav, saj sodobno zdravljenje uporablja zmanjšane odmerke.¹⁴ Za radiogeno povzročene tumorje je značilno, da se pojavijo več let po obsevanju.

Vzniknejo znotraj obsevanega področja in se histološko razlikujejo od primarnega tumorja. Pojavijo se neodvisno od velikosti sevalnega odmerka, verjetneje pri bolnikih z gensko nagnjenostjo. Otroci so zaradi daljše dobe preživetja temu zapletu bolj podvrženi.^{15,16} Radiacijska vaskulopatija se pojavi zaradi prizadetosti možganskega žilja po obsevanju, kar se kaže z napredujočo aterosklerozo in zaporo žilja.¹⁷ Lahko nastanejo kavernozne malformacije in anevrizme, ki privedejo do možganskih krvavitev.¹⁸ Radiacijska vaskulopatija je pogostejša pri bolnikih, ki so prejeli visoke doze sevanja. Ta lahko privede do nekroze možganovine in prispeva h kognitivnemu upadu.^{1,2} Po obsevanju osrednje ležečih možganskih tumorjev in karcinomov nosnega dela žrela pride pogosto do okvare hipotalamične hipofizne osi. Najbolj so na sevanje občutljive somatotropne celice adenohipofize. Tako je najpogostejša motnja zmanjšano izločanje rastnega hormona, ki se lahko pojavi že po prejetju manjših skupnih sevalnih odmerkov pod 30 Gy. Tudi prezgodnja puberteta se lahko pojavi po prejetju manjših odmerkov, vendar le pri deklicah, pri dozah od 30 do 50 Gy pa je pojavnost prezgodnje pubertete pri obeh spolih enaka. Pri odraslih bolnikih so pogostejše težave zmanjšanje libida in potence ter utrudljivost. Ocenjujejo, da so endokrinološke motnje po obsevanju hipotalamične hipofizne osi napredujoče in nepovratne. Potrebno je dolgoročno spremljanje bolnikov in zdravljenje z nadomeščanjem hormonov.^{19,2} Zaskrbljujoč pojav poznih posledic so kognitivne spremembe, za katere je ocenjeno, da se pojavljajo pri 50–90 % odraslih bolnikov po obsevanju in znatno vplivajo na kakovost življenja (QOL).²⁰ Klinične študije

pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z RT in s KT zaradi možganskih tumorjev ali akutne limfoblastne levkemije, poročajo o upadu kognitivnih sposobnosti. Nevropsihološka testiranja so pri teh bolnikih pokazala motnje spomina, koncentracije in težave pri izvajanju zahtevnejših miselnih nalog.^{21,22,23} Pri otrocih so ugotavljali nižje vrednosti inteligenčnega količnika v primerjavi z zdravimi vrstniki.^{24,25} Trenutno zdravljenja, ki bi preprečilo nastanek odloženih in poznih posledic po obsevanju možganov, ne poznamo.

3 Patološki mehanizmi

V preteklosti sta patološke učinke ionizirajočega sevanja na možgane poskusili razložiti dve teoriji: hipoteza okvare žilnega endotela (vaskularna hipoteza) in hipoteza okvare oligodendroglije (parenhimska hipoteza).²⁶

3.1 Vaskularna hipoteza

Endotelne celice so po obsevanju podvržene apoptozi, kar vodi v večjo prepustnost krvno-možganske pregrade, ki ne zagotavlja več svoje funkcije. Okvara žilja po tej hipotezi vodi v ishemijo, zmanjšano oskrbo oligodendrocitov in zato demielinizacijo, medtem ko naj bi radiacijska nekroza nastala izključno zaradi zapore žilja. Nasprotno pa lahko radiacijska nekroza ob visokih sevalnih odmerkih nastane zaradi neposredne okvare parenhima, brez žilnih sprememb. Hipotezi, da ishemija igra glavno vlogo, nasprotujejo tudi dognanja, da so zreli nevroni, kljub večji občutljivosti za pomanjkanje kisika, na sevanje odpornejši kot mielinizirana vlakna, ki se preprejajo.^{26,27}

3.2 Parenhimska hipoteza

Parenhimska hipoteza z razlago, da so obnovljive celice na sevanje bolj občutljive. Pojasnjuje pojav prehodne demielinizacije. Nastajanje mielina namreč po obsevanju ni zadostno zaradi okvare celic O-2A, predhodnic zrelih oligodendrocitov.^{26,27} Prav tako kot vaskularna hipoteza pa ne pojasnjuje negativnih učinkov, ki privedejo do kognitivnih sprememb.²⁰

3.3 Novejše hipoteze

Novejše raziskave kažejo, da je patološka podlaga radiacijske okvare katerega koli tkiva kompleksna in dinamična interakcija med različnimi vrstami celic znotraj obsevanega organa. V možganih so po obsevanju poleg endotela in oligodendrocitov okvarjene tudi ostale parenhimске celice.^{20,27}

3.3.1 Nevroni in nevrogeneza

Včasih je veljalo, da so zreli nevroni odporni na sevanje, novejše študije pa kažejo, da so prav tako vključeni v odgovoru na radiacijsko poškodbo.^{20,27} Pri visokih sevalnih odmerkih lahko zaradi neposredne okvare DNA nevroni zapadejo apoptozi ali pa zaradi okvare v ekspresiji genov ali funkciji mitohondrijev, slabše opravljajo svojo vlogo. Posredno so nevroni prizadeti zaradi neustrezne medcelične komunikacije z drugimi celicami v obsevani možganovini.^{5,27} Še posebej so na obsevanje, že z nižjimi sevalnimi odmerki, občutljivi nevroblasti, predhodniki zrelih nevronov, ob čemer je sinteza nevronov (nevrogeneza) neuspešna ali zmanjšana.²⁸ Sinteza nevronov je najzivahnjša v zgodnjem otroštvu,²⁹ nadalje pa poteka v hipokampusih in subventrikularni coni stranskih ventriklov (SVZ).³⁰ Ionizirajoče sevanje lahko prizadene vse procese zorenja nevronov.^{27,20}

3.3.2 Vloga astrocitov

Astroцитi predstavljajo okrog 50 % populacije celic glije. Izločajo različne vrste citokinov, proteaz in rastnih faktorjev in uravnavajo komunikacijo med endotelom, nevroni in oligodendrociti.^{20,27} Pri glodalcih so opazovali hipertrofijo in množenje astrocitov v odvisnosti od večanja odmerka in časa obsevanja. Reaktivni astroцитi so izločali provnetne substance, citokine in kemokine, ki so pospeševali infiltracijo možganovine z levkociti ob okvari krvno-možganske pregrade.³¹ Raziskave so tudi pokazale, da so astroцитi sposobni uravnavati nevrogenezo v hipokampusu. Njihova vloga pri odgovoru na poškodbo možganov še zdaleč ni poznana.^{32,33}

3.3.3 Vloga mikroglije

Mikroglijo sestavlja 10 % celic glije. Ugotavljajo, da mikroglija na vsak patološki

dogodek odgovori z vnetjem. Povzročajo infiltracijo možganovine z makrofagi, ki aktivirajo hidrolitične encime in lipide in povečajo nastanek reaktivnih kisikovih spojin (ROS), prostih kisikovih radikalov, citokinov in kemokinov.^{20,27} ROS in prosti kisikovi radikali povratno aktivirajo mikroglijo in na ta način vzdržujejo vnetje.³⁴ Raziskave pri glodalcih so pokazale, da se je po obsevanju mikroglije povečalo izražanje pro-vnetnih dejavnikov TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX 2 in kemokinov.^{35,36} V raziskavah na živalskih modelih so po obsevanju merili produkte oksidativnega stresa v nevrogenih področjih možganov. Ugotavljali so povečano izražanje nitrotirozina in produktov lipidne peroksidacije v dentatnem girusu hipokampusa in SVZ.^{37,38} Raziskave so tudi pokazale povezavo med vnetnim odgovorom mikroglije in zmanjšano sintezo nevronov v hipokampusih,^{39,40} ter slabšanjem kognitivnih funkcij.^{41,42} V primerjavi z modeli pri glodalcih pa so pri človeku prizadeta širša področja možganov, ki so vključena v procesiranje učenja in spomina.⁴³ Mikroglija pomembno prispeva k nastanku kroničnega vnetja in oksidativnega stresa v obsevani možganovini. Domnevno igra glavno vlogo v določanju resnosti okvare možganov po obsevanju.^{34,42}

3.3.3 Okvara hipokampusa

Model nevroatomske tarčne teorije predlaga, da so nekatera področja možganov, ob sicer enakem sevalnem odmerku, bolj občutljiva na ionizirajoče sevanje kot druga. Raziskave kažejo, da kognitivni primanjkljaj ni odvisen od velikosti doze obsevanja celotnih možganov, temveč od doze sevanja na področja, ki igrajo pomembno vlogo v procesiranju učenja in spomina.^{44,45} V dentatnem girusu hipokampusa so izvorne celice sposobne rasti v nove nevrone, astrocite in oligodendrocite.⁴⁶ Pri podganah, ki so jim obsevali celotne možgane z enkratnim odmerkom 10 Gy, so ugotavljali, da je bilo po obsevanju ohranjene le še 3 % nevrogeneze hipokampusov, v primerjavi s kontrolno skupino neobsevanih podgan (v raziskavi navajajo, da je učinek doze 10 Gy pri glodalcih, primerljiv z dozo 2 Gy pri ljudeh).³⁹ Različne raziskave, kjer so po ob-

sevanju možganov miši proučevali zmanjšanje sinteze nevronov v hipokampusih, so poročale, da opisane spremembe korelirajo z upadom sposobnosti učenja in spomina.^{41,47} V nedavni prospektivni študiji, so pri otrocih, ki so bili obsevani zaradi možganskih tumorjev, primerjali velikost doze sevanja na posamezna področja možganov, z rezultati nevropsiholoških testiranj. Pokazali so pomembno povezavo med večanjem velikosti odmerka obsevanja hipokampusov ter medialnih temporalnih režnjev in slabšanjem kognitivnih sposobnosti.⁴⁸

4 Iskanje označevalcev radiacijske okvare možganov

Standardne slikovne preiskave (T₁/T₂ MR, UZ, CT) lahko prikažejo morfološko vidne okvare možganov po obsevanju, kot sta demielinizacija ali nekroza možganovine, ki nastaneta po prejetju večjih skupnih sevalnih odmerkov (20–60 Gy) ali odmerkov posameznih frakcij (nad 2 Gy). Ne prikažejo pa sprememb po prejetju manjših sevalnih odmerkov.² Sodobne funkcijske slikovne preiskave lahko prikažejo določena fiziološka, funkcijska in presnovna dogajanja in v prihodnosti predstavljajo glavno diagnostično orodje za določitev obsega okvare možganov po obsevanju na celično-molekularni ravni.²⁰

V manjši študiji so pri otrocih, ki so jim obsevali glavo zaradi možganskega tumorja, s funkcijskim magnetno resonančnim slikanjem primerjali aktivnost vidne skorje med vidno stimulacijo z neobsevanimi vrstniki in odraslimi. Z merjenjem razlike v magnetnih lastnostih oksigeniranega in deoksigiranega hemoglobina v krvi (signal BOLD) so pri obsevanih otrocih med vizualno nalogo ugotavljali zmanjšano aktivnost vidne skorje v primerjavi s kontrolami. Ob tem pa zmanjšanja signala BOLD ni bilo mogoče ovrednotiti na način, ki bi služil kot označevalec radiacijske okvare.⁴⁹ V podobni preiskavi so pri odraslih, ki so bili v otroštvu zdravljeni zaradi akutne limfoblastne levkemije z RT in sistemsko ter intratekalno KT, ugotavljali spremembe v stopnji oksigenacije krvi ob nalogi pomnjenja prikazanih slik. Pri preiskovancih so prikazali atrofijo in

spremembe signala BOLD v hipokampusih ter težave pri pomnjenju v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci.⁵⁰

V raziskavah iskanja označevalcev okvare možganov po obsevanju je obetavna tudi jedrska magnetnoresonančna spektroskopija (MRS). V različnih predkliničnih in kliničnih študijah so v akutnem obdobju po obsevanju z MRS proučevali spremembe v koncentraciji označevalcev okvare nevronov in glije ter vnetnega dogajanja. Z MRS bi lahko predvideli, kateri bolniki so po obsevanju bolj izpostavljeni tveganju za razvoj poznih posledic ali pa bi merili odziv na zdravljenje radiacijske okvare na molekular-nocelični ravni.^{51,52,53}

Nadalje so v kliničnih študijah z difuzijskim tenzorskim slikanjem (DTI) prikazali spremembe v beli substanci možganov po obsevanju. Pri skupini bolnikov, ki so bili

obsevani zaradi gliomov in benignih možganskih tumorjev, so z difuzijskim tenzorskim slikanjem pred, med in po obsevanju, prikazali napredujoče spremembe v mieliniziranih področjih. Med obsevanjem so bile spremembe prisotne na različnih delih korpusa kalozuma. Tu so bile doze sevanja največje. Šest mesecev po obsevanju pa so z DTI prikazali demielinizacijo tudi na področjih, ki so bila obsevana z manjšimi dozami.⁵⁴ Pri otrocih, ki so bili zdravljeni zaradi meduloblastoma, so z DTI prikazali spremembe v frontalnem in parietalnih režnjih. Kljub enakim sevalnim odmerkom na frontalni in parietalne režnje so bile spremembe, prikazane z DTI, v frontalnem režnju obsežnejše.⁵⁵ V podobnih raziskavah so pri otrocih, ki so jim obsevali CŽS zaradi zdravljenja meduloblastoma ali akutne limfoblastne levkemije, poročali, da obsežnost DTI sprememb korelira z nižjimi vrednostmi inteligenčnega količnika. Ob uporabi DTI kot označevalca okvare mieliniziranih vlaken bi lahko bolniki opravili DTI slikanje in nevropsihološko testiranje pred načrtovanim obsevanjem glave in po njem in tako sami sebi služili za kontrolo.^{56,57}

5 Pristopi k zdravljenju in obeti

Možne strategije zdravljenja so usmerjene v preprečevanje nastanka kroničnega

vnetja in oksidativnega stresa ter obnovo nevrogeneze. Raziskave preprečevanja oksidativnega stresa z antioksidanti se razvijajo v manjši meri zaradi stališča, da bi na ta način zmanjšali učinkovitost RT in ovirali zdravljenje tumorjev. Tako prevladujejo raziskave, ki proučujejo zdravila, ki bi preprečila vnetni odgovor po obsevanju.^{20,27} V članku so predstavljene raziskave, ki so prispevale največ obetov.

Na živalskih modelih so raziskovali učinke protivnetnih agonistov proliferacije peroksisomov (PPAR) in pokazali, da imajo v možganovini po obsevanju zaščitno

vlogo. PPAR s podenotami α , δ in γ so transkripcijski faktorji, ki preko jedrne DNA uravnavajo vnetno dogajanje. In vitro so po dajanju PPAR δ v obsevanih celičnih kulturah mikroglije pokazali zmanjšan odziv mikroglije z zavrtim vnetnim odgovorom, ob čemer so izmerili nižje koncentracije ROS in kisikovih radikalov kot v kulturah brez PPAR δ .⁵⁸ V podobni študiji podgane, ki so prejemale PPAR γ od obsevanja celotnih možganov dalje, niso imele kognitivnih primanjkljajev. Pri skupini, pri kateri so pričeli z dajanjem PPAR γ šele v 54. tednu po obsevanju, pa kognitivnega upada ni bilo več mogoče preprečiti. S tem so pokazali, da obstaja določeno obdobje po obsevanju, ko ta zdravila preprečujejo nastanek okvare, kar pa zunaj tega časovnega okvira ni uspešno.⁵⁹

Obete so pokazali tudi inhibitorji acetyl-holin-esteraze (ACEI), ki se vpletajo v renin-angiotenzinski sistem (RAS). Z odkritjem, da so hormoni RAS prisotni tudi v centralnem živčevju, so ugotavljali njihovo vlogo v uravnavanju spomina in drugih kognitivnih funkcij ter uravnavanju vloge krvno-možganske pregrade.⁶⁰ V eni od raziskav so pri podganah z rednim dajanjem ramiprila (ACEI) od 2. tedna po obsevanju preprečili optično nevropatijo. Pri obsevanih podganah, ki niso prejemale ramiprila, pa so bile prisotne demielinizacijske spremembe obeh optičnih živcev.⁶¹

Mnenja, ali ACEI zaščitno vplivajo na nevrogenezo, so deljena, so pa predklinične^{62,63} in klinične⁶⁴ raziskave pokazale, da preprečujejo kognitivni upad po obsevanju. Pri bolnikih, ki so po obsevanju zaradi možganskega tumorja prejemali donepezil

(reverzibilni ACEI), so ugotavljali izboljšanje koncentracije, spomina, razpoloženja in ocene QOL. Ob prenehanju zdravljenja z denepezilom za nekaj tednov, pa so opažali poslabšanje kognitivnih funkcij.⁶⁴

Poleg iskanja protivnetnih zdravil potekajo tudi raziskave, ki proučujejo možnosti obnove nevrogeneze s presajanjem izvornih matičnih celic na obsevana nevrogena področja možganov. Z neposrednim vbrzganjem humanih embrionalnih matičnih celic v hipokampus miši po obsevanju celotnih možganov so deloma preprečili okvaro nevrogeneze.⁶⁵ Vbrzgate matične celice so delno ohranile sposobnost diferenciacije, ne le v nevrone, temveč tudi oligodendrocite, astrocite in endotelijske celice, ki so prav tako potrebni za uspešno nevrogenezo.⁶⁶

Ena od strategij preprečevanja pred pojavom kognitivnih sprememb, bi bila tehnika obsevanja, pri kateri bi določena področja možganov zaščitili pred sevanjem.^{48,45} V mednarodni študiji RTOG 0933, ki je potekala v letih od 2011 do 2013, v ZDA in Kanadi, so primerjali nevropsihološke ocene bolnikov, ki so bili obsevani s tehniko HA-WBRT (*angl.* hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy), ob čemer so prejeli znatno nižje sevalne odmerke na hipokampus, z bolniki, ki so bili zdravljeni s klasično tehniko obsevanja celotnih možganov (WBRT). Ob zaključku faze 2 so poročali, da so bolniki, zdravljeni s HA-WBRT, dosegali pomembno boljše rezultate v primerjavi s kontrolno skupino, predvsem pri testiranju spominskih funkcij.⁶⁷

Zaključek

Možnosti neželenih učinkov sevanja na možgane se je treba zavedati pri vsakem bolniku, ki je bil izpostavljen virom ionizirajočega sevanja, ne glede na čas, ki je preteklo od izpostavitve. Posebej zaskrbljujoče so kognitivne spremembe, ker pomembno vplivajo na kakovost življenja in se lahko pojavijo tudi po prejetju nižjih sevalnih odmerkov.^{43,5}

Pomemben namen proučevanja patoloških mehanizmov radiacijske okvare možganov ima iskanje neinvazivnih označevalcev na molekularni ravni, s katerimi bi

lahko opredelili resnost okvare pri bolnikih, pri katerih osnovna diagnostična orodja ne pokažejo vidnih sprememb. Ob dognanjih, da kronično vnetje po obsevanju igra ključno vlogo pri pojavu pozne radiacijske okvare, so raziskave usmerjene v terapevtske pristope, ki preprečujejo vnetno dogajanje. Obetavni so tudi rezultati raziskav presajanja matičnih celic na nevrogena področja po obsevanju, vendar bo v tej smeri potrebnih še veliko raziskav, preden bo mogoče te izsledke prenesti na klinično raven.^{20,43,27}

Proučevanje radiacijske okvare možganov tako ostaja nadaljnji izziv v rokah bazične znanosti in kliničnih raziskovalcev.

