

Splošna bolnišnica Maribor
Klinični oddelek za interno medicino Maribor
Zdravniško društvo Maribor
Združenje internistov SZD

13

■ Srečanje internistov in
zdravnikov splošne
medicines

Iz prakse za prakso

z mednarodno udeležbo

Zbornik predavanj in
praktikum



Maribor, 10. in 11. maja 2002

ORGANIZACIJSKI ODBOR

doc. dr. **Radovan Hojs**, dr. med., predsednik
prof. dr. **Ivan Krajnc**, dr. med., strokovni direktor SBM
prim. as. mag. **Artur Pahor**, dr. med.
as. dr. **Pavel Skok**, dr. med.
prim. doc. dr. **Marjan Skalicky**, dr. med.

STROKOVNI ODBOR in UREDNIŠTVO ZBORNIKA

doc. dr. **Radovan Hojs**, dr. med.
prof. dr. **Ivan Krajnc**, dr. med.
prim. as. mag. **Artur Pahor**, dr. med.
as. dr. **Pavel Skok**, dr. med.
prim. doc. dr. **Marjan Skalicky**, dr. med.

ČASTNI ODBOR

prof. dr. **Andreja Kocijančič**, dr. med., predstojnica Katedre za interno medicino MF v Ljubljani
prof. dr. **Peter Černelč**, dr. med., predstojnik Interne klinike MF Ljubljana
prim. mag. **Primož Vidali**, dr. med., predsednik Združenja internistov SZD
prim. **Gregor Pivec**, dr. med., direktor SBM
prim. spec. ak. st. **Rudi Turk**, dr. med.

STROKOVNI RECENZENTI

doc. dr. **Radovan Hojs**, dr. med.,
prof. dr. **Ivan Krajnc**, dr. med.,
prim. as. mag. **Artur Pahor**, dr. med.
as. dr. **Pavel Skok**, dr. med.
prim. doc. dr. **Marjan Skalicky**, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.1:616-08(082)

SREČANJE internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo (13 ; 2002 ; Maribor)

Zbornik predavanj in praktikum / 13. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo, Maribor, 10.in 11. maja 2002 ; [organizatorja] Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor [in] Zdravniško društvo Maribor, Združenje internistov SZD ; [uredništvo zbornika Radovan Hojs ... et al.]. - Maribor : Splošna bolnišnica, 2002

1. Hojs, Radovan 2. Splošna bolnišnica. Klinični oddelek za interno medicino (Maribor)
3. Zdravniško društvo. Združenje internistov (Maribor)

COBISS-ID 47507969

SEZNAM AVTORJEV

Matej Bernhardt, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Mirko Bombek, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Klara Dai, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za revmatologijo in imunologijo, Maribor, Slovenija

Dr. **Simona Gabešček**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

Martin Glogovšek, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nuklearno medicino, Maribor, Slovenija

Tatjana Golob-Gulič, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Suzana Gradišnik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za revmatologijo in imunologijo, Maribor, Slovenija

As. mag. **Štefek Grmec**, dr. med., Center za nujno medicinsko pomoč, Prehospitalna enota, ZD Adolfa Drolca, Maribor, Slovenija

Doc. dr. **Sergej Hojker**, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

Iztok Holc, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za revmatologijo in imunologijo, Maribor, Slovenija

Jože Hren, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Borut Kamenik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za interno intenzivno medicino, Maribor, Slovenija

As. **Vojko Kanič**, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Prof. dr. **Saško Kedev**, dr. med., Institute for Heart disease, Medical Faculty Skopje, Republic of Macedonia

Petra Klemen, dr. med., Center za nujno medicinsko pomoč, Prehospitalna enota, ZD Adolfa Drolca, Maribor, Slovenija

Milan Kotnik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Igor Krajnc, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Prof.dr. **Ivan Krajnc**, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, strokovni direktor, Maribor, Slovenija

Mag. **Mitja Lainščak**, dr. med., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Interni oddelek, Murska Sobota, Slovenija

Roberto Latini, MD, Val-HeFT non-US Coordinating Center, GISSI Group, Istituto Mario Negri, Milano, Italija

As. mag. **Mitja Letonja**, dr. med., Bolnišnica Ptuj, Interni oddelek, Ptuj, Slovenija

Anton Lobnik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Štefan Mally, dr. med., Center za nujno medicinsko pomoč, Prehospitalna enota, ZD Adolfa Drolca, Maribor, Slovenija

Martin Marinšek, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za interno intenzivno medicino, Maribor, Slovenija

Franjo Naji, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Viljemka Nedog, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Prim. as. mag. **Artur Pahor**, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za revmatologijo in imunologijo, Maribor, Slovenija

Dr. **Zlatko Pehnc**, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za interno intenzivno medicino, Maribor, Slovenija

Ludvik Puklavec, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nuklearno medicino, Maribor, Slovenija

Doc. dr. **Andreja Sinkovič**, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za interno intenzivno medicino, Maribor, Slovenija

Franci Svenšek, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za interno intenzivno medicino, Maribor, Slovenija

Mitja Topalovič, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nuklearno medicino, Maribor, Slovenija

Marjana Ujčič-Navotnik, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Prim. as. mag. **Damijan Vokač**, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Klinični oddelek za interno medicino Maribor, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Maribor, Slovenija

Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

KAZALO

Hojker S., Zaletel K., Gabešček S. Jod in ščitnica	9
Puklavec L. Diferencialna diagnostika nodoznih golš	21
Topalovič M. Vnetne bolezni ščitnice	29
Glogovšek M., Puklavec L. Bolnik z akutnim tiroiditisom – prikaz primera	41
Glogovšek M., Puklavec L. Zaplet pri zdravljenju s tirostatikom – prikaz primera	48
Pahor A. Sodoben pristop k zdravljenju revmatoidnega artritisa	55
Gradišnik S., Krajnc I. Mehanizmi delovanja novih imunomodulirajočih zdravil za zdravljenje RA	64
Dai K., Holc I. Prikaz zdravljenja dveh bolnic s seropozitivnim revmatoidnim artritism	72
Lobnik A., Kanič V., Kotnik M., Vokač D. Akutni koronarni sindrom	80
Kamenik B., Pehnc Z., Marinšek M. Neobičajni simptomi miokardnega infarkta in ukrepi na terenu	87
Vokač D., Kotnik M. Motnje ritma ob akutnem koronarnem sindromu	96
Bombek M., Ujčič-Navotnik M. Akutno srčno popuščanje ob akutnem koronarnem sindromu	107
Golob Gulič T., Hren J., Ujčič Navotnik M. Ehokardiografija ob akutnem koronarnem sindromu	120
Kanič V., Lobnik A., Vokač D., Kotnik M. Interventna kardiologija in akutni koronarni sindrom	130

Kedev S., Petrovski B., Kotevski V., et al.	
Mechanical reperfusion strategies in acute myocardial infarction	141
Sinkovič A., Svenšek F.	
Fibrinolitična terapija akutnega miokardnega infarkta	144
Grmec Š., Klemen P., Mally Š.	
Pomen prehospitalne enote pri obravnavi akutnega koronarnega sindroma	158
Bernhardt M., Naji F.	
Bolnik z nestabilno angino pectoris – prikaz primera	167
Svenšek F.	
Akutni miokardni infarkt in reševalna PTCA – prikaz primera	174
Marinšek M.	
Nevsakdanja komplikacija trombolitične terapije v sklopu AMI – prikaz primera	181
Nedog V., Krajnc I.	
Prikaz bolnika z akutnim koronarnim sindromom	188

Simpozij Novartis – Novi dokazi o protektivnem učinku valsartana

Bombek M.	
Posodobljene smernice za zdravljenje srčnega popuščanja	195
Lainščak M.	
Vloga in pomen ambulate za srčno popuščanje	206
Letonja M.	
Praktične izkušnje z valsartanom	221
Latini R.	
Val-HeFT: can we improve clinical outcomes in heart failure?	230

JOD IN ŠČITNICA

IODINE AND THYROID

Sergej Hojker, Katja Zaletel, Simona Gabešček

IZVLEČEK

V prispevku želimo prikazati novejša dognanja na področju fiziologije ščitnice, povezane z metabolizmom joda. Slovenija spada med področja z endemsko golšavostjo, kjer je večja pogostnost avtonomnega tkiva. Leta 1999 so bila sprejeta nova priporočila glede jodiranja soli. Epidemiološka študija, s katero bomo preverili rezultate zvišane količine joda v soli, je v teku. Preliminarni rezultati in indirektni kazalci pa kažejo, da je jodna profilaksa učinkovita.

Najbolj pomemben vzrok obremenitve z jodom je amiodaron, ki se kopiči v maščevju. Od tu se počasi sprošča, zato je več mesecev po prenehanju zdravljenja vsebnost jodida v organizmu visoka. Ob prisotnosti avtonomnega tkiva je to vzrok za hipertirozo zaradi obremenitve z jodom. Zato je na našem področju potrebna posebna previdnost pri uporabi tega zdravila.

Ključne besede: jod, metabolizem, obremenitev, deficit

ABSTRACT

The aim of the present article is to present novel findings in the field of thyroid physiology with special emphasis on iodine metabolism. Slovenia is one of the endemic goitre areas, where a higher prevalence of autonomy is expected. In 1999, new recommendations concerning iodine content in salt were adopted. An epidemiological study evaluating the results of increased iodine content in salt is in progress. On the basis of preliminary results and indirect parameters we can conclude that iodine prophylaxis is effective.

The main cause of iodine excess is amiodarone, which accumulates mainly in the fat tissue, from where it is slowly released. For this reason the iodine content in the organism is high even a few months after stopping treatment with amiodarone. Together with the thyroid autonomous tissue this is the reason for hyperthyreosis due to iodine excess, therefore special precaution is necessary in using this drug in our region.

Key words: iodine, metabolism, excess, deficit

FIZIOLOGIJA

Jod je ključni element v sintezi ščitničnih hormonov. Priporočeni dnevni vnos joda znaša nad 150 μg dnevno, v nosečnosti pa nad 200 μg dnevno (1). Zdrava ščitnica se z mehanizmom avtoregulacije prilagodi na vnos joda do 30 mg dnevno (2). Jod se v hrani nahaja pretežno v obliki jodida. Zelo malo ga je v sadju, zelenjavi, količina v mesu in mlečnih izdelkih je odvisna od količine joda v živalski krmí. Več ga je v morskih ribah in predvsem v morskih sadežih. Največ ga zaužijemo s soljo, ki je jodirana s kalijevim jodidom ali jodatom. Jod se praktično v celoti vsrka iz prebavil. Le manjši del vstopa v ščitnico, do 90% pa se ga izloči skozi ledvice, zato je količina joda v urinu dober kazalec njegovega vnosa v organizem (3).

Iz prebavil in v ščitnico lahko vstopa samo v obliki jodida, zato se morajo druge oblike joda prej reducirati, kar najverjetneje poteka v kislem okolju želodčne vsebine (4). Transport jodida v folikelske celice poteka proti elektrokemijskemu gradientu s pomočjo transportne beljakovine, ki jo imenujemo Na^+/I^- -simporter (NIS). Stimulira ga TSH, avtoregulacija pa ga lahko stimulira ali zavira glede na preskrbljenost folikelske celice z jodidom. Koncentracije jodida v plazmi, folikelski celici in organsko vezan jod v celici so v ravnotežju. Jodid se v celici pod vplivom encima tiroidne peroksidaze (TPO) in ob prisotnosti peroksida oksidira in veže na tirozilne ostanke tiroglobulina (organifikacija), ti se nato združijo v trijodtironin in tiroksin. Sproščanje hormona iz celice poteka s pomočjo proteolize tiroglobulina (5).

V primeru presežka jodida v serumu se poveča njegova koncentracija v folikelski celici in zavre organifikacija. To imenujemo akutni Wolff-Chaikoffov učinek. Vzrok je znižana sinteza peroksida pod vplivom jodolipidov. Po približno 48. urah zaviralni učinek jodida na organifikacijo popusti. Pojav so imenovali beg iz akutnega Wolff-Chaikoffovega učinka. Vzrok je najverjetneje znižana ekspresija NIS, in s tem zmanjšan aktivni transport jodida v celico (5).

POMANJKANJE JODA

Žleza se na pomanjkanje joda prilagodi s povečanjem privzema jodida v tirocit, tvori se več trijodtironina kot tiroksina, zmanjšajo se zaloge jodida v koloidu, zveča se proteoliza tiroglobulina. Recikliranje jodida v celici postane bolj intenzivno. Povečano kopičenje jodida v celici je posledica povečane ekspresije NIS.

Najbolj očiten znak pomanjkanja joda je rast ščitnice, oziroma pojav golše. V zadnjih letih so ugotovili, da TSH sam ni odgovoren za rast golše, pri normalni preskrbi z jodom deluje prej kot zaviralec rasti. Izolirali so številne rastne dejavnike, ki se izločajo avtokrino in parakrino v žlezah, ki vsebujejo malo jodida, kot so na primer IGF-1 (insulin-like growth factor I), EGF (epidermal growth factor) in TGF- α (transforming growth factor alpha). Pri zadostni preskrbi z jodom pa se tvori zaviralec rast TGF- β (5).

Pomanjkanje joda v hrani je svetovni problem, ki ga poskuša reševati International Commette for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) skupaj s Svetovno zdravstveno organizacijo in UNICEF-om. Slovenija je del alpskega področja endemske golšavosti na katerem je prisotno pomanjkanje joda v vodi in hrani. Zaradi tega je bila golšavost zelo pogosta posebno na Koroškem in Štajerskem. V obdobju med obema svetovnimi vojnama so šolski zdravniki v Ljubljani ugotavljali povečano ščitnico pri 58% šoloobveznih otrok, na posameznih področjih pa tudi do 80%. Leta 1953 je bilo v Jugoslaviji uvedeno obvezno jodiranje soli z 10 mg KI na kg soli (6-8).

V letih od 1991 do 1994 smo izvedli sistematsko epidemiološko študijo, ki je zajela 50 šol na vsem teritoriju Republike Slovenije. Pregledano je bilo 1740 trinajstletnih otrok, od tega 891 deklic in 849 dečkov. Pri 79% pregledanih smo našli povečano ščitnico, od tega pri 11% II. stopnje. Koncentracija joda v urinu je bila pod 100 μg joda/g kreatinina pri 73,7% pregledanih (mediana 82,9 μg joda/g kreatinina). Povprečna velikost ščitnice izmerjena z ultrazvokom je bila 7,20 ml. V preiskanem vzorcu otrok nismo našli signifikantnih razlik med dečki in deklicami niti pri velikosti ščitnice, niti pri izločanju joda v urinu.

Za razliko od predhodnih proučevanj nismo našli signifikantnih razlik v prevalenci golšavosti ali koncentraciji joda v urinu med posameznimi regijami. Prav tako ni bilo korelacije med izločenim jodom v urinu in volumnom žleze. Nakazuje pa se odnos med koncentracijo nitrata v pitni vodi in volumnom ščitnice (slika 1) (9).

Leta 1992 so v domovih starejših občanov analizirali 51 vzorcev dnevnih obrokov hrane poleg ostalega tudi na vsebnost joda. Povprečna izmerjena vrednost je bila 79,6 μg joda in le v 15 vzorcih je bila vsebnost joda večja od 100 μg (10).

Na osnovi dobljenih podatkov smo lahko zaključili, da je vnos joda pod fiziološkimi mejami in da je jodna profilaksa z 10 mg KI/kg soli nezadostna. Po vseh kriterijih smo lahko Slovenijo razvrstili med endemska področja I. stopnje (blaga endemija).

Že od leta 1992 je na tržišču v Sloveniji prisotna sol iz uvoza, ki je imela večjo vsebnost joda, januarja 1999 pa je bilo za proizvodnjo soli v Sloveniji izdano priporočilo o jodiranju z 25 mg KI ali 32 mg KIO_3 . Dopustne meje so od 20 do 30 mg KI.

V letošnjem letu teče ponovna epidemiološka študija, v katero bomo zajeli iste šole kot pred 8 leti. Prvi preliminarni rezultati kažejo, da se je volumen ščitnice pri trinajstletnikih znižal za 10–15%, tako da je učinek zvišane jodne profilakse nedvomen. To potrjujejo tudi indirektni kazalci, kot je incidenca basedovke in hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva. Rezultati so prikazani na sliki 2.

Incidenca hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva je bila leta 1999 skoraj dvakrat višja kot leta 1997 (32 novih primerov na 100000 prebivalcev leta 1999 proti 17,3 primerov na 100000 prebivalcev leta 1997). Porast incidence basedovke je bil nekoliko manjši (26,7 leta 1999 proti 23,7 leta 1997), vendar je incidenca bistveno porasla v letu 2000 na 33,7 primerov. Te podatke lahko primerjamo s stanjem na drugih endemskih področjih, na katerih so z uvajanjem jodne profilakse dosegli zadovoljiv vnos joda. V literaturi je opisan porast incidence hipertiroze v obdobju štirih let po povišanju jodne profilakse. Za razliko od prehodnega porasta incidence hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva, zvišana incidenca basedovke traja dalj časa. V sosednji Avstriji, kjer so leta 1990 povišali vsebnost joda v soli iz 10 na 20 mg KI/kg soli, so opazovali porast hipertiroz z vrhom po 2 – 4 letih. Po tem je incidenca pričela padati z izjemo basedovke, pri kateri je incidenca ostala povišana in to skoraj 2-krat višja kot prej (11).

Zaključimo lahko, da je Slovenija na dobri poti, da doseže eradikacijo endemske golše.

PREOBREMENITEV Z JODOM

Preobremenitev z jodom je v našem kulturnem krogu praktično vedno iatrogena. Glavni medicinski vir predstavlja amiodaron, večje količine joda najdemo še v nekaterih rentgenskih kontrastnih sredstvih, topičnih antiseptikih, dezinficiensih in nekaterih ekspektoransih. Pri tem je bistvenega pomena topnost preparata. Če je topen v vodi, se jod zelo hitro izplavi skozi ledvica in prehodna hipertiroza se lahko pojavi le pri kronični uporabi. Če pa je topen v maščevju, kot na primer amiodaron, se tam kopiči in počasi sprošča, zato je vsebnost joda v organizmu visoka še več mesecev po prenehanju zdravljenja.

Zdrava ščitnica prenese brez škode 200-krat višji dnevni vnos od priporočenega. Na našem področju pa je zaradi endemske golše tudi večja prevalenca bolnikov z avtonomnim tkivom v ščitnici. Celice tega tkiva imajo mutiran receptor za TSH s posledično stalno aktivacijo receptorja in visoko ekspresijo gena za NIS. Zato se v teh celicah ne pojavi akutni Wolff-Chaikoffov učinek in obremenitev z jodom povzroči čezmerno tvorbo in sproščanje ščitničnih hormonov (12). Posledica je hipertiroza.

Znano je, da je avtoimunska bolezen ščitnice pogostejša na področjih, kjer je preskrba z jodom zadostna. Več študij je pokazalo, da vnos čezmernih količin joda lahko izzove avtoimunski tiroiditis, pri že obstoječi bolezni pa lahko pride do poslabšanja. Mehanizem še ni povsem razjasnjen.

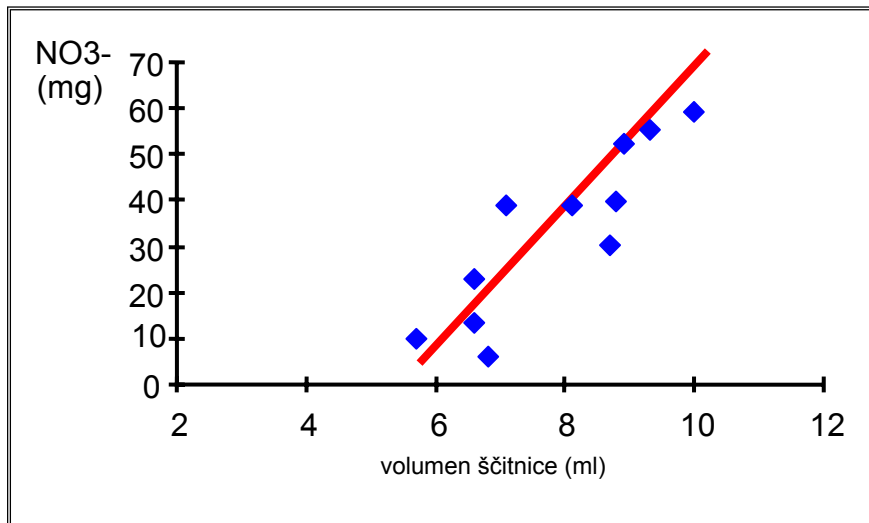
V zadnjih letih narašča število bolnikov s hipertirozo zaradi obremenitve z jodom (slika 3) kot posledica nekritične uporabe amiodarona. Njegov razpolovni čas odstranitve iz organizma je 30 – 100 dni. Hipertiroza zaradi obremenitve z jodom se lahko pojavi že po aplikaciji 1 ampule zdravila in traja 3 do 6 mesecev. Zdravljenje je težavno in slabo učinkovito. Operativni poseg je zaradi hipertiroze vprašljiv, zdravljenje s terapevtsko dozo radioaktivnega joda ni učinkovito, ker je kopičenje radioaktivnega joda v ščitnici nizko (kompeticija z neradioaktivnim jodom), tirostatiki pa so slabo učinkoviti.

Zato je pred uvedbo zdravljenja z amiodaronom indiciran pregled v tirolški ambulanti, kar velja še posebej za bolnike z nodozno golšo. Če najdemo avtonomno tkivo je najprej indicirano zdravljenje z radioaktivnim jodom, ki v številnih primerih tudi odpravi motnje srčnega ritma. Šele nato lahko bolnika pričnemo zdraviti z amiodaronom.

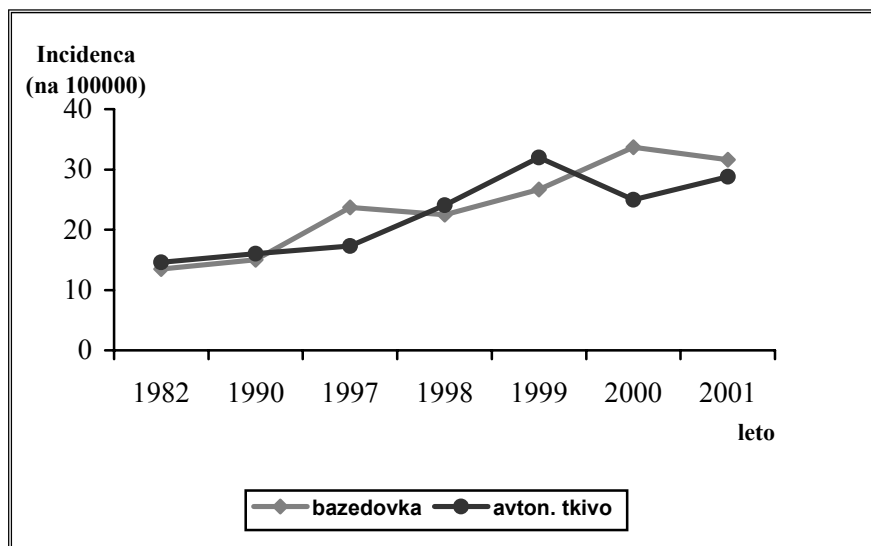
ZAKLJUČEK

Zaradi blage endemije smo v Sloveniji pred 3 leti povišali vsebnost joda v soli. Čeprav kontrolna epidemiološka študija še poteka, lahko na osnovi preliminarnih podatkov in drugih indirektnih kazalcev trdimo, da se je preskrbljenost z jodom v naši populaciji izboljšala in da smo na poti k eradikaciji endemske golšavosti. To je izrazito prevetivni poseg, ki se bo v polni meri odrazil šele na generaciji, ki prihaja. V sedanji populaciji pa moramo še vedno računati z visoko prevalenco golše in v njej prisotnega avtonomnega tkiva. Zato se mora naša doktrina uporabe jod vsebujočih preparatov bistveno razlikovati od dežel brez endemske golše, kot so na primer Združene države Amerike.

Zaradi intenzivnega kmetijstva in vse večje uporabe umetnih gnojil pa se srečujemo že z novim dejavnikom, ki vpliva na velikost ščitnice. To je onesnaženost pitne vode.

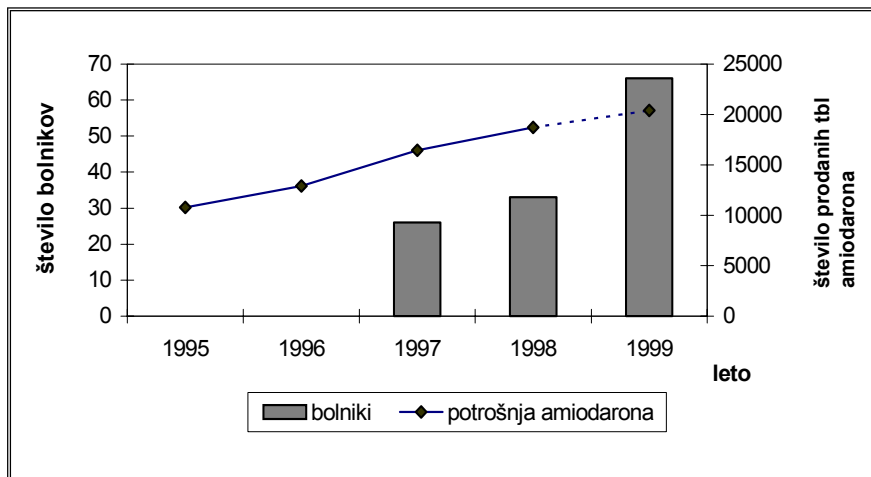


Slika 1. Odnos med količino nitrata v pitni vodi in volumnom ščitnice
Figure 1. Relation between amount of nitrate in drinking water and volume of thyroid gland



Slika 2. Porast incidence hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva in bazedovke na Oddelku za bolezni ščitnice Klinike za nuklearno medicino Kliničnega centra Ljubljana

Figure 2. Increasing incidence of hyperthyroidism due to thyroid autonomy and Graves' disease in the Outpatient Department for thyroid diseases of Department for Nuclear Medicine of University Medical Centre Ljubljana.



Slika 3. Prodaja amiodarona v Sloveniji in incidenca hipertiroze zaradi obremenitve z jodom v ambulanti za bolezni ščitnice Klinike za nuklearno medicino Kliničnega centra Ljubljana

Figure 3. The sale of amiodarone in Slovenia and incidence of hyperthyroidism due to iodine excess in the Outpatient Department for thyroid diseases of Department for Nuclear Medicine of University Medical Centre Ljubljana

Literatura

1. Roti E, Braverman LE. Iodine excess and thyroid function. V: Naumann J, Glinoe D, Braverman LE, Hostalek U eds. Merck European thyroid symposium: The thyroid and iodine. New York: Schettauer, 1996:7-17.
2. Nagataki S, Yokoyama N. Autoregulation: Effects of iodine. 3rd Thyroid symposium. AMA 1990; 1:4-8.
3. Hurrell RF. Bioavailability of iodine. Eur J Clin Nutr 1997; 51:S9-S12.
4. Shenolikar IS, Rao BSN. A study of availability of iodine from calcium iodate employing ¹³¹I-labeled salt. J Nucl Med 1972; 14:2-4.
5. Gaberšček S, Zaletel K, Hojker S: Fiziologija ščitnice: vloga Na⁺/J⁻ simporterja in metabolizem joda. Zdrav Vestn 2000; 69:261-5.
6. Moravec-Berger D, Hojker S. Razpoložljivi epidemiološki podatki o nemalighnih boleznih ščitnice v Sloveniji. Radiol Oncol 1993;27 Suppl 6: S39- S45.
7. Porenta M, Hojker S, Avčin J, Budihna N. Golšavost v Sloveniji. Radiol Oncol 1993;27 Suppl 6: S46- S50.
8. Hojker S, Dremelj M, Porenta M. Endemska golša v Sloveniji. Zdrav Var 1994;33 Suppl 1:S177-S182.
9. Zaletel K, Hojker S. Jodni deficit u Sloveniji. V: Tahirović H, Konjhodžić F eds. Simpozijum – jodni deficit u regionu. Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine Sarajevo 2000:61-9.
10. Pokorn D, Dermelj M, Stibilj V, Gregorič B. Iodine in daily samples from some old people's homes in Slovenia. Z Lebensm Unters Forsch A 1999;208:230-2.
11. Lind P, Langsteger, Molnar M. Epidemiology of Thyroid diseases in iodine sufficiency. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U eds. Merck European thyroid symposium The thyroid and age. New York: Schattaauer, 1998:203-12.
12. Zaletel K, Gaberšček S, Hojker S. Obremenitev z jodom in ščitnica. Zdrav Vestn 2000;449-52.