Kratice:

- RT – radioterapija
- KT – kemoterapija
- CZS – centralni živčni sistem
- CT – računalniška tomografija
- QOL – ocena kakovosti življenja
- SVZ – subventrikularna cona stranskih ventriklov
- ROS – reaktivne kisikove spojine
- TNF- α – tumor nekrotizirajoči faktor- α
- IL-1 β – interleukin-1 beta
- IL-6 – interleukin-6
- COX 2 – ciklooksigenaza 2
- MR – magnetnoresonančno slikanje
- UZ – ultrazvočna preiskava
- signal BOLD – signal, odvisen od stopnje oksigenacije krvi
- MRS – magnetnoresonančna spektroskopija
- DTI – difuzijsko tenzorsko slikanje
- PPAR – protivnetni agonist proliferacije peroksisomov
- ACEI – inhibitor acetil-holin-esteraze
- RAS – renin-angiotenzinski sistem
- RTOG – *angl.* Radiation Therapy Oncology Group
- HA-WBRT – tehnika obsevanja celotnih možganov z zmanjšanjem sevalnih odmerkov na predel hipokampusov
- WBRT – tehnika obsevanja celotnih možganov

Literatura

- DeAngelis LM, Posner JB. Side effects of radiation therapy. Neurologic complications of cancer. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009; 511–55.
- Zupan M, Roš Opaškar T. Neželjeni učinki radioterapije na možgane. *Onkologija/za prakso* 2011; XV (2): 119–25.
- Macedoni-Lukšič M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: Impairments, Disability, and Handicap. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 89–101.
- Zadravec-Zaletel L, Bratanič N, Korenjak R, Macedoni-Lukšič M, Stirn-Kranjc B, Černelč S, Jereb B. Late sequelae in brain tumor patients treated with central nervous axis irradiation (CNA RT). V: Long-term complications of treatment of children and adolescents for cancer. Roswell: Cancer Institute; 1998; 130: 1–2.
- Kempf SJ, Azimzadeh O, Atkinson MJ, Tapio S. Long-term effects of ionising radiation on the brain: cause for concern? *Radiat Environ Biophys* 2013; 52 (1): 5–16.
- Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1093–112.
- Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ, Wu-Zhou X, Carer-Lorho S, Jacob S, et al. Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. *Br J Radiol* 2012; 85: 53–60.
- Schonfeld SJ, Lee C, Berrington De Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 244–50.
- Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2000 No. 1059.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, Mchugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380: 499–505.
- Krille L, Zeeb H, Jahnen A, Mildenerger P, Seidenbusch M, Schneider K, et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. *Radiat Environ Biophys* 2012; 51 (2): 103–11.
- Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, et al. Assessing organ doses from paediatric CT scans—a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (2): 717–28.
- Jereb B. Model for Long-Term Follow-Up of Survivors of Childhood Cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 2000; 34: 256–8.
- Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499–508.
- Jazbec J, Ećimović P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (7): 574–81.
- Walter AW, Hancock ML, Pui CH, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3761–7.
- Haddy N, Mousannif A, Tukenova M, Guibout C, Grill J, Dhermain F, et al. Relationship between the brain radiation dose for the treatment of childhood cancer and the risk of long-term cerebrovascular mortality. *Brain* 2011; 134: 1362–72.
- Nimjee SM, Powers CJ, Bulsara KR. Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E4.
- Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009; 12(1): 40–50.
- Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol* 2012; 2: 73.
- Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1305–9.
- Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer* 2000; 82: 255–62.
- Mulhern R, Fairclough D, Ochs D. A prospective comparison of neuropsychological performance of children surviving leukemia who received 18 Gy, 24 Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1348–56.
- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5 (7): 399–408.
- Halberg F, Kramer J, Moore I, Wara W, Matthay K, Ablin A. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 11: 13–6.
- Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000; 153: 357–70.
- Shaw EG, Robbins ME. The management of radiation-induced brain injury. *Cancer Treat Res* 2006; 128: 7–22.
- Otsuka S, Coderre JA, Micca PL, Morris GM, Hopewell JW, Rola R, et al. Depletion of neural precursor cells after local brain irradiation is due to radiation dose to the parenchyma, not the vasculature. *Radiat Res* 2006; 165: 582–91.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol* 2000; 54: 241–57.
- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000; 425: 479–94.
- Wilson CM, Gaber MW, Sabek OM, Zawaski JA, Merchant TE. Radiation-induced astrogliosis and blood-brain barrier damage can be abrogated using anti-TNF treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 934–41.

32. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417: 39–44.
33. Seth P, Koul N. Astrocyte, the star avatar: redefined. *J Biosci* 2008; 33: 405–21.
34. Robbins ME, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review. *Int J Radiat Biol* 2004; 80: 251–9.
35. Lee WH, Sonntag WE, Mitschelen M, Yan H, Lee YW. Irradiation induces regionally specific alterations in pro-inflammatory environments in rat brain. *Int J Radiat Biol* 2010; 86: 132–44.
36. Ramanan S, Kooshki M, Zhao W, Hsu FC, Robbins ME. PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1695–704.
37. Fukuda H, Fukuda A, Zhu C, Korhonen L, Swanzpalmer J, Hertzman S, et al. Irradiation-induced progenitor cell death in the developing brain is resistant to erythropoietin treatment and caspase inhibition. *Cell Death Differ* 2004; 11: 1166–78.
38. Limoli CL, Rola R, Giedzinski E, Mantha S, Huang TT, Fike JR. Cell-density-dependent regulation of neural precursor cells function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101: 16052–7.
39. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002; 8: 955–62.
40. Ramanan S, Kooshki M, Zhao W, Hsu FC, Riddle DR, Robbins ME. The PPARalpha agonist fenofibrate preserves hippocampal neurogenesis and inhibits microglial activation after whole-brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 870–7.
41. Rola R, Raber J, Rizk A, Otsuka S, VandenBerg SR, Morhardt DR, Fike JR. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol* 2004; 188: 316–30.
42. Monje ML, Vogel H, Masek M, Ligon KL, Fisher PG, Palmer TD. Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Ann Neurol* 2007; 62: 515–20.
43. Greene-Schloesser D, Robbins ME. Radiation-induced cognitive impairment from bench to bedside. *Neuro-Oncology* 2012; 14: 37–44.
44. Peiffer AM, Leyrer CM, Greene-Schloesser DM, Shing E, Kearns WT, Hinson WH, et al. Neuroanatomical target theory as a predictive model for radiation-induced cognitive decline. *Neurology* 2013; 80 (8): 747–53.
45. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol* 2010; 2010: 198208–24.
46. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD, Peterson DA, Ray J. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol* 1998; 36: 249–66.
47. Raber J, Rola R, LeFevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S, et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res* 2004; 162: 39–47.
48. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S, Ishaq O, Ford E, McNutt T, et al. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro Oncol* 2013; 15 (3): 360–9.
49. Zou P, Mulhern RK, Butler RW, Li CS, Langston JW, Ogg RJ. BOLD responses to visual stimulation in survivors of childhood cancer. *Neuroimage* 2005; 24: 61–9.
50. Monje M, Thomason ME, Rigolo L, Wang Y, Waber DP, Sallan SE, Golby AJ. Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (2): 293–300.
51. Sundgren PC, Nagesh V, Elias A, Tsien C, Junck L, Gomez Hassan DM, et al. Metabolic alterations: a biomarker for radiation-induced normal brain injury—an MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 291–7.
52. Robbins ME, Brunso-Bechtold JK, Peiffer AM, Tsien CI, Bailey JE, Marks LB. Imaging radiation-induced normal tissue injury. *Radiat Res* 2012; 177: 449–66.
53. Shi L, Olson J, D'Agostino R Jr, Linville C, Nicolle MM, Robbins ME. Aging masks detection of radiation-induced brain injury. *Brain Res* 2011; 1385: 307–16.
54. Nagesh V, Tsien CI, Chenevert TL, Ross BD, Lawrence TS, Junck L, Cao Y. Radiation-induced changes in normal-appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1002–10.
55. Qiu D, Kwong DL, Chan GC, Leung LH, Khong PL. Diffusion tensor magnetic resonance imaging finding of discrepant fractional anisotropy between the frontal and parietal lobes after whole-brain irradiation in childhood medulloblastoma survivors: reflection of regional white matter radiosensitivity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 846–51.
56. Khong PL, Leung LHT, Fung ASM, Fong DYT, Qiu D, Kwong DL, et al. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2006; 24: 884–90.
57. Chapman CH, Nagesh V, Sundgren PC, Buchtel H, Chenevert TL, Junck L, et al. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter as biomarker for radiation-induced late delayed cognitive decline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5): 2033–40.
58. Schnegg CI, Kooshki M, Hsu FC, Sui G, Robbins ME. PPARδ prevents radiation-induced proinflammatory responses in microglia via transrepression of NF-κB and inhibition of the PKCα/MEK1/2/ERK1/2/AP-1 pathway. *Free Radic Biol Med* 2012; 52 (9): 1734–43.
59. Zhao W, Payne V, Tommasi E, Diz DI, Hsu FC, Robbins ME. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR)γ agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (1): 6–9.

60. Robbins ME, Zhao W, Garcia-Espinosa MA, Diz DI. Renin-angiotensin system blockers and modulation of radiation-induced brain injury. *Curr Drug Targets* 2010; 11 (11): 1413–22.
61. Kim JH, Brown SL, Kolozsvary A, Jenrow KA, Ryu S, Rosenblum ML, Carretero OA. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat Res* 2004; 161: 137–142.
62. Jenrow KA, Brown SL, Liu J, Kolozsvary A, Lapanowski K, Kim JH. Ramipril mitigates radiation-induced impairment of neurogenesis in the rat dentate gyrus. *Radiat Oncol* 2010; 5: 6.
63. Lee TC, Greene-Schloesser D, Payne V, Diz DI, Hsu FC, Kooshki M, et al. Chronic administration of the ACE inhibitor, ramipril, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced perirhinal cortex dependent cognitive impairment. *Radiat Res* 2012; 178 (1): 46–56.
64. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr, Lovato J, Naughton MJ, Robbins ME, Rapp SR. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1415–20.
65. Acharya MM, Christie LA, Lan ML, Donovan PJ, Cotman CW, Fike JR, Limoli CL. Rescue of radiation-induced cognitive impairment through cranial transplantation of human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106 (45): 19150–5.
66. Joo KM, Jin J, Kang BG, Lee SJ, Kim KH, Yang H, et al. Trans-differentiation of neural stem cells: a therapeutic mechanism against the radiation induced brain damage. *PLoS One* 2012; 7 (2): e25936.
67. Gondi V, Mehta MP, Pugh S, Tome WA, Kanner A, Caine C, et al. Memory Preservation with Conformal Avoidance of the Hippocampus during Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) for Patients with Brain Metastases: Primary Endpoint Results of RTOG 0933. *ASTRO's 55th Annual Meeting, 2013 Sep 23.* Dosegljivo na: <http://appliedradiationoncology.com/hippocampal-avoidance-whole-brain-radiotherapy-reduces-cognitive-impairment/>

Nekaj novosti in priporočil pri menjavi antipsihotikov

Some novelties and recommendations by switching antipsychotics

Nika Aleksandra Kravos,¹ Matej Kravos²

¹ UKC Ljubljana

² Zasebna psihiatrična ordinacija dr. Matej Kravos

Korespondenca/

Correspondence:

Nika Aleksandra Kravos
e: nikakravos@gmail.com

Ključne besede:

antipsihotik; menjava;
duševna motnja

Key words:

antipsychotic drug;
switching antipsychotic;
mental disorder

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 692–704

Prispelo: 27. nov. 2013,
Sprejeto: 8. sept. 2014

Članek je skrajšana verzija brošure o menjavi zdravil, ki ga je podpirala firma Janssen Cilag s pridobivanjem literature.

Izvleček

Menjava antipsihotika je pogost terapevtski ukrep. Odgovor je odvisen od v večini neznanih genetskih dejavnikov, fizioloških posebnosti bolnika in njegovih spreminjanj. Vendar menjava antipsihotika v določeni klinični situaciji ni zmeraj najboljši terapevtski ukrep. Pred menjavo antipsihotika je potrebno pazljivo oceniti in določiti: nevarnost relapsa, indikacijo za menjavo, možnosti za druge terapevtske možnosti, v številni optimizacijo dotedanjega zdravljenja (sodelovanje bolnika, odmerki, ojačanje učinka, oceno, koliko časa zdravljenje že traja) in možne dejavnike tveganja. Najbolj priporočljiva je menjava s postopnim uvajanjem novega antipsihotika do terapevtskega odmerka in nato postopno nižanje predhodnega. V primeru neučinkovitosti antipsihotika ni dovolj podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili naslednjega. Bolnik in svojci naj bodo primerno seznanjeni z možnimi koristmi in tveganji menjave.

Abstract

Change of antipsychotics is a common therapeutic measure. The response depends on mostly unknown genetic factors, physiological characteristics of the patient and its variations. In specific clinical situations switching of antipsychotics is not necessarily the best therapeutic option. Prior to switching antipsychotics, it is necessary to carefully evaluate and determine: the indications and reasons for switching, the prospects for other therapeutic alternatives and optimisation of the previous treatment (compliance, dose adjustment, potentiation and the evaluation of the duration of treatment) and the potential risks. The most advantageous switching strategy is by overlapping the new antipsychotic until therapeutic dosages are reached and then gradually discontinuing the previous antipsychotic. In case of a lack of efficacy, there is insufficient evidence for recommending a next antipsychotic. The patient and his relatives should be properly informed of the potential benefits and risks of switching.

Uvod

Odkritje antipsihotikov je bil mejnik pri zdravljenju bolnikov s hudimi duševnimi motnjami, kot so shizofrenija, manija pri bipolarni motnji, razdražljivost oziroma agresija pri avtizmu ter neprilagojeno vedenje (pri npr. demenci, bledežu, organski osebnosti motnji, motnjah osebnosti, duševni manjrazvitosti ...).¹⁻⁵ V zadnjih letih se je uporaba antipsihotikov druge generacije razširila še na depresijo pri bipolarni motnji, veliko depresijo in generalizirano anksiozno motnjo.^{6,7} Uspešnost zdravljenja je odvisna

od številnih terapevtskih in neželenih dejavnikov.⁸

V klinični praksi je menjava antipsihotikov pri osebah z duševnimi motnjami pogost terapevtski ukrep. Najpogosteje je menjava potrebna zaradi nezadostne učinkovitosti ali neželenih učinkov ali individualnih razlik v odzivu na antipsihotik. Težave in zaplete je mogoče preprečiti ali vsaj omiliti z ustreznim kliničnim vodenjem bolnika. V kliničnih raziskavah je malo podatkov o oblikah menjav. Način uvajanja in proces zamenjave zdravil je zaradi strokovnih in zakonskih

omejitev izdelan na osnovi izkušenj, pridobljenih na majhnem številu skrbno izbranih bolnikov. Zato so izkušnje, pridobljene v kliničnih raziskavah, večinoma nezadostne za običajno klinično uporabo.^{9,10}

Terapevtski odgovor je lahko tudi pri istem bolniku v različnem času različen. Odvisen je od v večini neznanih genetskih dejavnikov, fizioloških posebnosti bolnika in njegovih spreminjanj. Zato so dobrodošla in uporabna farmakološka načela in upoštevanje smernic, saj zmanjšajo različnost odzivov. Predviden učinek je s tem tudi bolj zanesljiv.¹⁰

V učinkovitosti zdravljenja shizofrenije in bipolarnе manije z antipsihotiki prve in druge generacije ni bistvenih razlik, če odmerki zdravil prve generacije niso previsoki oziroma niso povezani z uporabo antiholinergikov.^{11,12} Antipsihotiki prve in druge generacije so načeloma enako učinkoviti. Razlike so v neželenih učinkih. Antipsihotiki druge generacije so bolj prenosljivi glede ekstrapiramidnih simptomov vendar lahko povzročajo presnovne sindrome.¹³⁻¹⁶

Slovenska priporočila so vezna na učbenike in priročnike, medtem ko je od zadnje izdaje smernic minilo že več kakor deset let.¹⁷

Farmakodinamski in farmakokinetični poudarki

Antipsihotiki se med seboj bistveno razlikujejo glede na to, kako močno se vežejo na posamezne predvsem dopaminske, serotoninske, alfa-adrenergične, histaminske in muskarinske receptorje. Razlike so tudi v njihovi absorpciji, razporeditvi po telesu in izločanju. S poznavanjem osnovnih značilnosti je lažje predvidevati terapevtske in neželene učinke ter učinke ob ukinjanju ali menjavi zdravil.^{18,19} Posebej to velja v primerih, ko na novo uvedeni antipsihotik ne zavira delovanje specifičnega receptorja v enaki meri, kot ga je predhodni.¹⁰

Bistvena lastnost vseh antipsihotikov je njihova sposobnost blokade D₂-dopaminskih receptorjev. Terapevtski cilj je odprava simptomov preko zmanjšanja pretirane dopaminergične aktivnosti v tistih možganskih (mezo limbicna in mezo kortikalna)

poteh, ki vsaj delno posredujejo simptome psihoze, manije, tike in napadalnost. Zaželeno je, da pa so poti, ki uravnavajo telesno gibanje, sproščanje prolaktina in predvsem kognitivne funkcije ter motiviranost, funkcionalno neprizadete.¹⁰

Terapevtske in neželene učinke antipsihotikov določajo odmerki, stopnja zasedenosti receptorjev in intrinzična aktivnost, s katero se vežejo na receptor. Za poln antagonistični in s tem terapevtski učinek je potrebna vsaj 60- do 75-odstotna zasedenost receptorjev (razen za delni agonist aripiprazol, ki je 80- do 85-odstotna).²⁰

Ker se afinitete antipsihotikov za blokado D₂ receptorjev razlikujejo, se njihova učinkovitost doseže pri zelo različnih odmerkih. Zadostna blokada dopaminskih receptorjev se doseže pred, okrog ali šele po tem, ko je koncentracija antipsihotika dovolj visoka, da blokira tudi druge receptorje. Zato se neželeni učinki terapije lahko pojavijo pred ali sočasno s terapevtskim učinkom antipsihotika.²¹ Haloperidol se močno veže in blokira dopaminske receptorje in se šibko veže na ostale, zato večinoma povzroča le neželene učinke, povezane z blokado dopaminskih receptorjev. Antipsihotiki druge generacije imajo močnejšo afiniteto do serotoninskih kakor do dopaminskih receptorjev, kar verjetno uravnava blokado receptorjev D₂ in s tem zniža izrazitost neželenih učinkov vsaj pri nizkih in srednjih antidopaminskih odmerkih. Nasprotno pa imajo klorpromazin, klozapin, kvetiapin in olanzapin višjo afiniteto do histaminskih in holinergičnih kot do dopaminskih receptorjev ter povzročajo večjo sediranost in manj ekstrapiramidnih učinkov.²¹

Kvetiapin in klozapin imata nižjo afiniteto do receptorjev D₂ kakor endogeni dopamin. Povzročata minimalne ekstrapiramidne simptome in celo znižata raven prolaktina.^{10,22} Aripiprazol se selektivno močno veže na D₂, a ne na ostale receptorje. Ne povzroča hudih ekstrapiramidnih simptomov.¹⁰

Za preprečevanje morebitnih navzkrižnih reakcij med antipsihotičnimi zdravili je nujno poznavanje absorpcije, razporeditve po telesu in izločanja antipsihotika. Posebno

pomembno je poznavanje njihove presnove preko citokromskega sistema P450.¹⁰

Splošno gledano je potreben da antipsihotik doseže svojo stabilno koncentracijo in stanje ravnovesja, približno petkrat daljši čas njegovega razpolovnega časa. Približno toliko časa je tudi potrebno, da se izloči iz plazme. Toda delovanje nekaterih antipsihotikov v možganih je zaradi njihovih lipofilnih lastnosti lahko daljše. Titriranje ziprasidona in kvetiapina (navaden) je lahko krajše (24 ur), nasprotno pa je odmerek za antipsihotike z daljšim razpolovnim časom mogoče zvišati vsakih 2–7 dni (asenapin, klozapin, risperidon, paliperidon, klorpromazin, haloperidol in flufenazin), medtem ko vsakih 10–14 dni za ostale (aripiprazol, sertindol). Šele po tem času se vzpostavi stabilno stanje v plazmi.¹⁰

Menjavanje antipsihotičnih zdravil lahko povzroči ponovno nestabilnost zdravstvenega stanja. Če se vezavni afiniteti ali razpolovni čas ukinjanega in vpeljevanega antipsihotika znatno razlikujeta, se zelo verjetno pojavijo povratni učinki.¹⁰

Farmakodinamski povratni učinek obsega sprostitvev pred tem blokiranih receptorjev. Glede na vrsto receptorskega sistema, hitrost menjave in odtegnitvenih simptomov oziroma simptomov povratnega učinka se lahko razvijejo simptomi, ki so nasprotni tistim, ki so nastali zaradi zaviranja delovanja receptorjev predhodnega antipsihotika. Simptomi se najpogosteje pojavijo pri menjavi antipsihotika z višjim zaviranjem delovanja, npr. histaminskih (klozapin, olanzapin ali kvetiapin) ali holinergičnih (asenapin, klozapin, olanzapin ali kvetiapin) receptorjev na antipsihotik z znatno nižjim ali malenkostnim zaviranjem delovanja teh receptorjev (aripiprazol, risperidon, paliperidon, ziprasidon, haloperidol). Podobno je pri menjavi antipsihotika z močnim antidopaminskim učinkom (prva generacija antipsihotikov, risperidon, paliperidon) na tistega s šibkejšim (klozapin, kvetiapin).¹⁰ Klinični povratni učinki so navedeni v Tabeli 1.

Farmakokinetični povratni učinek se razvije, ko je odmerek novega antipsihotika glede na predhodni antipsihotiki sorazmerno nižji (koncentracija v plazmi ni za-

Tabela 1: Učinek receptorske blokade in neželeni učinki kot posledica povratnega/odtegnitvenega učinka pri menjavi zdravil.

Receptor	Učinek blokade	Možen odtegnitveni ali povratni učinek
D ₂	antipsihotični, antimanični, antiagresivni, EPS/akatzizija, tardivna diskinezija, zvišan prolaktin	psihoza, manija, agitacija, akatzizija, odtegnitvena diskinezija
α ₁ -adrenergični	ortostatska hipotenzija, omotica, sinkopa	tahikardija, hipertenzija
α ₂ -adrenergični	antidepresivni učinek, zvišana živahnost, zvišan krvni pritisk	hipotenzija
H ₁	anksiolitični, sedacija, zaspanost, zvišanje telesne teže, EPS/akatzizija	tesnoba, agitacija, nespečnost, nemir, EPS/akatzizija
M ₁ (osrednji)	suha usta, antiEPS/akatzizija	agitiranost, zmedenost, psihoza, tesnoba, nespečnost, slinjenje, EPS/akatzizija
M ₂₋₄ (periferni)	moten vid, zaprtje, zastajanje urina, tahikardija, hipertenzija	diareja, znijenje, nevezja, bruhanje, bradikardija, hipotenzija, sinkopa
5-HT _{1A} (delni agonist)	anksiolitični, antidepresivni učinek, antiEPS/akatzizija	tesnoba, EPS/akatzizija
5-HT _{2A}	antiEPS/akatzizija, antipsihotični?	EPS/akatzizija, psihoza?
5-HT _{2C}	zvišan apetit/teža?	zmanjšana tek?

Prirjeno po (8)

dostna za zaviranje delovanja receptorjev v možganih), ali pa ko bolnik po svoje jemlje zdravila. Najpogostejši vzroki so nezadostna absorpcija (ziprasidon zaužit brez hrane), počasna titracija zaradi neželenih učinkov (klozapin), slabši prehod preko krvno-možganske pregrade in zato potreba po višjih odmerkih (menjava risperidon – paliperidon), bistvena razlika v razpolovnih časih menjavanih antipsihotikov in sorazmerno prehitra ukinitvev predhodnega antipsihotika, še preden je bila dosežena ustrezna plazemska raven novega antipsihotika.¹⁰

Antipsihotiki z dolgim razpolovnim časom (risperidon, olanzapin ali aripiprazol) pri hitri ukinitvi povzročajo manj zapletov. Zato je pri menjavi na antipsihotike s krajšim razpolovnim časom in podobno receptorsko afiniteto pričakovati več zapletov.⁹

Ker se večina antipsihotikov presnavlja preko citokromskega sistema P450, so zato pri menjavi navzkrižne reakcije pogoste. Večina antipsihotikov se presnavlja preko 1A2, 2D6 in 3A4 izoencimov. Posebej pomembna je presnovna pot preko izoencima 2D6. Zlasti zato, ker ga mnoga psihotropna zdravila zavirajo. Edina antipsihotika, ki verjetno nimata pomembne interakcije s citokromom P450, sta paliperidon in amisulprid.⁹ Povzetek ključnih lastnosti antipsihotikov z v klinični praksi pomembnimi poudarki pri menjavi so v Tabeli 2.

Klozapin igra še zmeraj posebno vlogo pri zdravljenju shizofrenije, ker je najučinkovitejši v zdravljenju rezidualnih oblik in v zmanjševanju samomorilnosti bolnikov s shizofrenijo.^{23,24}

Odmerjanje glede na farmakološke značilnosti

Zaradi omejitev med preučevanjem so ob registraciji zdravila na razpolago le osnovni podatki o odmerkih antipsihotikov.²⁵ To pomeni, da je dobro v klinični praksi zdravilo, ki že ima ustrezno dovoljenje za uporabo, predvsem v začetni fazi uporabe občasno uporabiti po neodobreni shemi odmerjanja.²⁶ Pri zdravljenju s katerim koli zdravilom sta le dva mejnika, kdaj je potrebno titriranje prekiniti: čim je dosežen zadovoljiv klinični učinek ali čim se pojavijo moteči ali

neznosni neželeni učinki. V nekaterih primerih so potrebni višji odmerki, kot je priporočeno. To je odvisno od farmakodinamskih in farmakokinetičnih lastnosti zdravil, individualne odzivnosti bolnika in zakonskih omejitev (Zakon o duševnem zdravju). Potrebno je upoštevati, da taki bolniki niso bili vključeni v klinične študije. To so bolniki s hudimi ali z odpornimi simptomi na terapijo, bolniki s sopojavnimi duševnimi ali telesnimi boleznimi, ter tisti, ki potrebujejo sočasno več psihiatričnih zdravil.¹⁰

Klinično vodenje zdravljenja z antipsihotiki je vse bolj zapleteno zaradi širjenja indikacij, nezadostnih učinkov zdravljenja in politerapije s kombinacijami zdravil.²⁷⁻³⁰ Potrebno je vedeti, da veliko smernic za odmerjanje antipsihotikov izhaja iz pomanjkljivih znanstvenih osnov.³¹⁻³³ Temelj predlaganih shem odmerjanja so povprečni odmerki, ki jih priporočajo proizvajalci in so jih odobrila ustrezna uradna telesa.²⁹

Splošnega soglasja glede enakovrednih odmerkov antipsihotikov ni, ker so metode, potrebne za njihovo določanje, različne. Zato so priporočila velikokrat preveč natančna za uporabo v vsakdanji praksi. Se pa antipsihotiki prve generacije pogosto predpisujejo v previsokih odmerkih.³⁴⁻³⁶

Priporočeni odmerki so enaki za bolnišnično in ambulantno zdravljenje. Tudi oblika zdravila ne vpliva na priporočeni odmerki razen, da je kratko delujoče intramuskularne odmerke večinoma potrebno znižati za 20 % glede na odmerke v peroralni uporabi.³⁷

Kakor koli že, pri enakovrednosti odmerkov posameznih antipsihotikov je potrebno upoštevati, da imajo terapevtski odmerki atipičnih antipsihotikov ožje terapevtsko okno kakor tipični. Različni razpolovni čas lahko zaplete menjavo, pri tem sta posebej neugodna haloperidol in flufenazin. Zaplete je mogoče pričakovati pri menjavi iz antipsihotika s širokim spektrom receptorske zasedenosti (npr. nizkopotentni antipsihotiki prve generacije) na dokaj selektivnega za receptorje D₂ (npr. haloperidol, amisulprid). Premosorazmernosti med naraščanjem odmerka in antipsihotičnim učinkom ni zmeraj mogoče pričakovati.^{9,38}

Osnovna pravila pri menjavi antipsihotikov

Zamenjava antipsihotika je v vsakdanji klinični praksi pogost ukrep. Proces menjava povzroča specifične težave in možne zaplete, ki so lahko klinično pomembni.⁹

Pred menjavo antipsihotika je priporočljivo preveriti in tudi ustrezno omiliti morebitne neželene ali sopojavne učinke. V klinični praksi je pogosto težko ločiti simptom od neželenega ali sopojavnega učinka, ki se lahko oceni kakor poslabšanje in ne zaplet. Najpogostejši so predvsem ekstrapiramidni simptomi, akatizija, huda tardivna diskinezija, vznemirjenost, nespečnost in depresija.³⁸

V roku enega leta je približno 30 % bolnikom s shizofrenijo potrebno zamenjati antipsihotik.³⁹ Pri menjavi so tveganja večja pri tistih, ki prejemajo antipsihotike prve kakor druge generacije.^{40,41} Število menjav zdravil se s časom obolevnosti s shizofrenijo le še povečuje.⁴⁰ Tako je incidenca menjav antipsihotika po 6 mesecih zdravljenja 21 %, po 1 letu 33 % in po 2 letih 45 % primerov.

Povrhu tega je bila pri 40 % tistih, ki so jim morali zamenjati antipsihotik, zamenjava že v naslednjih dveh letih.⁴⁰ Učinkovitost zdravljenja ostaja omejena, izboljšanja zaradi menjav antipsihotikov so minimalna, tako da se bolniki pogosto vrnejo na prvotno predpisan antipsihotik.⁴¹

Pred menjavo antipsihotika naj bodo terapevtski cilji jasno postavljeni in tudi merljivi. Seveda je pred tem priporočljivo izkoristiti vse terapevtske možnosti dotedanjega antipsihotika, predvsem način jemanja in odmerek.⁴² Menjavi se je bolje izogniti v času bolnikovih življenjsko pomembnih dogodkov ali odločitev. Všteti so tudi člani zdravstvene ekipe oziroma menjava njenega osebja. Priporočljivo je, da je bolnik pred morebitno menjavo antipsihotika klinično stabilen najmanj 3–6 mesecev, če prejema depojski pripravek pa najmanj leto dni. Postopno nižanje je priporočljivo tako za antipsihotik kakor za antiholinergično zdravljenje. Bolnik in svojci naj se strinjajo z menjavo.^{25,26,43,44} Menjati zdravilo je priporočljivo, ko se pojavi nezadostna učinkovitost (na zdravljenje odporni simptomi, po-

Tabela 2: Farmakodinamski vidik menjave antipsihotikov.

Afiniteta	Prekinitiv		Prekrivanje	
	učinek	priporočilo	učinek (prekrivanje)	priporočilo
D ₂ – dopaminergični RIS ≥ ZIP > OLA >> KLO = KVE	Iz antagonist na KLO, KVE, ARI: povratna diskinezija ali EPS, dopaminergična preobčutljivost in povratna psihoza.	Ukiniti prejšnjega postopno ali s prekrivanjem, Deljeni odmerki.	2 antagonist: EPS, hiperprolaktinemija, negativni simptomi	Nadzor, antiparkinsonska terapija
ARI	Iz KLO, KVE ZIP pozor			Počasneje drugi antipsihotik
M ₁ muskarinski KLO = OLA >> KVE > RIS = ZIP = ARI	Iz močnega na šibki antagonist: antiholinergični odtegnitveni sindrom	Postopno ukinjanje, antiholinergik.		Nadzor, navzkrižna menjava
H ₁ histaminski KLO ≥ OLA ≥ KVE >> ZIP ≥ RIS = ARI	Iz močnega na šibki antagonist: Povratna nespečnost	Postopno ukinjanje, benzodiazepin.	OLA, KLO: antiholinergični učinki	Nadzor, navzkrižna menjava
α ₁ adrenergični RIS ≥ KVE = KLO ≥ ZIP > OLA >> ARI			Ortostatska hipotenzija, sedacija	Pozor starostniki, počasneje drugi antipsihotik, navzkrižna menjava

ARI = aripiprazol, KLO = klozapin, KVE = kvetiapin, OLA = olanzapin, RIS = risperidon, ZIP = ziprasidon, EPS = ekstrapiramidni simptomi
Prirejeno po (9)

novitev kljub dobremu sodelovanju ali želja po izboljšanju delovanja), prenosljivost (ekstrapiramidni simptomi, tardivna diskinezija, kognitivne težave, sediranost, presnovne motnje, podaljšan QT-interval, motnje spolnosti ...), terapevtsko nesodelovanje ali želja bolnika.^{25,44}

Načini menjave antipsihotikov

Tehnike menjave so različne: od takojšnje zamenjave do zamenjave z zakasnitvijo in sprotnim prilagajanjem odmerkov. V literaturi so najpogosteje priporočene štiri oblike menjave.

Menjava z zamikom: prekinitvi dotedanjega antipsihotika sledi faza brez zdravil pred uvedbo novega antipsihotika. Možnost napak je sicer minimalna, vendar je metoda dolgotrajna, želeni učinek odložen, zato se zdravljenje zavleče. Možna je hitra ponovitev psihoze, ki je podobna kot pri neučinkovitosti antipsihotika.

Takojšnja menjava: takojšnja prekinitve dotedanjega antipsihotika in takojšnja uvedba novega v običajnem odmerku. Metoda je enostavna in nudi malo možnosti za napako. Primerna je za bolnišnično obravnavo. Verjetnost da se ponovijo psihotični in/ali odtegnitveni simptomi zaradi ukinjenega antipsihotika je večja.

Navzkrižno postopno zmanjševanje: uvesti in postopoma višati odmerek novega in sočasno postopoma nižati odmerek prejšnjega antipsihotika. Metoda je primerna v primerih velike verjetnosti, da se ponovi psihoza, ni pa priporočljiva pri nujnih menjavah, ker bi se zdravstveno stanje samo še poslabšalo. Večja je tudi nevarnost napak v kombiniranju in pojava navzkrižnih neželenih učinkov.