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA NODOZNIH GOLŠ

DIAGNOSTIC PROCEDURES OF NODULAR GOITRE

Ludvik Puklavec

IZVLEČEK

V prispevku so predstavljena glavna načela v diagnostični in terapevtski obravnavi uninodoznih in multinodoznih golš v Sloveniji. Osnova so “Načela diagnostike in zdravljenja najpogostejših bolezni ščitnice”, ki so bila sprejeta na Slovenskem združenju za nuklearno medicino leta 1999. S tem dogovorom smo v Sloveniji sprejeli enotna načela obravnave bolnikov z boleznimi ščitnice. Namen članka je dogovor predstaviti čim širšemu strokovnemu krogu slovenskih zdravnikov. Podani so algoritmi diagnostičnega postopka in tudi na kratko osnove zdravljenja nodoznih golš.

Ključne besede: nodozne golše, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Diagnostic and therapeutic principles in the treatment of nodular goitre are still a matter of debate. The author presents a Slovenian approach toward the main diagnostic and therapeutic principles in treating patients with nodular goitre. The purpose is to achieve unity in managing Slovenian goitrous patients.

Key words: nodular goitre, diagnosis, treatment

UVOD

Slovenija spada v alpsko področje endemske golšavosti. O endemski golšavosti govorimo, če ima več kot 10% prebivalstva tipljivo povečano ščitnico (1). Natančnih podatkov o prevalenci golšavosti pri nas nimamo, bilo pa je narejenih nekaj epidemioloških raziskav na šolski mladini, kjer so leta 1988 ugotovili 15–18% golšavost pri ljubljanskih srednješolcih (2). V letih med 1991 in 1994 je bila opravljena epidemiološka raziskava med osnovnošolsko mladino na področju celotne Slovenije, ki je zajela 1740 trinajstletnih otrok in je ugotovila povečano ščitnico pri 11% otrok (3). Lahko predvidevamo, da je prevalenca golšavosti pri odrasli populaciji še večja.

Glavi vzrok za razvoj golše je pomanjkanje joda v hrani in vodi, pomembni pa so še drugi dejavniki - genetski in vpliv okolja (4). Natančna patogeneza nastanka golše še ni podrobno poznana. Vemo, da se pod vplivom endogenih substanc, ki stimulirajo rast ščitnice, spremenijo normalni ščitnični folikli. Poveča se število in velikost folikelskih celic – hiperplastična (difuzna) golša. To stanje je še reverzibilno, če ni več strumogenih dejavnikov. Z nadaljnjo rastjo foliklov se pojavijo gomolji, kjer imajo tirociti različne strukturne in morfološke lastnosti. Gomolji v ščitnici so lahko posamezni - solitarni (uninodozna golša) ali številni - multipli (multinodozna golša). Folikli v gomoljih imajo lahko normalno funkcijo, lahko so afunkcijski ali pa hiperfunkcijski v smislu sinteze in shranjevanja ščitničnih hormonov. Skoraj vse dalj časa trajajoče golše postanejo multinodozne. Običajno so bolniki evtirotični, včasih hipertirotični, redkeje hipotirotični (5). Če golše močno zrastejo, lahko pritiskajo na sapnik in požiralnik in povzročajo motnje dihanja in požiranja.

Tudi rak ščitnice ima klinične podobnosti z nodoznimi golšami, zato je pomembna dobra diagnostična obravnava golšavih bolnikov, saj pravočasno odkrit karcinom ščitnice običajno pomeni dobro prognozo.

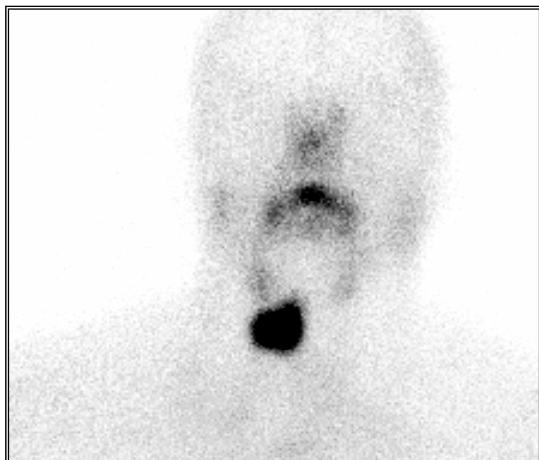
DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Skupina danskih avtorjev je pred kratkim objavila rezultate ankete, ki so jo izvedli med aktivnimi člani Evropskega tirološkega združenja z namenom, da bi ugotovili, kakšen pristop imajo evropski tirologi do diagnostičnih in terapevtskih postopkov obravnave uninodozne (6) in multinodozne golše (7).

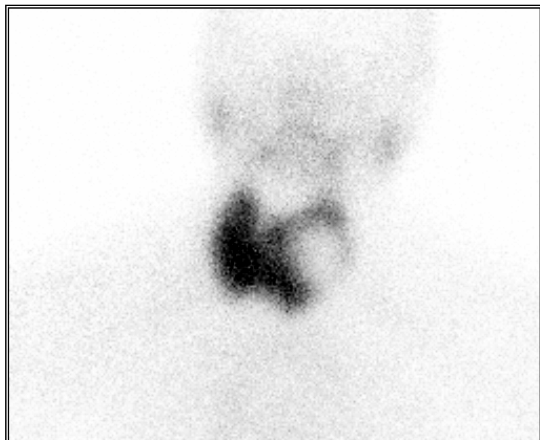
Izsledki ankete so pokazali, da obstajajo bistvene razlike v pristopih med posameznimi evropskimi državami. Ker bo do poenotenja v doktrini verjetno trajalo še nekaj časa, smo v Sloveniji že pred nekaj leti oblikovali svoja načela diagnostike in zdravljenja ščitničnih bolezni. Za nodozne golše velja naslednji diagnostični algoritem:

Anamneza › klinični pregled (inspekcija, palpacija) › ultrazvočni pregled ščitnice › določitev TSH, tiroglobulina › scintigram › tankoigelná biopsija.

Pri anamnezi je poseben poudarek na družinski obremenitvi in morebitnih kompresijskih znakih (dispnea, disfagija). Z inspekcijo ugotovimo, ali je ščitnica vidno povečana. Pri palpaciji nas zanima konsistenca gomoljev (mehki, čvrsti), premakljivost oz. morebitna zraščanost s podlago, povečane bezgavke na vratu. Z ultrazvokom ugotovimo, ali gre za solitaren gomolj ali za multinodozno golšo, ali so gomolji hiper-, hipo- ali izoehogeni, ali utesnjujejo sapnik, invazivno preraščajo kapsulo, ali so prisotne povečane bezgavke, z Dopplerjem tudi prekrvljenost gomoljev. Nivo TSH v serumu opredeli funkcijo ščitnice (večina golš je evtirotičnih), močno zvišan nivo tiroglobulina pomeni intenzivno propadanje ščitničnega tkiva, če je večji kot 300 ng/ml, so potrebne kontrole, saj gre lahko za novotvorbo ščitnice. Scintigram prikaže funkcijsko stanje golše, afunkcijski (“hladni”) gomolji so po statistiki bolj sumljivi za novotvorbe (slika 1), hiperfunkcijski (“vroči”) gomolji pomenijo avtonomno ščitnično tkivo, ki lahko povzroča hipertirozo (slika 2). Absolutna indikacija za tankoigelnó ultrazvočno vodeno punkcijo so hipoehogeni, hladni gomolji, večji od enega cm.



Slika 1. “Hladni” gomolj v levem režnju ščitnice.



Slika 2. “Vroč” gomolj v desnem režnju ščitnice.

ZDRAVLJENJE

Če je golša evtirotična in ne povzroča kompresijskih znakov, gomolji pa niso sumljivi za maligno raščo, zdravljenje ni potrebno. Priporoča se samo opazovanje in morebiten ponovni pregled, če bi golša zrasla.

V primeru evtiroze in močnejše izraženih kompresijskih znakov se priporoča strumektomija.

V primeru hipertiroze oz. tirotoksične golše se največkrat odločamo za zdravljenje z radioaktivnim jodom (J-131) ali strumektomijo. Samo če bolnik odkloni obe vrsti zdravljenja, pridejo v poštev tirostatiki.

Če je golša povzročila hipotirozo, je potrebno nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, ki se odmerja glede na vrednosti tiroksina (FT_4).

V golši se lahko pojavijo tudi krvavitve, ko golša močno oteče in boli. V teh primerih se opravi izpraznilna punkcija.

V primeru karcinoma ščitnice je potrebna totalna tiroidektomija in radiojodna ablacija. Zdravljenje je domena onkologov.

ZAKLJUČEK

V našem okolju je golšavost dokaj razširjena. Največkrat golše ne povzročajo posebnih težav, razen morda estetskih motenj. Kadar pa se pojavijo znaki motene funkcije ščitnice ali pritisk na požiralnik in sapnik, je potrebno ustrezno zdravljenje, ki naj ga vodi specialist tirolog. Ko je bolnik evtirotičen in nima posebnih težav, ga lahko vodi osebni zdravnik, tudi če je bolnik na nadomestni terapiji. Potrebne so letne kontrole TSH, po potrebi se posvetuje s tirologom. Če se je golša v kratkem času močno povečala, je potrebno bolnika napotiti k specialistu, da se izključi morebitni malignom.

Literatura

1. Porenta M. Evtireotična golša. In: Kocjančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina, Ljubljana DZS 1993: 615-17.
2. Porenta M, Hojker S, Avčin J, Budihna N. Golšavost v Sloveniji. Radiol Oncol 1993; 27 Suppl 6: 46-50.
3. Zaletel K, Hojker S. Jodni deficit u Sloveniji. In Tahirovič H, Konjhodžič F eds. Jodni deficit u regionu, Sarajevo 2000: 61-9.
4. Porenta M, Krašovec F. Golšavost zaradi onesnaženosti okolja. Radiol Oncol 1993; Suppl 6: 51-7.
5. Dolenc-Stražar Z. Evtirotična in hipertirotična struma. Radiol Oncol 1993; Suppl 6: 70-3.
6. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary Thyroid nodule. Results of a European survey. Clin Endocrinol 1999; 50: 357-63.
7. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedus L. Managment of the nontoxic goitre: a Europe questionnaire study. Clin Endocrinol 2000; 53: 5-12.

VNETNE BOLEZNI ŠČITNICE

**INFLAMMATORY DISEASES OF
THYROID GLAND**

Mitja Topalovič

IZVLEČEK

Med tiroiditise štejemo vnetne in njim podobne bolezni. Razvrstitev upošteva vzrok za nastanek bolezni: akutni tiroiditis vključuje vse oblike okužb ščitnice, razen virusnih. Bolezen je redka. Subakutni tiroiditis, imenovan tudi De Quervainov, je najverjetneje virusne etiologije, traja nekaj tednov ali mesecev in se običajno pozdravi. Avtoimunske bolezni vključujejo v glavnem dve med seboj povezani stanji: Mb. Basedow, ki jo označuje difuzna golša, hipertiroza in pogosto tudi oftalmopatija in Hasimotov tiroiditis s hipotirozo. Obe stanji povezujejo podobni klinični znaki, podobni imunski mehanizmi pri nastanku bolezni in prehajanje ene oblike bolezni v drugo pri istem bolniku. Riedlov tiroiditis je bolezen neznane etiologije. Zanj je značilno preraščanje veziva z njegovo invazijo v okolišnje tkivo.

Ključne besede: tiroiditis, avtoimunske bolezni ščitnice

ABSTRACT

The diagnostic term thyroiditis includes a group of inflammatory or inflammatory-like conditions. The following nomenclature takes into account the cause when known. Infectious thyroiditis includes all forms of infection, other than viral. The disorder is rare. Subacute thyroiditis, commonly known as DeQuervain`s thyroiditis, is most likely of viral origin, lasts for a week to a few months, with a tendency to recur. The syndromes of thyroid autoimmunity are two intimately related illnesses: Graves` disease with goitre, hyperthyroidism and, in many patients, associated ophthalmopathy, and Hashimoto`s thyroiditis with goitre and euthyroidism or hypothyroidism. The syndromes are related through their similar thyroid pathology, similar immune mechanisms, co-occurrence in family groups, and the transition from one clinical picture to the other within the same individual over time. Riedel`s thyroiditis is another disorder of unknown aetiology. This condition is characterised by the overgrowth of connective tissue, which often extends into neighbouring structures.

Key words: thyroiditis, autoimmune thyroid disease

AKUTNI TIROIDITIS

Ščitnica je zaradi dobre prekrvljenosti, zaradi visoke koncentracije joda v tkivu in zaradi prisotnosti vodikovega peroksida, ki je potreben pri sintezi ščitničnih hormonov, izredno odporna proti okužbam. Pri nekaterih bolnikih, posebej pri otrocih, perzistentna fistula iz piriformnega sinusa omogoča nastanek abscesa v levem režnju ščitnice. Kadar pride do akutnega vnetja v mediani liniji, gre najverjetneje za perzistentni "ductus thyroglossus". Redkeje pride do okužbe degeneriranih in cističnih nodusov. Načelno lahko vsaka bakterija povzroči okužbo ščitnice. Streptokoki, stafilokoki, pneumokoki, bakteroides, kot tudi salmonela, t. pallidum in m. tuberculosis so bili opisani kot povzročitelji okužbe. Pri imunokompromitiranih bolnikih so med povzročitelji okužb še kandida, aspergillus, nokardia in pneumocistis.

Klinična slika

Glavni klinični simptom akutnega infekcijskega tiroiditisa je bolečina v predelu ščitnice, ali vsega prednjega dela vratu. Požiranje je boleče, prisotna je rdečina kože nad ščitnico. Telesna temperatura je močno povišana, včasih je prisotna mrzlica. Bolnik često ne more izravnati vratu in običajno sedi s flektiranim vratom, da bi zmanjšal pritisk na ščitnico. Žleza je na otip otekla, trda in močno boleča.

Diagnoza

Bolečina v predelu ščitnice običajno poda sum, da gre za vnetje ščitnice. Bolnik z akutnim tiroiditisom deluje prizadeto, ima močne bolečine v predelu ščitnice, lahko ima pridruženo respiratorno okužbo, opazujemo povečane regionalne bezgavke. Prisotna je levkocitoza s pomikom v levo in povišani so vnetni parametri. Scintigrafsko v predelu vnetja ni kopičenja, ultrazvočno (UZ) je prizadeto tkivo hipoehogeno. Citološko s punkcijo dobimo gnojno maso s številnimi granulociti in bakterijami. V diferencialni diagnozi je v prvi vrsti treba izključiti subakutni tiroiditis, pa tudi hitro rastoč malignom in krvavitev v ščitnico, ki tudi povzroča bolečino in otekline žleze.

Terapija

Zdravimo z antibiotiki, po možnosti po antibiogramu, indicirani so tudi analgetiki, zlasti, če so bolečine zelo hude. Včasih je potrebna izpraznitvena punkcija ali drenaža abscesa. Mikotične okužbe zdravimo z amphotericinom B ali flukonazolom.

Prognoza

Prognoza je v glavnem dobra. Pri bolnikih, pri katerih gre za obsežen vnetni proces, je destrukcija ščitničnega parenhima lahko zadostna, da pride kasneje do hipotiroze. Obstrukcija traheje, septikemija, retrofaringealni absces, mediastinitis in jugularna tromboza so lahko komplikacije akutnega infekcijskega tiroiditisa, vendar so ti zapleti ob pravočasnem zdravljenju z antibiotiki izredno redki.

SUBAKUTNI TIROIDITIS

Subakutni tiroiditis, znan še kot granulomatozni ali De Quervainov tiroiditis je vnetje ščitnice, ki lahko traja nekaj tednov ali mesecev. Navadno spontano izzveni, lahko pa se ponavlja. V tipičnem poteku bolezni je prizadeta celotna žleza. Prehodna hipertiroza, dvig serumske koncentracije tiroglobulina (Tg) in vnetnih parametrov v zgodnji fazi bolezni je karakterističen, če ne že patognomoničen. Subakutni tiroiditis je pogostjši od akutnega infekcijskega tiroiditisa, pogostnost je približno 4 na 100.000 prebivalcev.

Etiologija

Vzrok bolezni ni povsem jasen. Bolezen največkrat sledi respiratornim okužbam zgornjih dihal, zato so povzročitelji najverjetneje virusi. Visoki titri protiteles proti mumpsu so bili določeni pri nekaterih bolnikih s subakutnim tiroiditisom, pa tudi sam virus mumpsa je bil kultiviran neposredno iz tkiva ščitnice bolnikov. Ugotovljena je tudi povezava med subakutnim tiroiditisom in virusi ošpic, influence, adenovirusi in coxackie virusi. Pri 72% bolnikih s subakutnim tiroiditisom je ugotovljen HLA – Bw 35, kar kaže tudi na genetski vpliv.

Patofiziologija

Videti je značilne vnetne infiltrate z destrukcijo foliklov. Spremembe napredujejo v granulome, končno, nekaj mesecev po začetku bolezni pride do regeneracije. V zgodnji fazi destrukcije foliklov pride do sproščanja Tg in ščitničnih hormonov, kar dvigne serumsko koncentracijo prostih tiroksinov (T_4) in trijodtironina (T_3) in povzroči supresijo tirotropina (TSH). Po nekaj tednih bolezni so vskladiščeni ščitnični hormoni porabljeni in pride do hipotiroze z znižano serumsko koncentracijo T_4 (včasih tudi T_3) in blago zvišano vrednostjo TSH. Po nekaj mesecih se vrednosti TSH in ščitničnih hormonov normalizirajo.

Klinična slika

Značilna je boleča in povečana ščitnica. Bolečina se lahko pojavi v enem polu ščitnice in se nato hitro razširi. Izžareva lahko v čeljust, zatilje ali uho. Pojavijo se lahko slabo počutje, utrujenost, izguba apetita, hujšanje, mialgije in povišana telesna temperatura do 38°C. Bolezen običajno doseže vrhunec po 1 – 2 tednih in nato popolnoma izzveni po 3 – 6 tednih. Pogosti so relapsi bolezni. Približno polovica bolnikov ima v prvih tednih bolezni tudi znake hipertiroze. V nadaljnjem poteku bolezni pride pri četrtini bolnikov do prehodne hipotiroze. Popolna ozdravitev je običajen izid bolezni, permanentna hipotiroza se razvije pri manj kot 10% bolnikov.

Diagnoza

V laboratorijskih izvidih so vrednosti levkocitov normalne ali pa le blago zvišane, SR je močno zvišana (60 mm/h ali več), CRP je zvišan. Vrednosti ščitničnih hormonov kažejo fazo hipertiroze, prehodne hipotiroze in nato fazo okrevanja, ko se vrednosti normalizirajo. Tg je povišan, lahko je tudi normalen. UZ ščitnice pokaže neostro omejene hipoehogene lise. Na scintigramu ščitnice je videti zavrtlo kopičenje radioindikatorja. Difencialno diagnostično moramo izključiti infekcijski tiroiditis, karcinom ščitnice in krvavitev v ščitnico.

Terapija

Relativno visoke doze aspirina (600 mg na 4 – 6 ur) ali nesteroidnih antirevmatikov zadoščajo pri lažji obliki bolezni. Pri težjih oblikah je potrebno dajanje glukokortikoidov. Začetna doza je 40 – 60 mg prednisolona. Znižujemo jo naslednjih 6 – 8 tednov, glede na izboljšanje simptomov in SR. Simptome hipertiroze lajšamo s propranololom. Substitucija s L-tiroksinom je potrebna v primeru prolongirane hipotirotične faze.

Prognoza

Pri 90% bolnikov pride do popolne ozdravitve in vzpostavitve normalne funkcije ščitnice. Pri 10% bolnikov pride do hipotiroze, ki zahteva trajno substitucijo s L-tiroksinom.

Tabela 1. Razlike med akutnim in subakutnim tiroiditisom.

	Karakteristika	Akutni tiroiditis	Subakutni tiroiditis
Anamneza	<ul style="list-style-type: none"> • predhodna infekcija zg. resp. trakta • vročina • znaki tireotoksikoze • boleče požiranje 	88% 100% zelo redko 90%	17% 54% 47% 36%
Klinični pregled	<ul style="list-style-type: none"> • boleče otekanje ščitnice • prizadetost levega lobusa • migratoma občutljivost ščitnice • pordelost kože nad ščitnico 	100% 85% možno 83%	77% ni specifična 27% redko
Laboratorij	<ul style="list-style-type: none"> • prevladuje levkocitoza • pospešena sedimentacija (>30mm/hr) • ščitnični hormoni (nenormalne vrednosti) • zvišanje alkalne fosfataze, transaminaz 	57% 100% 5-10% redko	25-50% 85% 60% pogosto
Igelna biopsija	<ul style="list-style-type: none"> • gnoj, bakterije, fungi • limfociti, makrofagi, celice velikanke 	~100% 0	0 ~100%
Radiološke preiskave	<ul style="list-style-type: none"> • manjši prevzem J¹²³ • spremembe na scintigramu • scintigram in UZ koristna pri post. diagnoze • povečano prevzemanje radioaktivn. galija • uporaba bolusa galija • uporaba CT-ja 	redko 92% 75% ~100% pogosto redko	~100% - - ~100% 0 ni indicirana
Klinični potek	<ul style="list-style-type: none"> • odgovor na zdravljenje s kortikosteroidi • potreba po inciziji in drenaži • pojavnost po opravljeni drenaži • najdba fistule piriformnega sinusa 	začasen 85% 16% 96%	100% ne ne ne

AVTOIMUNSKÉ BOLEZNI ŠČITNICE

1. AVTOIMUNSKA HIPERTIROZA

Avtoimunska hipertiroza oz. Mb. Basedow ali Gravesovo bolezen je prvi opredelil Caleb Pery (1755 – 1822), ki je opisal osem bolnic z goščo, hitrim bitjem srca in palpitacijami. Robert Graves je leta 1835 povezal palpitacije in tirotoksikoza, Karl A. von Basedow (1799 – 1854) pa je opisal primere z goščo, palpitacijami in eksoftalmusom. Gre za sindrom, ki ga označujejo hipertiroidizem, oftalmopatija in pretibialni miksedem. Avtoimunska hipertiroza in Hashimotov tiroiditis sta tesno povezana in v bistvu prekrivajoča se sindroma. Oba uvrščamo med avtoimunske bolezni ščitnice (AITD – autoimmune thyroid disease), saj gre pri obeh za iste imunološke nepravilnosti, histološke spremembe in genetske predispozicije. Oba sindroma se lahko pojavljata pri istem bolniku.

Patogeneza

Okoli 90% bolnikov z avtoimunsko hipertirozo ima prisotna protitelesa proti tiroidni peroksidazi (aTPO), 50% pa proti tiroglobulinu (aTg). Ta protitelesa so enaka tistim pri Hashimotovem tiroiditisu. Funkcionalne posledice prisotnosti aTg niso znane, tudi za aTPO se zdi, da ne igrajo vloge pri avtoimunski hipertirozi, najverjetneje delujejo citotoksično. Najpomembnejša protitelesa pri avtoimunski hipertirozi so tista proti receptorjem za TSH na celični membrani tiroidnih celic (imenujemo jih TSI – Thyroid stimulating immunoglobulines). Ločimo nekaj tipov omenjenih protiteles. Najpomembnejša so stimulirajoča protitelesa, ki reagirajo z receptorjem za TSH in povzročijo stimulacijo ščitnice. Funkcijsko gre najverjetneje za identičen učinek kot ga izzove sam TSH. Blokirajoča protitelesa z vezavo na receptor zasedejo mesto za TSH, sama pa ne stimulirajo ščitnice. Najverjetneje imajo bolniki z AITD v krvi prisotna vsa omenjena protitelesa. Če prevladajo stimulirajoča protitelesa, pride do avtoimunske hipertiroze, če pa prevladajo blokirajoča protitelesa, pride do hipotroidizma in lahko govorimo o Hashimotovem tiroiditisu.

Incidenca bolezni je 15 – 30 na 100.000 prebivalcev in je pri ženskah osemkrat višja kot pri moških. V nekaterih študijah opisujejo, da ima celo 2,7% žensk in 0,23% moških avtoimunsko hipertirozo, 15% žensk ima goščo, 10,3% žensk pa ima prisotna ščitnična protitelesa.

Klinična slika

Značilni so klinični znaki hipertiroze, ki so enaki kot pri drugih vzrokih. Pojavijo se hiperaktivnost, iritativnost, intoleranca za vročino, prekomerno znojenje, palpitanje, hujšanje ob povečanem apetitu, driska, poliurija, oligomenoreja, izguba libida, tahikardija, atrijska fibrilacija, tremor, toplota, vlažna koža, mišična oslabelelost, nespečnost, motena koncentracija. Ščitnica je navadno povečana na dva- do trikratno normalno velikost. Lahko je prisotno brnenje nad ščitnico (palpacija) ali šumenje (avskultacija) zaradi povečane vaskularizacije in hiperdinamične cirkulacije. Značilna za avtoimunsko bolezen ščitnice pa je endokrini oz. avtoimuna oftalmopatija. To je avtoimunsko obolenje retrobulbarne tkiva. Klinično je prisotna pri 50% bolnikov z avtoimunsko hipertirozo, z računalniško tomografijo (CT) pa jo ugotavljamo pri večini bolnikov. Le 5% ima težko obliko endokrine oftalmopatije. Najverjetneje gre za navzkrižno reaktivnost med ščitničnimi in retroorbitalnimi antigeni. Klinično se endokrini oftalmopatija kaže s simptomi kot fotofobija, občutek tujka v očesu, solzenje, občutek tiščanja za očmi, bolečinami pri premikanju zrkel, dvojnimi slikami in poslabšanjem

vida, ugotavljamo pa retrakcijo vek, periorbitalni edem, konjunktivalno injekcijo, hemozo veznice, eksoftalmus in omejeno gibljivost zrkel. Značilna je še tiroidna dermopatija, ki se pojavlja pri <5% bolnikov, skoraj vedno v povezavi z oftalmopatijo. Pojavlja se na sprednji in lateralni strani goleni in jo zato imenujemo pretibialni miksedom. Značilna lezija je nevnetni, induriran plak, ki spominja na pomarančno kožo.

Diagnoza

V značilnih primerih z diagnostičnimi postopki le potrdimo klinično diagnozo. V laboratorijskih izvidih ugotavljamo značilno sliko primarne hipertiroze s povišanimi vrednostmi ščitničnih hormonov in znižano koncentracijo TSH. Diagnozo potrdimo z dokazom prisotnosti prototeles, predvsem TSI, medtem ko je odsotnost protiteles ne izključuje. UZ ščitnice pri 80% bolnikov pokaže difuzno povečano žlezo z difuzno hipoehogenim vzorcem. Endokrino oftalmopatijo ugotavljamo z eksoftalmometrijo po Hertlu, z UZ, CT in magnetno resonanco (MR) orbit.

Diferencialna diagnoza

Izključiti moramo nekatera, predvsem emocionalna stanja, ki lahko posnemajo klinične znake hipertiroze. Avtoimunske hipertiroze moramo razlikovati od drugih stanj in bolezni, ki povzročajo hipertiroidizem (subakutni tiroiditis, toksična golša, thyrotoxicosis factitia...). Večkrat je nemogoče razlikovati med hipertirotično fazo Hashimotovega tiroiditisa in avtoimunske hipertiroze, v pomoč so nam TSI protitelesa, ki so prosojna pri slednji.

Zdravljenje

Danes se uporabljajo trije načini zdravljenja avtoimunske hipertiroze: (1) destrukcija ščitnice z radioaktivnim jodom – ^{131}J , (2) blokiranje sinteze ščitničnih hormonov z tirostatskimi zdravili in (3) operativna odstranitev dela žleze. Pri nas običajno pričnemo zdravljenje s tirostatiki, ki inhibirajo funkcijo tiroidne peroksidaze (TPO). Ta zdravila tudi znižujejo nivo protiteles, z dosedaj še neznanim mehanizmom. Običajna začetna doza metamizola je 10 – 20 mg na 8 do 12 ur, propiltiouracila pa 100 – 200 mg na 6 do 8 ur. Začetne doze nato postopoma znižujemo. Lahko dodajamo tudi L-tiroksin, da se izognemo iatrogeni hipotirozi. Vrednost hormonov kontroliramo po 4 tednih, dozo titriramo glede na prosti T_4 . Evtiroza se vzpostavi ponavadi 6 do 8 tednov po začetku zdravljenja, TSH pa lahko ostane zavrt še nekaj mesecev. Po 18 do 24 mesecih je bolezen v remisiji pri 30 – 50% bolnikov. Stranski učinki zdravil so izpuščaji, povišana temperatura in artralgijske in se

pojavljajo v 1–5%. Redkejši, vendar težji neželeni učinek zdravil je agranulocitoza, ki se pojavlja v manj kot 1%. Propranolol (20 – 40 mg na 6 ur) je koristen za kontrolo adrenergičnih učinkov, posebej v začetni fazi bolezni. Radioaktivni jod povzroči destrukcijo tiroidnih celic in ga uporabljamo, kadar je medikamentozna terapija neuspešna, v primeru hitre ponovitve bolezni ali v primeru poslabšanja oftalmopatije. Običajno doze ^{131}J so 5 – 15 mCi (185 – 555 MBq). Popoln učinek terapije se razvije 2 – 3 mesece po aplikaciji. Nosečnost in dojenje sta absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z radioaktivnim jodom, zanositev je varna 6 – 12 mesecev po terapiji. Subtotalna tiroidektomija je možnost zdravljenja v primeru hitre ponovitve bolezni in pri bolnikih, ki zavračajo radiojodno terapijo. Nekateri avtorji priporočajo operacijo pri mlajših bolnikih, posebej pri močno povečani ščitnici.

2. TIROIDITIS HASHIMOTO ALI KRONIČNI LIMFOCITNI TIROIDITIS

Leta 1912 je dr. Hakaru Hashimoto opisal štiri bolnike s kronično boleznijo ščitnice, ki jo je imenoval "struma lymphomatosa". Bolezen se ponavadi pojavlja kot neboleča, difuzno povečana ščitnica in je pogosto povezana s hipotirozo.

Patogeneza

Golša je ponavadi simetrična, mikroskopsko je značinja destrukcija epitelnih celic z limfocitno infiltracijo in fibrozo. Povišani titri protiteles proti tiroglobulinu (aTg) in proti tiroidni peroksidazi (aTPO) so prisotni pri večini bolnikov. Alternativna pot za nastanek hipotiroidizma je razvoj t.i. blokirajočih TSI protiteles, ki preprečujejo vezavo TSH na tarčne celice. Incidenca bolezni je 0,3 – 1,5 na 1000 prebivalcev in je 15 – 20-krat pogostejša pri ženskah. Najpogosteje se pojavlja med 30. in 50. letom starosti.

Potek bolezni

Hashimotov tiroiditis se ponavadi prične s postopnim povečevanjem ščitnice in postopnim razvojem hipotiroze. Zelo redko ga spremlja bolečina v predelu ščitnice. V nekaj letih se razvije atrofija ščitnice in miksedem. Ker avtoimunski proces postopoma zmanjšuje delovanje ščitnice, je v začetku bolezni značilna kompenzacijska faza, ko se vzdržuje normalen nivo

ščitničnih hormonov na račun povišanega TSH. To je subklinična ali latentna hipotiroza. V nadaljnjem poteku bolezni se zniža nivo ščitničnih hormonov pod normalo, ob še izrazitejšem povišanju TSH in bolezen postane klinično prepoznavna.

Diagnoza

Povezava difuzne golše in hipotiroze je skoraj diagnostična za Hashimotov tiroiditis. Običajno je ščitnica 2 – 4-krat povečana. Vrednost T_4 je običajno normalna ali znižana. Titri aTPO in aTg so povišani v več kot 80%, vendar negativni titri ne izključujejo bolezni. Tiroglobulin je praviloma zvišan, vendar izvid ni specifičen. UZ pokaže povečano ščitnico, ki je homogena, vendar hipoehogene strukture. Dokončna diagnoza je citološka.

Terapija

Mnogi bolniki ne potrebujejo zdravljenja, saj je bolezen pogosto asimptomatska in je golša majhna. Kadar golša povzroča lokalne kompresijske znake, je indicirana terapija s ščitničnimi hormoni, ki pogosto povzročijo zmanjšanje golše, še posebej pri mlajših bolnikih. Zdravljenje je najverjetneje indicirano že v fazi latentne hipotiroze. Cilj zdravljenja je normalizacija serumskega TSH, za kar je običajno potrebno 75 – 125 ug L – tiroksina dnevno pri ženskah in 125 – 200 ug pri moških.

RIEDLOV TIROIDITIS

Leta 1896 je Riedel prvič opisal kronični sklerozirajoči tiroiditis. To je izredno redka bolezen, za katero je značilna fibrozirajoča sklerozirajoča rast z invazijo v okolno tkivo. Palpatorno so ščitnica in prizadeta tkiva trda. Specifične terapije ni, opisani so primeri ugodnega odziva na glukokortikoide, sicer je zdravljenje kirurško. Opravi se zgolj resekcija istmusa ščitnice, da se olajšajo simptomi kompresije sapnika in požiralnika.

Literatura

1. <http://harisononline.com>
2. <http://thyroidmanager.bsd.uchicago.edu>
3. Hojker S. Ščitnica, In: Kocjančič A., Mrevlje F. Interna medicina, Ljubljana DZS 1998:664–9.

PRIKAZ BOLNIKA Z AKUTNIM TIROIDITISOM

PATIENT WITH ACUTE THYROIDITIS – CASE REPORT

Martin Glogovšek, Ludvik Puklavec

IZVLEČEK

Opisan je potek bolezni pri 28-letnem moškem, ki se je med letoma 1997 in 1999 zdravil v ščitnični ambulanti Splošne bolnišnice Maribor zaradi ponavljajočih se bakterijskih vnetij ščitnice. Dvakrat je bila potrebna kirurška obravnava (incizija z drenažo). Glede na vse zbrane podatke so bila vnetja najverjetneje posledica komunikacije med levim ščitničnim režnjem ter ustno votlino oz. žrelom.

Ključne besede: akutni tiroiditis, ductus thyroglossus, sinus pyriformis, bakterijska okužba

ABSTRACT

This case concerns a 28-year-old male patient repeatedly treated for recurrent bacterial inflammation of thyroid gland in the period between 1997 and 1999 at our outpatient Department for Thyroid Diseases. We found it necessary for the patient to be surgically explored with incision and drainage. On the basis of all known facts we assumed that the cause of the inflammation was a pathological communication between the thyroid gland and pharynx or oral cavity.

Key words: acute thyroiditis, thyroglossal duct, sinus pyriformis, bacterial infection

UVOD

Akutni tiroiditis je bakterijsko vnetje ščitnice. Najpogostejši povzročitelji vnetja s tvorbo abscesa so bakterije ustne in žrelne flore. Nebakterijski povzročitelji so izredno redki (npr. glivice). Vnetje se običajno vnese neposredno preko obstoječe komunikacije ščitnice z okolnimi strukturami, najpogosteje preko fistule, segajoče v "sinus pyriformis" ali persistentnega "ductusa thyroglossusa", ki povezuje bazo jezika z istmusom ščitnice oz. piramidnim lobusom. Možen, a zelo redek je hematogen vnos infekta, pojavi se zlasti pri imunokompromitiranih bolnikih. Klinično se obolenje kaže z znaki akutnega unilateralnega vnetja v predelu ščitnice. Pridruži se lahko oteženo požiranje, dihanje in govor.

PRIKAZ PRIMERA

24-letni moški je prvič iskal specialistično zdravniško pomoč v letu 1997. V ščitnično ambulantno je bil napoten zaradi nenadnega pojava otekline na sprednji strani vratu. Težko je požiral, povišane telesne temperature ni izmeril. Ultrazvočni pregled vratu je prikazal hipoehogen areal s premerom 3 cm v levem ščitničnem režnju. Scintigrafsko je bil predel hladen. Spremembo smo punkturali, v punktatu so bili najdeni makrofagi in večjedrne celice velikanke. Odločili smo se le za opazovanje. Ob kontroli čez 3 mesece je bil preiskovanec brez subjektivnih težav, ultrazvok ščitnice je prikazal normalen izvid.

V letu 1998 so se bolnikove težave ponovile. Mesec dni pred nastopom težav je preboleval angino. Simptomi in znaki so bili podobni kot prvič. Ščitnični hormoni, protitelesa in tiroglobulin so bili v okviru referenčnih vrednosti. Ultrazvočno smo ugotavljali hipoehogen areal s premerom 3 cm, spremembo smo punkturali. Zaradi suma na subakutni tiroiditis smo se odločili za zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 32 mg/dan. Teden dni kasneje ob kontrolnem pregledu klinično in ultrazvočno nismo ugotovili izboljšanja stanja. V laboratorijskih izvidih je izstopala levkocitoza ($13,3 \times 10^9/l$), v beli krvni sliki pa pomik v levo. Iz punktata smo izolirali: *Peptostreptococcus* spp., *Eikenella corrodens*, anaerobne G - koke, *Neisseria mucosae*, beta hemol. streptokok. Vsi so bili občutljivi na kombinacijo ampicilina in sulbaktama. Terapijo z metilprednizolonom smo ukinili ter bolnika napotili na Oddelek za torakalno kirurgijo z napotno

diagnozo akutni tiroiditis. Spremembo so incidirali in odstranili gnoj. K antibiotični terapiji so ob odpustu dodali metilprednizolonom (32 mg/dan). Bolnik je postopoma okreval, ob rednih kontrolah je bil brez težav.

Konec leta 1999 je preboleval blag respiratorni infekt. V fazi izzvenenja respiratornega infekta so se ponovno pojavile bolečine v predelu levega ščitničnega režnja, ki so se stopnjevale. Telesna temperatura je bila ob pregledu nekoliko povišana. Med laboratorijskimi izvidi je izstopal le CRP 103 (mg/l). Ultrazvočno smo v levem ščitničnem režnju ponovno ugotovili hipoehogen areal s premerom 3 cm. Uvedli smo antibiotik (amoksicilin in klavulansko kislino) ter diklofenak. Bolnikove težave so se v naslednjih dneh le še stopnjevale. Otekline je bila ob kontroli še obsežnejša, bolnik je imel občutek pritiska proti ustnemu dnu. Bolnika smo napotili na kirurgu, ki je incidiral spremembo in dreniral 1dcl gnojne vsebine. Iz brisa gnoja so izolirali: *Streptococcus mitis*, *Lactobacillus sp.*, *Bacteroides sp.* in *Streptococcus oralis*. Glede na mikrobiološki izvid so uvedli še metronidazol. Bolnik je dobro okreval in je bil teden dni po posegu odpuščen v domačo oskrbo.

ZAKLJUČEK

Na podlagi mikrobioloških najdb in pogostih ponovitev akutnega tiroiditisa obstaja pri bolniku utemeljen sum na komunikacijo med ustno votlino oz. žrelom in levim ščitničnim režnjem. Zato načrtujemo pregled pri ORL specialistu ter radiologu. V primeru dokazane komunikacije bo predlagan ustrezen kirurški poseg.

RAZPRAVA

Akutni tiroiditis je zelo redko obolenje ščitnice. Redko se pojavlja, ker je ščitnica dobro vaskularizirana, vsebuje veliko joda, proizvaja vodikov peroksid in ker jo obdaja čvrsta vezivna kapsula. Na akutni tiroiditis pomislimo zlasti pri mlajših osebah (povprečna starost obolelih je okrog 30 let), po pred kratkim prebolelem vnetju zgornjega respiratornega trakta, z akutno nastalimi vnetnimi znaki v predelu ščitnice. V laboratorijskih izvidih ugotovimo zvišane vnetne parametre, ščitnični hormoni pa so običajno v okviru referenčnih vrednosti. Diagnozo potrdimo z ultrazvočnim pregledom

ščitnice s punkcijo. Diferencialno diagnostično je treba izključiti hitro rastoči malignom, subakutni tiroiditis, druge oblike tiroiditisa (Riedlov, specifični), retrofaringealni absces ter krvavitev v ščitnico. Pri zdravljenju se uporabljajo antibiotiki (če je le mogoče, po antibiogramu) sočasno z analgetiki in antiflogistiki. Ob fluktuaciji se izvede izpraznitvena punkcija oz. incizija. V primeru ponavljajočih se vnetij je smiselno v fazi remisije izpeljati diagnostiko dokaza komunikacije. V primeru dokazane patološke komunikacije se opravi kirurški poseg.

Literatura

1. Avčin J. Neavtoimunska vnetja ščitnice. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina. Ljubljana: EWO,DZS; 1998: 668-9.
2. Hay IA. Thyroiditis: a clinical update. Mayo Clin Proc 1988;60:836-43.
3. Lucaya J, Berdon WE, Enriquez G, Regas J, Carreno JC. Congenital pyriform sinus fistula: a cause of acute left-sided suppurative thyroiditis and neck abscess in children. Pediatr Radiol, 1990 21:27-9.
4. Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Takai S Piriform sinus fistula: an underlying abnormality common in patients with acute suppurative thyroiditis. World J Surg 1990, 14:400-5.
5. Woolf PD. Thyroiditis. In: Thyroid Disease 2nd ed. Falk SA. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1997: 393-5

ZAPLET PRI ZDRAVLJENJU S TIROSTATIKOM

THE TOXICITY OF THIONAMIDES – CASE REPORT

Martin Glogovšek, Ludvik Puklavec

IZVLEČEK

Opisan je primer bolnice z novoodkrito avtoimuno hipertirozo, pri kateri smo poskušali doseči evtirotično stanje s tiamazolom. Pri bolnici je mesec dni po uvedbi tirostatika prišlo do stranskega učinka zdravila, ki se je kazal sprva kot kožna reakcija, sledila je angina. Ugotovili smo levkopenijo z granulocitopenijo. Vrednosti levkocitov (granulocitov) so se 10 dni po ukinitvi tiamazola ter podporni terapiji normalizirale. Ob ponovnem zagonu hipertiroze smo uvedli propiltiouracil, ki ga bolnica zadovoljivo prenaša.

Ključne besede: avtoimuna hipertiroza, levkopenija, granulocitopenija, tiamazol, propiltiouracil

ABSTRACT

This case concerns a patient with a recently discovered Graves' disease. The patient was treated with thiamazole. One month after starting the therapy, side effects showed up. At first there was a hypersensitivity reaction (pruritus and rash). A week later toxicity (leukopenia with granulocytopenia) of bone marrow developed. Ten days after the discontinuation of thiamazole the leukocyte (granulocyte) count was nearly normal. To prevent another episode of hyperthyroidism we prescribed propylthiouracil. We have not yet found any side effects.

Key words: Graves' disease, leukopenia, granulocytopenia, thiamazole, propylthiouracil

UVOD

Za avtoimuno hipertirozo je značilna prisotnost protiteles, ki stimulirajo TSH receptorje. Obolenje se najpogosteje kaže kot hipertiroza z golšo, endokrina oftalmopatija ter tahikardija.

Prvo zdravilo izbora avtoimune hipertiroze predstavljajo tionamidi (tiamazol, propiltiouracil). Substanci sta si po načinu delovanja ter kemični strukturi zelo podobni. Učinek tionamidne terapije je zmanjšana produkcija ščitničnih hormonov, zmanjšana periferna konverzija T_4 v T_3 ter znižanje titrov ščitničnih protiteles.

Stranski učinki tionamidov se pojavijo v 5% primerov. Običajno gre za posledico neposredne toksičnosti (sulfhidrilna skupina), le v manjšem odstotku so bile dokazane alergične reakcije. Klinično in laboratorijsko se zapleti zdravljenja najpogosteje kažejo kot pruritus, granulocitopenija, urtika ter jetrna okvara.

PRIKAZ PRIMERA

26-letna ženska (sedem mesecev po porodu) je bila napotena v ščitnično ambulanto zaradi prekomernega potenja, hujšanja, palpacij ter otekline v spodnjem delu vratu. Laboratorijsko smo ugotovili znižane vrednosti ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), zvišane vrednosti ščitničnih hormonov (fT3, fT4) ter pozitivna ščitnična protitelesa (TSI, aTg in aTPO). Ultrazvočno je bila ščitnica difuzno povečana, nehomogene, lisaste strukture. Opisane spremembe so tipične za avtoimuno hipertirozo. Pričeli smo zdravljenje s tiamazolom (2x20mg dnevno) ter s propranololom (2x20mg dnevno). Svetovali smo prenehanje dojenja ter kontrole levkocitov pri lečečem zdravniku.

Tri tedne po uvedbi zdravljenja je prišla bolnica na predčasno kontrolo zaradi srbečih kožnih sprememb. K obstoječi terapiji smo dodali še antihistaminik (feksofenadin).

Teden dni kasneje smo ugotovili levkopenijo z granulocitopenijo (0.3×10^9 nevtrofilcev/l, CRP 189 mg/l), klinično pa lakunarno angino. Indicirana je bila hospitalizacija. Na hematološkem oddelku so se odločili za

intravenozno zdravljenje s cefpiramidom. Po 48 urah je postala bolnica afebrilna. Vrednosti levkocitov (granulocitov) so se po 10 dneh praktično normalizirale. Glede na evtirozo se za tirostatsko terapijo nismo odločili.

14 dni kasneje je prišla bolnica v ščitnično ambulanto z znaki hipertiroze, vrednosti levkocitov so bile ob tem v mejah normale. Odločili smo se za propiltiouracil (3x100 mg dnevno) ter propranolol. Naročili smo redne, tedenske kontrole vrednosti levkocitov.

Ob rednih nadaljnjih kontrolah laboratorijskih parametrov titriramo dozo propiltiouracila, bolnico poskušamo držati v evtirotičnem območju. Vrednosti levkocitov so v mejah normale.

RAZPRAVA

Najresnejši zaplet zdravljenja s tionamidi predstavlja agranulocitoza, ki se pojavi pri 0,5% bolnikov, zdravljenih s tionamidi. Agranulocitoza je akutna nevtropenija, pogosto s klinično sliko nekrotizirajoče angine ali sepse. V primeru tionamidov gre najverjetneje za večjo dovezetnost matičnih celic granulocitne vrste na zdravilo.

Diagnozo postavimo na podlagi granulocitopenije ($<0,2 \times 10^9/l$ granulocitov). Ob tem je prisotna običajno blaga normocitna, normokromna anemija, v kostnem mozgu pa manjša gostota celic.

Diferencialno diagnostično pride v poštev aplastična anemija, mielodisplastični sindrom ter akutna levkemija.

Prvi ukrep v zdravljenju je ukinitvev tionamida, ki je povzročil agranulocitozo. Bolnika je smiselno izolirati ter odvzeti hemokulturo, urinokulturo ter bris žrela. V primeru okužbe se navadno uvede kombinacija cefalosporina in aminoglikozida. V 7 - 14 dneh se ob ugodnem poteku pojavijo zreli nevtrofilci ter mlajše oblike granulocitov. Učinkovitost kortikosteroidov ter rekombinatnega humanega granulocitnega stimulirajočega faktorja je zgolj v nekoliko hitrejšem okrevanju, ne pa tudi v večjem preživetju. Umrljivost znaša 10 - 20% (še zlasti so ogroženi starejši s pridruženimi obolenji).

Glede zdravljenja avtoimune hipertiroze po preboleli agranulocitozi prevladuje mnenje, da je v primeru potrebe relativno varno, ob skrbnih kontrolah bele krvne slike, zamenjati preparat znotraj tionamidne skupine. Pogostost ponovne agranulocitoze je majhna. V primeru neuspeha ostane še terapija z radioaktivnim jodom ter kirurška odstranitev žleze.

Literatura

1. Černelč P. Akutne nevtropenije. In: Interna medicina. Kocijančič A, Mrevlje F eds. Ljubljana: EWO,DZS; 1998: 1080-1.
2. Mechanick JI, Davies TF. Medical Management of Hyperthyroidism. In: Thyroid Disease 2nd ed. Falk SA. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1997: 253-60.
3. Wood AJJ. Adverse Reactions to Drugs. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 14th ed CD-ROM. New York; McGraw-Hill 1998.

**SODOBEN PRISTOP K
ZDRAVLJENJU REVMATOIDNEGA
ARTRITISA**

**THE NEW DEVELOPMENTS IN
RHEUMATOID ARTHRITIS
TREATMENT**

Artur Pahor

IZVLEČEK

Revmatoidni artritis je kronična agresivno potekajoča avtoimunska bolezen, ki zahteva zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na avtoimunski sistem. S temi zdravili skušamo preprečiti napredovanje bolezni, preprečiti poškodbo hrustanca, sklepov ter posredno tudi deformacije in invalidnost. V članku so pregledno prikazane novosti zdravljenja revmatoidnega artritisa ter vrste zdravil s poudarkom na novejših zdravilih. Prikazano je delovanje, oblike ter možni stranski učinki zdravil. Podano je tudi nekaj smernic glede vodenja imunomodulirajočega zdravljenja ter sodelovanje med specialisti internisti revmatologi ter zdravniki družinske medicine.

Ključne besede: revmatoidni artritis, zdravljenje, imunomodulatorji

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic aggressive autoimmune deficiency requiring treatment with medications affecting the autoimmune system in order to stop the progress of the disease, prevent cartilage and joint injuries, and indirectly also deformations and disabilities. The article lists new developments in rheumatoid arthritis treatment and the types of medications with the stress on new drugs. The effects, forms and possible side effects of medications are presented. Some guidelines concerning the management of treatment with immunomodulators are given and cooperation between rheumatologists and family physicians is outlined.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, immunomodulators

UVOD

Revmatoidni artritis (RA) je kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene približno 1% prebivalstva (1,2). Etiologija ni natančno razjasnjena. Za to bolezen je značilno kronično vnetje sinovijskega tkiva. Ob tem so lahko prizadeti tudi notranji organi, žile, žleze slinavke ter hematopoetski sistem. Pri tej bolezni se pojavlja avtoimunsko vnetje, ki najpogosteje prizadene lastne sklepe. Ob tem vnetju se sproščajo številni mediatorji, zlasti citokini, med katerimi so najpomembnejši interlevkin 1, interlevkin 6 in faktor tumorske nekroze. Posledica je simetrični sinovitis, ki ga spremlja bolečina, oteklina, okorelost sklepov ter posledično propadanje sklepnih struktur in deformacije (3). 50% bolnikov z RA postane po 10 letih za delo nesposobnih (4,5). Pri hudih oblikah bolezni, kjer je prizadeto več kakor 30 sklepov, je smrtnost po 5 letih več kakor 50% (6). RA je neozdravljiva bolezen. Zato je izjemno pomembna zgodnja diagnoza in pravočasna uvedba zdravljenja, saj lahko samo tako preprečimo propad sklepov. Zdravljenje mora biti celovito. Zajema naj farmakološka sredstva in tudi nefarmakološke mere. Cilj zdravljenja je zmanjšati bolečine, ustaviti napredovanje bolezni, obdržati normalne dnevne aktivnosti in izboljšati kakovost življenja. Nefarmakološko zdravljenje naj zajema fizikalno in delovno terapijo, vzdrževanje idealne telesne teže ter kirurško zdravljenje v primeru deformacij sklepov. Farmakološko zdravljenje sestavljajo tri skupine zdravil. Na prvem mestu so nesteroidna protivnetna zdravila, sledijo kortikosteroidi in imunomodilirajoča zdravila (2). Nesteroidna protivnetna zdravila se ponavadi predpisujejo v zgodnjem poteku bolezni. Z njimi zmanjšamo sklepno bolečino in oteklino, vendar ne moremo vplivati na napredovanje bolezni. Zaradi tega se pri 70% bolnikov zdravljenih samo s temi zdravili pojavijo deformacije že v 2 letih. Zaradi tega se že v zgodnjem poteku bolezni priporoča uporaba imunomodilirajočih zdravil. Svetuje se uporaba imunomodilirajočih zdravil že v prvih dveh mesecih po postavljeni diagnozi. Med ta zdravila sodijo nekateri tradicionalni preparati, ki jih lahko razdelimo v dve skupini. V prvo skupino sodijo soli zlata, d-penicilamin, antimalariki in sulfasalazin. V drugo skupino sodijo antimetaboliti, kot je metotreksat, ter citotoksična zdravila, kot so azatioprin, ciklosporin in ciklofosamid. V novejšem času pa se uporabljajo tudi novejša imunomodilirajoča zdravila, ki so veliko selektivnejša. Med te sodijo monoklonska protitelesa, antagonisti interlevkinskih receptorjev, antagonisti T-celičnih receptorjev in leflunomid (7). V preteklosti smo veliko uporabljali predvsem zdravila iz prve skupine imunomodulatorjev, v zadnjih 5 letih pa je

na prvem mestu metotreksat. Ta se je izkazal kot dokaj uspešen za zagotavljanje dolgotrajne remisije. Kortikosteroidi se uporabljajo predvsem pri hujših oblikah bolezni v začetni fazi, dokler se ne pojavi učinek imunomodulirajočih zdravil.

NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA

Prvo zdravilo takšne vrste je bil aspirin, ki je še danes široko uporabljan. Poleg njega so v uporabi zdravila kot so diklofenak, ketoprofen, ibuprofen, indometacin. Vsa omenjena zdravila vplivajo na sintezo prostaglandinov in jo učinkovito zmanjšujejo. V zadnjem času sta bili ugotovljeni dve vrsti encima ciklooksigenaze, ki je sicer ključni encim za sintezo vnetnih mediatorjev prostaglandinov. Ugotovili so, da je ciklooksigenaza 1 prisotna zlasti v notranjih organih – prebavila, ledvice, trombociti, ciklooksigenaza 2 (COX-2) pa je odgovorna za sintezo vnetnih prostaglandinov. Ugotovili so, da je večina stranskih učinkov protivnetnih zdravil povzročenih zaradi blokiranja ciklooksigenaze 1, ki je sicer odgovorna za sintezo zaščitnih prostaglandinov v notranjih organih. Zaradi tega se lahko ob uporabi zgoraj navedenih zdravil pojavljajo stranski učinki, zlasti na sluznici prebavil, ledvicah in trombocitih. Zato se v novejšem času pri kroničnem zdravljenju s protivnetnimi zdravili uporabljajo predvsem takšna, ki so veliko bolj selektivna in vplivajo zlasti na ciklooksigenazo 2. Ta zdravila imajo veliko manj stranskih učinkov na notranjih organih, posledično zlasti manj razjed na prebavilih, so pa približno enako protivnetno učinkovita (8,9). Od starejših zdravil, ki so deloma COX-2 selektivna, poznamo etodolak in nabumeton. Med novejša COX-2 selektivna zdravila sodijo meloksikam, rofekoksib in celekoksib.

PRVA SKUPINA IMUNOMODULIRAJOČIH ZDRAVIL

Soli zlata

Še vedno so v uporabi parenteralne oblike, in sicer natrijev avrotiomalat, ki se uporablja v 10, 20 in 50 mg odmerkih. Zdravilo dajemo v mišico, v tedenskih odmerkih, do skupne doze 1000 mg nato pa v obliki vzdrževalnega odmerka (20 do 50 mg) enkrat mesečno. Zdravilo prične

učinkovati po 3 do 6 mesecih. Možni so stranski učinki na kostnem mozgu, ledvicah in pljučih. Zaradi tega je potreben mesečni laboratorijski nadzor. Lahko se uporablja tudi v peroralni obliki, vendar je učinkovitost takrat manjša, manjši pa so tudi stranski učinki. Slabost zdravila je, da nastopi učinek dokaj pozno ter da ima veliko stranskih učinkov (10).