Prekrivanje in ukinjanje: sočasno ohranjati dotedanji antipsihotik in postopoma višati odmerek novega do učinkovitega odmerka novega ter nato postopoma nižati odmerek prvotnega antipsihotika. Metoda je najbolj varna, ko obstaja nevarnost hitrega poslabšanja. Lahko se razvijejo navzkrižni neželeni učinki, vendar je tudi večja verjetnost medsebojnega vplivanja. Možnost, da se razvije politerapija, je prav tako večja, če se menjava nikoli ne konča.^{42,45}

Verjetno se je pri vsaki spremembi najprimerneje odločiti glede na bolnika, ob upoštevanju farmakoloških lastnosti antipsihotika, vzrokov za menjavo (neželeni učinki, npr. agranulocitoza) in terapevtski smisel.^{42,45} Splošne prednosti in pomanjkljivosti so navedene v Tabeli 3.

Pomembno je vedeti, da vsako poslabšanje v času menjave antipsihotika še ni poslabšanje duševne motnje. Lahko gre za navzkrižno reakcijo ali odtegnitveni simptom. Postopnost pri menjavi je pomembna zato, da se zagotovi zadostna zasedenost dopaminskih receptorjev. Če se psihotični simptomi med menjavo poslabšajo, je potrebno zvišati odmerek ukinjanega ali pa odmerek uvajanega antipsihotika. Druga možnost je začasno dodajanje benzodiazepinov, uspa-val ali zdravil z antihistaminskim učinkom. Te je priporočljivo predpisovati samo začasno, namreč le za čas menjave.¹⁰

Menjava antipsihotika v različnih kliničnih situacijah

Najpomembnejše informacije o menjavi zdravil zaradi neučinkovitosti prejšnjega antipsihotika sta dali dve raziskavi: CULASS (*angl.* Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia study) in CATIE (*angl.* Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness).

Bistvenih razlik v kakovosti življenja in prenosljivosti med antipsihotiki prve in druge generacije ni bilo.^{47,48} Obe študiji sta pokazali, da kadar prva dva uporabljena antipsihotika nista imela zadostnega terapevtskega učinka (enako je bilo pri rezistentnih oblikah shizofrenije), tudi tretji ni bil bolj učinkovit. Učinek je bil nasprotno, še slabši. Kliničnih študij z naključnim izborom, ki bi obravnavale specifične simptome, kot so pozitivni ali negativni simptomi, ni. Na depresivne simptome shizofrenih oseb imajo amisulprid, aripiprazol, klopazapin, kvetiapin in olanzapin bistveno boljši učinek kakor klasični antipsihotiki.⁴⁹ V zdravljenju depresivne epizode bipolarnе motnje sta kvetiapin ter kombinacija fluoksetin-olanzapin najučinkovitejša med zdravili, ki ne sprožajo maničnih epizod.⁵⁰

Sprva so bili atipični antipsihotiki predstavljeni kot sicer obetavno medikamentno zdravljenje za negativne simptome shizofrenije, vendar je njihov učinek na te simptome skromen.⁵¹

Pri menjavi zaradi ekstrapiramidnih simptomov in tardivne diskinezije je bilo ugotovljeno, da prehod na kvetiapin bistveno izboljša ekstrapiramidne simptome, ne pa tardivnih diskinezij⁵², prehod na olanzapin ali risperidon pa izboljša parkinsonizem in tardivno diskinezijo (ne v vseh študijah), medtem ko ni vpliva na akatizijo.⁵³ Čeprav je študij malo, je klopazapin (ob upoštevanju njegovih omejitev) pri tardivnih diskinezijah še zmeraj najboljša izbira, ker jih najbolj omili.⁵⁴ (Tabela 4)

Najpogostejši razlog za menjavo zdravil je prekomerna telesna teža, predvsem pri terapiji s klopazapinom in olanzapinom, ter v manjši meri s kvetiapinom in risperidonom. Teža narašča sorazmerno hitro v začetni fazi zdravljenja. Še najmanj se zviša po terapiji s flufenazinom, ziprazidonom, amisulpridom in aripiprazolom.⁵⁴ Zaradi tega je antipsihotik priporočljivo zamenjati dovolj zgodaj in sočasno pričeti z aktivnostmi za kontrolo telesne teže (telesna vadba, dieta).⁵⁵

Menjave zaradi presnovnih motenj so pri bolnikih, ki so prejeli olanzapin. Ugotavljali so zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov, medtem ko so pri tistih z ziprasi-

donom in manj z risperidonom ugotavljali znižanje vrednosti, ki bolj vpliva na zvišanje kakor aripiprazol.^{9,48,56} Najmanjše tveganje za sladkorno bolezen imata aripiprazol in ziprasidon, čeprav je potrebna previdnost zaradi nasprotujočih si podatkov iz študije CATIE.^{50,57} Nasprotno imajo antipsihotiki prve generacije, predvsem haloperidol, najnižjo verjetnost za pojav sladkorne bolezni.⁵⁸ Kljub pomanjkanju zanesljivih podatkov so ob pojavu presnovnih bolezni najbolj primerni amisulprid, aripiprazol, ziprasidon in haloperidol.^{47,48}

V študijah z ključnim izborom so se vrednosti zvišanega prolaktina oseb s shizofrenijo pri menjavi antipsihotikov prve generacije ali risperidona na olanzapin v 90 % znižale na referenčne vrednosti šele po 4 tednih.⁵⁹ Olanzapin zvišuje raven prolaktina nekoliko bolj kakor aripiprazol, klopazapin in kvetiapin, ter je zato zdravilo druge izbire. Predvsem je za kvetiapin najmanj podatkov, da bi povzročal hiperprolaktinemijo.^{60,61}

Menjava zaradi odtegnitvenih simptomov je najpogostejša pri zdravljenju s klopazapinom. Tu lahko nenadna prekinitev jemanja zdravil povzroči akutno poslabšanje psihoze in neželene učinke v obliki odtegnitvenih simptomov. Manj je podatkov za druga podobna zdravila.⁶²

Čeprav imajo metaštudije številne pomanjkljivosti in jih je potrebno ocenjevati

Tabela 3: Prednosti in pomanjkljivosti različnih vrst taktike menjave antipsihotikov.

	vrsta menjave	prednosti	pomanjkljivosti	Tveganje menjave
Nujnost menjave	Takojšnja	hitro enostavno malo zmot	Več izbruhov simptomov Več odtegnitvenih reakcij Ni za klopazapin Zahteva večji nadzor	
	Postopoma/navzkrižno	lahko olajša EPS manj odtegnitvenih simptomov manj relapsov manj nespečnosti, agitiranosti manj neželenih učinkov lažje za zdravnika	Nevarnost podterapevtskih odmerkov	
	Prekripanje in ukinjanje	manj relapsov manj odtegnitvenih simptomov manj nespečnosti, agitiranosti lažje za zdravnika za stabilne bolnike	Nevarnost polfarmacije Nevarnost neželenih učinkov Nevarnost navzkrižnih reakcij	

EPS = ekstrapiramidni simptomi
Prirrejeno po (25,54,59)

z zadržkom, so najboljša izbira za menjavo zaradi motenj v spolnosti aripiprazol, kvetiapin, olanzapin in ziprasidon.⁶³

Glede sediranosti so priporočljivi antipsihotiki z nizko stopnjo sediranosti kot so amisluclid, aripiprazol, risperidon in ziprasidon.^{47,48}

Če se pojavi podaljšan QT-interval, je smiselna uvedba aripiprazola.⁶⁴

Pri menjavi antipsihotika zaradi nesodelovanja osebe s shizofrenijo pri zdravljenju se lahko zviša potreba po prehodu na dolgo delujoče oblike antipsihotikov (depojska terapija).⁹ Prednost je v zagotovljenem nadzoru sodelovanja, znižanju števila ponovitev in blažjih simptomih ob ponovnem pojavu.^{9,65} Povprečen dnevni odmerek je lahko nižji od potrebnega peroralnega.^{9,65} Običajno prehod iz peroralne oblike na depo obliko istega antipsihotika ne povzroča težav. Enako velja za skrajševanje presledkov med posameznim jemanjem depo pripravkov oziroma pri menjavi depo oblik antipsihotikov prve generacije. Menjava kombinacije depo in per os antipsihotikov na samo eno obliko lahko sproži ponovitev psihotičnih simptomov, običajno 3–4 mesece po ukinitvi peroralne oblike, kar je verjetno posledica prenizkega skupnega odmerka antipsihotika. Zato je priporočljivo najprej zvišati odmerek depojskega pripravka.⁶⁶ V depo obliki so od antipsihotikov prve generacije na razpolago haloperidol, flufenazin, flupentiksol in zuklopentiksol, od antipsihotikov druge generacije pa olanzapin, paliperidon in risperidon.

Menjava antipsihotika pri bipolarni motnji

Uporaba antipsihotikov pri bipolarni motnji se je razširila od zdravljenja akutne faze manije še na zdravljenje manije in v terapijo preprečevanja ponovitev maničnih in depresivnih epizod.^{67,68} Študij o menjavi antipsihotikov pri bipolarni motnji je izjemno malo.^{69,70} Pri menjavi je potrebno upoštevati posebnosti, ki so vezane na terapijo bipolarni motnje. Večina teh pacientov prejema zraven stabilizatorja razpoloženja ali celo zraven antidepressiva tudi antipsihotik. Upoštevati je potrebno možne farmakodinam-

ske in farmakokinetične medsebojne vplive. Osebe z bipolarno motnjo so bolj občutljive na ekstrapiramidne neželene učinke kakor tiste s shizofrenijo. V terapiji bipolarni motnje imajo antipsihotiki različne učinke in prenosljivost glede na fazo motnje – antimanični, antidepresivni ali profilaktični učinek.⁹

Aripiprazol in ziprasidon imata pri terapiji za preprečevanje ponovitev glede vpliva na presnovo verjetno najboljši profil.^{71,72} Hiter odziv z znižanimi označevalci presnovnih dejavnikov je bil pri menjavi klasičnih antipsihotikov z aripiprazolom.⁷³ Bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi ni priporočljivo predpisati antipsihotika z neželenimi učinki na presnovo.⁷⁴ Antipsihotik v kombinaciji s stabilizatorjem razpoloženja pomembno zviša tveganje za podaljšanje QT-intervala bolnikov s sopojavnimi telesnimi boleznimi. Zato se je priporočljivo izogniti sočasni uporabi več stabilizatorjev oziroma antipsihotikov.⁷⁴ Antipsihotik je potrebno titrirati, dokler ni dosežen želen učinek ali se niso pojavili neželeni učinki ali do najvišjega dovoljenega odmerka.⁷⁵ Menjava med antipsihotiki ali menjava antipsihotika za stabilizator razpoloženja je lahko koristen v nekaterih primerih. Posebno menjava kvetiapina na litij ali dolgodelujoči risperidon ali nato na olanzapin ima zanemarljivo spremembo v učinkovitosti. Najprimernejša oblika menjave pri bolnikih v remisiji je menjava z navzkrižnim postopnim zmanjševanjem. Takošnja menjava je priporočljiva le v akutni fazi ali zaradi varnostnih razlogov.⁷⁴

Za zdravljenje zmerne do hude manične epizode so na razpolago aripiprazol, kvetiapin, olanzapin, risperidon in ziprasidon, za zdravljenje depresivne faze kvetiapin, za preprečevanje vnovičnih maničnih epizod pri bolnikih aripiprazol in za preprečevanje ponovitev pri bolnikih z bipolarno motnjo kvetiapin ter olanzapin.⁹

Po menjavi antipsihotika

Poln terapevtski učinek vsakega antipsihotika se pojavi najbolj zgodaj v treh mesecih. Toliko časa je potrebno za dokončno oceno uspešnosti menjave. Nekatere pričakovane pridobitve, predvsem prenehanje

neželenih učinkov, lahko nastopijo z zakašnitvijo (npr. znižanje telesne teže) šestih tednov, ker se koncentracija antipsihotika na receptorski ravni zniža kasneje kakor v plazmi. Toda tudi če je prišlo do omilitve neželenih učinkov z zniževanjem odmerka antipsihotika, je potrebno preveriti njegovo ustreznost. Kljub izboljšanju ekstrapiramidnih simptomov po menjavi antipsihotika je priporočljivo nadaljevati z antiholinergičnim zdravljenjem še vsaj do drugega meseca po ukinitvi prvotnega. Na padec prolaktina je potrebno počakati najmanj tri mesece in ženskam svetovati ustrezno zaščito pred zanositvijo. Zmeraj pa je boljša previdnost kot pretiravanje.⁴¹

V primeru nezadostnega učinka antipsihotika po menjavi, je priporočljivo odmerek zvišati na najvišjo možno raven in počakati skupno najmanj 12 tednov. To je 6 tednov dlje kot običajno. Sočasno je za preprečitev poslabšanja priporočljiva temeljitejša psihosocialna podpora.⁴¹

Zaključek oziroma opomnik za menjavo antipsihotikov

Naslednji predlogi in opomnik so priporočljivi in lahko služijo kot vodilo, niso pa »priporočila«, saj temeljijo na raziskavah in izkušnjah širokega kroga strokovnjakov v strokovni literaturi. Menjava antipsihotika v določeni klinični situaciji ni zmeraj najbolj-

ši terapevtski ukrep. Vsa zdravila so zmeraj navedena po abecednem vrstnem redu. Antipsihotik, ki je naveden kot možnost zamenjave v določenem stanju, še ni razlog, da se uporabi. Upoštevati je potrebno farmakodinamske, farmakokinetične značilnosti zdravil in predvsem klinično stanje posameznega bolnika.^{9,44,49,76}

Pred menjavo antipsihotika je potrebno pazljivo oceniti in določiti: nevarnost relapsa, indikacijo za menjavo, možnosti za druge terapevtske možnosti, všteti optimiziranje dotedanjega zdravljenja (sodelovanje bolnika, odmerek, okrepitev učinka, oceno koliko časa zdravljenje že traja) in možne dejavnike tveganja.^{9,49,54,76}

Bolnik in svojci naj bodo primerno seznanjeni z možnimi koristmi in tveganji menjave. Kontrolni pregledi naj bodo bolj pogosti.^{9,57,76}

Čeprav ni dokazov, da bi bila katera od oblik menjave boljša od ostalih, naj bo prilagojena kliničnemu stanju, zagotavljanju kakovosti življenja, značilnostim novega in predhodnega antipsihotika ter neželenim učinkom prejšnjega antipsihotika. Kljub temu je najbolj priporočljiva menjava v roku 4–8 tednov s postopnim uvajanjem novega antipsihotika do terapevtskega odmerka in nato postopno nižanje predhodnega.^{9,49,76}

S pomožnimi zdravili (antiholinergiki, anksiolitiki...) je potrebno nadaljevati dokler nov antipsihotik ni popolnoma prevzel svoje vloge.^{9,63,76}

Tabela 4: Priporočeni ukrepi pri zapletih ob menjavi antipsihotičnih zdravil.

Neželeni učinek	Ukrepanje ali začasno dodatno zdravljenje.
akatizija	Znižanje odmerka antipsihotika, upočasniti menjavo. Dodati benzodiazepin, β -blokator, mirtazapin, gabapentin, nizek odmerek nizkopotentnega antipsihotika prve generacije.
manija, psihoza	Znižati odmerek starega, zvišati odmerek novega antipsihotika; dodati benzodiazepin ali valproat.
agitacija	Upočasniti menjavo, zvišati nov antipsihotik; dodati benzodiazepin ali valproat.
tesnoba	Uporabiti nižji začetni odmerek, upočasniti menjavo, omejiti uživanje kofeina; dodati benzodiazepin, antidepressiv, gabapentin.
nespečnost	Upočasniti menjavo, omejiti uživanje kofeina; dodati benzodiazepin, trazodon.
navzeja, bruhanje	Redko ob nizkih začetnih odmerkih, upočasniti menjavo. Zagotoviti odmerek dvakrat dnevno dokler so simptomi prisotni, dodati hrano bogato z maščobami (upočasnitev absorpcije); dodati antiemetik.

Prirjeno po (8)

V primeru neučinkovitosti antipsihotika ni dovolj podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili naslednji antipsihotik. Izjema je klopazipin, ki pa naj bo tretja izbira.^{9,54,76}

Sicer omejeni dosegljivi dokazi in klinične izkušnje v določenih stanjih narekujejo naslednjo menjavo specifičnih antipsihotikov: pozitivni simptomi – haloperidol, olanzapin, risperidon; negativni simptomi – atipični antipsihotiki; simptomi depresije – amisulprid, aripiprazol, klopazipin, kvetiapin, olanzapin in ziprasidon.^{9,10,76}

V primeru neprenosljivosti je kljub omejeni količini dokazov in na osnovi kliničnih izkušenj lahko v pomoč nekaj predlogov za zamenjavo: ekstrapiramidni neželeni učinki brez tardivne diskinezije – kvetiapin, klopazipin; tardivna diskinezija – klopazipin, kvetiapin; telesna teža – amisulprid, aripiprazol, ziprasidon; motnje presnove maščob – amisulprid, aripiprazol, ziprasidon; motnje v spolnosti – aripiprazol, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon; hiperprolaktinemija – aripiprazol, kvetiapin; hiperglikemija/sladkorna bo-

lezen – amisulprid, aripiprazol, haloperidol, ziprasidon; trajna sedacija – amisulprid, aripiprazol, risperidon, ziprasidon; podaljšanje QT-intervalov – aripiprazol.^{9,10,76}

Pri slabo sodelujočih bolnikih so potrebni psihosocialni ukrepi in uvedba dolgodelujočih antipsihotikov (depo terapija).^{9,54,76}

Priporočila, ki veljajo za odrasle, so načelom uporabna tudi pri otrocih. Odmerki in uporaba naj bodo prilagojeni starostnem obdobju, potrebna je ustrezna informiranost skrbnikov, v tej starostni dobi je še manj ustreznih podatkov o smotrnosti menjave antipsihotikov, otroci so še bolj občutljivi na neželene učinke.^{9,54,76}

Bolniki z bipolarno motnjo so bolj dovzetni za ekstrapiramidne neželene učinke, a tudi za medsebojno delovanje s stabilizatorji razpoloženja in antidepresivi.^{9,49,74}

Razkritje

Članek je skrajšana verzija brošure o menjavi zdravil, ki ga je podpirala firma Jansen Cilag s pridobivanjem literature.