Klorokin

Uporabljamo ga v dnevnem odmerku 250 mg v obliki tablet. Učinek zdravljenja pričakujemo v 2 do 4 mesecih, stranski učinki so redki, bolniki ga dobro prenašajo. Od stranskih učinkov se lahko pojavijo retinopatija, kožni izpuščaji, slabosti in driske. Laboratorijski nadzor je potreben le na nekaj mesecev, vsakih 6 mesecev pa je potreben pregled očesnega ozadja. Zdravilo ni primerno za težjo, agresivnejšo obliko RA (11).

D-penicilamin

Je zelo učinkovito zdravilo za zdravljenje RA. Na žalost ima veliko stranskih učinkov, saj lahko sproži avtoimune sindrome, ki vodijo do prizadetostjo mišičja, pljuč, ledvic in hematopoetskega sistema. Zato ga uporabljamo dokaj redko. Učinek zdravila nastopi po 3 do 4 mesecih. Začetni odmerek je 300 mg dnevno, ki ga lahko večamo do 900 mg. Ko se bolezen umiri, odmerek ponovno zmanjšamo.

Sulfasalazin

Je dokaj učinkovito zdravilo za zdravljenje RA, vendar ni učinkovit pri zelo agresivni in erozivni obliki bolezni. Učinkovati prične po 1 do 2 mesecih. Uporabljamo tablete po 500 mg, Začetni odmerek je 1000 mg dnevno, ki ga nato po tednu dni povečamo na 2000 mg. Stranski učinki so redki, ponavadi omejeni na kožni izpuščaj, splošno slabost, glavobol. Redki so hematološki zapleti. Laboratorijski nadzor je potreben vsaka 2 meseca (12).

DRUGA SKUPINA IMUNOMODULIRAJOČIH ZDRAVIL

Metotreksat

V zadnjih letih je izrazito pridobil na svojem pomenu in ga številni zdravniki uporabljajo kot zdravilo prvega reda. Zdravilo odmerjamo enkrat tedensko. Lahko se uporablja v obliki tablet, injekcij v mišico ali kratkotrajnih infuzij. Tedenski odmerek znaša 7,5 do 25 mg. Učinek pričakujemo že po 1 do 2

mesecih. Zdravilo je toksično, zaradi tega ga odsvetujejo pri kroničnih jetrnih, ledvičnih in pljučnih bolnikih. Redek smrtno nevaren zaplet je pnevmonitis. Škodljivi učinek metotreksata, predvsem na kostni mozeg, se poveča ob sočasni uporabi trimetoprima, pomanjkanju folatov in sočasni ledvični odpovedi. Pogosto se zaradi tega priporoča sočasno jemanje preparatov folne kisline. Metotreksat je tudi hepatotoksičen. Potrebne so mesečne laboratorijske kontrole (13).

Azatioprin

Je učinkovito citotoksično zdravilo, ki se uporablja redko pri RA, saj lahko pričakujemo škodljive učinke na kostni mozeg, zlasti ob sočasnem jemanju alopurinola in ACE inhibitorjev. Dnevni odmerek je 2 do 3 mg/kg telesne mase v obliki tablet, učinek se pojavi po 2 do 3 mesecih.

Ciklofosfamid

Je zlasti zdravilo za zdravljenje sistemskega lupusa eritematosusa ter sistemskih vaskulitsov. Redko se uporablja pri težkih rezistentnih oblikah RA. Ima škodljive stranske učinke na kostni mozeg, dolgoročno je tudi onkogen.

Ciklosporin A

Zdravilo je učinkovito za zdravljenje hujših oblik RA. Njegovo uporabo omejujejo možni škodljivi učinki, zlasti na ledvicah in kostni mozeg, pa tudi zelo visoka cena. Uporablja se v obliki tablet, v odmerku 2,5 do 5 mg/kg telesne teže razdeljene v dva obroka. Potreben je mesečni nadzor krvnega pritiska ter laboratorijskih testov (14).

Kombinacije

V zadnjih letih so se pojavili številni članki o učinkovitosti kombiniranega zdravljenja z različnimi imunomodulirajočimi zdravili. Indikacija za takšno zdravljenje je hitro napredujoča agresivna oblika RA, posebej še z izvensklepno prizadetostjo. Kombinacije se uporabljajo kot zdravilo drugega izbora, ko imunomodulirajoča monoterapija ni učinkovita. Najpogostejše kombinacije so metotreksat in klorokin, metotreksat in sulfasalazin, soli zlata in klorokin. Redkeje uporabljamo kombinacijo metotreksata in ciklosporina A ter metotreksata, klorokina in sulfasalazina. Po nekaterih podatkih pojav stranskih učinkov ni bistveno pogostejši, kakor ob jemanju monoterapije, seveda pa je nujen individualen pristop in izrazito skrbno spremljanje. Kombinirana terapija je izjema v zdravljenju revmatoloških bolezni in se praviloma predpisuje hospitalno.

SELEKTIVNA IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA

Sem sodijo novejša zdravila, med katere sodi leflunomid, ki je zaviralec sinteze pirimidinov ter tako vpliva na imunska dogajanja do te mere, da upočasni potek bolezni in zavre propadanje hrustanca ter kosti. Na našem trgu so še monoklonska protitelesa proti faktorju tumorske nekroze alfa. O teh zdravilih bo več govora v drugem prispevku. Poleg zgoraj navedenih zdravil so v fazi preizkušanja še antagonisti interlevkinskih receptorjev, antagonisti T-celičnih receptorjev ter peroralni antigeni. S temi zdravili skušamo vplivati na T-limfocitni odgovor in tako preprečiti avtoimunsko vnetje (15,16).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z imunomodulirajočimi zdravili je velikokrat povezano s tveganjem, da se bodo pojavili stranski učinki. Zaradi tega naj imunomodulirajoča zdravila praviloma uvede, zamenja ali ukine specialist internist revmatolog. Izvajanje potrebnega kliničnega nadzora, enkrat do dvakrat mesečno, je lahko tudi v rokah družinskega zdravnika, ki mora bolnika motivirati za redno jemanje zdravil in aktivno iskati morebitne stranske učinke. Bolnika je potrebno ob vsakokratnem obisku vprašati po splošnem počutju, kožnih spremembah, zvišani telesni temperaturi, pojavu suhega kašlja, bolečinah v trebuhu ali driskah ter nevroloških težavah. Bolnika je potrebno klinično pregledati, med laboratorijski nadzor pa sodi pregled limfocitov, z diferencialno krvno sliko, rdeča krvna slika, trombociti, pregled seča, jetrnih testov in kreatinina. Učinkovito vodenje bolnika z RA je lahko vedno le ob dobrem sodelovanju med družinskim zdravnikom in lečečim specialistom. Zato je nujno vzpostaviti medsebojni kontakt v primeru kakršnekoli nejasnosti ob jemanju zdravil ali ob prvem pojavu stranskih učinkov le-teh.

Literatura

1. American College of Rheumatology. Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-22.
2. Luong T et al. Treatment Options for Rheumatoid Arthritis: Celecoxib, Leflunomide, Etanercept, and Infliximab. *Annals of Pharmacotherapy* 2000; 34: 743-60.
3. Harris ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277-89.
4. Yelin E, Henke C, Epstein W. The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 507-12.
5. Makisara GL, Makisara P. Prognosis of functional capacity and work capacity in RA. *Clin Rheumatol* 1982; 1: 117-25.
6. Pincus T, Callagan LF, Vaughn WK. Questionnaire, walking time and button test measures of functional capacity as predictive markers for mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 114: 240-51.
7. Kos Golja M. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. Lek, Ljubljana, 1999; 187-92.
8. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24 (suppl 49): 9-14.
9. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97-120.
10. Gordon DA. Gold Compounds and Penicillamine in the Rheumatic Diseases. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, *Textbook of Rheumatology* 5th ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 2001; 869-78.
11. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology* 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 859-68.
12. Day RO. Sulfasalazine. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology* 5th ed. WB Saunders Company., Philadelphia, 2001; 853-8.
13. Weinblatt ME. Methotrexate. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S., Sledge CB. *Textbook of Rheumatology* 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 841-52.
14. Stein MC. Immunoregulatory drugs. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology* 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 879-98.
15. Robert I. et al. Short Analytical Review: Mechanism of Action for Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Immunology*, 1999; 198-208.
16. Richard-Miceli C, Dougados M. Tumor Necrosis Factor - Q Blockers in Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs* 2001; 252-9.

**MEHANIZMI DELOVANJA NOVIH
IMUNOMODULIRAJOČIH ZDRAVIL
ZA ZDRAVLJENJE
REVMATOIDNEGA ARTRITISA**

**MECHANISMS OF ACTION OF
NOVEL IMMUNOMODULATING
DRUGS IN THE MANAGEMENT OF
RHEUMATOID ARTHRITIS**

Suzana Gradišnik, Ivan Krajnc

IZVLEČEK

Revmatoidni artritis (RA), je kronična vnetna bolezen neznane etiologije. V zdravljenju RA so se pričela uveljavljati nekatera nova zdravila, ki se vpletajo v delovanje celičnih in kemičnih posrednikov kroničnega vnetja. Razmnoževanje avtoimunih limfocitov T zavre leflunomid, imunomodulirajoče zdravilo, ki z inhibicijo mitohondrijskega encima dihidroorotatne dehidrogenaze (DHODH) preprečuje novo sintezo ribonukleotidov. Med številnimi citokini, ki sodelujejo ob vnetju pri RA, je morda najpomembnejši faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α). Trenutno obstajata dve zdravili, ki zavirata delovanje TNF- α . Etanercept je rekombinantna molekula, ki posnema zgradbo naravnega inhibitorja TNF- α , infliximab pa je himerno monoklonsko protitelo proti človeškemu TNF- α .

Ključne besede: revmatoidni artritis, zdravljenje, leflunomid, zaviralci faktorja tumorske nekroze

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown aetiology. Agents that target cells and molecules involved in chronic inflammation are coming in use for the treatment of RA. Proliferation of autoimmune T lymphocytes can be arrested by leflunomide, an immunomodulating drug exerting its effects by inhibiting the mitochondrial enzyme dihydroorotate-dehydrogenase (DHODH), which plays a key role in the de novo ribonucleotide synthesis. Among the many cytokines involved in RA tumour necrosis factor alpha (TNF- α) is believed to be crucial. Two agents for neutralizing TNF- α are available now: etanercept, a recombinant molecule, which is derived from a naturally occurring TNF- α antagonist, and infliximab, a chimeric monoclonal antibody against human TNF- α .

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, leflunomide, tumour necrosis factor-alpha blockers

UVOD

Revmatoidni artritis (RA) je najpogostejša oblika kroničnega vnetja sklepov in tudi najpogostejša sistemska vnetna bolezen (1). Etiologija bolezni še ni povsem raziskana. Novejše raziskave usmerjajo pozornost predvsem k delovanju posrednikov vnetnega odgovora in h klonski množitvi T celic, ki se kopičijo v sklepnih ovojnicah (2). Dražljaji, ki sprožijo to množitev in vnetni odgovor, ostajajo za zdaj še hipotetični, vendar je boljše razumevanje vnetnega dogajanja ob RA omogočilo tudi nastanek novih temeljnih zdravil. Nova imunomodulirajoča zdravila, ki se v zadnjih letih raziskujejo in v omejenem obsegu že uporabljajo za zdravljenje RA, so antagonisti interleukinskih receptorjev in antagonisti T-celičnih receptorjev. V klinični rabi so se tudi pri nas že uveljavili leflunomid in antagonisti faktorja tumorske nekroze alfa.

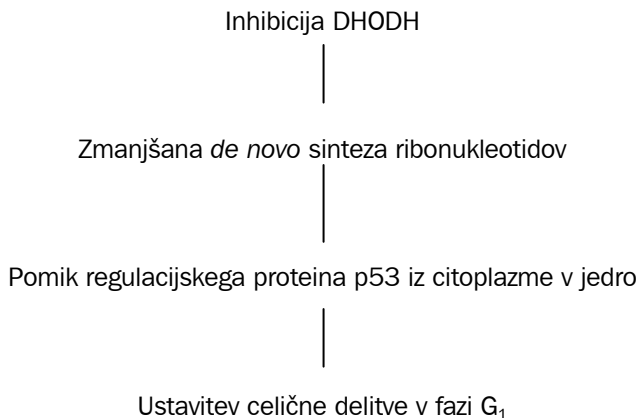
LEFLUNOMID

Leflunomid je derivat izoksazola, ki se po svoji kemični zgradbi razlikuje od vseh drugih zdravil, ki se vpletajo v imunske mehanizme (3-5). Njegova molekulska teža znaša 270 daltonov (4). V telesu se naglo metabolizira v svojo aktivno obliko A77 1726 (3-5). Razpolovni čas A77 1726 znaša 15 dni (3).

Teoretično obstajata vsaj dva mehanizma delovanja A77 1726: reverzibilna inhibicija mitohondrijskega encima dihidroorotatne dehidrogenaze (DHODH) in inhibicija tirozinske kinaze. Klinično pa je pomembnejša inhibicija DHODH, saj nastopi pri bistveno nižjih koncentracijah A77 1726 kot zavora tirozinske kinaze (3-6). DHODH je pomemben encim nove sinteze uridin monofosfata (rUMP). Znižana koncentracija rUMP v aktiviranih limfocitih T pa zavre njihovo delitev (3-6).

Po stimulaciji T limfocitov k delitvi, ki jo vzpodbudijo makrofagi, ki predstavijo antigen, se T celice pričnejo deliti v procesu mitoze. Da bi aktivirani limfociti iz G₁ faze mitoze lahko prešli v fazo S, v kateri se podvojuje DNA vijačnica, se mora celična koncentracija ribonukleotidov povežati 8 do 16 krat (3). Nizko koncentracijo ribonukleotidov zazna protoonkogeni protein p53, ki se aktivira, vstopi v celično jedro in zavre celično delitev (3,6). Fiziološka vloga p53 je ta, da okvarjenim limfocitom T

prepreči nadaljnje razmnoževanje. Zavora sinteze novih molekul uridinskega monofosfata tako povzroči ustavitev mitoze v fazi G_1 . Dodatek uridina v celično kulturo k mitozii vzpodbujenih limfocitov, ki smo jih z A77 1726 zavrli v fazi G_1 , omogoči njihovo nadaljnjo delitev, kar potrjuje hipotetično predstavljeni mehanizem delovanja leflunomida (3,7).



Razen zgoraj opisane zavore limfocitne proliferacije obstajajo tudi drugi mehanizmi delovanja leflunomida, ki pa so verjetno manj pomembni.

Pirimidini sodelujejo tudi ob nastajanju glikoziliranih lipidov in proteinov v celični membrani. Ti omogočajo vezavo levkocita na žilni endotelij. Leflunomid na ta način zavira vezavo levkocitov na žilni endotelij – vezavo, ki je pomembna ob zgodnji fazi zavrnitve presajenega tkiva (7,8). Pomen zmanjšane vezave levkocitov na žilno steno pa je pri zdravljenju RA le hipotetičen (9).

Leflunomid se vpleta tudi v nastajanje citokinov, predvsem zavira nastajanje imunostimulirajočega interleukina IL-2, krepi pa delovanje protivnetnega citokina TGF- β 1 (10). Zavira tudi ciklooksigenazo 2, vendar ob koncentracijah, ki jih je težko doseči *in vivo* (5). Podobno kakor tudi ciklosporin zavira inducibilno sintazo dušikovega oksida, pomembnega posrednika medceličnih informacij (11).

Klinične ugotovitve pri bolnikih z RA, zdravljenih z leflunomidom, kažejo, da ima zdravilo protivnetno delovanje, ki ga praviloma ne spremljajo pomembna levkopenija, trombocitopenija ali okvare sluznic. Redke so reaktivacije persistentnih virusnih okužb, pa tudi infekcije s *Pneumocystis carinii* in drugimi

oportunističnimi mikroorganizmi. Verjetno je delovanje leflunomida bolj izraženo v avtoimunsko spremenjenih limfocitih T, kakor v normalnih, hitro delečih se celicah hematopoeze in gastrointestinalnega trakta (6). To je morda posledica večje aktivacije proteina p53 v avtoimunih limfocitih ali pa manjše odvisnosti nelimfatičnih celic od *de novo* sinteze, saj te lahko dosežejo zadostne količine pirimidinov z rezervno potjo sinteze (6).

ZAVIRALCI FAKTORJA TUMORSKE NEKROZE

TNF- α je le eden izmed številnih citokinov, ki uravnavajo interakcije celic imunskega odgovora, vendar velja za ob vnetnih procesih za ključnega (12-16). V vnetem sklepu nastaja predvsem v sinovijskih makrofagih, a tudi v hondrocitih in osteoklastih (15). TNF- α z vezavo na specifične receptorje na celični membrani sproži vrsto signalnih kaskad (13-17). Receptorji se nahajajo na vseh celicah telesa, razen na eritrocitih (17). TNF- α uravnava nastajanje drugih proinflammatoryh citokinov, predvsem IL-1 in IL-6, in pospešuje migracijo celic na mesto vnetja (13,16). S spreminjanjem lastnosti proteinov na celični membrani omogoča njihovo prilepljanje na endotelij (16). Sinovijska tekočina in ovojnica bolnikov z RA vsebujeta zvišane koncentracije TNF- α , ki spodbuja tudi delovanje metaloproteinaz v matriksu in pospešuje resorbcijo kostnine (12,16). TNF- α spodbuja tudi angiogenezo v vneti sklepni ovojnici (18). Koncentracija TNF- α je še posebno visoka na mestu stika hrustanca in vnete sklepne ovojnice (panusa), kjer nastaja večina destruktivnih sprememb pri RA (12). Poskusi na živalih so pokazali, da je mogoče z injiciranjem TNF- α v sklep povzročiti zgodnejši nastanek artritisa (19). Aktivnost TNF- α uravnavajo naravni inhibitorji njegovega delovanja, predvsem topni receptorji p75 in p55, ki odstranjujejo TNF- α z vezavo nase (12,15). Ti topni receptorji so strukturno enaki membranskim. Najdemo jih tudi v sinovijski tekočini bolnikov z RA (12). Spoznanje, da obstajajo naravni inhibitorji TNF- α , je sprožilo nadaljnje raziskave in razvoj zdravil, ki posnemajo delovanje naravnih inhibitorjev.

Infliximab je monoklonsko, himerno protitelo proti TNF- α , ki se pridobiva iz rekombinantne celične kulture (17). Konstantni del molekule izvira iz humanega imunoglobulina IgG₁ razreda. Variabilni del, ki se veže na antigen, je del mišjega monoklonskega antihumanega TNF- α protitelesa. Z visoko afiniteto se veže na TNF- α , ki je bodisi prost ali vezan na celično membrano. Himerizacija zmanjšuje njegovo imunogenost in podaljšuje

plazemski razpolovni čas. Ob ponavljajočih se infuzijah infliximaba se pri okrog 11% bolnikov razvijejo humana antihimerna protitelesa, ki manjšajo učinek zdravila, lahko pa povzročijo tudi zaplete zaradi alergije (16). Infliximab in etanercept s kompeticijo vezavnih mest zmanjšujeta koncentracijo TNF- α na mestu vnetja. S tem se zmanjša tudi koncentracija drugih vnetnih posrednikov in prehod vnetnih celic v sklepe. Vezava infliximaba na membranske receptorje povzroči *in vitro* ob kasnejši vezavi komplementa razpad celic (13,16,17). Tako se zmanjša število celic, ki tvorijo TNF- α , vendar pomen in obstoj tega mehanizma *in vivo* še ni dokazan (13).

Etanercept vsebuje dve verigi rekombinantnega proteina, ki je strukturno enak naravnemu humanemu topnemu TNF receptorju p75 (12,16,17). Verigi sta kovalentno vezani na konstantni (Fc) del humanega IgG₁ protitelesa. Sposobnost vezave TNF- α , ki jo ima etanercept, je višja kot pri naravnem topnem p75 (12). Etanercept se veže tudi na receptorje za TNF- α na membrani, vendar tudi ob prisotnosti komplementa ne povzroči celičnega razpada (16,17).

ZAKLJUČEK

Nova imunomodilirajoča zdravila nam omogočajo zavirati vnetje pri RA tako z delovanjem na posrednike tkivne imunosti - limfocite T (leflunomid), kakor tudi z zaviranjem humoralnih vnetnih mehanizmov (antagonisti TNF- α). Klinična uporaba je zaenkrat omejena na oblike bolezni, ki jih ne moremo uspešno zdraviti z doslej uveljavljenimi zdravili. Vse boljše razumevanje številnih in zapletenih mehanizmov vnetnega odgovora in imunskih procesov pa daje izhodišča za razvoj novih zdravil.

Literatura

1. Lipsky PE. Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19 (Suppl 32): 92-4.
2. Seemayer CA, Dister O, Kuchen S, et al. Die Rheumatoide Arthritis: Neuentwicklungen in der Pathogenese unter besonderer Berücksichtigung der synovialen Fibroblasten. *Z Rheumatol* 2001; 60: 309-18.
3. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 8 (Suppl 23): 20-6.
4. Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000; 47: 273-89.
5. Kaplan MJ. Leflunomide Aventis Pharma. *Curr Investig Drugs* 2001; 2: 222-30.
6. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93: 198-208.
7. Silva HT, Cao W, Shorthouse R, Morris RE. Mechanism of action of leflunomide: in vivo uridine administration reverses its inhibition of lymphocyte proliferation. *Transplant Proc* 1996; 28: 3082-4.
8. Yeh LS, Gregory CR, Griffey SM, Lecounter RA, Morris RE. Effects of leflunomide and cyclosporine on myocutaneous allograft survival in the rat. *Transplantation* 1996; 62: 861-3.
9. Dimitrijevic M, Bartlett RR. Leflunomide, a novel immunomodulating drug, inhibits homotypic adhesion in peripheral blood and synovial fluid mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1996; 45: 550-6.
10. Cao WW, Kao PN, Aoki Y, Xu JC, Shorthouse RA, Morris RE. A novel mechanism of action of the immunoregulatory drug leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine TGF-beta1, and suppression of the immunostimulatory cytokine IL-2. *Transplant Proc* 1996; 28: 3079-80.
11. Trajkovic V. Modulation of inducible nitric synthase activation by immunosuppressive drugs. *Curr Drug Metab* 2001; 2: 315-29.
12. Baumgartner SW. Tumor necrosis factor inactivation in the management of rheumatoid arthritis. *South Med J* 2000; 93: 753-9.
13. Hamilton K, Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 1041-52.
14. Seymour HE, Worsley A, Smith M, Thomas HL. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 201-8.
15. Richard-Micelli C, Dougados M. Tumour necrosis factor-alpha blockers in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs* 2001; 15: 251-9.
16. Keystone EC. Tumor necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:427-43.
17. Oberpichler-Schwenk H. TNF-Antagonisten zur Rheumatherapie. *Med Monatsschr Pharm* 1999; 22: 334-9.
18. Maini RN, Taylor PC, Paleolog E, et al. Anti tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl 1): 56-60.
19. Cooper WO, Fava RA, Gates CA, et al. Acceleration of onset of collagen-induced arthritis by intra-articular injection of tumour necrosis factor or transforming growth factor-beta. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 244-50.

**PRIKAZ ZDRAVLJENJA DVEH
BOLNIC S SEROPOZITIVNIM
REVMATOIDNIM ARTRITISOM**

**THE TREATMENT OF RHEUMATOID
ARTHRITIS - TWO CASE REPORTS**

Klara Dai, Iztok Holc

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo potek zdravljenja dveh bolnic s seropozitivnim revmatoidnim artritismom. Pri prvi bolnici je bila dobra remisija dosežena z zdravljenjem z leflunomidom, pri drugi bolnici z bolj agresivno obliko revmatoidnega artritisa pa šele po zdravljenju s kombinacijo metotreksata in monoklonskih protiteles proti tumorskemu faktorju nekroze α .

Ključne besede: revmatoidni artritis, zdravljenje

ABSTRACT

The treatment of two patients with seropositive rheumatoid arthritis is presented in this article. In the first case a good outcome was achieved by leflunomide treatment, while in the second case of a more aggressive form of rheumatoid arthritis, treatment with a combination of methotrexate and monoclonal antibodies to tumour necrosis factor alpha was needed.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment

UVOD

Revmatoidni artritis (RA) je kronična, vnetna sistemska bolezen avtoimune narave. Značilen je simetričen sinovitis metakarpofalangealnih in proksimalnih interfalangealnih sklepov (PIP) rok in/ali zapestij ter metatarzofalangealnih sklepov nog. Prizadeti so lahko tudi ostali sklepi (1).

Zdravljenje RA temelji na protivnetnih in imunomodulirajočih zdravilih. Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) lajšajo bolečino in okorelost ter tako kot kortikosteroidi zmanjšajo vnetje, vendar ne upočasnijo napredovanja okvare sklepov in imajo številne znane stranske učinke. Novejši pristopi k zdravljenju RA so zato usmerjeni v zgodnje uvajanje imunomodulirajočih zdravil z namenom preprečevanja potencialno ireverzibilnih okvar sklepov (2,3).

Najpogosteje uporabljano imunomodulirajoče zdravilo za RA je metotreksat. V primeru neučinkovitosti metotreksata se preide na dvotirno imunomodulirajoče zdravljenje ali se zamenja imunomodulirajoče zdravilo. Leflunomid dokazano upočasnjuje radiološki napredek RA vsaj tako učinkovito kot sulfasalazin ali metotreksat (4). Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti tumorskemu faktorju nekroze α (TNF α) je, v kombinaciji z nizkimi odmerki metotreksata, pomembno podaljšalo čas remisije pri bolnikih, ki so le delno odgovorili na predhodno zdravljenje z metotreksatom (5). Visoki stroški zdravljenja z monoklonskimi protitelesi proti TNF α ter parenteralna aplikacija bodo dodatno vplivali na izbor bolnikov za to vrsto imunomodulirajočega zdravljenja (6).

PRIMER 1

37-letna bolnica je aprila 1996 opazila bolečo oteklino leve goleni in stegna. Tožila je tudi o bolečinah in občasnem otekanju malih sklepov rok in nog. Prejemala je hormonske tabletko za zaščito pred neželjeno nosečnostjo. Med hospitalizacijo je bila z doplersko angiosonografsko preiskavo potrjena tromboza globokih ven leve goleni in delna zapora ven levega stegna. Laboratorijsko so bili prisotni blago povišani vnetni parametri (hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) 18 mm/h, serumska koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) 18 μ kat/l), pozitiven lateks test, revma faktor

(RF) 24 IU/ml; test na protitjedna protitelesa (ANA) in protitelesa na histone je bil negativen. Na scintigrafiji skeleta je bilo videti kopičenje izotopa v sakroiliakalnih sklepkih in posameznih malih sklepkih rok. Bolnica je prejela sprva heparin v infuziji, nato varfarin zaradi globoke venske tromboze in NSAR zaradi suma na atipično začetno obliko RA.

Ob kontroli v revmatološki ambulanti čez dva meseca je bolnica navajala hude bolečine in otekanje malih sklepov rok in nog ter več kot eno uro trajajočo jutranjo okorelost. Redno je jemala NSAR. Prisoten je bil akuten sinovitis PIP sklepov. Porasli so vnetni pokazatelji (RF 94 IU/ml, SR 28 mm/h, CRP 29 μ kat/l). V zdravljenje je bil za časa bolnišničnega zdravljenja uveden avranofin (2 x 3 mg/d).

Januarja 1997, po ginekološki operaciji (sterilizacija) in začasni ukinitvi zdravljenja z varfarinom, se je razvil recidiv globoke venske tromboze levo. Test na antikardiolipinska protitelesa je bil negativen, ponovno je bil uveden varfarin. Kljub zdravljenju z zlatom in NSAR je ponovno prišlo do zagona RA, zato je bilo, zaradi nezadostne učinkovitosti, zdravljenje z zlatom ukinjeno. Bolnici je bil uveden metotreksat, sprva 7,5 mg, nato 10 mg tedensko ter kortikosteroid (metilprednizolon) v padajočih odmerkih. Po navedenem zdravljenju je prišlo do izboljšanja, zato je bil odmerek metotreksata znižan na 7,5 mg tedensko, metilprednizolon (4 mg) je bolnica prejela le vsak drugi dan.

Remisija je trajala 5 mesecev, nadaljnjih 6 mesecev je bolnica, kljub metotreksatu 10 mg tedensko in metilprednizolonu 4 mg dnevno, navajala hude bolečine in otekanje sklepov. Klinično in laboratorijsko je bil na kontrolnih pregledih prisoten zmerno aktiven sinovitis. Julija 1999 so se ponovno pojavile izrazitejšje bolečine praktično vseh sklepov, oteklina malih sklepov rok in gležnjev, sveži revmatski vozlički, povišani pokazatelji vnetja (CRP 41 μ kat/l, SR 64 mm/h, RF 82 IU/ml). Bolnica je bila četrtrič v treh letih od začetka zdravljenja RA sprejeta v bolnišnico; uvedena ji je bila dvotirna imunomodilirajoča terapija s sulfasalazinom (2 x 1000 mg/d) in metotreksatom (10 mg tedensko) ter metilprednizolon (6 mg/d). Dobra remisija je trajala približno leto dni, nato je bilo potrebno zaradi zagona bolezni povišati odmerek metotreksata (12,5 mg tedensko). Ob odsotnosti akutnih zagonov bolezni in nizkih pokazateljih vnetja je bil znižan odmerek metotreksata na 7,5 mg tedensko, vendar je bolezen čez tri mesece ponovno izbruhnila v obliki hujšega zagona. Metotreksat je bil zamenjan z

leflunomidom v kombinaciji s sulfasalazinom, ki je bil nato postopno ukinjen. Prejemala tudi vzdrževalne odmerke metilprednizolona (4 mg dnevno). Po tem zdravljenju je nastopilo izrazito izboljšanje stanja: zmanjšalo se je število bolečih sklepov, znižali so se vnetni pokazatelji, v statusu opazujemo le še zadebelitve ter blag sinovitis malih sklepov rok. Eno leto po pričetku zdravljenja z leflunomidom bolnica ne potrebuje NSAR.

PRIMER 2

34-letna bolnica se od leta 1995 zdravi zaradi izrazito agresivne oblike seropozitivnega RA. Zaradi recidivantnih sinovitisov, z izlivi v oba kolenska sklepa, je bila opravljena sinovektomija obojestransko. Prejela je več vrst imunomodulatornih zdravil, saj z nobenim ni bila dosežena zadovoljiva remisija: metotreksat 10 mg tedensko, nato metotreksat 7,5 mg tedensko v kombinaciji s sulfasalazinom 2 x 1000 mg dnevno, nato metotreksat 15 mg tedensko v pulzni infuziji ob sulfasalazinu 2 x 1000 mg dnevno. Redno je prejemala vzdrževalne odmerke kortikosteroidov, ob hudih zagonih tudi v obliki pulznega zdravljenja (metilprednizolon 500 mg i.v. 3 dni) ter NSAR. Kljub temu so bile prisotne bolečine v praktično vseh sklepih, jutranja okorelost in sinovitisi malih sklepov rok, zapestij, gležnjev ter izrazito povišani vnetni pokazatelji (SR 108 mm/h, CRP 112 μ kat/l, RF 822 IU/ml). Zaradi neučinkovitosti zdravljenja in progresivnega slabšanja bolezní smo bolnico začeli zdraviti z monoklonskimi protitelesi proti TNF α (infliksimumab 200 mg v 250 ml 0,9 % NaCl infuzija vsakih 8 tednov) ob metotreksatu (7,5 mg tedensko) in vzdrževalnih odmerkih kortikosteroidov (metilprednizolon 4 mg/d). Po navedenem zdravljenju bolnica nima več sinovitisov, zmanjšalo se je število bolečih sklepov, vnetni pokazatelji so popolnoma normalni (SR 22, CRP < 5). Bolnica opravlja redne meritve krvnega tlaka in laboratorijske kontrole krvi na 14 dni. V dobri remisiji je že 6 mesecev.

ZAKLJUČEK

Predstavljen je potek zdravljenja dveh mlajših bolnic s seropozitivnim RA. Pri obeh je bilo zaradi nezadostne učinkovitosti potrebno večkrat zamenjati imunomodilirajoče zdravilo. Pri prvi bolnici je bil zaradi neučinkovitosti

metotreksata uveden leflunomid, pri drugi bolnici je bila zadovoljiva remisija dosežena šele po kombinaciji metotreksata z monoklonskimi protitelesi proti TNF α . Pri obeh bolnicah, zaradi možnosti razvoja resnih neželenih učinkov, opravljamo pogoste laboratorijske kontrole in kontrolne preglede v revmatološki ambulanti, za kar je potrebno tesno sodelovanje z izbranim družinskim zdravnikom.

Literatura

1. Kos Golja, M. Revmatoidni artritis. In: Kocijančič A., Mrevlje F. Ljubljana, EWO, DZS, 1998: 971 - 9.
2. Pincus T. Long - term outcomes in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995; 34 Suppl 2: S59 - 73.
3. Cash JM, Klippel JH. Second - line drug therapy for rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1994; 330: 1369 - 75.
4. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew – Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum 2000 Jun; 43 (6) : 1345.
5. Manni RR, Breedveld FC, Halden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti - tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41 : 1552.
6. Strand V, OMERACT II: The biologics perspective. J Rheumatol 1995; 22: 1415.

AKUTNI KORONARNI SINDROM

THE ACUTE CORONARY SYNDROME

Anton Lobnik, Vojko Kanič, Milan Kotnik, Damijan Vokač

IZVLEČEK

Akutni koronarni sindrom zajema cel spekter kliničnih diagnoz od nestabilne angine pectoris in različnih oblik miokardnega infarkta do nenadne ishemične srčne smrti. Zelo pomembni so hitri in pravilni predhospitalni ukrepi in hiter sprejem v bolnišnico. Pri bolnikih z elevacijo ST spojnice pričnemo takoj s poskusom rekanalizacije trombozirane koronarne arterije, bodisi s trombolizo ali primarno angioplastiko. Vse ostale pričnemo zdraviti z antiagregacijsko, antikoagulantno in antianginozno terapijo. Med visoko ogrožene uvrščamo bolnike starejše od 70 let, tiste s stenokardnimi bolečinami v mirovanju in denivelacijo ST spojnice, še posebno, če so zvečane vrednosti troponina. Z invazivnim pristopom (zgodnja koronarna angiografija in angioplastika) in inhibitorji trombocitnih receptorjev IIb in IIIa lahko prognozo teh bolnikov izboljšamo.

Ključne besede: akutni koronarni sindrom, tromboliza, primarna angioplastika

ABSTRACT

The acute coronary syndrome includes a whole spectrum of clinical diagnoses ranging from unstable angina pectoris and various forms of myocardial infarction to a sudden ischemic cardiac death. A quick and correct intervention before hospitalisation and a quick admission to hospital are highly important. In patients with the ST elevation, we immediately attempt a recanalisation of the thrombosed coronary artery either with thrombolytic therapy or primary angioplasty. All other patients are submitted to treatment with antiaggregation, anticoagulation and antianginal therapy. Patients older than 70 and those with angina occurring at rest and with ST depression, especially in cases of increased troponin values, are considered as high-risk cases. The prognosis for such patients can be improved by invasive approach (early coronary angiography and angioplasty) and by administering platelet IIb/IIIa antagonists.

Key words: acute coronary syndrome, thrombolytic therapy, primary angioplasty

UVOD

Koronarne arterijske bolezni (KAB) so še vedno najpogostejši vzrok obolevanja in umiranja med odraslimi v razvitih deželah (1). Življenjsko nevarna so predvsem nenadna poslabšanja obolenja, ki so povezana z nastankom popolne ali nepopolne zamašitve ene od koronarnih arterij (2). Govorimo o akutnem koronarnem sindromu (AKS). Patogenški mehanizem nam je danes dobro znan, gre za nastanek nestabilne ali vulnerabilne aterosklerotične lehe in posledičnega trombotičnega dogajanja, ki lahko povzroči nastanek srčnega infarkta ali celo nenadne ishemične srčne smrti. Dinamika nestabilne lehe nam pojasnjuje, zakaj je bolezen tako nepredvidljiva (3). Skoraj polovica bolnikov s KAB umre prav zaradi AKS (1).

Ob nastanku AKS je zelo pomembno hitro ukrepanje svojcev oziroma prisotnih in nato predhospitalne urgentne službe. Tedaj zares velja, da je čas življenje in ne samo, da čas ohranja srčno mišico, saj več kot polovica bolnikov z AKS umre pred prihodom v bolnišnico (2).

OPREDELITEV IN KLINIČNE OBLIKE AKS

Med AKS prištevamo nestabilno angino pectoris (nestabilno AP), akutni miokardni infarkt (AMI) in tudi nenadno ishemično srčno smrt (2). Klinična slika s tipičnimi bolečinami je prisotna v 80%; EKG, natančna anamneza in klinični status so glavni diagnostični pripomočki, s katerimi postavimo diagnozo in izločimo plevritis, perikarditis in pneumotoraks (4). Pri normalnem EKG-ju in kliničnem statusu pomislimo tudi na disekantno anevrizmo aorte (1). Zelo pomembni so podatki o že prebolelem miokardnem infarktu, opravljeni koronarni angioplastiki (PTCA) ali celo aortokoronarni bypass operaciji (4). Glede na EKG ločimo akutni koronarni sindrom z elevacijo ST spojnice in brez elevacije ST spojnice.

AKUTNI KORONARNI SINDROM Z ELEVACIJO ST SPOJNICE

Tukaj je takoj jasno, da gre za AMI s popolno zaporo koronarne arterije. Nadaljnji razvoj poskušamo prekiniti s čimprejšnjim odprtjem zaprte arterije. Imamo dve možnosti: trombolitično terapijo ali primarno koronarno

angioplastiko (5). Prva je bolj enostavna in jo lahko pričnemo uporabljati že pred prihodom v bolnišnico in v vseh - tudi v manjših bolnišnicah (1). Žal dosežemo zadovoljivo prehodnost arterije le v 60% in na tem mestu prihaja pogosto do ponovnih zapor. Problem so krvavitve in pogosto je zaradi tega trombolitično zdravljenje kontraindicirano.

Pri primarni angioplastiki dosežemo dobro prehodnost kar v 95% in je enomesečna mortaliteta bistveno manjša (le 72%) (5), žal je le malo bolnišnic, kjer so zagotovljeni dobri pogoji za 24-urno izvajanje teh posegov.

AKUTNI KORONARNI SINDROM BREZ ELEVACIJE ST SPOJNICE

Sprva še ne vemo, ali gre za nestabilno AP ali ne-Q miokardni infarkt. Razlikujemo ju lahko le s povišanimi vrednostmi biomarkerjev - troponin T in I, ki jih določimo ob sprejemu in ponovno čez 6-12 ur, če je prvi izvid negativen (4).

Pri nestabilni AP gre za tipično bolečino, ki pa ne traja več kot 15 minut in se običajno pomiri po sublingvalni aplikaciji nitroglicerina. Sem uvrščamo vsako novonastalo AP in poslabšanje že prej obstoječe AP (nižji prag, pogostejši in daljši napadi bolečin ali celo bolečine v mirovanju); tipične ishemične spremembe v EKG potrjujejo diagnoze; skupina bolnikov z AKS brez elevacije ST je zelo heterogena. Hamm je v svoji raziskavi ugotovil, da ima 20% bolnikov denivelacijo ST spojnice, 26% ima negativne T valove, 11% nediyagnostični EKG (kompletni levokračni blok ali elektrosistolčni ritem) in 43% jih ima normalen EKG (6). Bolniki z denivelacijo ST spojnice imajo med vsemi najslabšo prognozo (celo slabšo od tistih z elevacijo ST spojnice)(6).

Troponin T in I sta povečana v ca. 30% AKS brez elevacije ST spojnice in pri tej skupini je mortaliteta bistveno višja. Podoben pomen ima tudi povišan CRP. Kadar sta troponin in CRP normalna, je smrtnost v prvih 14 dneh 0,4%, če je pozitiven le eden 4,7%, če pa sta povečana oba, 9,1% (7).

Drugi dejavniki tveganja, ki zvišujejo tveganje pri AKS so višja starost, ponavljajoče se ishemične atake v kateremkoli obdobju AKS ali po AMI, hemodinamska ali električna (ritmična) nestabilnost (4).

V času po umiritvi AKS ali po AMI je znak visokega tveganja jasno pozitiven obremenitveni test ali močno znižana krčljivost levega prekata (iztisni delež manj kot 40%) (1).

Pri bolnikih z visokim tveganjem je indicirana invazivna srčna diagnostika in revaskularizacija, v kolikor je to potrebno (6).

Skupina bolnikov z normalnim EKG-jem in negativnim troponinom ima majhno tveganje za nastanek AMI. Pri njih je indiciran zgodnji obremenitveni test, in če je le-ta negativen, jih lahko odpustimo iz bolnišnice. Pri vseh bolnikih pride v poštev striktna omejitev dejavnikov tveganja.

Literatura

1. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald eds Heart disease. W.B. Saunders Company. New York 2001: 1114-231.
2. Noč M, Kranjec I. Akutni koronarni sindrom (Zbornik predavanj). Slovensko združenje za internzivno medicino. Ljubljana 2001: 1-17.
3. Lobnik A, Kanič V. Ateroskleroza in koronarno ožilje, 12. srečanje "Iz prakse za prakso", Splošna bolnišnica Maribor. Maribor 2001: 73-80.
4. Hamm CW, et al. Acute coronary syndrom without ST, elevation: Implementation of new guidelines. Lancet 2001; 358: 1533-7.
5. Noč M. Reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction. Symposium of Cardiovascular diseases. Medical Faculty Ljubljana. Ljubljana 2001: 199-204.
6. Maynard SJ, et al. Management of acute coronary syndromes. BMJ 2000; 321: 220-3.
7. Noč M. Prognoza bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi. 19. Radenski dnevi. Zbornik predavanj. Združenje kardiologov Slovenije. Ljubljana 2001: 14-5.

**NEOBIČAJNI SIMPTOMI
AKUTNEGA MIOKARDNEGA
INFARKTA IN UKREPI NA TERENU**

**ATYPICAL PRESENTATIONS OF
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
AND PREHOSPITAL CARE**

Borut Kamenik, Zlatko Peh nec, Martin Marinšek

IZVLEČEK

Akutni miokardni infarkt v primarni zdravstveni službi ima le v polovici primerov klasično retrosternalno bolečino. Polovica primerov ima atipično lokalizacijo bolečine, dušenje, znake zmanjšane prekrvitve centralnega živčevja, znake srčnega popuščanja ali celo psihogene motnje. Vse to zahteva večjo pozornost družinskega zdravnika in dodatne diagnostične možnosti, kot so ekg in seti za hitro določanje koncentracije srčnomišičnih encimov v krvi. Nujna je tudi oprema ambulate za nudenje nujne medicinske pomoči z zgodnjo defibrilacijo.

Ključne besede: akutni infarkt srca, akutni koronarni sindrom, bolezenski znaki, diagnostika, predbolnišnična oskrba

ABSTRACT

In only half of the cases, patients with AMI are presented with classic retrosternal pain to the primary health practitioner, while half of the cases are presented with atypical localization of the pain, shortness of breath, signs of heart failure, cerebral hypo perfusion or even psychogenic dysfunction. Primary health practitioner should be aware of all these atypical presentations. That arouses the need for additional diagnostic possibilities as EKG and rapid testing for cardiac enzymes. Equipment for early defibrillation and advanced cardiac life support should be available.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, symptoms, diagnostic procedure, prehospital care

UVOD

Akutni miokardni infarkt (AMI) običajno enačimo z retrosternalno bolečino, ki je intenzivnejša ob fizični aktivnosti in se širi v roke, vrat, zgornji del trebuha, med lopatici in jo spremlja smrtni strah, hladen pot, občasno dušenje in siljenje na bruhanje. Vendar populacijske študije nakazujejo, da bolniki ne prepoznajo 20% - 60% neletalnih miokardnih infarktov, ki so kasneje ugotovljeni na rutinskih snemanjih ekg. Od tega je polovica resnično nemih miokardnih infarktov, ostala polovica pa ima simptome, ki jih je mogoče povezati z AMI (1).

57-letni P.K., ki se je zdravil zaradi zmerne hiperholesterolemije, je prišel v našo urgentno ambulanto zaradi 40 minut trajajočega drvenenja in nelagodnega občutka napetosti v obeh podlehteh. Težave so bile intenzivnejše ob fizičnem naporu in jih je na dan prihoda čutil prvič. V ekg je bil sinusni ritem normokardne frekvence in 0,1 mV elevacija ST spojnice v I. bipolarnem in AVL odvodu ter 0,15 mV elevacija ST spojnice v 5. in 6. prekordialnem odvodu. Sprejet je bil na oddelek za intenzivno terapijo zaradi akutnega miokardnega infarkta spodnje stene in zdravljen s fibrinolitično terapijo s tkivnim aktivatorjem plazminogena. Dosežena je bila rekanalizacija koronarne arterije. Na koronarografiji je bila najdena subtotalna stenoza na 1. marginalni veji leve cirkumfleksne arterije in opravljena dilatacija. Po posegu je bolnik brez subjektivnih težav opravil postinfarktno rehabilitacijo in je brez težav tudi danes.

74-letni kadilec I.K., se je 10 let zdravil zaradi esencialne arterijske hipertenzije, 7 let pred sprejemom pa se je zdravil zaradi virusnega encefalitisa, po katerem mu je ostala delna motorna afazija ter delna retrogradna amnezija. Na CT možganov so najdene tudi številne manjše starejše ishemične lezije. Zaradi obojega je bila komunikacija otežena. Tokrat je bil pripeljan zaradi uro in pol trajajoče splošne slabosti in fizične nemoči z izrazitejšo oslabeledostjo leve roke. Svojci so postali pozornejši na težave, ko mu je padel kozarec iz roke. Ob sprejemu je bil blago tahipnoičen in znojen. Na ekg je bil viden sinusni ritem v normokardnem območju in elevacija ST spojnice do 0.1 mV v 2.,3. bipolarnem in AVF odvodu, znaki hipertrofije levega prekata. Krvni tlak je bil v normotoničnem območju. Fibrinolitično zdravljenje zaradi znane razširjene cerebralne ateroskleroze in blagih sprememb v ekg, ni bilo uvedeno. V naslednjih dnevih se je razvil respiratorni infekt z akutno zmedenostjo in znaki levostranske srčne

odpovedi, ki je izzvenela po sanaciji infekta. Na koronarografiji je najdena okluzija desne koronarne arterije v terminalnem delu in 60% stenoza desne koronarne arterije v srednjem delu. Ker je bil bolnik brez ishemičnih simptomov, se za dilatacijo nismo odločili. Rehabilitacija je nato potekala brez zapletov in naslednji dve leti je navajal le občasne kratkotrajne dispnoične težave ob večjem fizičnem naporu. Prisoten je bil zmeren psihoorganski sindrom z občasno zmedenostjo in težavami v komunikaciji. Dve leti po infarktu je bil pripeljan v kardiogenem šoku z razvito klinično sliko pljučnega edema po uro trajajočem hudem dušenju. Bil je cianotičen, oblival ga je hladni znoj. Krvni tlak je bil 95/60, pulz enakomeren s frekvenco 120/min. V ekg je bila sinusna tahikardija 125/min, brazgotina spodnje stene s Q zobcem v 2., 3. bipolarnem in AVF odvodu z negativnimi T valovi v teh odvodih in elevacijo ST spojnice do 0,1 mV v istih odvodih. Prisotna je bila hipertrofija levega prekata z ishemičnimi motnjami repolarizacije v vseh prekordialnih odvodih. Bolnik je tožil zaradi dušenja, bolečin pa ni navajal. Po aplikaciji kisika preko 50% venturi maske in majhnih doz morfina se je stanje hitro izboljšalo, krvni tlak se je normaliziral. Po 24. urah je postal subfebrilen, najden je bil infiltrat v levem spodnjem pljučnem krilu in postavljen sum na karcinom pljuč. Po 12. dnevih hospitalizacije je bil opuščen domov. Pred odpustom je na obremenitvenem testiranju zmožgal 50W, nato pa je bila obremenitev prekinjena zaradi dušenja in signifikantne descendente denivelacije ST spojnice v V5 in V6. Čez mesec dni je prišlo do cerebrovaskularnega inzulta z levostransko hemiparezo, ki je v nekaj dneh izzvenela. Ker je transtorakalna biopsija tumorozne spremembe potrdila planocelularni karcinom bronha, invazivna diagnostika ni bila ponovljena.

V obeh primerih je bil potrjen akutni miokardni infarkt in v obeh primerih bolečina ni bila prisotna. S strani družinskega in urgentnega zdravnika se poraja nekaj vprašanj: Kako pogosto lahko pričakujemo AMI z atipično simptomatiko v splošni ambulanti in urgentni ambulanti? Kateri so simptomi atipičnega AMI? Kakšne so diagnostične možnosti? Kakšno naj bo zdravljenje do prihoda v bolnišnico?

Kako pogosto lahko pričakujemo AMI z atipično simptomatiko v splošni ambulanti in urgentni ambulanti?

V retrospektivni študiji, opravljeni v urgentnem oddelku v San Francisku in je zajela obdobje 5. let, so evidentirali 739 bolnikov z verificiranim AMI. 48% jih je imelo bolečino v prsnem košu, 52% pa atipično simptomatiko. Med bolniki z atipično simptomatiko je bil najpogostejši znak dušenje, ki ga je navajalo 16% bolnikov. Samo 4% bolnikov so imeli težave, ki jih nikakor ni bilo mogoče povezati z AMI (2).

Če se torej osredotočimo le na bolnike s prsno bolečino, je pričakovati, da bomo posumili na AMI le pri polovici bolnikov. Ob upoštevanju vseh simptomov, ki jih je mogoče povezati z AMI pa bomo, ob diagnostiki samo na osnovi klinične slike, še vedno v nevarnosti, da pri 4% bolnikov z AMI na to diagnozo ne posumimo.

Kateri so simptomi atipičnega AMI?

Atipična klinična slika AMI zajema: (1) zastojo srčno odpoved – ali novonastalo ali nenadno poslabšanje kronične zastojne srčne odpovedi; (2) klasično angino pectoris brez posebno hudega ali dolgega napada; (3) atipično lokalizacijo bolečine; (4) sliko prizadetosti centralnega živčnega sistema s spremembami, ki posnemajo sliko možganske kapi, (spremembe so posledica zmanjšanja minutnega volumna srca pri bolnikih z razširjeno cerebralno aterosklerozo); (5) strah in nevrozo; (6) nenadno manjše ali psihozo; (7) sinkopo; (8) splošno nemoč; (9) nenadno nepojasnjeno slabost s siljenjem na bruhanje; (10) periferno embolijo (1). Nekateri od teh kliničnih znakov so tako splošni, da na osnovi njih zelo težko posumimo na AMI. V pomoč v diferencialni diagnostiki je povezava atipičnih znakov, ali njihovo poslabšanje s fizičnim naporom, na primer hojo po ravnem ali navkreber. Ta povezava, po lastnih kliničnih izkušnjah, močno olajša opredeliti ishemično etiologijo osnovnega simptoma, in s tem tudi postaviti sum na AMI.

Kakšne so diagnostične možnosti?

Ob že omenjeni klinični sliki so pomembni prodromi. Tretjina bolnikov, ki ima prodrome v obliki tiščanja, slabosti ali dušenja, jih ima od štirih do enega tedna pred AMI. Ostali dve tretjini imata simptome manj kot en teden, 20% pa le 24 ur.

Najosnovnejša preiskava ob sumu na AMI je ekg. Po priporočilu Ameriškega kardiološkega združenja je ekg nujen ob vsakem sumu na bolezen srca (3). Res je, da na ekg vplivajo poleg bolezni tudi zdravila, elektrolitske motnje itd, vendar je verjetnost AMI ob netipični klinični sliki in normalnem ekg zelo mala. Občutljivost preiskave se močno poveča, če je napravljenih nekaj posnetkov v časovnih intervalih.

V zadnjem času je mogoča in ob kliničnem sumu priporočena encimska diagnostika (4). Obposteljni seti za določanje srčnega troponina T ali troponina I so zanesljivi. Vrednosti srčnih troponinov pričnejo naraščati 3 ure po nastanku nekroze miokarda in so povečane od 10 do 14 dni, odvisno ali določamo troponin I ali troponin T (5). Če upoštevamo kombinacijo atipične klinične slike, normalen ekg izvid in normalne vrednosti serumske koncentracije enega izmed srčnih troponinov, je verjetnost AMI v naslednjih 30 dnevih manj kot 2%. V vseh primerih, ko nam eden od omenjenih kriterijev kaže na možnost AMI, ukrepamo kot da gre za AMI, dokler ga ne izključimo. Izključimo ali potrdimo ga s ponavljanjem snemanja ekg in ponavljanjem določanja serumske koncentracije srčnomišičnih encimov običajno po 6 urah (6).

Kakšno naj bo zdravljenje do prihoda v bolnišnico?

Prehospitalna oskrba bolnikov s sumom na AMI je eden od ključnih elementov, ki imajo neposredni vpliv na preživetje. Večina smrti, povezanih z AMI, nastopi v prvi uri po nastanku bolezni in je običajno posledica migetanja prekatov (7). Zmanjšanje miokardne nekroze in preprečevanje nenadne smrti z zgodnjo defibrilacijo je tako prva naloga (8). Način, kako to doseči, se skrajšano imenuje MONA. MONA je sestavljena prvih črk: morfin v odmerku 4 mg i.v., ki ga ponavljamo na 5-10 minut do prenehanja bolečin ali pojava stranskih učinkov, kisik (oxigen) preko maske s pretokom 4-6 L/min, nitroglicerina v odmerku 0,3-0,6 mg, aspirin v odmerku 250-300 mg.

S kombinacijo teh zdravil ob upoštevanju kontraindikacij, lahko zadržujemo hitro napredovanje AMI. Zgodnja reperfuzija zaprte koronarne arterije pomeni tudi dodatno pomembno 17% zmanjšanje smrtnosti pri aplikaciji prehospitalne fibrinolitичne terapije (9). Fibrinolitичno zdravljenje je povezano tudi z zapleti, ki so vezani na aplikacijo fibrinolitичnega sredstva, ki ga moramo v večini primerov aplicirati v vsaj 60 minut trajajoči infuziji in krvavitvami ali alergičnimi reakcijami. Ob tem je potrebno tudi strogo upoštevanje indikacij, ki temeljijo na ustreznem, zanesljivem odčitavanju ekg. Evropski reanimacijski svet in ameriško kardiološko združenje zato priporočata prehospitalno fibrinolitичno zdravljenje le, če transporta bolnika v ustrezno bolnišnico ni mogoče opraviti v času ene ure (8). Prevoz mora biti opravljen z urgentnim vozilom, neprekinjenim monitoriranjem ekg in dodajanjem kisika, nastavljenim venskim katetrom in možnostjo zgodnje defibrilacije. Ob pojavu prekatnih motenj srčnega ritma je priporočen antiaritmik lidokain v bolusu 100 mg i.v. ali amiodaron v odmerku 300 mg v vsaj 20 minutni infuziji 5% glukoze zaradi vazodilatatornega učinka amiodarona. Če pride do srčnega zastoja, ukrepamo v skladu s priporočili za nadaljnje postopke oživljanja.

ZAKLJUČEK

V ambulantni primarne zdravstvene dejavnosti je srečanje z urgentnim, neposredno življenjsko ogroženim bolnikom, vedno še posebno stresen dogodek. AMI vsekakor spada med takšne bolezni. Glede na to, da obstaja 50% možnosti, da bo bolnik prišel z neznačilnimi težavami, to postavlja pred družinskega zdravnika, ki se bo najverjetneje prvi srečal z bolnikom, dodatne zahteve in odgovornost. Ustrezna tehnična opremljenost ambulante z ekg aparatom in vsaj polavtomatskim defibrilatorjem je tako nujna. Ob današnji dostopnosti teh aparatov tudi ni opravičljivega razloga, da vsaka ambulanta nima možnosti posneti ekg. Za nudenje nujne medicinske pomoči po programu MONA ni ovir, saj gre za splošno razširjena zdravila. Zgodnja fibrinoliza v predbolnišničnem okolju je v naših pogojih utemeljena le redko, saj je v večini primerov možen prevoz v bolnišnico znotraj ene ure. Za zmanjšanje časa od začetka bolezenskih znakov do infuzije fibrinolitичnega sredstva pa je zelo koristno obveščanje bolnišnice o prihodu bolnika z AMI, ki bo potreboval takšno zdravljenje.