Literatura

1. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010; 12(2): 116–41.
2. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7): 1209–22.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209–23. Epub 2005 Sep 19.
4. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, Newcomer JW. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(1): 17–24.
5. Remington G, Chue P, Stip E, Kopala L, Girard T, Christensen B. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence? *Schizophr Res*. 2005; 76(2–3): 267–72.
6. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 11(7): 999–1029. Epub 2008 Aug 28.
7. Gao K, Sheehan DV, Calabrese JR. Atypical antipsychotics in primary generalized anxiety disorder or comorbid with mood disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9(8): 1147–58.
8. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007; 12(10 Suppl 17): 12–20, 35.
9. Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Alamo C, Bobes J. Recommendations for switching antipsychotics. A proposition statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2011; 4: 150–68.
10. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2010 Jun; 25 Suppl 2:S12–21.
11. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE; Working Group ‚Drugs in Psychiatry‘. Typical and atypical antipsychotics—the misleading dichotomy. Results from the Working Group ‚Drugs in Psychiatry‘ (AGATE). *Neuropsychobiology*. 2008; 57(1–2): 80–7. Epub 2008 Jun 2.
12. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head

- comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 152–63. Epub 2008 Nov 17.
13. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 79–104.
 14. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 73–85.
 15. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 210–7.
 16. Agid O, Kapur S, Remington G. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008; 13: 479–95.
 17. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija: priporočila in smernice za zdravljenje z zdravili. Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, 2000.
 18. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69 Suppl 1: 4–17.
 19. Weiden PJ. Switching in the era of atypical antipsychotics. An updated review. *Postgrad Med*. 2006; Spec No: 27–44.
 20. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul; 302(1): 381–9.
 21. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(4): 429–47. Epub 2008 Jan 8.
 22. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jun; 57(6): 553–9.
 23. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(10): 1079–87.
 24. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(4): 600–10.
 25. Correll CU. Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(1): 160–1.
 26. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Datapoints: The ups and downs of dosing second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2007; 58(1): 11.
 27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209–23. Epub 2005 Sep 19.
 28. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct; 63(10): 1079–87.
 29. Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry*. 2008 Mar; 192(3): 161–3.
 30. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9657): 31–41. Epub 2008 Dec 6.
 31. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23: 657–9.
 32. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 663–7.
 33. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 192–208.
 34. Rey MJ, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R. Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989 Apr; 4(2): 95–104.
 35. Peroutka SJ, Synder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry*. 1980; 137(12): 1518–22.
 36. Schwartz JT, Brotman AW. A clinical guide to antipsychotic drugs. *Drugs*. 1992; 44(6): 981–92.
 37. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(6): 686–93. Epub 2010 Apr 1.
 38. Patel JK, Pinals DA, Brier A. Schizophrenia and other Psychoses. V: Kay G, Tasman A. *Essentials of Psychiatry*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2006: 495–532.
 39. Nyhuis AW, Faries DE, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kinon BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2010; 10: 75.
 40. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 2002; 28(1): 17–29.

41. Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(9): 1534–40.
42. Ganguli R. Rationale and strategies for switching antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(22 Suppl 8):S22–6.
43. Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract*. 2001; 7(1): 41–7.
44. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 suppl. 11: 1–80.
45. Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(12): 2090–5.
46. Karow A, Schnedler D, Naber D. What would the patient choose? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39(2): 47–51.
47. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(10): 1079–87.
48. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr; 163(4): 611–22.
49. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9831): 2063–71. Epub 2012 May 3.
50. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Åström M, Paulsson B. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct; 30(5): 579–90.
51. Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 115(2): 93–100.
52. Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, Schieldrop P, Manchanda R, Malla A, Harricharan R. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(1): 69–73.
53. Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, Hall K, Hassett A, Macfarlane S, Mastwyk M, O'Connor DW, Opie J, Ames D. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(5): 432–40.
54. Davis JM, Leucht S. Commentary on strategies for switching antipsychotics. *BMC Med*. 2008; 6: 18.
55. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(11): 1686–96.
56. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(2): 290–6.
57. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(2): 267–72.
58. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008; 192(6): 406–11.
59. Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(5): 577–88. Epub 2006 Feb 20.
60. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(6): 639–61.
61. Kravos M, Malešič I. Hiperolaktinemija pri antipsihotični terapiji. *Farmacevtski vestnik*. 2008; 59(1): 27–33.
62. Wyatt RJ. Risks of withdrawing antipsychotic medications. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(3): 205–8.
63. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26(3): 130–40.
64. Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. *Clin Drug Investig*. 2007; 27(1): 1–13.
65. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 290–9.
66. Soni SD, Sampath G, Shah A, Krska J. Rationalizing neuroleptic polypharmacy in chronic schizophrenics: effects of changing to a single depot preparation. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 85(5): 354–9.
67. Nivoli AMA, Colom F, Pacchiarotti I, Murru A, Scott J, Valentí M, Mazarini L, Del Mar Bonnin C, Sánchez-Moreno J, Serretti A, Vieta E. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime phar-

- macological and biophysic treatment options. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 263–275.
68. Vieta E, Valenti M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord* 2013; 148: 28–36.
 69. Gardner DM, Baldessarini RJ, Benzo J, Zarate CAJ, Tohen m. Switching between clozapine and risperidone treatment. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 430–431.
 70. Koener B, Hermans E, Emmanuel H, Maloteaux J-M, Jean-Jean A, Constant EL. Paradoxical motor syndrome following a switch from atypical neuroleptics to aripiprazole. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1437–1438.
 71. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 114–126.
 72. Liauw SS, McIntyre RS. Atypical antipsychotic tolerability and switching strategies in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2827–2837.
 73. Chen Y, Bobo WV, Watts K, Jayathilake K, Tang T, Meltzer HY. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1201–1210.
 74. Grande I, Bernardo M, Bobes J, Saiz-Ruiz J, Álamo C, Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014; 17:497–507.
 75. Murru A, Colom F, Nivoli A, Pacchiarotti I, Valenti M, Vieta E. When should mood stabilizers be withdrawn due to lack of efficacy? Some methodological considerations. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 183–186.
 76. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacology* 2011; 14: 269–284.

Revščina kot zgodovinski dejavnik tveganja za razvoj bolezni v motivih slovenskih klasičnih besedil

Poverty as a Historical Risk Factor for Disease Development in Slovenian Classic Literature

Grega Kragelj

Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1525
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Grega Kragelj
e: grega.kragelj@gmail.
com

Ključne besede:

revščina; bolezni;
dejavnik tveganja;
slovenska literature

Key words:

poverty; disease; risk
factor; Slovenian
literature

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 705–15

Prispelo: 1. dec. 2013,
Sprejeto: 27. maj 2014

Izvleček

Izhodišča: Pri oblikovanju medikohistoričnih besedil se avtorji najpogosteje sklicujejo na zgodovinska ali medicinska besedila. Želeli smo ugotoviti, ali najdemo medicinsko relevantne izseke tudi v literarnih besedilih na temo revščine kot dejavnika tveganja za razvoj bolezni, in ali jih lahko verodostojno zgodovinsko interpretiramo.

Metode: Pregledali smo 23 del 9 slovenskih avtorjev iz literarnih obdobij slovenska moderna in književnost po drugi svetovni vojni. V njih smo iskali odlomke, ki so bili medicinsko relevantni in jih je bilo moč uvrstiti v eno od skupin *revščina na kmetih in v mestu*, delo moškega in ženske in plačilo; bivanjsko-socialne razmere (tekoča voda, stanovanjske razmere, prehrana); zdravniška oskrba; nalezljive bolezni in alkoholizem. Vključili smo reprezentativno bibliografijo posameznega avtorja.

Rezultati: Iz opazovanih literarnih del smo pridobili 20 citatov, od tega so v skupino *revščina na kmetih in v mestu* sodili 3, v skupino *bivanjsko-socialne razmere* 5, v *zdravniško oskrbo* 4, v *nalezljive bolezni* 5 in v *alkoholizem* 2 citata. V 12 delih nismo našli ustreznih citatov.

Razpravljanje: Motivi, povezani z revščino kot zgodovinskim dejavnikom tveganja, se dokaj pogosto pojavljajo v literarnih delih. Številne citate smo lahko umestili v smiselni zgodovinski okvir. Študija bi bila bolj objektivna, če bi v opazovano literaturo uvrstili vsa dela nekega avtorja ali literarnega obdobja.

Zaključki: V slovenski literaturi moderne in književnosti po drugi svetovni vojni najdemo tudi izseke, ki opisujejo revščino ali stanja, ki vodijo vanjo ali izhajajo iz nje. Številnim lahko določimo natančno zgodovinsko ozadje. Za natančnejše podatke bi bile potrebne obsežnejše študije, ki bi jih olajšala podprtost z računalniškimi programi.

Abstract

Background: Medicohistorical papers usually have solid backgrounds from both deriving fields. Our paper aims to find medically relevant data in Slovenian literature, focusing on poverty as a historical risk factor for disease development.

Methods: We reviewed 23 representative works from the bibliographies of nine Slovenian authors belonging to two literary periods, Slovenian Moderna and Literature after World War II. The identified medically correct citations were subdivided into the following categories: Urban and rural poverty, gender-related work differences and payment; Existential and social conditions (plumbing, housing, nutrition); Medical care; Infectious diseases and Alcoholism. A representative part of authors' bibliography was included in the review.

Results: In the reviewed literature we found 20 relevant paragraphs, of which three were included in Urban and rural poverty, gender work differences and payment, five in Existential and social conditions, four in Medical care, five in

Infectious diseases and two in Alcoholism. No relevant data were found in 12 literary works.

Discussion: Poverty related motives are quite common in Slovenian literature. We were able to analyse historical data in nearly all quotations. Our presentation could be made more objective if all the works of an author or a literary period were included in the review.

Conclusions: Different paragraphs containing relevant medical data can be found throughout literature of Slovenian Moderna and Literature after World War II. Many have a solid historical background. For more accurate data, further large-scale studies should be performed, which would be made easier and more objective by using a computer programme.

Uvod

Revščina je široko poznan in opazovan dejavnik tveganja za razvoj bolezni. Svetovna zdravstvena organizacija revščino opredeljuje kot stanje, v katerem prihodek ne presega dveh dolarjev na dan.¹ Z revščino je povezan širok spekter zdravstvenih vedenj in stanj, ki škodljivo vplivajo na zdravje (okoljski dejavniki tveganja, nezgode, podhranjenost, manjša možnost izobrazbe in informiranosti itd.), ob tem pa je povezava seveda obojestranska, saj tudi potreba po zdravstveni oskrbi, zmanjšanje delovne zmožnosti itn. slabijo ekonomsko sposobnost posameznika.² V preteklosti so bili ljudje ob splošnem slabšem življenjskem standardu z zelo nizkim dohodkom ali celo brez njega zaradi revščine prikrajšani na več področjih. Najpogosteje so živeli v slabih stanovanjskih razmerah, brez tekoče vode, imeli so delovno mesto, ki je bilo fizično naporeno in obremenjeno s kemičnimi ali fizikalnimi vplivi na zdravje (ali pa so bili celo nezaposleni), bili so slabo izobraženi, kadili so ali čezmerno uživali alkohol, in ne nazadnje, medicinska oskrba je bila slabo dostopna, oddaljena ali zelo draga.³

Revščina je seveda prizadela vse sloje slovenskega prebivalstva, vendar obstajajo med posameznimi družbenimi razredi nekatere razlike v pojmovanju pomanjkanja. Znano je, da revščino opisujejo tako zgodovinarji, zdravstveni delavci in nenazadnje tudi književniki. Medikohistorična literatura redno zajema izseke iz del prvih in drugih, le redko pa književnikov, ki pa so tudi kritični opazovalci časa, v katerem so živeli. Domnevali smo, da avtorji določenih literarnih obdobj popisujejo tudi področja, ki segajo že v medicino.

Z namenom ugotoviti, ali slovenski avtorji dveh literarnih obdobj opisujejo bolezen ali stanja, povezana z revščino, in ali tudi literati opisujejo revščino kot dejavnik tveganja za razvoj bolezni, smo si zastavili za cilj pregledati in analizirati slovenska literarna dela, ki bi lahko vsebovala medicinsko-zgodovinsko relevantne zapise in jih poskusili zgodovinsko točno interpretirati.

Metode dela

Zasnova raziskave

Raziskava je bila zasnovana kot kvalitativna raziskava z uporabo historične analize literarnih besedil. V izbranih besedilih smo iskali izseke, ki se nanašajo na eno od naslednjih tematik znotraj nadrejenih skupin revščina in bolezen, obenem pa morajo posamezno področje opisovati in ne le omenjati:

- revščina na kmetih in v mestu, delo moškega in ženske in plačilo;
- bivanjsko-socialne razmere (tekoča voda, stanovanjske razmere, prehrana);
- zdravniška oskrba;
- nalezljive bolezni in
- alkoholizem.

Izbrane citate smo nadalje skušali analizirati in kritično interpretirati in ovrednotiti v skladu z zgodovinskimi dejstvi, pri čemer smo želeli ugotoviti, ali se revščina pojavlja v delih izbranih piscev, in ali je revščina bila dejavnik tveganja za razvoj bolezni v preteklosti, če upoštevamo le literarne predloge.

Pregledana literatura

Pri pregledu literature smo izbrali 23 del devetih avtorjev dveh literarnozgodovinskih

obdobji – slovenska moderna in književnost med obema vojnama. To sta obdobji slovenske književnosti, ki glede na svoje literarno-zgodovinske značilnosti najbolje povzemata zelene lastnosti opazovanja, in sicer:

- a. opazovana literatura mora biti pisana hladno in objektivno,
- b. za opisovano obdobje je zgodovinsko značilna revščina in
- c. literarno delo izhaja iz obdobja, značilnega predvsem za slovensko književnost in nima popolne ustreznice v svetovni literaturi.

Načrtno so izbrani avtorji teh dveh obdobji, pri čemer letnica nastanka dela ni bila vključitveno merilo. Literarno gledano so avtorji, izhajajoč iz obdobji, natančno popisovali stanje okoli sebe, čas in prostor, v katerem so živeli ali delali, ali pa okolje, ki so ga dobro poznali. Izbrana je bila reprezentativna bibliografija avtorjev Ivana Cankarja,⁴⁻¹² Otona Župančiča,¹³ Dragotina Ketteja,^{14,15} Franceta Bevka,¹⁶⁻¹⁹ Prežihovega Voranca,²⁰⁻²² Miška Kranjca,²³ Ivana Preglja,²⁴ Slavka Gruma²⁵ in Cirila Kosmača²⁶, saj je nemogoče, da bi fizično pregledali vso literaturo, ki so jo ti avtorji napisali. Tudi ne obstaja popolna elektronska baza literarnih del navedenih avtorjev, ki bi omogočala ciljno iskanje terminov v besedilu.

Izključeni so bili vsi avtorji in njihova dela iz drugih literarnih obdobji, ki niso zadoščali merilom. Izključeni so bili tudi avtorji iz obeh izbranih obdobji na podlagi naslednjih značilnosti:

- a. avtor je pisal večinoma lirično poezijo (v neskladju s prvo zahtevo o hladnosti in objektivnosti pisanja) in
- b. avtor ne sodi med uveljavljene slovenske klasike.

Rezultati

Iz izbrane, prebrane in analizirane literature smo izbrali 20 citatov, ki so zadostili uvrstitvenim merilom. Navajamo jih razdeljene v opazovane skupine, navedene v poglavju o metodah dela.

Revščina na kmetih in v mestu, delo moškega in ženske in plačilo

V skupino revščina na kmetih in v mestu, delo moškega in ženske in plačilo smo uvrstili tri citate, izmed katerih dva pripadata delom Prežihovega Voranca in eden opusa Ivana Cankarja.

Citat 1. Z dvanajstimi leti je Neč že delal v gozdu in še tisto leto je dobil kilo. Oče ga ni gnal k zdravniku, temveč je dobil coprnico iz Komeljna, ki je bolezen zagovorila. Nato ga je prevezal s pasom ter ga potolažil: »Boga zahvali, vsaj vojak ne boš.«²²

Citat 2. Meta je morala delati tako rekoč noč in dan; poleti je hodila na dnine, pozimi je predla doma, pletla slamnice, jerbace in koše, delala leseno orodje, žlice, kuhlje, solnike, žličnike, z eno besedo: prišla je za vsako delo, ki ji je prišlo pod roke. In ni bilo dela, ki bi mu ne bila kos... Ob takem večnem nadčloveškem boju je v soseski od leta do leta rasel Metin ugled. Po malem je javno mnenje prehajalo na njeno stran.²¹

Citat 3. Kačur se je z gospodinjo zmenil za hrano, prenočišče in pranje perila in nato izračunal, da mu ostane za svobodno uporabo na mesec pet goldinarjev.⁷

Bivanjsko-socialne razmere (tekoča voda, stanovanjske razmere, prehrana)

Sklop Bivanjsko-socialne razmere smo razdelili na tri podsklope, zato tudi citate navajamo tako, kot sodijo vanje. V podsklopa stanovanjske razmere in prehrana smo skupno uvrstili pet citatov, medtem ko v podsklop tekoča voda nismo uspeli uvrstiti nobenega citata.

Stanovanjske razmere

V podskupino stanovanjske razmere smo uvrstili tri citate, ki opisujejo tragične stanovanjske razmere s preloma 19. v 20. stoletje. Dva citata pripadata istemu delu, tj. Hiši Marije Pomočnice, sicer pa so vsi trije citati iz opusa Ivana Cankarja.