Literatura

1. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial infarction. In Braunwald E, Zipes DP Libby P. Heart Disease 6th edition. W.B. Saunders Company 2001:1114-219 .
2. Gupta M, Kohn MA, Tabas JA. Presenting Complaint of Patients with Myocardial Infarction at Urban, Public Emergency Department. Acad Emerg Med 2001; May 8:508.
3. Schlant RC, Adolph RJ, DiMarco JP, et al: Guidelines for electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Electrocardiography). J Am Coll Cardiol 1992, 19:473–81.
4. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al: Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10 (amended). AHCPR publication No. 94-0602. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, May 1994.
5. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al: Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997, 337:1648–53.
6. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina in Braunwald E, Zipes DP Libby P. Heart Disease 6th edition. W.B. Saunders Company 2001:1232-63.
7. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee—60 Minutes to Treatment Working Group. Emergency department: Rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1994; 23:311–29.
8. Acute Coronary Syndromes (Acute Myocardial Infarction). International Guidelines 2000 for CPR and ECC- A Consensus on Science. Resuscitation 2000:46;203-37.
9. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al: Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA 2000; 283:2686–92.

MOTNJE RITMA OB AKUTNEM KORONARNEM SINDROMU

CARDIAC ARRHYTHMIAS INDUCED BY ISCHEMIA IN SET OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Damijan Vokač, Milan Kotnik

IZVLEČEK

Različne oblike zdravljenja ishemične bolezni srca, kot so uporaba blokatorjev receptorjev beta, trombolitična zdravila ter interventni posegi, so pripomogle k zmanjšanju incidence aritmij, pogojenih z ishemijo srca. Elektrofiziološke spremembe, ki jih pogojuje akutna ishemija, so zlasti spremembe v transmembranskem potencialu, porast ekstraceličnega K^+ , upočasnitev prevajanja, povečana disperzija v refraktarnosti in nepredvidljivo učinkovanje kateholaminov, ki pripeljejo do nastanka ventrikularne fibrilacije (VF). Pri nastanku aritmij v akutni fazi ishemije prevladujejo mehanizmi kroženja, v kasnejši fazi pa mehanizmi prožene aktivnosti. Posebna oblika je reperfuzijska oblika aritmije, ki nastane po prenehanju akutne ishemije. V kliničnem okolju srečujemo slednjo pri trombolizi in interventnih posegih. VF je zelo pogosta oblika aritmije v akutni fazi miokardnega infarkta. Poleg številnih dejavnikov njenega nastanka vpliva na nastanek tudi koncentracija kateholaminov. Razen VF so v akutni fazi miokardnega infarkta pomembne tudi bradikardne motnje ritma ter posebna oblika aritmije, ki jo imenujemo elektromehanska disociacija. V zdravljenju aritmij v akutni fazi je v bolnišničnem okolju na prvem mestu takojšna defibrilacija ob pojavu VF ter nato zdravljenje z zdravili. Poleg zdravljenja z lidokainom je pogosto potrebna uporaba bretilija, amiodarona in blokatorjev receptorjev beta. Pomembna je korekcija elektrolitov, predvsem preprečevanje hipokaliemije. Pri posebno ogroženih skupinah bolnikov uporabljamo tudi implantabilne kardioverterje defibrilatorje, bodisi kot sekundarno ali primarno prevaro nenadne srčne smrti.

Ključne besede: akutni koronarni sindrom, motnje ritma, nenadna srčna smrt

ABSTRACT

Several types of specific therapy of ischemic disease of the heart as beta-blockers, thrombolytic therapy and interventional procedures have lowered the incidence of cardiac arrhythmias triggered by ischemia. Several electrophysiological disorganizations during acute ischemia as changes of transmembrane potential, increased extracellular potassium, a decrease in conduction velocity, an increase in dispersion of refractoriness in addition to increased and inhomogeneous influence of catecholamines have led towards increased susceptibility for ventricular fibrillation (VF). In the acute phase of ischemia reentrant mechanisms of triggering VF are predominant, while in the late phase of ischemia a triggered activity and an increase in automaticity are predominant. A specific type of ischemia induced ventricular arrhythmia is reperfusion arrhythmia, which is triggered by reperfusion of ischemic myocardium. In the clinical milieu it is most frequent during thrombolytic therapy and during coronary interventions. Ventricular fibrillation is the most frequent type of arrhythmia in the acute phase of myocardial infarction. Besides several described triggering mechanisms, an increase in catecholamines is very important for its initiation and support. Besides VF, in acute myocardial infarction several bradyarrhythmias and special type of arrhythmia known as electro mechanic dissociation are important. Ischemias in the acute phase are treated by immediate VF defibrillation followed by medical therapy in hospital. Besides lidocaine, several other antiarrhythmics, such as bretylium, beta blockers and amiodarone, and the prevention of electrolytic disequilibrium can be used. In addition to the use of antiarrhythmic therapy, the use of implantable cardioverter defibrillator is a feasible therapy and superior to medical treatment and could be used as primary and secondary prevention of sudden cardiac death in special clinical situations and in special described groups of patients.

Key words: acute coronary syndrome, arrhythmia, sudden cardiac death

UVOD

Različne oblike zdravljenja ishemične bolezni srca, kot so uporaba blokatorjev receptorjev beta, trombolitična terapija ter interventni posegi, so pripomogle k zmanjšanju incidence aritmij, pogojenih z ishemijo srca. Nenadna srčna smrt je eden vodilnih vzrokov smrti v zahodnem svetu, vzrok za nastanek je praviloma ventrikularna fibrilacija (VF) ob ali brez prejšnje ventrikularne tahikardije (VT). Številni dokazi za nastanek VF govore v prid akutni ishemiji ob ali brez akutnega koronarnega sindroma (AKS). Iz klinične prakse je znano, da je nenadna srčna smrt najpogostejša pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo. Več kakor 75% preživelih po kardiopulmonalnem oživljanju (CPR) izven bolnišnice, se zdravi zaradi koronarne bolezni ali pa imajo ob sprejemu potrjen AKS. VF pogosto nastane pri bolnikih v akutni fazi miokardnega infarkta. Nenadna srčna smrt in akutni infarkt miokarda se običajno pojavita v zgodnjih jutranjih urah (1). Kljub omenjenim dejstvom je potrebno poudariti, da za velik del VF ni jasnega vzroka. Možen vzrok nastanka VF je lahko stara brazgotina po prebolelem miokardnem infarktu brez dodatne ishemije, hipertrofija miokarda, kardiomiopatija in aktivnost simpatičnega živčevja (2).

MEHANIZMI NASTANKA MOTENJ RITMA PRI AKS

Spremembe v transmembranskem potencialu in ekstraceličnem elektrokardiogramu: prva sprememba, ki jo opazimo pri akutni ishemiji, je depolarizacija mirovnega potenciala in posledična depresija QT segmenta. Nekaj minut po nastanku akutne ishemije pride do dodatnega znižanja mirovnega potenciala in znižanja 0 faze akcijskega potenciala ter do skrajšanja dolžine trajanja akcijskega potenciala. Po približno 7. minutah pride do popolne izgube vzdražnosti in celice ostanejo na -60mV mirovnega membranskega potenciala. To prenehanje električne aktivnosti v nasprotju s sosednjim neishemičnimi celicami se končno odraža kot ekstracelično posneti monofazni akcijski potencial (značilna oblika za EKG spremembe pri akutnem miokardnem infarktu). Po določenem času pride do prehodnega izboljšanja vzdražnosti celic zaradi mehanizma prekondicioniranja, po 1 uri ishemije pa se razvije nepovratna izguba električne aktivnosti (3).

Med najpomembnejše ionske spremembe v okolju akutne ishemije je nabiranje K^+ ionov v ekstraceličnem prostoru, ki je posledica številnih

mehanizmov, kot so: zmanjšana aktivnost Na^+/K^+ črpalke, odpiranja specifičnih K^+ kanalov kot je od Na^+ odvisni K^+ kanal, od adenozin trifosfata (ATP) odvisni K^+ kanal in zmanjšanje ekstraceličnega prostora zaradi nabrekanja samih miocitov (4). Ionski gradient ki je nastal med ishemičnim in neishemičnim delom miokarda, dodatno prispeva k patofiziološkim mehanizmom nastanka aritmije.

Številne temeljne in klinične preiskave so pokazale bistveno skrajšanje refraktarne dobe miokarda. V normalnih polariziranih miocitih sledi normalizacija po vzdraženju v določenem časovnem zaporedju, v delno depolariziranih ishemičnih miocitih pa normalizacija po vzdraženju bistveno zaostaja za fazo kompletne repolarizacije, kar imenujemo postrepolarizacijska refraktarnost (5). Prav zaradi postrepolarizacijske refraktarnosti je refraktarnost ishemičnih celic zelo odvisna od frekvence srca. Že majhna sprememba v frekvenci srca ali naključna ekstrasistola lahko privede do funkcionalnega bloka in ustvari pogoje za aritmijo po mehanizmu kroženja. Opisani mehanizem, skupaj z lokalno acidozo in povišanim ekstraceličnim K^+ v centralnem ishemičnem predelu, ustvarja okolje za nastanek VT ali VF.

Aktivnost simpatičnega živčevja med akutno ishemijo dodatno neugodno vpliva na nastanek in spremembe številnih elektrofizioloških aritmogenih dejavnikov. Iz kliničnih raziskav je znano, da je pri bolnikih v zgodnji fazi miokardnega infarkta prišlo do porasta srčne frekvence pred nastankom VF. V ishemičnem miokardu je bilo dokazano kopičenje noradrenalina. Med ishemijo pride do nenadzorovanega sproščanja kateholaminov, kar še dodatno povečuje nastanek razlik v refraktarnosti. Elektrofiziološki odgovor ishemičnega miokarda na enak nivo kateholaminov je drugačen kakor odgovor neishemičnega. Dokazano je, da aktivnost kateholaminov še dodatno povečuje velikost ishemičnega predela med akutno fazo ishemije (6). Klinični dokaz za izrazito aritmogeno delovanje simpatične aktivnosti med akutno ishemijo je zelo uspešno zdravljenje aritmij z uporabo blokatorjev beta.

Klinične elektrofiziološke študije in temeljne raziskave so pokazale, da je pri nastanku aritmij med akutno ishemijo enako pomemben mehanizem kroženja kot povečana avtomatičnost in fokalna aktivnost. Spontane ventrikularne ekstrasistole, ki začnejo VT ali VF, nastanejo običajno po mehanizmu kroženja zaradi krožne aktivnosti v steni miokarda.

Najverjetnejša razlaga je ponovna vzdražnost znotraj ishemičnega in neishemičnega roba, zaradi nastanka tako imenovanega potenciala ishemiije (7). Haris s sod. je že leta 1950 opisal, da na mestih tik ob robu ishemiije pride zaradi opisanih ionskih sprememb do tako imenovanega diastolnega toka zaradi potenciala ishemiije, ki lahko ob drugih dejavnikih povzroči znižanje potenciala do nivoja proženja in nastanka ektopične depolarizacije. Seveda lahko ektopično aktivnost povzročajo tudi drugi mehanizmi. Opisani tok na meji ishemiije lahko v normalnih ali ishemičnih miocitih povzroči zgodnjo ali pozno depolarizacijo. Omenjen mehanizem je še zlasti pomemben, kadar se ishemični predel nahaja v bližini Purkinjejevih vlaken. Elektrotonični tokovi v bližini lahko pospešijo normalno avtomatičnost Purkinjejevih celic in na ta način povzročajo ekstrasistole (8) in tako sprožijo aritmije po prvem mehanizmu.

Posebna oblika aritmij pri AKS je reperfuzijska aritmija. Nastane med prekinitvijo ishemiije oziroma reperfuzijo bodisi spontano, zaradi trombolize ali perkutane angioplastike. Verjeten mehanizem nastanka je hitra vzpostavitev akcijskega potenciala med reperfuzijo v predhodno ishemičnih miocitih. Povmitev električne aktivnosti ustvarja ne povsem enakomeren mirovni potencial – 80 ± 10 mV v nekaj sekundah. Ob tem je trajanje akcijskega potenciala lahko izrazito skrajšano (tudi do 100 m/sec), kar se odraža kot skrajšanje refraktarnosti. Skrajšanje refraktarnosti in nehomogenost v mirovnem potencialu povzroči električno nestabilnost miokarda in možnost za nastanek aritmij, po tipu kroženja, primarno VF (9).

AKUTNI KORONARNI SINDROM IN NENADNA SRČNA SMRT

Zastoj srca zaradi VF je najpogostejši aritmogeni zaplet pri AKS. Vzrok je akutna ishemiija brez/ali z reperfuzijo. Elektrofiziološke spremembe, opisane med akutno ishemiijo, povzročajo aritmije po mehanizmu kroženja (3). Do danes ni povsem pojasnjeno, kateri dejavniki povečujejo verjetnost nastanka VF med akutno fazo miokardnega infarkta. Obsežnejši miokardni infarkt in aktivacija simpatičnega sistema vodijo z večjo verjetnostjo do nastanka VF med akutno ishemiijo. V eksperimentalnem laboratoriju so dokazali, da enako obsežen infarkt in enako dolgo trajanje ishemiije, povzroči do 25% VF pri enakih srcih pri akutni zaporu descendente veje

leve koronarne arterije, pri ostalih pa ni bilo izzvane VF (10). Številne raziskave potrjujejo, da je nastanek VF v akutni fazi naključen dogodek, pri katerem je potrebna kombinacija številnih opisanih dejavnikov, predvsem količine ekstracelularnega K^+ , ogljikovega dioksida, prisotnosti kateholaminov in ektopičnih kompleksov, katerih proženje nastane v kritičnem času in na kritičnem mestu. Predeli ob robovih ishemije se razlikujejo tako v pH-ju in koncentraciji K^+ in so sposobni zelo upočasnjeno prevajati v primerjavi z normalnim miokardom, tudi pod 10 cm/sec (11). Opisani mehanizem je odgovoren za nastanek VF v prvih 5. do 10. minutah od nastanka ishemije, ki odgovarja hitri fazi porasta ekstracelularnega K^+ . Temu obdobju sledi stabilno obdobje, ko se koncentracija ekstracelularnega K^+ bistveno ne spreminja in v tem obdobju so ventrikularne motnje ritma, kot je VF, redke. VF, ki nastane 30 minut po začetku ishemije, je posledica tretje faze, ko koncentracija ekstracelularnega K^+ ponovno počasi narašča zaradi poškodb celic in sprememb presnove. Tej fazi odgovarja tudi maksimalna upočasnitev prevajanja in nastanek številnih funkcionalnih blokov v ishemični coni (11). Aritmije ki nastanejo pozneje, v obdobju 24 ur od akutne ishemije, so sprožene po mehanizmu avtomatičnosti ter jih v kliniki poznamo kot akceleriran ventrikularni ritem. Te aritmije redkeje povzročajo VF (12).

Drugačen mehanizem povzroči nastanek bradikardnih motenj ritma, ki so prisotne v 10% do 30% vseh miokardnih infarktov, pri spodnjestenskih tudi do 40%. Opisane so epizode asistolije in srčnega zastoja, vendar pa so te motnje ritma redki vzrok nastanka nenadne srčne smrti zaradi AKS, še zlasti v bolnišničnem okolju (13).

Elektromehanska disociacija – električna aktivnost brez pulza, ki ni povezana z mehanskimi vzroki, kot je na primer akutna tamponada, je redki vzrok nastanka nenadne srčne smrti izven bolnišnice, vendar pogost pojav po neuspešni reanimaciji med akutnim miokardnim infarktom. Elektromehanska disociacija nastane pri približno 2,3% hospitaliziranih bolnikov zaradi akutnega miokardnega infarkta. Natančen vzrok te motnje ritma ni povsem razjasnjen, najverjetneje je posledica številnih opisanih dejavnikov, nastalih med akutno ishemijo, zlasti sprememb v koncentraciji ionov K^+ , Ca^{++} in Na^+ . Znižanje intracelularnega pH-ja, ob povišanju fosfata in magnezija, ki nastanejo med akutno ishemijo, lahko povzročijo zmanjšanje občutljivosti mehanizma sproščanja kalcija iz sarkoplazemskega retikuluma in ločevanje mehanskega dela depolarizacije od električnega (14).

Reperfuzija, ki sledi ishemični fazi, je pogost vzrok nastanka VF. Opisani so številni dejavniki, ki privedejo do te oblike aritmije, mednje sodijo dolžina trajanja in jakost ishemije, velikost ishemičnega predela med ishemijo, hitrost reperfuzije, srčne frekvence med reperfuzijo, prisotnost hipertrofije in srčnega popuščanja in koncentracija ekstraceličnega K^+ . V temeljnih raziskavah so dokazali prvo fazo po 30 minutni ishemiji, v prvi minuti reperfuzije prevladujejo mehanizmi kroženja, v 3. do 10. minutah po reperfuziji pa pojačana avtomatičnost kot vzrok za nastanek VF (15). V bolnišnicah opazujemo reperfuzijske aritmije pogosto med trombolizo in predstavljajo enega izmed pokazateljev uspeha trombolize. Podoben tip aritmije opazujemo pri interventnih posegih na koronarnem ožilju, kot je perkutana koronarna angioplastika (PTCA), redkeje kot zaplet same koronarografije. Izven bolnišnice nastala VF zaradi reperfuzije je pogost zaplet vazospazma pri vazospastični obliki angine pectoris, vendar pa pogostnost tega pojava ni znana. Težke oblike ventrikularnih aritmij z recidivi VF so redke pri trombolitični terapiji, vendar so pogostejše pri angioplastiki akutno zamašene arterije (16). Rezultat te klinične raziskave dokazuje, da je hiter reperfuzijski učinek, ki nastane med PTCA, bolj aritmogen, kakor postopna, počasna reperfuzija med trombolizo. Najmanj aritmogenosti med trombolizo so opazovali pri skupini bolnikov z 80% preostalo stenozo po zdravljenju ciljne reperfundirane koronarne arterije (16). Jasno je, da hitra reperfuzija po dalj časa trajajoči ishemiji pogosto povzroča VF in nenadno srčno smrt, pogostnost tega pojava izven bolnišnice pa ni znana.

ZDRAVLJENJE ARITMIJ, NASTALIH ZARADI AKS

Zdravljenje aritmij z zdravili se uporablja pri bolnikih, ogroženih zaradi AKS tako v primarni preventivi, kakor tudi pri preprečevanju ponovitev motenj ritma, ki so nastale med akutno ishemijo. V zdravljenju se uporabljajo antiaritmiki, ki preprečujejo mehanizme kroženja ter tisti, ki preprečujejo nastanek prožene aktivnosti in pospešene avtomatičnosti. Med najučinkovitejšimi antiaritmiki v fazi akutne ishemije je lidokain, ki sodi v 1b skupino. Lidokain v ishemičnem miokardu pomembno upočasni hitrost prevajanja in vzdražnost. Zaradi ugodnih farmakodinamičnih učinkov in zanemarljivega proaritmogenega učinka je lahko prvo zdravilo pri akutno nastali VT med akutno ishemijo, kakor tudi pri preprečevanju nastanka VF med akutno fazo miokardnega infarkta. Začetni odmerek je 1.5 mg/kg, čemur sledi infuzija z odmerkom 1-4 mg/min (17).

Blokatorje receptorjev beta uporabljamo tako v primarni kot v sekundarni prevenci ventrikularnih motenj ritma, nastanka VF ali nenadne srčne smrti zaradi akutne ishemije pri AKS. V pomembni klinični raziskavi CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Study), ki je preučevala nastanek ventrikularnih motenj ritma pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu, med katere sodijo tudi neobstoje oblike VT zaradi ishemije, so se blokatorji receptorjev beta pokazali sicer za slabše zaviralce izoliranih ventrikularnih kompleksov, vendar zelo uspešni pri preprečevanju nastanka nenadne srčne smrti in pri zniževanju celotne umrljivosti v primerjavi z drugimi antiaritmiki. Blokatorji receptorjev beta uspešno preprečujejo vpliv kateholaminov na nastanek aritmij v akutni fazi ishemije (18).

Posebna skupina zdravil v preprečevanju nastanka VF v akutni fazi je skupina antiaritmikov skupine 3, v katero spadajo amiodaron, sotalol in bretilij. Slednji se uporablja v akutni fazi pri trdovratnih, ponavljajočih se VF kot zdravilo za preprečevanje ponavljajočih defibrilacij pri akutnem miokardnem infarktu. Običajni odmerek je 5 mg/kg, v intervalih po 10 minut. Ta antiaritmik uporabimo samo za stanja po neuspešnih kardioverzijah ali, ko defibrilator ni na voljo. Amiodaron se uporablja v akutni fazi zdravljenja ter kot sekundarna prevenca v kronični fazi pri bolnikih s koronarno boleznijo, ogroženih zaradi AKS, še zlasti pri tistih, ki so že preboleli miokardni infarkt. Zaradi neugodne farmakodinamike je njegova uporaba v akutni fazi zelo omejena. Običajni oralni odmerek je 200-400 mg na dan. Sotalol ima kombinirane učinke antiaritmika tipa 3 in blokatorja receptorjev beta, njegova uporaba pa je omejena na primarno in sekundarno prevenco nastanka ventrikularnih motenj ritma pri AKS pri ogroženih skupinah bolnikov. Poleg opisanega zdravljenja z zdravili je zelo pomembna kontrola elektrolitskega ravnotežja, zlasti prevenca hipokaliemije.

Običajna oblika zdravljenja akutno nastale VF pri AKS v bolnišnici je takojšna kardioverzija oziroma defibrilacija pri hitri obliki VT ali VF. Uporablja se običajna nesinhronizirana defibrilacija z monofaznim ali bifaznim šokom 200 J in več. Po defibrilaciji je običajno potrebno zdravljenje z zdravili kot prevenca nadaljnjih VF in potrebe po nadaljnjih defibrilacijah (19).

Trajna oblika zdravljenja brez zdravil je uporaba implantabilnega kardioverterja defibrilatorja (AICD). Predstavlja ustaljeno obliko zdravljenja in prevenco pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu, pri katerih z zdravili ne dosežemo zadovoljivega učinka. Številne multicentrične študije

kot so CIDS, AVID, CABG-Patch in MUSTT govore v prid uporabi implantabilnih AICD v primerjavi z zdravili tudi pri skupini bolnikov s preostalo ishemijo, pri preprečevanju nenadne srčne smrti. Uporaba te vrste zdravljenja je pri AKS omejena, vendar smiselna, še zlasti pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu, z nizko ejekcijsko frakcijo (pod 30%) in ugotovljenimi neobstojnimi VT. Rezultati klinične raziskave MUSTT govore v prid uporabe AICD tudi pri prevenci teh oblik aritmij pri bolnikih z AKS (20).

Literatura

1. Antman EM, Berlin JA. Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction. Implication of prophylactic use of lidocaine. *Circulation* 1992; 86: 764-73.
2. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden death: Mechanisms of production of fatal arrhythmias on basis of data of 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.
3. Janse MJ, Wilms-Shopman FJG, Opthof T: Mechanism of antifibrillatory action of 7797 in regionally ischaemic pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15: 633-43.
4. Yan XG, Kleber AG. Changes in extracellular and intracellular pH in ischaemic rabbit papillary muscle. *Circ Res* 1992;71: 460-70.
5. Coronel R, Fiolet JWR, Wilms-Schopman FJG. Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in isolated perfusion porcine heart. *Circulation* 1988; 77: 1125-38.
6. Schomig A, Dart AM, Dietz R. Release of endogenous catecholamines in the ischemic myocardium of the rat. *Circ Res* 1984; 55: 942- 5.
7. Janse MJ, Van Capelle FJL, Morsink H. Flow of injury current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmia in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. *Circ Res* 1980; 47: 151- 65.
8. Jalife J, Moe GK. Effect of electrotonic potentials on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasistole. *Circ Res* 1976; 39: 801- 8.
9. Coronel R, Wilms-Shopman FJG, Opthof T. Reperfusion induced ventricular arrhythmias following regional ischemia in isolated perfused pig hearts. *Circ Res* 1992; 71: 1131- 42.
10. Johnson TA, Engle CL, Boyd LM. Magnitude and time course of extracellular potassium inhomogeneities during acute ischemia in pigs. *Circulation* 1991;83: 622- 34.
11. Pogwizd SM, Corr PB. Reentrant and non reentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia. *Circ Res* 1987; 61: 352- 71.
12. Kaplinsky E, Ogawa S, Balke CW. Two periods of early ventricular arrhythmias in canine acute myocardial infarction model. *Circulation* 1979; 60: 397-403.
13. Gupta PK, Lichstein E, Chedda KD. Transient atrioventricular standstill, etiology and management. *JAMA* 1975; 234:1038- 42.
14. Fozzard HA. Electromechanical dissociation and its possible role in sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 31B-34B.
15. Kapinsky E, Ogawa S, Michelson EL. Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium. *Circulation* 1981; 63: 333- 40.
16. Grines CL, Browne KF, Marco J. Primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673- 9.
17. Lie KI, Wellens HJJ, Van Capelle FJ. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double blind randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med* 1974; 191:1324- 6.
18. Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) investigators: Preliminary report. *N Engl J Med* 1989; 321: 406- 13.
19. Cobb LA, Eliastam M, Kerber RE. Report of the American Heart Association Task Force on Future of Cardiopulmonary Resuscitation. *Circulation* 1992; 85: 2346- 9.
20. Bigger JT. Expanding Indications for Implantable Cardiac Defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346: 931- 3.

AKUTNO SRČNO POPUŠČANJE PRI AKUTNEM KORONARNEM SINDROMU

ACUTE HEART FAILURE IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Mirko Bombek, Marjana Ujčič-Navotnik

IZVLEČEK

Akutno srčno popuščanje je pomemben zaplet v poteku akutnega koronarnega sindroma. Kardiogeni šok je najresnejša, pogosto usodna oblika levostranskega srčnega popuščanja. Uspešno prepoznanje in pravočasno zdravljenje osnovne bolezni zmanjša okvaro srca in prepreči nastop zapletov. Ob prvem stiku poskušamo na osnovi kliničnih znakov določiti osnovne hemodinamske kazalce in ustrezno zdravljenje glede na prevladujoče dogajanje.

Ključne besede: akutno srčno popuščanje, akutni koronarni sindrom, zdravljenje

ABSTRACT

Acute heart failure is a significant complication in acute coronary syndrome. Cardiogenic shock is the most serious, often fatal manifestation of the left ventricular heart failure. A successful diagnosis and timely treatment of the primary disease reduce the heart injury and prevent the onset of complications. During the first contact with the patient, we try to diagnose the basic hemodynamic indicators on the basis of clinical signs and prescribe appropriate treatment with regard to the prevalent disease development.

Key words: acute heart failure, acute coronary syndrome, treatment

UVOD

Ob akutnem koronarnem sindromu lahko nastane srčno popuščanje. Moteno delovanje ali disfunkcija levega prekata zaradi ishemije večjega dela srčne mišice se stopnjuje s poglobljanjem ishemije in širjenjem ishemičnega predela. Če ta preide v nekrozo s posledicami – pretrganjem srčne mišice, se pojavijo novi, mehanski zapleti, ki bistveno poslabšajo potek in možnost preživetja.

Akutno srčno popuščanje je začaran krog dogodkov. Zmanjšana krčljivost miokarda in zmanjšan minutni volumen povzročita aktivacijo živčno-hormonskega sistema in prekomerno sproščanje kateholaminov. Povečana žilna upornost, ki sledi, povečuje ishemijo srčne mišice, nadalje poslabša funkcijo levega prekata in vodi v nov krog poslabšanja. Povečane napetosti v srčni mišice povzročajo diastolno disfunkcijo s povečanimi tlaki v pljučni arteriji in pljučnih kapilarah. Ko hidrostatski tlak preseže tlak v pljučnem intersticiju, se prične transudacija tekočine sprva v intersticij, nato še v alveole. V intersticiju se lahko nabere do 500 ml tekočine, preden začne le-ta prehajati v alveole.

K temu prispevajo štirje glavni pato-fiziološki mehanizmi:

1. povečan kapilarni hidrostatski tlak,
2. povečana kapilarna permeabilnost (prepuščanje),
3. zmanjšan plazmatski onkotski tlak,
4. limfna obstrukcija.

Kardialni pljučni edem vodi v poslabšanje izmenjave plinov v alveolah in akutno dihalno stisko.

Srčno popuščanje pri akutnem koronarnem sindromu (AKS) nastane zaradi

- sistolne in diastolne disfunkcije levega prekata,
- volumnske preobremenitve levega prekata,
- motnje srčnega ritma.

Sistolna disfunkcija je pogost vzrok kardialnega pljučnega edema. Definiramo jo kot znižanje krčljivosti miokarda, ki pripelje do znižanja minutnega volumna. Zmanjšanje minutnega volumna stimulira simpatično aktivnost in poveča znotrajžilni volumen z aktivacijo renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema.

Diastolno disfunkcijo predstavlja zmanjšanje popustljivosti (kompliance) levega prekata. Za ohranitev zadostnega utripnega volumna so potrebni višji polnitveni tlaki. Kljub normalni krčljivosti levega prekata lahko povišan končni diastolni tlak povzroči pljučni edem zaradi porasta hidrostatskega tlaka.

Funkcijo dodatno pomembno poslabša zmanjšana polnitev levega prekata zaradi povečane srčne frekvence ob naporu ali ob prehodu v atrijsko fibrilacijo. Akutno nastala mitralna regurgitacija zaradi ishemije ali nekroze papilarne mišice ali pretrganih hord nenadno poveča končni diastolni tlak v levem prekatu. Volumsko ga obremeni tudi raztrganje pretina.

KINIČNA SLIKA

Prvi simptom je kašelj z občutkom dušenja, ki se stopnjuje z izkašljevanjem rožnatega, penastega izpljunka. Pri AKS je bolečina v prsih zelo pogosta. Pomisliti moramo še na disekcijo aorte z akutno regurgitacijo na aortni zaklopki, pretrganje interventrikularnega pretina, pretrganje proste stene, tamponado srca. Velik miokardni infarkt, ki zajame najmanj 40% levega prekata, lahko povzroči najhujše oblike kardialnega pljučnega edema.

Bolniki z akutnim srčnim popuščanjem so tahipnoični, tahikardni, običajno sedijo ali ležijo z višjim vzglavjem, lovijo zrak, so prestrašeni in se močno potijo. Lahko postanejo agitirani. Spremenjeno psihično stanje je posledica hipoksije in hiperkapnije. Običajno zasledimo centralno cianozo. Pogosto je prisotna arterijska hipertenzija zaradi hiperadrenergičnega stanja, medtem ko hipotenzija pomeni hudo prizadetost funkcije levega prekata in nastajajoči kardiogeni šok. V težjih primerih je prisotna bledica kože ali marmoriranost, ki je posledica periferne vazokonstrikcije, kar kaže na slabo prognozo.

KLINIČNI ZNAKI

Pri inspekciji bolnika pogosto opazimo prekomerno polnjene vratne vene. Nad pljuči slišimo hropce, pokce in včasih tudi piske. Pri avskultaciji srca pogosto zasledimo tretji ton. Avskultatorno želimo potrditi spremembe na zaklopkah, npr. akutno mitralno regurgitacijo z glasnim, enakomernim,

holosistoličnim šumom, ki se najbolje sliši nad konico, nad spodnjim levim robom prsnice s širjenjem pod pazduho. V primeru hude insuficience lahko šum izostane ali je kratek, zgodaj v sistoli, pojemajoč, zaradi hitre izenačitve tlakov med levim prekatom in predvorom. Avskultacija je otežena ob dihalnih zvokih pljučnega edema.

Bolnike s sočasnim desnostranskim popuščanjem prepoznamo po povečanih jetrih, hepato-jugularnem refluksu in perifernih edemih.

Na infarkt desnega srca pomislimo ob nekoliko drugačni klinični sliki. Ob znakih spodnjestenskega miokardnega infarkta najdemo povečan tlak v vratnih venah. Prisotna je arterijska hipotenzija brez znakov zastoja na pljučih. Tudi zdravljenje je nekoliko drugačno. Bolniku ne damo nitratov, ki so sicer pravilo. Previdno dodajamo tekočine. Če je prisotna atrijska fibrilacija, je pomembna takojšna konverzija ritma zaradi izrazito slabe polnitve desnega prekata.

HIPOTENZIJA NEJASNEGA VZROKA V PREHOSPITALNI FAZI

Ker invazivnega monitorja nimamo, bolnika pogosto klinično opazujemo in merimo krvni tlak (zaradi vazokonstrukcije lahko izmerimo lažno nizke vrednosti). Hipoperfuzija je klinično opazna pri srčnem indeksu manj kot $2,2 \text{ l/min/m}^2$. Pljučni zastoj bomo zaznali pri pljučnih zagozditvenih tlakih nad 20 mm Hg. Hipotenzija z bradikardijo odraža vagotonijo, lahko je posledica hude hipoksije ali zdravljenja z antiaritmiki. Hipotenzija z normalno ali tahikardijo kaže na absolutno ali relativno hipovolemijo, posebno pri bolnikih, ki so prejeli diuretike pred nastopom AKS, se potili, bruhalo ali uživali manj tekočin. Tudi, če je znotrajžilni volumen normalen, nastane relativna hipovolemija zaradi zmanjšane popustljivosti levega prekata pri AKS, s potrebo po zvečanih polnilnih tlakih.

Ukrepi

Bolnika zdravimo s kisikom! Če pri bolniku ne slišimo zastojnih pokcev ali so slišni le do 1/3 pljuč, ga položimo vznak. Pri bolnikih z bradikardijo in hipotenzijo damo atropin 0,3-0,6 mg i.v. v 3-10 minutnih presledkih, skupno do 2,0 mg. Če ti ukrepi ne popravijo hipotenzije, damo fiziološko raztopino 100 ml v bolusu in dodatno po 50 ml v 5-minutnih presledkih.

Skrbno nadzorujemo bolnika in infuzijo prekinemo, če se tlak dvigne nad 100 mm Hg, če postane dispnoičen ali se razvije ali poslabša pljučni edem. Ocena napolnjenosti vratnih ven, tudi centralnega venskega pritiska (CVP), ni zanesljiva.

PREISKAVNE METODE PRI AKUTNEM SRČNEM POPUŠČANJU

Na terenu

- Prisotne so EKG spremembe v smislu AKS, bodisi ishemije ali infarkta, znaki obremenitve desnega prekata ob pljučni hipertenziji. Prav tako so pomembne spremljajoče tahii-aritmične ali bradi-aritmične motnje ritma kot vzrok za akutno srčno popuščanje.
- S pulzno oksimetrijo dovolj natančno določamo hipoksijo in s tem resnost stanja. Metoda je primerna za spremljanje bolnikov ob nadomestnem zdravljenju s kisikom.

V ustanovi

- Rentgenogram pljuč in srca - lahko daje pomanjkljive podatke pri naglo nastalem akutnem popuščanju, saj je za razvoj klinične slike včasih potrebno tudi 12 ur. Pri jasno izraženi klinični sliki lahko ugotovimo povečano srce, alevolarni edem, obojestranske infiltrate, zabrisano pljučno žilno risbo, zadebeljena interlobularna septa (Kerleyeve B linije).
- Laboratorij – določimo aktivnosti encimov srčnomišičnega razpada, elektrolitov, dušičnih retentov, laktata. Laboratorijska analiza arterijske krvi je natančnejša za merjenje zasičenja s kisikom, pomaga nam oceniti tudi prisotnost hiperkapnije kot zgodnjega pokazatelja respiratornega popuščanja. Hipoksemija in hipokapnija se pojavljata v prvi in drugi stopnji pljučnega edema zaradi motenega odnosa ventilacije in perfuzije, na tretji stopnji razvoj desno-levih prelivov (shuntov) prispeva k nadaljnji hipoksiji, hiperkapniji in respiracijski acidozi.
- Ehokardiografija – s transtorakalno (TTE) in transezofagealno (TEE) ocenimo srčno funkcijo in morebitne mehanske zaplete (pretrganje mišice ali hord z zapleti).
- Desnostranska kateterizacija z merjenjem zagozditvenih tlakov v pljučni arteriji nam daje dragocene hemodinamske podatke. Zagozditveni tlak,

ki presega 18 mm Hg, je za bolnika, pri katerem ni znano, da bi imel zvišane tlake v levem atriju, pokazatelj za levostransko srčno popuščanje; nad 25 mm Hg pa za kardialni pljučni edem.

KARDIOGENI ŠOK

Kardiogeni šok je najhujša oblika akutnega srčnega popuščanja. Običajno je za takšno stanje v 80% vzrok obsežen akutni miokardni infarkt ali v 20% mehanski zaplet, ki presega funkcionalno zmogljivost miokarda, npr. akutna huda mitralna regurgitacija zaradi pretrganja papilarne mišice ali hord, ali akutni defekt medprekatnega pretina. Incidenca kardiogenega šoka je v sedanjem obdobju okoli 7 %, v preteklosti je bila do 20 %. V 10 % nastane že na terenu, v 90% se razvije v bolnišnici. Smrtnost je še vedno visoka, 50-60%. Kardiogeni šok je opredeljen s sistoličnim tlakom manj kot 80 mm Hg, ki traja dalj kot 30 minut, s srčnim indeksom manj kot 1,8 L/min/m² in zagozditvenim tlakom v pljučni arteriji večjim kot 18 mm Hg.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je usmerjeno v zdravljenje AKS - čimprejšnjo rekanalizacijo - odprtje žile s trombolizo ali primarno PTCA, zdravljenje motenj ritma, večinoma kirurško reševanje mehanskih zapletov in hemodinamsko zdravljenje akutnega srčnega popuščanja na dva načina:

- Zmanjšanje predobremenitve (preload). Z zmanjšanjem venoznega priliva v pljuča se zmanjša pljučni kapilarni hidrostatski tlak, in s tem transudacija tekočine v pljučni intersticij in alveole.
- Zmanjšanje poobremenitve (afterload), oziroma sistemskega žilnega upora zveča minutni volumen srca in izboljša pretok skozi ledvice, kar ob dobri diurezi volumsko razbremeni krvni obtok.

Vazodilatatorji so pri akutnem koronarnem sindromu pomembni pri:

- srčnem popuščanju, ki ne reagira na diuretik,
- pri hipertenziji,
- pri mitralni regurgitaciji in pri defektu srčnega pretina.

Izjeme so bolniki s hudo disfunkcijo levega prekata in bolniki z akutnimi spremembami na zaklopkah, ki že imajo hipotenzijo. Ti bolniki ne prenašajo zdravil, ki zmanjšajo pred- in poobremenitev. Cilj zdravljenja je inotropna podpora za ohranitev krvnega tlaka. Bolnike, ki ostanejo hipoksični kljub zdravljenju s kisikom, in pri katerih je prisotna respiracijska insuficienca, je potrebno umetno ventilirati. Podpora obtoku je možna tudi z intraaortno balonsko črpalko.

Tabela 1. Razvrstitev bolnikov s srčnim popuščanjem pri AKS v razrede po patofiziološkem principu, principu zdravljenja in ocena tveganja

<p>I</p> <p>Normalna hemodinamika</p> <p>brez terapije</p> <p>Majhno tveganje</p> <p>CI 2,2</p>	<p>II</p> <p>Pljučni edem (visok polnitveni tlak)</p> <p>i.v. furosemid i.v. nitrati ali ACEI (ob diuretikih)</p> <p>Majhno do srednje tveganje</p>
<p>L/min/m²</p> <p>III</p> <p>Nizek kardialni indeks Nizek polnitveni tlak</p> <p>previdno dodajamo volumen</p> <p>Srednje do veliko tveganje</p>	<p>IV</p> <p>Nizek kardialni indeks Visok polnitveni tlak</p> <p>i.v. furosemid in nitrati inotropi – hipotenzivni: dopamin - normotenzivni: dobutamin</p> <p>Zelo veliko tveganje</p>

0

18 mm Hg
zagozditveni tlak

Splošni ukrepi so:

- pilsedeči položaj,
- O₂ v visokih koncentracijah, zasičenje vzdržujemo nad 85-90 %.

Zdravila, ki zmanjšujejo preload oz. predobremenitev

1. Nitroglicerín: je najučinkovitejše, predvidljivo in hitro delujoče zdravilo za zmanjšanje predobremenitve. Mnoge raziskave mu dajejo prednost pred

furosemidom in morfin-sulfatom. Sublingvalna oblika učinkuje po petih minutah. Transdermalna oblika je po učinkovitosti podobna sublingvalni, vendar je ne uporabljamo pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem zaradi slabe prekrvitve kože. Intravensko dajanje v visokih koncentracijah zmanjšuje pred- in poobremenitev. Odmerimo 10-15 $\mu\text{g}/\text{min}$, z višanjem odmerka po 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ vsakih 5 minut do izboljšanja simptomov ali padca sistolnega krvnega tlaka do 90 mm Hg ali za 15 mm Hg.

2. Diuretiki zanke: furosemid je najpogosteje uporabljano zdravilo. Deluje na dva načina: z diurezo (pozen učinek: po 20-90 min) in direktno vazoaktivno kot venodilatator (zgoden učinek). Pri blagem srčnem popuščanju odmerjamo 10-40 mg/3-4 ure, 20-80 mg pri pljučnem edemu. Mnogi bolniki s kardialnim pljučnim edemom niso preobremenjeni s tekočino. V takih primerih uporaba ni smiselna, še posebej ob hipotenziji, elektrolitskem iztirjenju. Njihova venodilatatorna učinkovitost je še vedno vprašljiva. Učinkovita je premedikacija z zdravili, ki zmanjšujejo predobremenitev npr. z nitroglicerinom ali poobremenitev npr. z zaviralci ACE, pred samo aplikacijo furosevida.
3. Morfin sulfat: uporabljamo za pomirjanje in zmanjšanje predobremenitve. Tako pomirjanje lahko dosežemo tudi z nizkim doziranjem benzodiazepinov. Odmerki: 0,5 mg/10 kg TT i.v. do 1,0 mg/10 kg TT.

Zdravila, ki zmanjšujejo afterload oz. poobremenitev

1. ACE zaviralci: dobri rezultati so tudi v akutnem srčnem popuščanju zaradi zmanjšanja poobremenitve, izboljšanja utripnega in minutnega volumna ter blago znižanje predobremenitve. Po intravenozni obliki enalapрила 1,25 mg ali kaptopрила sublingvalno 25 mg, učinkujeta po desetih minutah.
2. Natrijev nitroprusid: za direktno sproščanje gladkih mišičnih celic žil, z večjim učinkom na poobremenitev (afterload). Poveča se tudi minutni volumen. Potreben je skrben nadzor krvnega tlaka zaradi možnosti dodatnega znižanja le-tega. V glavnem se ne priporoča pri AKS, saj lahko povzroči sindrom kradeža in poslabša ishemijo. Uporabljamo ga pri trdovratni hipertenziji, ki ne reagira na druge oblike zdravljenja.

Inotropna sredstva

1. Dobutamin: ima pomemben pozitiven inotropni učinek z blagim kronotropnim učinkom. Povzroči tudi blago periferno vazodilatacijo, torej tudi hipotonijo. S kombinacijo inotropnega delovanja in zmanjšanja

poobremenitve poveča minutni volumen. Kombinirana uporaba z intravenoznim nitroglicerinom je lahko idealna za bolnike z miokardnim infarktom oziroma AKS in kardialnim pljučnim edemom ob le blagi hipotoniji. Na splošno se dobutaminu izogibamo pri bolnikih z zmerno ali hudo hipotenzijo npr. pri sistoličnem krvnem tlaku pod 80 mm Hg zaradi periferne vazodilatacije. Takrat uporabimo dopamin. Začetni odmerek je 2,5 µg/kg/min, večamo do 30 µg/kg/min.

2. Dopamin: učinki na ožilje in srce so odvisni od odmerka, nizki odmerki do 5 µg/kg/min povzročajo vazodilatacijo ledvičnega in splahnhičnega ožilja ter povečajo diurezo. Srednji odmerki od 5-10 µg/kg/min stimulirajo receptorje beta v srcu, kar povzroči povečanje kontraktilnosti srčne mišice in srčnega utripa. Visoki odmerki 15-20 µg/kg/min stimulirajo še receptorje alfa in povzročijo periferno vazokonstrikcijo s povečano poobremenitvijo in povečanim krvnim tlakom, kar pa ne pripelje do nadaljnjega izboljšanja minutnega volumna. Sočasno so srednje visoki odmerki aritmogeni, povzročijo tudi povečano porabo kisika v miokardu, kar ni ugodno pri AKS. Takšne odmerke uporabljamo zgolj pri bolnikih, ki niso primerni za uporabo dobutamina zaradi izrazite hipotenzije, npr. s sistoličnim tlakom pod 80 mm Hg. Zdravljenje pričnemo z 3 µg/kg/min, večamo do 20 µg/kg/min.
3. Noradrenalin: omejeno uporabljamo le pri bolnikih z izrazito hipotenzijo in sistoličnim krvnim tlakom pod 60 mm Hg, saj povzroča pomembno zvišanje poobremenitve in še dodatno miokardno ishemijo ter zmanjšanje minutnega volumna. Pri hipoteziji, ki ne reagira na odmerke dopamina do 5µg/kg/min, uvedemo dobutamin (dobutrex) 5µg/kg/min ali več in noradrenalin (arterenol).

Na splošno inotropna sredstva uporabljamo čimkrajši čas. Digitalisa praviloma ne uporabljamo, izjema je tahikardna oblika kronične atrijske fibrilacije. Bolnike prevedemo na oralno vazodilatatorno zdravljenje. Najpogosteje so to zaviralci ACE.

Tehnični pripomočki in nefarmakološko zdravljenje

- telemetrija, monitor,
- dihalna podpora: ventilacija - predihavanje s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP),
- mehanična ventilacija,
- intraaortna balonska črpalka.

PRAVNO-ODŠKODNINSKI VIDIKI

- neprepoznavanje pljučnega edema in nerazlikovanje od drugih pljučnih bolezni,
- opustitev takojšnjega zdravljenja akutnega srčnega popuščanja,
- opustitev zgodnjega EKG, nezmožnost diagnosticiranja in zdravljenja ishemije/infarkta miokarda,
- opustitev zdravljenja hipoksije z mehansko ventilacijo.

ZAKLJUČEK

Pomembno je takojšnje prepoznanje akutnega srčnega popuščanja (ob zdravljenju osnovne ishemične bolezni in zapletov), saj z enostavnimi ukrepi (O₂, nitroglicerina, kontrola krvnega tlaka, ublažitev strahu) lahko preprečimo napredovanje dogodkov in slabšo prognozo.

Literatura

1. Mattu A, Sharma S, Perkins AM, Zevitz ME. Pulmonary edema, cardiogenic edema. *Medicine Journal* 2002; 2: 1-24.
2. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P eds. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. pp 1173-85.
3. Kulbertus H, Pierard L. Myocardial infarction. In: Dalla Volta S, Bayes de Luna A, Brochier M, Dienstl F, Jezek V, Mortensen SA et al. eds. *Cardiology*. London: Mc Graw-Hill; 1999. pp 393-5.
4. Kaddoura S, Poole-Wilson PA. Acute heart failure. In: Dalla Volta S, Bayes de Luna A, Brochier M, Dienstl F, Jezek V, Mortensen SA et al. eds. *Cardiology*. London: Mc Graw-Hill; 1999. pp 517-21.

**EHOKARDIOGRAFIJA OB
AKUTNEM KORONARNEM
SINDROMU**

**ECHOCARDIOGRAPHY AND ACUTE
CORONARY SYNDROM**

Tatjana Golob-Gulič, Jože Hren, Marjana Ujčič-Navotnik

IZVLEČEK

Ultrazvok srca (ehokardiografija, ECHO) ob akutnem koronarnem sindromu je pomemben za potrditev te diagnoze, kadar drugi testi niso diagnostični. Uporabljamo ga tudi za pojasnitev drugih vzrokov nenadne prsne bolečine, disekcije aorte, pljučne embolije, za oceno obsega srčne ishemije ter za prepoznavo zapletov ob akutnem koronarnem sindromu oziroma miokardnem infarktu.

Ključne besede: ehokardiografija, akutni koronarni sindrom, akutni miokardni infarkt, disekcija aorte, pljučna embolija.

ABSTRACT

Echocardiography in acute coronary syndrome (ACS) is important for making diagnosis of ACS, when other tests are not diagnostic. It is also important for excluding other reasons for sudden thoracic pain, such as aortic dissection and pulmonary embolism. It provides information about the extent of ischemic cardiac regions and eventual complication of ACS and acute myocardial infarction (AMI).

Key words: echocardiography, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, aortic dissection, pulmonary embolism

UVOD

Vzroki za akutno nastalo bolečino v prsnem košu so različni: akutni koronarni sindrom, ki zajema nestabilno angino pectoris (AP) in akutni miokardni infarkt, redkejša je bolečina ob disekciji prsne aorte ali ob pljučni emboliji, ki predstavljata za življenje ogrožujoče stanje (1-3). Vzrok bolečine je lahko perikarditis, pogostejša je osteomuskularna prsna bolečina. Z anamnezo in različnimi preiskavami, kot so EKG, laboratorijskimi izvidi označevalcev nekroze srčne mišice in rentgenogramom prsnih organov (RTG P.C.), poskušamo opredeliti vzrok bolečine. Kadar z manj zahtevnimi preiskavami ne pojasnimo etiologije bolečine, lahko uporabimo ultrazvok srca (ehokardiografijo, ECHO). Preiskava je učinkovita za postavitev diagnoze, oceno napredovalosti sprememb, obsega ishemije miokarda ter prepoznavo morebitnih zapletov, kot so akutno puščanje mitralne zaklopke, defekt prekatnega pretina ali tamponada srca. Po potrditvi diagnoze nam pri bolniku v stabilnem kliničnem stanju daje v kombinaciji s farmakološkimi sredstvi tudi podatke o viabilnosti srčne mišice (stresna ehokardiografija, Stress-Echo).

OSNOVA PREISKAVE

Ultrazvok srca je neinvazivna preiskava, s pomočjo katere izmerimo velikost srčnih votlin, debelino sten, ocenjujemo globalno krčljivost srčne mišice, morebitne segmentne motnje krčljivosti, morfološke in funkcionalne spremembe na zaklopkah, pregledamo spremembe na velikih žilah. S preiskavo dobimo podatke o vzrokih bolezni in hemodinamskih posledicah na srcu, kar vpliva na potek in način zdravljenja, bolnike pa glede na rezultate uvrstimo v različne rizične skupine.

AKUTNA SRČNA ISHEMIJA

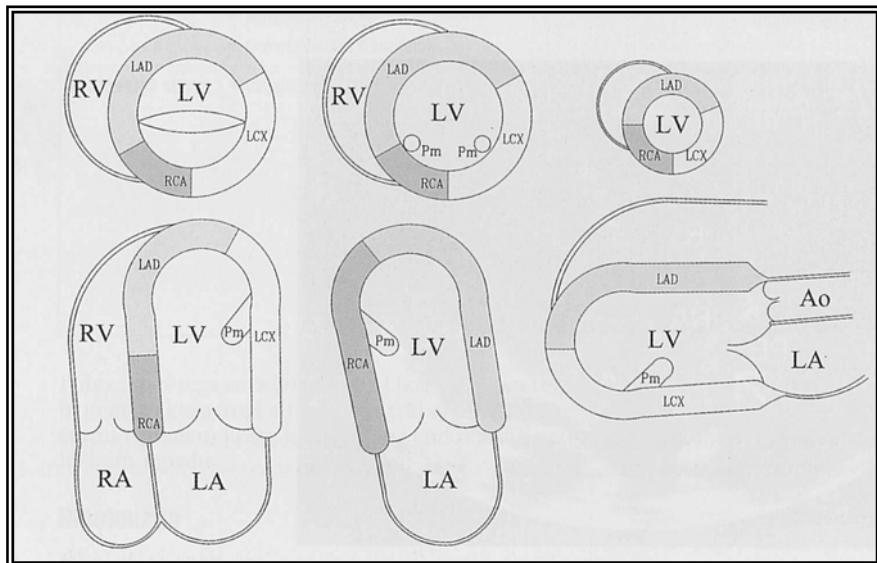
Nenadna bolečina v prsni je najpogosteje povezana s srčno bolečino, povzročeno z akutno ishemijo srčne mišice, ishemija pa je povezana z zaporo ali spazmom koronarne srčne žile. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike, anamneze, sprememb v elektrokardiogramu (EKG), dvigom aktivnosti označevalcev srčno mišične nekroze. Dodatno pa lahko s

pomočjo ultrazvoka srca ocenjujemo mehanične posledice srčne ishemije: segmentne motnje krčljivosti, globalno krčljivost levega prekata, funkcionalne posledice na zaklopkah. Ocena krčljivosti temelji na zmanjšani amplitudi gibanja endokarda ter zmanjšanju stopnje zadebelitve miokarda. Če ni pomembnih segmentnih motenj krčljivosti ob bolečini v prsih, lahko z veliko verjetnostjo izključimo pomembno koronarno srčno bolezen. Občutljivost te preiskave je 90% (1,4,5).

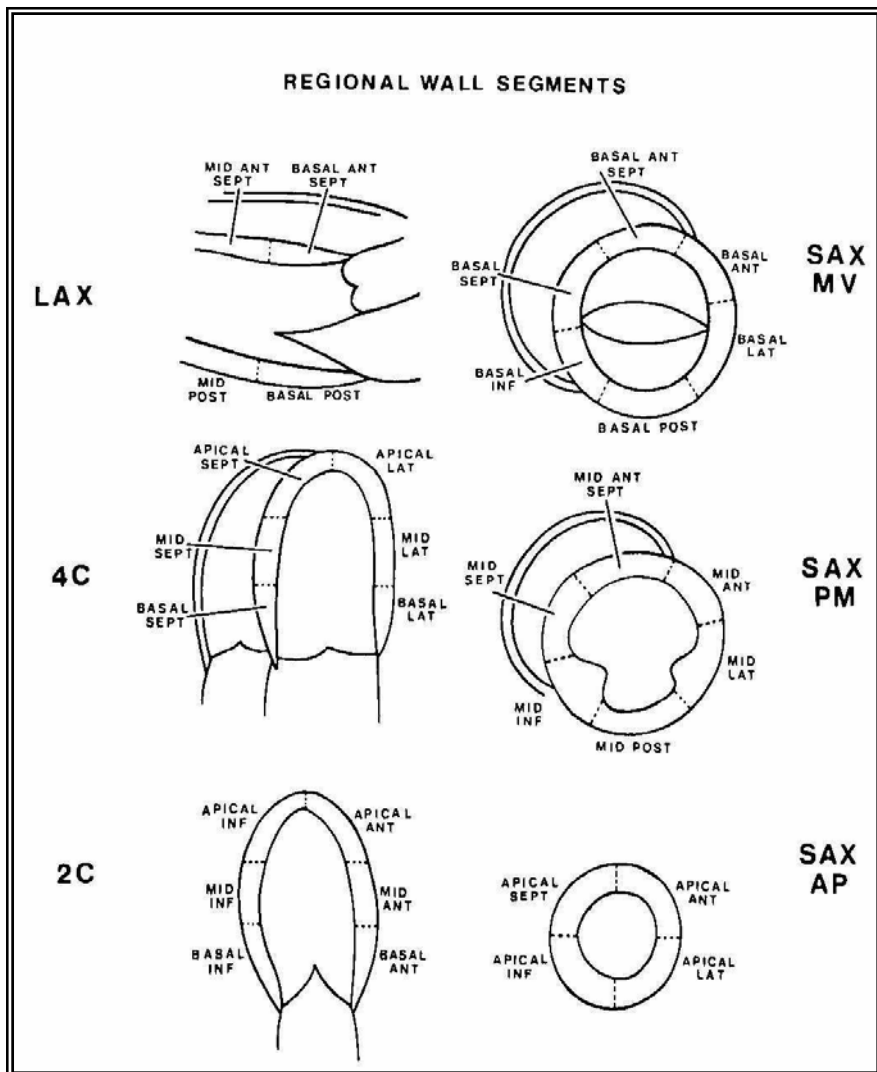
Z UZ srca ne moremo razlikovati ali gre že za nekrozo srčne mišice, torej akutni miokardni infarkt, ali pa je ishemija prehodna, torej gre za nestabilno angino pektoris. Po prekinitvi ishemije brez miokardne nekroze segmentna motnja krčljivosti postopoma izgine, traja lahko največ nekaj dni. Tudi ni možno ločiti med akutnim in kroničnim infarktom oz. širjenjem v okolico že prej prizadetega območja. Med ishemijo lahko opazujemo še akutno puščanje mitralne zaklopke (mitralna insuficienca, MI) zaradi ishemične disfunkcije papilarne mišice, tudi ta je lahko prehodna. Med stopnjo zožitve koronarne žile in stopnjo motene krčljivosti ne obstaja linearna povezava.