Citat 4. Stanovali so skupaj v tesni izbi; pohištva ni bilo, miza in en sam stol; Jan je ležal v postelji, ker je bil bolan, Vaclav in František sta ležala na tleh. V drugi, večji

izbi je stanovalo dvoje družin; tudi tam so spali večinoma na tleh; veliko otrok je bilo.¹²

Citat 5. Ali Brigitin dom ni bil lep. Tam nekje je bil v predmestju, kjer so hiše, komaj dozidane, že stare in čemerne. Stanovali so v pritličju, v dveh vlažnih sobah, kjer je bilo vse temno, mrzlo, neprijazno. Komaj na večer je posijalo malo sonce, ali izginilo je takoj za visoko streho, zakaj dvorišče je bilo ozko in vseh straneh se je vzdigalo silno zidovje.⁵

Citat 6. Velika hiša je stala ob vodi; brez števila oken je strmelo topo v valove, mala mrtva okna, ki ni bilo nič življenja za njimi, oči bolehe, čemerne starosti in dolgočasne smrti. Sredi mesta je stala hiša, ali bila je samotna, kakor na pusti kraševiti planoti. Polovico stanovanj je bilo praznih, sobe so bile vlažne in temne.¹²

Prehrana

Tudi v podskupino prehrana smo uvrstili dva izseka, od katerih je eden v prozi, drugi v obliki pesmi.

Citat 7. Vstal je; dolgo suho telo se je vzravnalo in skoro se je dotikal stropa s kuštravo glavo. Oči so se svetile v čudnem brezizraznem, že polugaslem ognju, kakor za meglenim pajčolanom, ustnice so bile debele in razpokane, v kotih se je nabirala bela vlaga – kakor ob ustnicah človeka, ki že dolgo časa ni jedel.¹¹

Citat 8.

Našo staro sivko
so prodali danes.
Petdeset forintov
dal je zanjo Janez
izpod Črmošnjic.
Tako lepo vime,
ah, ji je bingljalo!
Tri golide mleka
vsak večer je dalo,
pa še prav zares!
Ah, ti moj želodček,
to boš revež jokal,
krčil se v bolesi,
ko ne boš več lokal
iz skodelice.
Žalostno boš krulil
- a zaman.¹⁴

Zdravniška oskrba

V skupino citatov *zdravniška oskrba* smo uspeli uvrstiti štiri odlomke, ki so napisani v nadaljevanju. Nekateri izmed njih se nanašajo na samo zdravniško in zdravstveno oskrbo ali domačo pomoč, drugi pa se dotaknejo tudi finančne plati zdravljenja, kar ravno tako sodi v kontekst revščine.

Citat 9. Plečarjevi niso nikoli klicali zdravnika. Bil je daleč v trgu, njegov prihod bi jih stal celo premožanje. Le redki so ga klicali v Potok, a v Smrečje še ni stopila njegova noga. V bolezni sta po svoje zagospodarila narava in smrt.¹⁸

Citat 10. V mislih mu je plaval pred njim podolgovati zdravnikov obraz, ki se mu je daljšal čimdlje bolj, ko mu je pripovedoval o sinovi bolezni. Čemu ste čakali?« je zmajal z glavo. «Moral bi ga preiskati.» «Saj bo tudi tako dobro,« se je Krivec zbal stroškov. «Dajte mi zdravila!» Temna tekočina, ki jo je nosil s seboj v steklenici, se mu je zdela poceni.¹⁷

Citat 11. Stric Kozma mu je povil poškodovani prsni koš. Povedal mu je, da mora počivati in dobro jesti, da pa ga je sedaj tudi zagovoril in da mu ne bo hujšega.¹⁶

Citat 12. Hodniki so bili temni in samotni. Prišli sta mimo visokega okna, ki je bilo zagrnjeno samo napol z belim zagrinjalom. Iz polumraka so se zasvetile najprej široke bele perotnice sestre usmiljenke, ki je sedela prav blizu okna pred harmonijem.⁵

Nalezljive bolezni

Med pet citatov, uvrščenih v skupino *nalezljive bolezni*, le prvi odlomek pripada Francetu Bevku, vsi ostali pa so opisi tuberkuloznih bolnikov iz del Ivana Cankarja.

Citat 13. Otroke so imeli le pri Košanu. Prav tam, kjer so jih v poletju redili lazi in dnine in jim je bila pozimi lakota za kosilo in za večerjo. Jeseni so otroci obležali za ošpicami. Oslabeli od glada so pomrli drug za drugim.¹⁷

Citat 14. Duri so se počasi odprle in stopil je v izbo ponižen človek, globoko upognjen. Zelo suh je bil, jetiko je imel, zelo slabo oblečen, zakrpana suknja je visela kakor na kolu. Obraz košččen, sivkast, smehljajoči obraz be-rača.¹²

Citat 15. "Težko je pač, sitno je – ampak radost v srcu! Jaz sem jetičen, toda jetičen sem že dolgo in se lahko držim še par let, vsaj še par let, vsaj še dve leti."¹²

Citat 16. Iz tistih krajev, kamor ne sije sonce, se je napotil jetični Jakob, da se obesi. V tistih časih je bilo, ko so molčale tvornice, ko je pokrival prah silna kolesa in je tavalo tisoč delavcev ob belem dnevu po prašnih predmestnih ulicah.¹²

Citat 17. Njeno telo je bilo že čisto skopnelo. Tenke, skrivljene in zvite koščice so bile zavite v prozorno kožo; prsti so bili kakor tenki dolgi kremplji tiča; lic ni bilo več, ustnice so bile tanjše in daljše, iz globokih jam so gledale nenaravno velike, mirne oči. Iz kosti na nogah, na hrbtu se je širila bolezen po vsem telesu. Odpirale so se rane na tilniku, prikazale so se hraste za ušesi, otekle so nenadoma celo dlani in od dolgega ležanja so bila ranjena tudi ledja. Nato se je naselila bolezen v pljuča in naposled v želodec.

Ustnice so bile vroče in so pokale, v kotih pa se je nabirala penasta vlaga.⁵

Alkoholizem

Zadnji trije citati so bili uvrščeni v skupino *alkoholizem*. V tej skupini sta dva citata v obliki pesmi in pripadata Dragotinu Ket-tju, eden pa je prozni iz dela Prežihovega Voranca.

Citat 18.

... Aj, jaz pa pojdem
v belo gostilno,
aj, jaz pa pojdem,
da te pozabim,
da se tam silno,
silno napijem,
dnarce porabim,
vinca naužijem!¹⁵

Citat 19.

... oj, oj na cesti,
ti pri moj Dunaj,
luni kar dve sti
gori v oblakih,
da nikdar takih...¹⁵

Citat 20. Ožbej je nekoč spet nekaj dni pil in ko je ponoči hodil proti hudabivški kajži, je štrbunknil v Zablatniško jezero, od koder so ga drugi dan mrtvega potegnili.²¹

V 12 literarnih delih nismo našli ustreznih odlomkov, ki bi zadoščali uvrstitvenih kriterijem.

Razpravljanje

Ugotovili smo, da so tudi književniki pogosto uporabljali motiviko, povezano z revščino. Iz večine del, ki smo jih pregledali, se je glede na uvrstitvena merila dalo izbrati odlomke, ki se nanašajo na vsaj enega od opisanih sklopov in podsklopov.

Revščina na kmetih in v mestu

Podlago razlik v pojmovanju revščine na kmetih in v mestu smo našli v citatih 1, 2 in 3. Značilnost življenja na kmetih je težko fizično delo, ki je zahtevalo celega človeka. Polje ni dalo pridelka, če ni bilo orano, gno-

jeno in okopano, živina ni dajala mleka, če ni bila na paši ali ni bilo nasušenega dovolj sena za zimo, dom je bil mrzel, če ni bilo dovolj drv. Napisano prikazuje citat 1. Kmete so nato ovirale še obveznosti do zemljiških gospodov in plačevanje davkov, nekaj v denarju ali v naravi, slabe letine in vremenske ujme.²⁷ Kmečki ljudje so se poročali zgodaj in pred 20. letom ponavadi imeli že nekaj otrok, ki so jih navajali delati. Fantje so postali pastirji, dekleta pa so pomagala materam ali pazile mlajše brate in sestre. Žal je bilo tako, da trdo kmečko življenje ni prizanašalo niti gospodinjam – kuhinja je bila njihova izključna skrb, pri obsežnejših delih (košnji, žetvi, druga dela) pa so seveda tudi same morale delati (citat 2). Ljudje v mestu po drugi strani sami seveda niso pridelovali hrane in so bili popolnoma odvisni od pridelave hrane na podeželju, hkrati pa se je hrana dala kupiti le z denarjem (ali morda pri redkih srečnejših primestih od doma na podeželju). Tisti brez rednega dohodka so bili kaj kmalu v škripcih, posebno študenti ali starejši. V letih pred drugo svetovno vojno je tako pod pragom revščine živelo več kot 50 % delavcev (5).²⁸ Po svetovni krizi, ki se je na Slovenskem pojavila nekoliko kasneje kot po svetu, se razmahne tudi zaposlovanje žensk (bile so cenejša delovna sila od moških) (prim. citat 2). Žal so bile ženske »v razmerah, kjer so vsi izkoriščani, bolj izkoriščane od drugih izkoriščanih.« (6).²⁹ Posebno mesto v slovenski zgodovini zajemajo še različni poklici, ki so bili v svoje okolje nameščeni – upravniki šol, nadzorniki, daccarji, učitelji in podobni profili. Ti seveda niso imeli lastnega stanovanja in so najpogosteje živeli kot podnajemniki v krčmah, manjših zasebnih sobah ali delih stavb, v katerih so delali (citat 3).

Citat 2 nakazuje tudi mesto v družbi, ki so ga imele matere samohranilke. Zgodovinsko gledano bi bilo morda bolje razlikovati med »nezakonsko materjo«, tj. v očeh ljudstva malovredno žensko, ki je s svojimi čari omrežila moškega; in na drugi strani ženske, ki so jih moški zapustili ali so ovdovele (npr. smrt moža v vojni). Razlika je bila namreč pomembna, kajti vdove so predstavljale nesrečnice, ki jih je srenja pomilovala in jim

skušala pomagati, medtem ko so nezakonske matere imele sloves prešuštnic ali lovač.

Bivanjsko-socialne razmere (tekoča voda, stanovanjske razmere, prehrana)

Znotraj razdelka bivanjsko-socialne razmere smo opazovali tri podsklope, ki bodo v nadaljevanju predstavljeni ločeno.

Tekoča voda

Tekoča voda je bila včasih razkošje, o katerem smo Slovenci le slišali govorice iz daljnih krajev. Včasih se je za pitno vodo uporabljalo vodo iz vodnjakov ali studencev v bližini mesta. Seveda so bila ta zajetja le deloma ustrezna, kajti v sušnih mesecih je marsikateri vodnjak presahnil, stoječe vode pa so omogočale tudi hitro širjenje bolezni (npr. ljubljanska epidemija kolere leta 1886).³⁰ Ljubljana je bila pred gradnjo vodovoda »kraljestvo nesnage in smradu«, ker ni bilo odplakovalnih sistemov, temveč so se odplake po sistemu kanalov, ki so se tudi pogosto zamašili, odvajale v Ljubljani-co.³⁰ Greznice so bile vedno prepolne, saj so jih priložnostno praznili kmetje, ne da bi za praznjenje poskrbel magistrat.³¹ O gradnji vodovoda so ljubljanski veljaki razmišljali le postopoma, pa še takrat so vse prepogosto naleteli na neodobravanje ali strah pred povišanjem stroškov bivanja v mestu. Tako Ljubljana dobi vodovod šele pod župevstvom Ivana Hribarja leta 1890. Vodovod je omogočil tudi vgradnjo t. i. angleških stranišč na izplakovanje v stanovanja namesto starih stranišč na štrbunk ali nočnih posod, predvsem pa odpravo greznic, ki so bile po mnenju mestnega fizikata leglo bolezni.³⁰ Komaj dvajset let pozneje, leta 1910 (Ljubljano je tedaj zadnjič pestila epidemija kolere), so se kranjski veljaki strinjali, da je zdrava voda tako neobhodno potreben pogoj za človeško življenje, za ljudsko zdravstvo, za gospodarstvo, da so sicer veliki izdatki za vodno preskrbo Kranjske popolnoma upravičeni.³² Ob naštetih dejstvih je nekoliko nenaavadno, da ob številnih izbranih delih, tudi iz obdobja gradnje ljubljanskega vodovoda, nismo našli nobenega citata, s katerim bi podkrepili že znano.

Stanovanjske razmere

O tragični stanovanjski problematiki govorijo citat 4, citat 5 in citat 6. Stanovanjske razmere preteklosti so najbolj prizadele tiste sloje, ki bi najbolj potrebovali ustrezno bivalno okolje. Proletarci, študenti in vozači, ki v mestih niso imeli lastnega prebivališča, so se stiskali v skupnih stanovanjih, mnogo prenatlačeni za njihovo lastno dobro. Stanovanja so bila vlažna, plesniva, slabo prezračena in le redka (večinoma pri bogatih lastnikih) so imela kopalnice (glej tudi razdelek o tekoči vodi). V takih razmerah so se seveda bolj kot beg iz revščine razplamtele tuberkuloza in druge nalezljive bolezni.³³ Citat 5 ob tem odpira tudi vpogled v težave zaradi vlažnih in slabo prezračenih stanovanj, v katerih se hitro širijo okužbe (glej tudi razdelek o nalezljivih boleznih). V sklopu izbranih besedil smo pričakovali tudi omembo ljubljanske Cukrarne, ki je bila zgrajena v 20. letih 19. stoletja kot rafinerija sladkorja, vendar je po potresu leta 1895 postala zatočišče za vse, ki so ostali brez strehe nad glavo. Poleg tega je služila tudi kot mesto srečanj umetnikov slovenske moderne, zato se je zdelo presenetljivo, da je bila natančneje omenjena le v enem delu (citat 7).³⁴

Prehrana

Lakota, ali bolje rečeno pomanjkanje hrane, sta pomembno vplivala na oblikovanje miselnosti preteklosti in seveda toliko bolj na zdravstveno podobo prebivalstva. Smrt zaradi lakote je eden od vzrokov smrti, ki se je na vratih prebivalstva pojavljal zelo pogosto, še pogosteje pa so bile pridružene smrti zaradi bolezni, ki bi jih lahko preprečili ali jih sploh ne bi bilo, če bi bili ljudje normalno prehranjeni. Danes ponavadi govorimo o pomanjkanju posameznih mikro ali makrohranilnih snovi v hrani, ki jo uživamo, in le redko pomislimo na popolno pomanjkanje hrane. S citatom 8 smo potrdili, da bistveno drugače ni bilo niti na Slovenskem. Posredno pomanjkanje hrane in iz tega izhajajočo oslabeledost opisuje tudi citat 13, ki smo ga primarno sicer uvrstili v skupino nalezljivih bolezni.

Zdravniška oskrba

Pomemben kazalnik zdravstvene ureditve in blagostanja je tudi zdravstvena oskrba, ki je pri ljudeh z nižjim ekonomskim statusom slabša oz. na nižji ravni. Slovenski študentje medicine so bili prisiljeni šolati se v tujini, največkrat v Gradcu, na Dunaju ali na italijanskih univerzah (Padova), kar je bilo seveda drago. Temu primerno nizko je seveda bilo število zdravnikov, pa še ti so ostajali v mestih ali trgih. Le največja mesta so se lahko ponašala z bonišnicami. V Ljubljani je npr. v začetku 19. stoletja delovala ustanova s skupnim imenom Civilna bolnišnica. Sestavljena je bila iz državnih ustanov (umobolnice, porodnišnice, najdenišnice in klinike; nato lokalni ustanovi (bolnišnica in ustanova za ubožnico) in zasebne ustanove, tj. ubožna ustanova grofa Lamberga, cesarski špital in meščanski špital. V vseh teh ustanovah je za dobrobit bolnikov skrbelo 27 uslužbencev v javni zdravstveni službi in 33 zasebnih zdravstvenih delavcev, ob tem pa še nekaj homeopatov.³⁵ Ob naštetem bi pričakovali, da bodo opisi bolnišničnega mesta sicer redki, vendar natančnejši. Tudi tu se lahko sklicujemo sicer le na zapise zdravnika, vendar prednjačijo opisi iz hribovskih krajev, v katerih je bila poglobljena težava odsotnost zdravniške pomoči ali visoka cena zdravljenja (citat 9 in citat 10).

Nenavadno je bilo, da smo v besedilu iz 20. stoletja našli citate, ki opisujejo zdravljenje ran in poškodb z zagovori (citat 11, prim. tudi citat 1). K zagovorom so se sicer zatekali predvsem neuki ljudje, najpogosteje zastoj. Za primerjavo, v letu 1833 je ljubljanska civilna bolnišnica za zdravila približno 1.000 bolnikov porabila okoli 3.000 goldinarjev – torej povprečno približno tri goldinarje za enega bolnika. Do zanimivih podatkov smo prišli, ko smo ta podatek primerjali z ugotovitvijo Martina Kačurja o svobodni porabi učiteljske plače.^{7,35}

V razdelek o zdravstveni oskrbi bolnišnice smo dodali tudi citat 12, v katerem najdemo opis sestre usmiljenke. Delo današnjih medicinskih sester so v preteklosti opravljali cerkveni redovi – bratje frančiškani, manjši redovi, proti koncu 19. stoletja pa najpogosteje sestre usmiljenke, ki so funkcijo medi-

cinskih sester opravljale še vse do prvih let po drugi svetovni vojni. Največji razmah je delo sester usmiljenk doživelo na prelomu 20. stoletja, zato morda ni presenetljivo, da jih je najti ravno v enem od besedil tistega časa.

Nalezljive bolezni

Pričakovali smo, da je v številnih besedilih iz preloma stoletja moč najti opise bolnikov s tuberkulozo, kar se je izkazalo za resnično v citatih 14–17, medtem ko v obdobju po drugi svetovni vojni nismo pričakovali številnih opisov nalezljivih bolezni zaradi tematik, ki so se skrbneje posvečale socialnemu kot zdravstvenemu blagostanju. V prid tej domnevi govori podatek, da smo iz vseh besedil iz časa po drugi svetovni vojni izluščili le citat 13.

Vsako izmed zgodovinskih obdobj ima (vsaj) eno nalezljivo bolezen, ki velja za kugo. Naj bo to resnična črna smrt iz 15. stoletja, kolera, ošpice, ki so jih španski osvajačji prenesli v Ameriko ali sifilis, ki so ga dobili v zameno. Ravno tako dolgo traja tudi večinoma neuspešen boj proti njim, kar ni presenetljivo, glede na stanovanjske in delovne razmere prej, glede na higienske navade preteklosti in pomanjkanje zdravniške oskrbe ter zdravil proti boleznim.³⁶

Podrobneje smo obravnavali le tuberkulozo, za katero obstaja tudi največ preverljivih zgodovinskih dejstev. V citatu 14, citatu 15 in citatu 16 so podani dokaj nazorni opisi bolnikov s tuberkulozo, predvsem njihove suhe, sloke postave. V literarni svobodi avtorji pogosto uporabljajo izraz jetika, redkeje sušica, ki pa sta za preprostega človeka še vedno zelo povedna. Citat 17 prikazuje razvito, diseminirano obliko tuberkuloze, ki je bila pogosta do odkritja prvega zdravila proti tuberkulozi, streptomocina. V današnji Sloveniji je tuberkuloza tako redka in srečanje s kužnim nosilcem tako malo verjetno, da smo v letu 2005 prenehali sistematično cepiti z besežiranjem (cepljenjem s cepivom BCG, *bacillno Calmette-Guerin*). Pomembno se je zavedati zgodovinskih dejstev, na osnovi katerih je bilo pričakovati številne opise tuberkuloze v delih slovenske moderne. Tuberkuloza je bacil, ki se širi kapljično,

zato je bila zelo pogosta v okoljih, kjer je veliko ljudi živelo tesno skupaj ali v prostorih, ki so bili vlažni in slabo prezračeni (prim. tudi razdelek o stanovanjski stiski, citati 4–6). Za nastanek okužbe zadostuje že 8–10 bacilov, zato jo prištevamo med zelo kužne bolezni. Največjo smrtnost (tudi več kot 500/100.000 ljudi) v Sloveniji je bilo opaziti v 19. stoletju, nato se je ponovno povečala v obdobju med prvo in drugo svetovno vojno in kasneje ponovno začela padati.³⁷ Drugi vrh pojavnosti tuberkuloze ravno sovпада s časom slovenske moderne. Ni odveč pripomniti tudi, da sta za tuberkulozo mlada umrla dva vidna predstavnika moderne, Dragotin Kette in Josip Murn – Aleksandrov, dobra prijatelja Ivana Cankarja.³⁸

Alkohol(izem)

Prodaja alkohola je v preteklosti pomenila pomemben prispevek k družinskemu proračunu, naj bo to kuhanje žganja, varjenje piva ali vinogradništvo. Poleg tega je pomemben del slovenske kulture krojila tudi Cerkev, v kateri se je vino tradicionalno uporabljalo v liturgiji, čeprav v neznatnih količinah. Ob vsem nekoliko preseneča majhno število citatov z omembo alkohola in alkoholizma.

Citat 18 prikazuje enega izmed možnih vzrokov za povečano željo po pitju alkohola, ki v nizkih odmerkih na živčevje deluje kot relaksant – omogoča kratkotrajne občutke sreče in ugodja – in občasno tudi kratka obdobja amnezije. Ob višanju odmerka je delovanje živčevja vedno bolj moteno, tudi do mere, da vidimo dve luni v oblakih. Šele dolgotrajna uporaba alkohola povzroči spremembo možganske biologije do te mere, da lahko govorimo o sindromu odvisnosti od alkohola.

Podatke o željah po alkoholu in njegovih učinkih smo primerjali z dejanskim stanjem v Ljubljani na začetku 19. stoletja (obdobje sicer ne sovпада popolnoma, vendar drugih, neposrednih podatkov o količini zaužitega alkohola ni). Ljubljanski mestni fizik Fran Viljem Lipič je zabeležil porabo alkohola v Ljubljani v letu 1834, ki je obsegala približno 225.000 litrov žganja, 1.500.000 litrov vina in 600.000 litrov piva. Iz zbranih podatkov

je razbrati, da samo v Ljubljani s 15.000 prebivalci (upoštevajoč tudi otroke in tiste, ki pijejo manj) dnevno izpijejo 0,6 dcl žganja, 4 dcl vina in 1,5 dcl piva. Lipič je v sklepu imenoval tudi možne ukrepe za zmanjševanje čezmernega pitja, med katerimi so prvi zmanjšanje kuhanja žganja, proizvodnje vina in zmanjšanje površine vinogradov.³⁹

Samo predstavljamo si lahko, kaj je za družino, odvisno od zaslužka moškega, pomenil alkoholizem. Iz podatkov Dipsobiostatike je razvidno, da je 95 % opazovanih odvisnih od alkohola opravljalo nižja dela in imelo le nizko plačo, če pa v razmišljanje vštujemo še kmečko prebivalstvo, je podatek zastrašujoč. Iz istega vira je tudi moč razbrati, da je nekaj smrti možno pripisati alkoholnemu opoju, podobno kot prikazuje tudi citat 20.³⁹

Iz vseh citatov smo lahko zaključili, da je revščina, tudi če opisana skozi oči literata, pomemben dejavnik tveganja za razvoj bolezni, kar potrjujejo številne medicinske znanstvene razprave. Skozi zgodovino lahko spremljamo, kako slabi pogoji in širjenje bolezni, ki bi jih bilo moč preprečiti, krojijo življenje ljudi. Ljudi, ki so lahko tudi literarni ustvarjalci, ti pa opisujejo predvsem to, kar najbolj poznajo. Če naštejemo le nekaj primerov. Bolezni, ki so se širile z oporečno vodo, so vodile v izgradnjo vodovodov. Druge, ki so bile posledica pomanjkanja hrane, so vodile v shranjevanje hrane čez zimo. Nekatere, ki so povzročale izpadanje las, so za posledico imele razvoj lasuljarstva, če pa je izpadala brada, pa se je razmahnilo britje. V svetovni zakladnici književnosti je gotovo moč najti tudi take opise. Težava nastane, ko je literaturo treba pregledati. V naši raziskavi kljub merilom, ki so zožali razpoložljivo literaturo posameznih avtorjev, še vedno ni bilo moč prebrati in analizirati vseh del, ki so jih izbrani avtorji napisali. Zato smo bili prisiljeni izbrati le nekatera, najpovednejša dela. Delo bi bilo iz tega zornega kota lažje, če bi bila vsa izbrana dela pretvorjena v digitalno obliko in bi zadetke iskali z računalniškimi programi.

Delo na področju raziskave ni širše uveljavljeno. Iz nam dostopnih podatkov nismo našli primerljive raziskave, nastale na podlagi literarnih del. Znane so sicer medicinsko-

-zgodovinske razprave o pojavih v književnosti, vendar so avtorji izbrane literature v veliki večini zdravniki, ne pa književniki.⁴⁰ Zavedamo se, da so opisi medicinskih stanj, če jih opisuje laik, lahko netočni, vendar smo se tej pristranosti v največji meri skušali izogniti na podlagi izbire literarnih obdobij. Še bolje bi bilo, če bi izbrali le avtorje, ki so bili tudi zdravniki, vendar je število le-teh v slovenski zgodovini majhno (npr. Bogomir Magajna, Slavko Grum, Danilo Lokar). Zato raziskave ni bilo moč zasnovati na tako majhnem vzorcu.

V nekaterih primerih smo ob laičnem opisovanju lahko bili celo v dvomu, za katero bolezen gre. V primeru citata 17 je le iz sobesedila ter literarne zgodovine in teorije razvidno, da gre verjetno za bolnico s tuberkulozo. Prav tako bi lahko nekdo, ki ni več opisovanja medicinskega stanja, opisal tudi gobavost ali škrljevsko bolezen.

Menimo, da delo na področju medicinske humanistike še zdaleč ni končano. Literarna dela lahko ob primerni analizi in dodatnih znanjih s področja medicine in zgodovine vidimo tudi v novi luči. Rezultati raziskave kažejo, da bi bilo z delom moč nadaljevati v že zastavljeni smeri, pri čemer bi lahko vključili večje število del, kar bi povečalo veljavnost rezultatov (npr. vsa dela enega izbranega avtorja ali enega literarnega obdobja). Slabost raziskave je subjektivnost bralca besedila, ki v nekaterih primerih težko oceni, ali določeni citati sodijo med relevantne rezultate ali ne. Na tem mestu bi delo lahko izboljšalo sodelovanje med poznavalci literature in medicine, še objektivneje pa bi bilo ciljno iskanje s pomočjo računalniškega programa, a zato bi bila potrebna digitalizacija celotne slovenske literature, kar je danes utopično.

Zaključki

Zaključimo lahko, da dela slovenskih literarnih avtorjev vključujejo tudi medicinske podatke, ki potrebujejo temeljito analizo za prikazovanje zgodovinsko točnih rezultatov. Pregledana besedila so vsebovala različno število izsekov iz posameznih opazovanih skupin, kar je omogočalo koherentno in zgodovinsko pravilno sintezo o revščini

kot zgodovinskem dejavniku tveganja na Slovenskem. Z raziskavo smo uspeli prikazati samo droben del slovenskega slovstva na način, ki je izluščil le odlomke, vezane na revščino kot zgodovinski dejavnik tveganja.

Potrdili smo domnevo, da avtorji izbranih literarnih obdobj pogosto opisujejo stanja, ki so jim blizu, najverjetneje zaradi tega, ker okolje spremljajo čustveno doživeto. Ugotovili smo tudi, da medicinsko obarvanih odlomkov ne najdemo v vsakem

prebranem besedilu, ob tem pa se zavedamo tudi subjektivnosti interpretacije in analize besedil.

Pregledana besedila lahko služijo kot osnova nadaljnjim raziskavam, ki bi jih lahko gradili v sodelovanju s poznavalci književnosti; ob tem lahko veljavnost rezultatov povečamo z večjim številom pregledanih besedil in z razširitvijo obravnavanih avtorjev in/ali literarnih obdobj.

Literatura

- World Health Organisation. Poverty. Dosegljivo 10. 11. 2013 s spletne strani: <http://www.who.int/topics/poverty/en/>
- World Health Organisation. Poverty and Health. Dosegljivo 29. 3. 2014 s spletne strani: <http://www.who.int/hdp/poverty/en/>
- Blakely T, Hales S, Kieft C, Wilson N, Woodward A. Distribution of Risk Factors by Poverty. WHO 2004. Dosegljivo na: <http://www.who.int/publications/cra/chapters/volume2/1941-2128.pdf>
- Cankar I. Na klancu. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1965. (Klasje).
- Cankar I. Hiša Marije Pomočnice. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1976.
- Cankar I. Križ na gori. Ljubljana: Karantanija; 1996.
- Cankar I. Martin Kačur. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1999. (Klasje).
- Cankar I. Za narodov blagor. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1997. (Klasje).
- Cankar I. Pohujšanje v dolini Šentflorjanski. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1997. (Klasje).
- Cankar I. Hlapci. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1996. (Klasje).
- Cankar I. Črtice. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1963. (Kondor).
- Cankar I. Za križem. Zbrano delo 17. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1974. (Zbrana dela slovenskih pesnikov in pisateljev).
- Župančič O. Zimzelen pod snegom. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1970.
- Kette D. Basni in pravljice. Celje: Mohorjeva družba; 1990. (Mladinska književnost).
- Kette D. Poezije. Maribor: Obzorja; 1971. (Iz slovenske kulturne zakladnice).
- Bevk F. Viharnik. Ljubljana: Prešernova družba; 1959.
- Bevk F. Ljudje pod Osojnikom. Ljubljana: Prešernova družba; 1981.
- Bevk F. Mlini življenja. Nova Gorica; 1967.
- Bevk F. Žerjavi. Ljubljana: Vodnikova družba; 1932.
- Kuhar L (Prežihov Voranc). Požganica: (roman iz prevratnih dni). Ljubljana: Državna založba Slovenije; 2004. (Slovenska zgodba).
- Kuhar L (Prežihov Voranc). Samorastniki. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2000.
- Kuhar L (Prežihov Voranc). Boj na požiralniku. In: Od Ivana Preglja do Cirila Kosmača: Izbor novel. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1995. (Klasje).
- Kranjec M. Tri novele. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1964. (Školjka).
- Pregelj I. Thabiti kumi. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1999.
- Grum S. Dogodek v mestu Gogi. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1993.
- Kosmač C. Pomladni dan. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 2001. (Klasje).
- Rösener W. Kmetje v evropski zgodovini. Ljubljana: Založba /"cf; 2007. (Modra zbirka).
- Dragoš S. Politična zgodovina revščine na Slovenskem. 1. del. Socialno delo 1997; 16: 125–33.
- Dragoš S. Politična zgodovina revščine na Slovenskem. 2. del. Socialno delo 1997; 16: 181–93.
- Studen A. Bister studenček v hiši: 110 let ljubljanskega vodovoda. Voda 2000. p. 2–3.
- Studen A. "Sproščal se je oster, bestialen vonj..." K zgodovini higienizacije in dezodoracije Ljubljane pred prvo svetovno vojno. In: Novak Popov I. Mesto in meščani v slovenskem jeziku, literaturi in kulturi. 42. seminar slovenskega jezika, literature in kulture. Ljubljana: Center za slovenščino kot drugi/tuj jezik, Oddelek za slovenistiko, Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2006. p. 135–47.
- Lampe E. Ceste in vodovodi na Kranjskem od l. 1908–1910. Domoljub 1910; 48: 1–2.
- Zupanič Slavec Z. Razvoj javnega zdravstva na Slovenskem med prvo in drugo svetovno vojno; Dr. Ivo Pirc (1891–1967) – utemeljitelj javnega zdravstva na slovenskem.
- Svetina P. Ljubljana v slovenski literaturi. In: Novak Popov I. Mesto in meščani v slovenskem jeziku, literaturi in kulturi. 42. seminar slovenskega jezika, literature in kulture. Ljubljana: Center za slovenščino kot drugi/tuj jezik, Oddelek za slovenistiko, Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2006. p. 54–70.
- Lipič FV. Topografija c.-kr. deželnega glavnega mesta Ljubljane z vidika naravoslovja in medicine, zdravstvene ureditve in biostatike. Ljubljana: Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije; 2003.
- Zupanič Slavec Z, Slavec K. Zdravstvo proti nalezljivim boleznim skozi čas. Med Razgl 2013; 52: 271–80.

37. Jaunig S, Zupanič Slavec Z. Prikaz medicinske, javnozdravstvene in slovenske zgodovine tuberkuloze. *Med Razgl* 2012; 51: 507–23.
38. Zupanič Slavec Z. Tuberkuloza: kuga 19. in 20. stoletja na Slovenskem na primeru sanatorija Golnik 1921–1998.
39. Lipič FV. Osnovne značilnosti dipsobiostatike – zlorabe alkohola oziroma na podlagi zdravniškega opazovanja nastala politično-statistična predstavitev njenih posledic, ki se odražajo na prebivalstvu in življenjski dobi. Ljubljana: Založba ZRC, ZRC SAZU: Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije; 2005.
40. Daldarfi B, Hosein Asnaashary M, Yarmohammadi H. Rabies in medieval Persian literature – the Canon of Avicenna (980–1037 AD). *Infect Dis Poverty*. 2014; 3 (1): 7.

Aspergilni spondilodiscitis pri bolnici z jetrno cirozo in sladkorno boleznijo

Aspergillus spondylodiscitis in a patient with liver cirrhosis and diabetes mellitus

Tereza Rojko,¹ Matevž Gorenšek,² Julija Germ,¹ Stanka Lotrič-Furlan,¹ Bojana Beović¹

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Tereza Rojko, dr. med.
e: tereza.rojko@guest.arnes.si

Ključne besede:

Aspergillus spp.; spondilodiscitis; vorikonazol; jetrna ciroza; sladkorna bolezen

Key words:

Aspergillus spp.; spondylodiscitis; liver cirrhosis; diabetes mellitus; voriconazole

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 716–20

Prispelo: 22. dec. 2013,
Sprejeto: 27. maj 2014

Izvleček

Aspergilni osteomielitis je redka pojavna oblika invazivne aspergiloze, ki zajema 1,8 % do 5,6 % vseh oblik invazivne aspergiloze. Podobno kot velja za druge oblike invazivne aspergiloze. Za aspergilnim osteomielitisom najpogosteje oboli bolniki s hudo oslajbljeno imunostjo in znanimi dejavniki tveganja za invazivno aspergilozo. V zadnjem času pa poročajo o naraščajočem številu bolnikov z invazivno aspergilozo brez tradicionalnih dejavnikov tveganja, kot so bolniki s kronično obstruktivno boleznijo pljuč, ki se zdravijo z glukokortikoidi, ali bolniki z jetrno cirozo.

V prispevku predstavljamo primer bolnice z aspergilnim spondilodiscitisom z jetrno cirozo in sladkorno boleznijo brez drugih dejavnikov tveganja za invazivno aspergilozo, ki je bila uspešno zdravljena z vorikonazolom.

Abstract

Aspergillus osteomyelitis is a rare manifestation of invasive aspergillosis, which accounts for 1.8 % to 5.6 % of all invasive aspergillosis forms. Like other forms of invasive aspergillosis, it predominantly occurs in immunosuppressed patients with well-established risk factors, but there are increasing reports of invasive aspergillosis cases in patients without traditional risk factors, such as patients with chronic obstructive pulmonary disease on corticosteroid therapy or patients with liver cirrhosis.

We present a case of *Aspergillus* spondylodiscitis in a patient without risk factors for invasive aspergillosis other than liver cirrhosis and diabetes mellitus, successfully treated with a 4-month course of voriconazole.

Introduction

Aspergillus osteomyelitis is a rare manifestation of invasive aspergillosis, which accounts for 1.8 % to 5.6 % of all invasive aspergillosis forms.^{1–3} Like other forms of invasive aspergillosis, it predominantly occurs in immunosuppressed patients with well-established risk factors but there are increasing reports of *Aspergillus* osteomyelitis in moderately immunosuppressed patients, such

as patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on corticosteroid therapy and even in non-immunosuppressed patients.^{3–4}

We describe a case of *Aspergillus* spondylodiscitis in a patient without apparent risk factors for invasive aspergillosis other than cryptogenic liver cirrhosis and diabetes mellitus.

Case report

A 69-year-old woman with a background history of cryptogenic liver cirrhosis (Child-Pugh score C) with portal hypertension (esophageal varices, ascites, splenomegaly), idiopathic thrombocytopenic purpura and diabetes mellitus type 2 on insulin therapy was first admitted to hospital in late November 2010 with a severe lower back pain of two weeks' duration. Three weeks before admission she had undergone abscess excision on the lower left limb with the administration of ciprofloxacin and clindamycin for 10 days. A few days after the procedure she started to complain of pain in the left thigh that later moved and developed to severe lower back pain. She denied having fever or shivers. On admission, the patient was afebrile, anicteric, her vital signs were normal. Her mobility was affected due to lower back pain. The abdomen was distended with signs of ascites, the lumbosacral spine region was tender to palpation. A small postoperative wound was present on the lower left limb without any signs of inflammation. The clinical examination was otherwise normal. Laboratory results showed an elevated C-reactive protein (CRP) of 90 mg/l (normal value ≤ 5 mg/l), normal erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 20 mm/h, normal white blood-cell count of 7.6×10^9 cells/l, with slight neutrophilia in differential. *Staphylococcus aureus* resistant to penicillin but sensitive to all other tested antibiotics, ciprofloxacin and clindamycin included, was isolated from the post-operative wound on the left lower limb. The blood cultures remained sterile. Magnetic resonance imaging (MRI) of the thoracolumbar spine showed changes consistent with spondylodiscitis at the L5–S1 level. Some preexisting degenerative changes were present at one of the thoracic levels, but without signs of inflammation.

Because of the left lower limb wound isolation, *S. aureus* spondylodiscitis was suspected. The patient was initially treated with intravenous flucloxacilin. Due to allergic skin reaction, flucloxacilin was changed after four weeks to oral ciprofloxacin and clindamycin, which she took for another 9 weeks. During the antibiotic treatment the

patient's condition improved, the lower back pain partially diminished, and she was capable of walking with a three-point corset. Neurological examination at the presentation and during hospitalization did not show any neurological deficits, muscular strength was within normal range. The patient was discharged after 8 weeks of antibiotic treatment, when laboratory values showed a CRP of 51 mg/l, normal white blood-cell count of 5.2×10^9 cells/l, with normal differential and an ESR of 12 mm/h.

In early May 2011 (3 months after discharge) the patient again complained of lower back pain. She did not experience any neurological deficits and denied fever. On admission, the laboratory values showed a normal leukocyte count of 5.16×10^9 cells/l, an elevated CRP of 127 mg/l and ESR of 82. MRI of the thoracolumbar spine was performed, which revealed signs of spondylodiscitis at the L5–S1 level, together with spondylodiscitis signs at the Th5–L1 levels with abnormal enhancement of disc spaces as well as associated end-plate destruction of vertebral bodies. Small epidural anterior abscess collection with a diameter of 2–3 mm was observed, extending from Th5 to L1 without spinal channel stenosis. Transpedicular biopsy of the discus at the L5–S1 and Th12–L1 levels was performed, and samples taken for microbiological and histopathological investigations. Histopathological findings at the L5–S1 level did not show any signs of inflammation, and the disc culture for bacteria including acid-fast bacilli and fungi was negative. At the Th12–L1 level histopathological examination of the disc tissue revealed a chronic to acute fibropurulent inflammation with hyphae seen on Grocott's methenamine silver stain. The disc culture was negative for bacteria, including acid-fast bacilli, but grew *Aspergillus fumigatus*. Susceptibility studies showed a minimum inhibitory concentration (MIC) of 0.125 $\mu\text{g/ml}$ for voriconazole and an MIC of 0.094 $\mu\text{g/ml}$ for amphotericin B. Serum galactomannan (2.06 ELISA index; negative value ≤ 0.5 ELISA index) as well as the serum beta D glucan test (> 500 pg/ml; negative value ≤ 59 pg/ml) were positive. The blood cultures were sterile. Although at the time of admission

the chest radiograph revealed no infiltrates, a thorax computed tomography (CT) scan was performed, which, apart from mild interstitial oedema, revealed consolidations in the posterior part of the right upper pulmonary lobe and in the apical segments of the right lower pulmonary lobe with a small cavitation of approximately 7 ml in the latter, which could be interpreted as imaging findings of semi-invasive pulmonary aspergillosis. Because the patient did not have any respiratory symptoms, we did not perform any further diagnostic tests to confirm semi-invasive pulmonary aspergillosis such as bronchoscopy or biopsy of the affected area. The sinus cavity CT scan and heart echography were normal.

The therapy with voriconazole was started, initially with a loading dose of voriconazole 6 mg/kg intravenously every 12 hours for two doses. Due to liver failure, the maintenance dose was reduced to 150 mg (2 mg/kg) intravenously twice daily. Because of the absence of neurological deficits and/or spinal instability, surgical intervention was not indicated. After two weeks of voriconazole treatment, an important clinical and laboratory improvement was noted and after three weeks of intravenous voriconazole administration, the patient was discharged on oral voriconazole 150 mg twice daily. After 8 weeks of therapy the voriconazole dosage was lowered to 100 mg twice daily because of worsened liver function (increased liver function test values, episode of hepatic encephalopathy) and a slightly higher voriconazole serum trough level (performed by high performance liquid chromatography–5.5 mcg/ml). The control voriconazole serum trough level was within normal range (4.2 mcg/ml). We continued with voriconazole therapy for a total period of four months. At the end of this period, the patient was capable of independent walking with a three-point corset, with minimal back pain. At the last follow-up examination sixteen months after the discontinuation of voriconazole therapy in January 2013, she was feeling well and the laboratory results of CRP and ESR were within the normal range.

Discussion

Aspergillus osteomyelitis is an unusual presentation of invasive aspergillosis.⁵ The most commonly reported site of *Aspergillus* bone infection is the spine, followed by long-bone infection. Similar to other forms of invasive aspergillosis, most cases of *Aspergillus* osteomyelitis occur in immunosuppressed patients, with the most common underlying condition being chronic granulomatous disease in children and the condition of immunosuppressive drug therapy for cancer, organ transplant, intravenous drug abuse and steroid use in adults. However, Vinas et al. found that 34.1 % (14/41) of *Aspergillus* spondylodiscitis cases reported in the literature until 1998 did not have any known predisposing factor or immunosuppression.⁴ Another review of 43 cases of *Aspergillus* spondylodiscitis in immunocompetent patients was published recently.⁶

Hepatic failure was generally not recognized as a risk factor for invasive aspergillosis. But recently, several authors have reported the occurrence of invasive aspergillosis in patients with more subtle immune dysfunction, such as patients with COPD on corticosteroid therapy or liver cirrhosis.⁷⁻¹⁰ Significant defects in neutrophil function and declines in peripheral CD4 lymphocyte counts, which both play an important role in host defence against *Aspergillus* in patients with Child-Pugh class B and C liver cirrhosis were described.^{11,12} Our patient also had diabetes mellitus, a condition where phagocyte response can be impaired.¹³

Most *Aspergillus* spondylodiscitis cases follow hematogenous dissemination from the sinopulmonary tract. The disease rarely develops via contiguous spread from the lung or aortic focus, or occurs as a result of direct inoculation related to trauma, spinal surgery or epidural injection.¹⁴ Although in immunocompetent patients direct inoculation or contiguous spread of infection is more common than in immunosuppressed patients, in the group of immunocompetent patients reviewed by Studemeister more than one half of the infections were acquired hematogenously,¹⁴ which was probably the case in our patient.

Lumbar vertebrae are the most common site of *Aspergillus* vertebral infection (53.7%), followed by the thoracic (46.3%) and cervical spine (2.4%). The involvement of multiple bones and joints is described in 21.9% of the cases.⁴ As in pyogenic vertebral osteomyelitis, back pain is the most common initial complaint of the *Aspergillus* vertebral osteomyelitis.^{4,14} 29.3% of the patients reviewed by Vinas had a neurological deficit at the presentation, and a paraspinal or epidural abscess was reported in 33% (7/21) of immunocompetent patients.¹⁴

MRI is the most sensitive and specific imaging tool for diagnosing spondylodiscitis but is not specific for vertebral aspergillosis.⁴ Positive histological or culture results from a tissue biopsy of a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process are currently the standard for diagnosing proven invasive aspergillosis.¹⁵ Thus the diagnosis of *Aspergillus* spondylodiscitis depends on the isolation of *Aspergillus* from bone biopsy and histological documentation of typical hyphae.⁴

In our patient, not only was there extensive involvement of Th5 to L1 present, which was confirmed by the disc histopathology and culture as *Aspergillus* infection, but she had also had an episode of spondylodiscitis at a different (L5–S1) level some months before. Unfortunately, the etiological agent was not confirmed in the first episode, when empiric antibiotic therapy, which proved to be successful, was started without bone or disc biopsy. But in the second episode the histopathology result of the disc biopsy of the L5–S1 level did not show any signs of inflammation and the bacterial and fungal culture was negative. We concluded that in this previous episode pyogenic spondylodiscitis unrelated to the later episode of *Aspergillus* spondylodiscitis at the different level was successfully treated.

The drug of choice for invasive aspergillosis including osteomyelitis is voriconazole. Case reports and case series describe a successful use of voriconazole in bone infections^{2,3} and the available data regarding voriconazole concentration in bone are encouraging.¹⁶ However, voriconazole should

be used cautiously in patients with severe liver failure¹⁷ since it is potentially hepatotoxic and hepatically metabolized with only 5% of the drug appearing unchanged in the urine. The standard loading dosing regimens followed by maintenance doses that are 50% of the normal are therefore recommended for individuals with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B). No data are available on the rate of clearance in individuals with severe liver cirrhosis, as was the case in our patient.¹⁸

The optimal duration of treatment for *Aspergillus* osteomyelitis has not been determined.³ The published case reports of immunocompetent patients with *Aspergillus* spondylodiscitis describe long-term treatment with triazole agents¹⁴ and some recommend treatment with voriconazole for at least 3–6 months with individualization in different cases.² The Infectious Diseases Society of America guidelines recommend a minimum treatment of 6–8 weeks in immunocompetent patients, which is considerably shorter than the treatment recommended for *Candida* bone infection, for which 6–12 months of antifungal treatment with fluconazole is indicated. For immunocompromised patients the consideration of long-term suppressive therapy or treatment throughout the duration of immunosuppression is recommended.¹⁷

Most authors recommend surgical treatment in the cases of advanced disease, spinal instability or if there are symptoms of spinal cord compression, and most patients in case series underwent surgical debridement and decompression of the spine.¹⁴ The type and extent of surgery should be individualized. Some patients require percutaneous needle aspiration while others require laminectomy with abscess drainage and debridement with the possibility of autologous bone grafting.⁴

In conclusion, our case report adds to the knowledge about invasive aspergillosis in patients without the traditional risk factors and calls attention to the fact that liver cirrhosis could be one of the possible risk factors for *Aspergillus* spondylodiscitis. Our patient responded well to the treatment with voriconazole for a total period of four months. Because of the absence of neurolo-

gical deficits and advanced localized disease, surgical treatment was not employed. Sixte-

en months after the discontinuation of the antifungal therapy she is feeling well.

References

- Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis.* 1990; 12: 1147–201.
- Horn D, Sae-Tia S, Neofytos D. *Aspergillus* osteomyelitis: review of 12 cases identified by the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 63: 384–7.
- Mouas H, Lutsar I, Dupont B, Fain O, Herbrecht R, Lescure F-X, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1141–7.
- Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal *Aspergillus* osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 1999; 28: 1223–9.
- Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglass and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3241–55.
- Nicolle A, de la Blanchardière A, Bonhomme J, Hamon M, Leclercq R, Hitier M. *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in immunocompetent subjects: case report and review of the literature. *Infection.* 2013; 41(4): 833–40.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Munoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 870–7.
- Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol.* 2011; 49: 406–13.
- Prodanovic H, Cracco C, Massard J, Barrault C, Thabut D, Duguet A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 2.
- Russo A, Falcone M, Vena A, Venditti C, Mancini C, Morelli A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients: analysis of a 14-month prospective clinical experience. *J Chemother.* 2011; 23: 290–4.
- Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis.* 2000; 182: 526–33.
- Lombardo L, Capaldi A, Poccardi G, Vineis P. Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res.* 1995; 25: 153–6.
- Rudagi BM, Rajshekhar H, Kalburge J, Joshi M, Munde A, Saluja H. Management of maxillary aspergillosis in a patient with diabetes mellitus followed by prosthetic rehabilitation. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010; 9: 297–301.
- Studemeister A, Stevens DA. *Aspergillus* osteomyelitis in immunocompetent hosts: role of triazole antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: e1–6.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycose Study Group (EORCT/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1813–21.
- Denes F, Boumediene A, Durox H, Oksman A, Saint-Marcoux F, Darde ML, et al. Voriconazole concentrations in synovial fluid and bone tissues. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 818–9.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis. Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 327–60.
- Rex JH, Stevens DA. Systemic antifungal agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglass and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 549–63.



Foto: medrazgl.si

Vladimir Smrkolj

Kirurgija

Misli ob novem slovenskem učbeniku kirurgije

Že zunanji izgled knjige je tak, da vzbudi zanimanje za pregled vsebine, ki se v marsičem razlikuje od učbenika, ki je izšel pred skoraj dvajsetimi leti. Ne le zaradi modernizacije kirurgije, v kateri so se v zadnjem času izoblikovale nove metode in postale postopoma vsakodnevna rutina, temveč tudi z dodatkom novih poglavij, ki v stari kirurgiji niso bila niti omenjena.

V novi Kirurgiji so prikazana vsa za študenta medicine ali specializanta kirurgije pomembna poglavja v taki obliki, da se njegovo znanje širi in pogloblja. V besedilih so strokovnjaki na razumljiv način ter s pomočjo slikovnih dodatkov prikazali posamezna področja tako, da olajšajo razumevanje posameznih metod oziroma poglavij. Pohvalno pa je tudi, da je na koncu vsakega zaokroženega poglavja navedena dodatna priporočena literatura.

Knjiga je razdeljena kot običajno na splošni del in specialni del, V splošnem delu so dodana tudi poglavja, ki nas v razširjenem obsegu popeljejo skozi poglavja okužb in obravnavajo celjenje prekinjenih tkiv. Tudi poglavje o anesteziji, njenih vrstah in pripravi bolnika na operacijo je izčrpno prikazano in nas tudi poduči o nevarnostih med posegom. Zelo pomembno se mi zdi, da je v posebnem poglavju precej natančno opisano intenzivno zdravljenje zapletov med operacijo in po njej ter najtežjih poškodbancev. Posebnost pa predstavlja poglavje o presaditvah organov, kjer so skupaj opisani načini odvzema, imunosupresivno zdravljenje ter presaditve posameznih organov.

Z ločenimi poglavji o endoskopijah in slikovnih diagnostičnih metodah se vsebina knjige močno obogati.

V specialnem delu, ki je po poglavjih razdeljen v posamezne kirurške subspecialnosti, je podoben koncept kot v splošnem delu.

Vsako poglavje je celota zase in obravnava pripadajočo anatomijo, razvojne nepravilnosti, bolezni, vnetja tumorje ter poškodbe z njihovim kirurškim zdravljenjem.

Kot novost je specialnemu delu dodano tudi posebno poglavje o onkološki kirurgiji, kjer so prikazana načela kirurgije sarkomov in tumorjev mehkih tkiv. To poglavje sicer ni obsežno in je bolj informativno, vseeno pa seznanja bralca z osnovami onkologije.

V samostojnem poglavju so obdelane kirurške okužbe, njihovo kirurško ter medikamentno zdravljenje z antibiotiki.

Pri poglavju plastične kirurgije je dodano k obravnavi raznih rekonstrukcij še izredno zanimivo podpoglavje o lepotnih posegih, ki postajajo danes v bogatem svetu vedno bolj pogosti.

Prav tako predstavljata novost dve krajši poglavji o« kirurgiji v izrednih razmerah» ter vojni kirurgiji.

Ostala poglavja, ki jih nisem posebej omenil, pa zaradi tega niso nič manj izčrpna ali slabša. So sistematska, bogato opremljena s skicami in originalnimi fotografijami, ki povečajo razumljivost napisanega. V vseh poglavjih so opisana tudi najmodernejša spoznanja in kirurške metode, ki se danes v sodobni medicini oziroma kirurgiji uporabljajo.

Na koncu knjige so štiri priloge in sicer: seznam kratic, merske enote in predpone, normograma za določanje telesne površine in povprečne vrednosti normalne gibljivosti sklepov.

V zaključku bi želel čestitati avtorju knjige, področnim urednikom in piscem člankov, ki jim je uspelo ustvariti delo, ki se lahko kosa z učbeniki tujih priznanih avtorjev. Knjiga naj ne bo le učbenik za študente medicine, ampak jo priporočam vsem kolegom, ki se ob svojem delu srečujejo s kirurško problematiko. Na koncu pa se mi je utrnila še misel : knjiga, ki leži pred menoj, si zasluži, da bi jo prevedli v enega od svetovnih jezikov, kar bi ji zelo povečal naklado.

Prof.dr.Janez Prinčič, dr.med.

Založba:

Grafika Gracer d.o.o.

Kraj in letnica izdaje:

Celje, 2014

Vezava:

trda

Obseg:

2026 strani

Format:

A4

Jezik:

slovenski

Cena:

190 €