Iz področja motene krčljivosti srčne mišice lahko tudi sklepamo, katero koronarno povirje je prizadeto (slika1). Po dogovoru delimo stene levega prekata na 16 segmentov (slika 2). Iz števila in razporeditve prizadetih segmentov lahko tudi ocenimo stopnjo ogroženosti bolnika, kar nas usmerja v bolj ali manj invazivno ukrepanje.

Slika 1. RV- desni prekat, LV- levi prekat, LAD- leva sprednja descendentna arterija, LCX- leva cirkumfleksna arterija, RCA- desna koronarna arterija, AO- aorta, LA- levi preddvor, RA-desni preddvor, PM-papilarna mišica.



Slika 2. Razdelitev na 16 segmentov v različnih ultrazvočnih ravninah; LAX – dolga parasternalna os, SAX-kratka parasternalna os , (MV-na nivoju mitralne zaklopke, PM- na nivoju papilarne mišice, AP- apikalno), 4C-apikalno 4 votline, 2C- apikalno 2 votlini



Ob AMI pride lahko do različnih zapletov. Rupturo medprekatnega pretina dokažemo najbolje z Dopplersko preiskavo: prikažemo levo desni shunt ter povečane votline desnega srca. Pri rupturi proste stene s krvavitvijo v perikardialno votlino se razvijejo znaki tamponade srca. Ishemija ali nekroza papilarne mišice privede do akutne mitralne insuficience. V infarktne področju lahko nastane anevrizma ali psevdanevrizma prekatne stene. Pri večini teh zapletov je potrebno kirurško zdravljenje in je nujna pravočasna diagnoza, ultrazvok srca je najučinkovitejša diagnostična preiskava, ki omogoči potrditev diagnoze.

DISEKCIJA AORTE

Ob akutno nastali bolečini v prsih in normalnem EKG pomislimo na disekcijo prsne aorte. Predstavlja življenje ogrožajoče stanje in zahteva takojšnje kirurško zdravljenje, saj je smrtnost v 24 urah 25%, v prvem tednu 50% in v enem letu kar 90% (1). S transtorakalnim ultrazvokom (TTE) lahko pregledamo samo začetni del torakalne aorte, z jugularnim pristopom včasih še del aortnega loka, kar zadošča za postavitev diagnoze v 50%. V ostalih primerih pa moramo preiskavo nadaljevati s TEE, ki ima 98%-100% občutljivost (1,6). Prikažemo disekcijsko membrano, dvojno svetlino aorte z različnim pretokom, običajno je prisotna še aortna insuficienca različne stopnje. Pri prizadetosti proksimalnega dela aorte se lahko pojavi krvavitev v perikard s tamponado srca. Tukaj je ultrazvok srca pomemben tudi za terapevtsko ukrepanje (ultrazvočno vodena perikardialna punkcija).

Omenimo naj še pomen Stress-Echo, kjer pri stabilni koronarni srčni bolezni in znanih spremembah na srčnih žilah opazujemo viabilnost prizadetega miokardnega področja, kar je pomembno za nadaljnje zdravljenje (za preiskavo potrebujemo ustrezno tehnično opremo in dovolj časa).

PLJUČNA EMBOLIJA

Vodilni klinični znak pljučne embolije (PE) je akutno nastala dispneja, lahko je pridružena bolečina v prsih, hipotenzija, tahikardija, cianoza. K diagnozi nam razen klinične slike pripomore še EKG, plinska analiza arterijske krvi (PAAK), rentgenogram pljuč (RTG P.C.), scintigrafija pljuč; z ultrazvočno preiskavo srca pa lahko pri hemodinamsko pomembni PE ugotovljamo

dilatacijo desnih srčnih votlin, paradokсно gibanje pretina (v diastoli se pomakne v levi, namesto v desni prekat), z Dopplerjem izmerimo povišane pritiske v desnem srcu.

V nadaljevanju lahko s TEE v 80% (7,8) pri masivni PE prikažemo trombe v velikih pljučnih arterijah. Stanje je nujno in zahteva takojšnje ukrepanje; preiskava je neinvazivna, hitra in jo lahko naredimo ob postelji bolnika.

PERIKARDITIS

Perikarditis se lahko klinično izrazi kot bolečina v prsih, opazujemo lahko spremembe v EKG, najpomembnejša preiskava je ultrazvok srca, s katerim lahko prikažemo izliv v perikardialni špranji. Perikarditis lahko nastane tudi v samem poteku AMI.

ZAKLJUČEK

Ultrazvok srca je neinvazivna preiskava, ki jo lahko opravimo ob postelji bolnika. Potrebujemo sodoben ultrazvočni aparat in ustrezno izobraženega zdravnika. V nejasnih primerih je lahko preiskava odločilna za postavitev pravilne diagnoze in pravočasno ukrepanje.

Sodobne urgentne medicine in kardiologije si brez te preiskave ne moremo več zamišljati. Nujno je zagotoviti ustrezno opremo in usposobljenega preiskovalca. Preiskava bi morala biti dostopna 24 ur dnevno.

Literatura

1. Braunwald E. Heart disease: A Textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 95-9.
2. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1997; 95: 1686-1744.
3. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Lea & Febiger, 1994: 447-66.
4. Weyman AE. Principles and Practice of Echocardiography, 2th ed. Lea & Febiger, 1994: 765-77.
5. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, Nixon JV. Early echocardiography can predict cardiac events in emergency departments in patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998, 31: 550-7.
6. Pepi M, Campodonico J, Galli C, et al.. Rapid Diagnosis and Management of Thoracic Aortic Dissection and Intramural Hematoma: a Prospective study of advantages of multiplane vs. biplane transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiography*; 2000, 1: 72-9.
7. Pruszyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al: Transesophageal echocardiography for definitive diagnosis of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
8. Legynei M: The role of transesophageal echocardiography in the management of Patients with acute and chronic pulmonary embolism. *Echocardiography* 1995; 12: 359-66.

INTERVENTNA KARDIOLOGIJA IN AKUTNI KORONARNI SINDROM

ACUTE CORONARY SYNDROME AND INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

Vojko Kanič, Anton Lobnik, Damjan Vokač, Milan Kotnik

IZVLEČEK

Vzrok za akutni koronarni sindrom je vedno dalj časa trajajoča ishemija. Ob zapiranju svetline žile je praviloma prisotna kombinacija razpoke aterosklerotične lehe, strjevanja krvi in vazospazma. Vedno poskušamo žilno zaporo čimprej odpraviti. Najuspešnejša je mehanična vzpostavitev pretoka - perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z vstavitvijo žilne opornice (stenta). Ob tem uporabljamo vedno tudi zdravila, ki zmanjšujejo aktivnost trombocitov in koagulacije ter v kasnejši fazi neointimalno hiperplazijo.

Ključne besede: akutni koronarni sindrom, PTCA, interventna kardiologija

ABSTRACT

Prolonged ischemia is always a reason for acute coronary syndrome. Plaque rupture, vasospasm and thrombosis are usually present in the case of obstruction of coronary artery lumen. Early recanalisation is the final goal of all medical procedures. Mechanical recanalisation - percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with stent implantation seems to be the best choice. Antithrombotic agents and the agent with neointimal hyperplasia blocking properties should be routinely used.

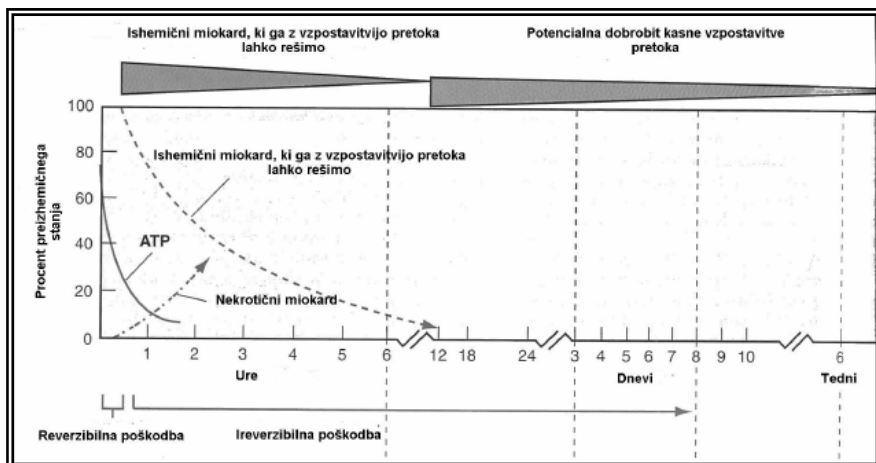
Key words: acute coronary syndrome, PTCA, interventional cardiology

UVOD

Kljub upadanju smrtnosti zaradi koronarne bolezni ostaja akutni koronarni sindrom (AKS) največji zdravstveni problem industrijsko razvitih držav, vse pomembnejši pa je tudi v državah v razvoju (1). Tudi v projekcijah Svetovne zdravstvene organizacije za naslednjih dvajset let bo te bolezni več (1). Z napredkom medicine je na eni strani smrtnost zaradi AKS manjša, na drugi strani pa je zaradi boljšega laboratorijskega zaznavanja encimov aktivnosti srčnomišičnega razpada število AKS večje (1,2). Vzrok za AKS je vedno dalj časa trajajoča ishemija (1). Aterosklerotična zožitev žilja je najpogostejši vzrok za ishemijo, redkejša so vnetja, poškodbe, embolije, prirojene anomalije, anemija ali sistemska in hormonalna obolenja (1). Ob razpoku aterosklerotične lehe je vedno prisotno tudi strjevanje krvi (trombotično dogajanje) in vazospazem prizadete arterije (1). Posledica je zožitev ali zapora svetline koronarne arterije, ki povzroči ishemijo.

Klinična slika AKS obsega vse od nestabilne angine pectoris, akutnega miokardnega infarkta brez dviga ST veznice ("non ST elevation MI") in klasičnega miokardnega infarkta z dvigom ST veznice (1-3). Z zdravljenjem skušamo čimprej zagotoviti ishemični mišici dovolj krvi, saj je od tega odvisna velikost srčnomišične nekroze, s tem pa tudi preživetje (1) (slika 1). Kako bomo to dosegli, je odvisno od naših možnosti, od bolnikovega stanja, naše usposobljenosti in nenazadnje finančnih zmožnosti države.

Slika 1. Prirejeno po Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1120.



TERAPIJA AKUTNEGA KORONARNEGA SINDROMA

AKS bi lahko za klinično uporabo razdelili v dve veliki skupini (4):

- **AKS brez dviga ST veznice** (normalen EKG, denivelacija ST spojnice, negativni valovi T),
- **AKS z dvigom ST veznice / novonastalim levokračnim blokom** (klasični razvijajoč se transmuralni akutni miokardni infarkt) (AMI).

Bolniki z AKS brez dviga ST veznice imajo ishemijo miokarda, praviloma pa tarčna koronarna arterija ni zaprta (4). V EKG opazimo denivelacijo ST veznice ali negativne T valove, lahko pa imajo tudi povsem normalen EKG. Pri teh ljudeh gre za kombinacijo dinamičnega dogajanja, ki vključuje razpok lehe, trombotično dogajanje, vazospastično komponento, ob tem pa tudi dodatne dejavnike, ki povečajo porabo kisika (visok tlak, tahikardija) (4).

Predvsem moramo preprečiti nadaljnje oženje svetline koronarne arterije. Zavreti moramo trombotično dogajanje, zmanjšati porabo kisika v miokardu in povečati dobavo krvi v ishemično področje. Priporočila Evropske kardiološke zveze o terapiji so usklajena, vendar pa jih nove študije že dopolnjujejo in prehitevajo (3,5).

Zdraviti začnemo z aspirinom, nizkomolekularnim heparinom, nitrati, kisikom in blokatorji receptorjev beta. Bolečine ublažimo z morfijem. V kolikor s to terapijo nismo uspešni in težave še trajajo, lahko dodamo tudi antagonist 11b/111a receptorjev (6), ki dodatno inhibirajo aktivnost trombocitov (3,4).

Pri večini bolnikov se nestabilno stanje pomiri. Če bolečine ne prenehajo, in je bolnik prizadet ali se pojavi srčno popuščanje, je potrebna oronarografija, nato pa se odločimo za PTCA ali operativni poseg. Nestabilnim bolnikom vstavimo pred operativnim posegom za 48 ur aortno črpalko (3,4).

Ni povsem jasna vloga klopidogrela v AKS brez dviga ST veznice. Rezultati kombinacije aspirin - klopidogrel so boljši, kot uporaba aspirina samega, če bolnika zdravimo konzervativno ali interventno (7,8), pač pa je prisotnih več krvavitev. Študija, ki bo dala dokončen odgovor o tem vprašanju.

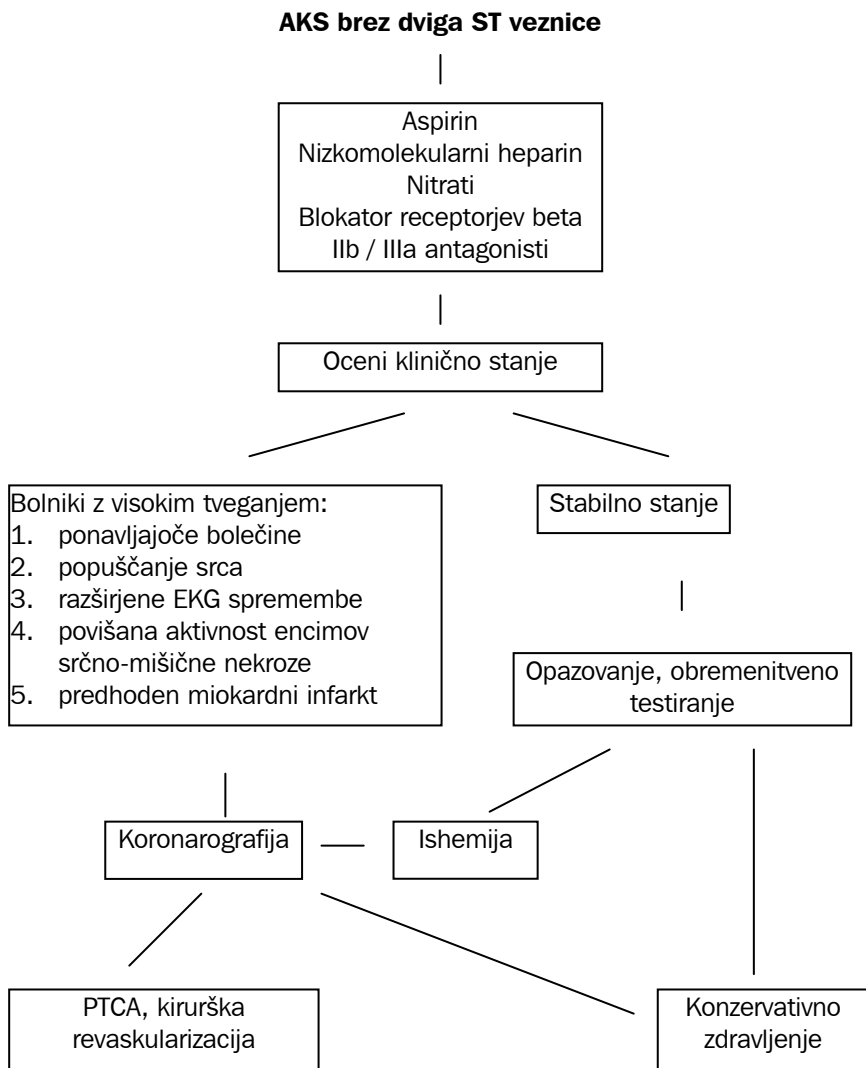
Vprašljiva je uporaba antagonistov kalcija pri AKS. Če je le mogoče, se jih izognimo, na njihovo uporabo pomislimo zgolj pri bolniku, ki že ima blokator receptorjev beta v ustreznem odmerku, je hemodinamsko stabilen in ima kljub vsej terapiji še visok tlak, ob tem pa tudi stenokardije (2,5).

Zelo pomembno je opredeliti tveganje bolnikov ob AKS brez dviga ST veznice. V kolikor je tveganje za kardiovaskularni zaplet visoko, se ne glede na stabilnost čim prej odločimo za koronarografijo (3,4).

Bolniki z visokim tveganjem imajo (3):

- ponavljajoče se bolečine,
- povišano aktivnost encimov srčnomišične nekroze,
- znake popuščanje srca,
- razširjene EKG spremembe,
- predhoden miokardni infarkt.

Shema 1. Razmišljanja pri AKS brez dviga ST veznice (3). Prirejeno po Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL; Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th ed. New York: McGraw - Hill, 2001: 1390.



Povsem nove študije že dokazujejo, da je interventni poseg v prvih 24 urah pri vseh bolnikih z AKS boljši, kot je zgoraj opisan model zdravljenja. Smrtnost invazivno zdravljenih bolnikov po šestih mesecih je bila trikrat manjša, kot konzervativno zdravljenih (9).

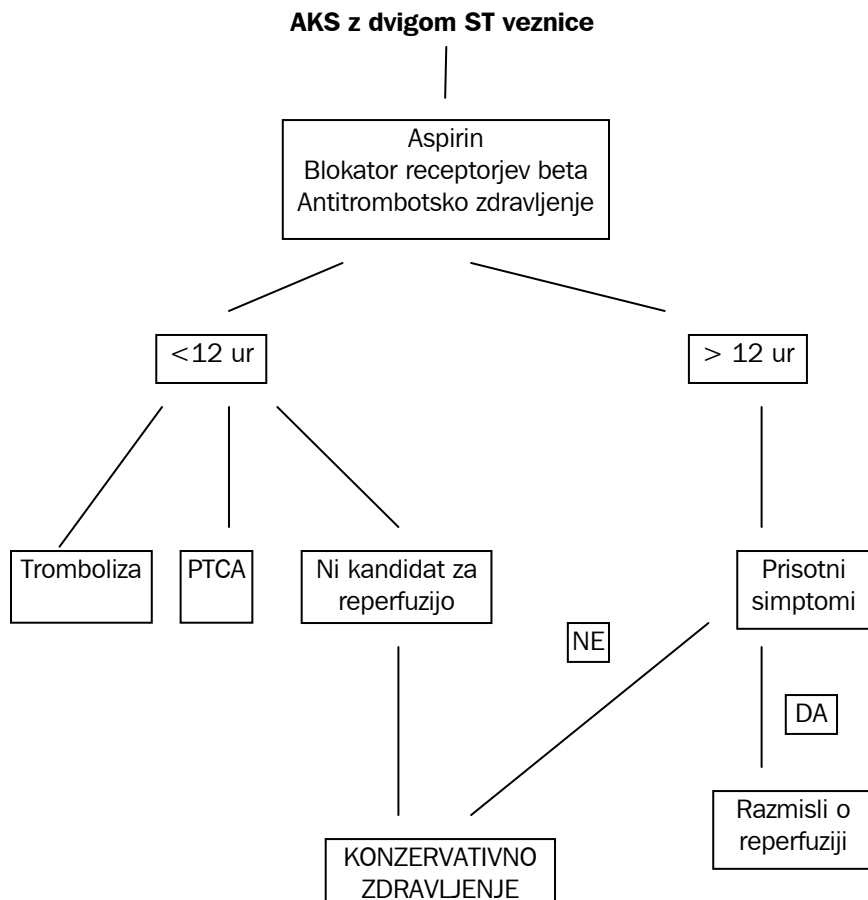
AKS z dvigom ST veznice/ novonastalim levokračnim blokom

Praviloma imajo ti bolniki največkrat trombotično zaporo koronarne arterije. Zato pri njih poskusimo čim prej doseči popolno in obstojno vzpostavitev pretoka. To lahko dosežemo s trombolizo ali s perkutanim posegom - primarno PTCA, ki je najverjetneje boljša (1,2,4,5). Trombolitična terapija ni predmet tega članka. Ko se odločimo za perkutano intervencijo - PTCA, moramo bolnika nanjo pripraviti. Dobi naj enaka zdravila kot bolnik z AKS brez dviga ST spojnice - aspirin, morfij, nitrat, kisik in blokator receptorjev beta (če ni kontraindikacije), heparin in anagonist receptorjev IIb/IIIa (4,10).

Bolnika prepeljemo v koronarografski laboratorij. Ves čas mora biti prisoten tudi zdravnik iz intenzivne terapije, ki rešuje morebitne hemodinamske zaplete (motnje ritma, hipotenzija, defibrilacija, reanimacija) in pomaga pri vstavljanju aortne črpalke, če je potrebna (4).

Nato opravimo koronarografijo, določimo tarčno arterijo in opravimo PTCA. Praviloma vstavimo še žilno opornico (stent) v koronarno žilo. V kolikor vstavimo opornico, mora bolnik dobiti ob posegu še 300 mg klopidogrela (če ga ni prejemal prej), saj je število kasnejših restenoz manjše (1,4). V primeru, da je bolnik stabilen, opravimo PTCA tudi na drugih zoženih arterijah. IIb/IIIa antagonist teče naprej brez dodatka heparina (4). Žilno uvajalo odstranimo, ko je aptt manj kot 50s. Bolnik mora v tem času (praviloma 3-5 ur) popolnoma mirovati, nato pa še 6-8 ur ležati.

Shema 2. Razmišljanja pri AKS z dvigom ST veznice. Prirejeno po: Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL; Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw - Hill, 2001: 1390.



DODATNO ZDRAVLJENJE

Bolnik naj vedno dobi statin, saj se je pokazalo, da je to dolgoročno najučinkovitejše zdravilo (11), prav tako pa tudi ACE inhibitor zaradi manjše remodelacije prekata (1).

V kolikor bolnika z AKS uspemo obravnavati kot je opisano, se pri njem ne razvije obsežen infarkt. Takšnega bolnika lahko odpustimo v treh do petih dneh, če je stabilen, brez bolečin, motenj ritma in znakov srčnega popuščanja (1,4). Praviloma bolniki z AKS v naši regiji pridejo prepozno za tako idealno obdelavo, zato je na Oddelku za kardiologijo in angiologijo Kliničnega oddelka v Mariboru povprečna ležalna doba za miokardni infarkt še vedno 11 dni.

ZAKLJUČEK

V primeru, da pridejo bolniki z AKS v bolnišnico dovolj zgodaj, jim zmeraj poskusimo zagotoviti čimprejšnjo, popolno in obstojno vzpostavitev pretoka v prizadeto koronarno arterijo (4). To lahko dosežemo s trombolizo ali s PTCA, ki je najverjetneje boljša metoda zdravljenja. Zelo pomembna so vsa dodatna zdravila, saj je PTCA zgolj mehanični poseg ob kompleksnem patofiziološkem dogajanju.

Literatura

1. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 6 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1114 -232.
2. Thygesen K, Alpert JS, Ryden L, Garson A eds. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J. 2000; 21: 1502 - 13.
3. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL; Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th ed. New York: McGraw - Hill, 2001: 1386 - 99.
4. Noč M. Akutni koronarni sindrom - obravnava v KC Ljubljana. Internet (<http://www.intenziva.org/menu.html>)
5. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet 2001;358: 1533 – 8
6. The GUSTO IV - ACS Investigators. Effect of glycoprotein II b / IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndrome without early coronary revascularisation: the GUSTO IV - ACS randomised trial. Lancet 2001; 357: 1915 - 24.
7. The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevations. N Engl J Med 2001; 345: 494 - 502.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI - CURE study. Lancet 2001; 358: 527 - 33.
9. Špaček R, Widimsky P, Straka Z, Jirešova E, Dvorak J, Polašek R. Value of First Day angiography / Angioplasty In Evolving Non – ST Segment Elevation Myocardial Infarction: An Open Multicenter Randomized Trial (The VINO Study). Eur Heart J 2002; 23: 230 – 8.
10. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet IIb / IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularisation. N Engl J Med 2001; 344: 1888 - 94.
11. Schwartz GG, Olson AG, Ezekowitz MD, et al, for the MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome. JAMA 2001; 285: 1711 -8.

MECHANICAL REPERFUSION STRATEGIES IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: SEVEN YEARS SINGLE CENTER EXPERIENCE

**Kedev S, Petrovski B, Kotevski V, Antov S, Kalpak O,
Trajceski T, Spiroski I, Pejkov H, Zimbakov Z**

Background: Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is the preferred treatment for acute myocardial infarction (AMI) in center with an adequate infrastructure and well-trained personnel.

The objectives of this study were: to report our experience in the treatment of AMI with PTCA within the first 12 hours of symptoms onset in a large and relatively non-selected cohort of patients and to evaluate any changes in the results that may have occurred over the years.

Methods: From 1995 to December 2001, total of 1497 consecutive patients (1216 M, 281F; mean age 54.3 ± 9.9 and 55.5 ± 9.7) with AMI within 12 hours of chest pain onset underwent primary coronary angioplasty with or without intracoronary stent implantation. Procedural success (defined as no laboratory death, TIMI 2/3 flow and residual stenosis $< 30\%$ for PTCA and $< 20\%$ for stent) was achieved in 1399 (93.4 %) patients. Overall intrahospital mortality was 2.6 % (37/1497).

During the first years of our practice (1995-1998) total of 433 (41.6%) patients received: optimal balloon angioplasty in 323 (74.6%), and intracoronary stenting only after suboptimal PTCA in 110 (25.4%) patients. Thereafter, from 1999 we adopted more aggressive strategy of primary stenting in 1064 (71%) patients. During this period 952 (89.5%) patients underwent primary stent implantation with only 112 (10.5%) PTCA alone cases.

Results:

	1995-1998 (n = 433)	1999-2001 (n = 1064)	P value
PTCA	323 (74.6%)	112 (10.5%)	<0.001
Stent	110 (25.4%)	952 (89.5%)	<0.001
TIMI 3 flow	383 (88.5%)	1016 (95.4%)	<0.05
In-hospital mortality	15 (3.5 %)	22 (2.1 %)	ns
Reinfarction	19 (4.4 %)	31 (2.1 %)	<0.05
Target vessel revascularization	38 (8.8 %)	34 (2.3 %)	<0.01

Conclusion: We have achieved a significant improvement in the angiographic results (an increase in the angiographic success and final TIMI 3 flow rates) over the years, as well as a reduction in the rate of reinfarction

and need for a new revascularization procedure during hospitalization. Over the years there was striking increase in the use of coronary stents. Although a progressive reduction in mortality was observed, this trend did not reach statistical significance. The leading explanation for these improving results may be the following: 1) the generalization of coronary stent implantation in the setting of AMI; 2) the increasing use of optimal antithrombotic regimen; and 3) the growing experience in performing primary PTCA over the years.

FIBRINOLITIČNA TERAPIJA AKUTNEGA MIOKARDNEGA INFARKTA

FIBRINOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Andreja Sinkovič, Franci Svenšek

IZVLEČEK

Izhodišča. Nenadna popolna zapora koronarnega pretoka zaradi tromba na akutno spremenjeni aterosklerotični lehi koronarne žile je vzrok za akutni miokardni infarkt (AMI) v 90%. Lahko ga raztopimo z različnimi fibrinolitičnimi sredstvi in dosežemo ponovno prekrvitev ali reperfuzijo ogrožene srčne mišice v 30% do 70%. Tako preprečimo pojav odpovedi srca in nenadne srčne smrti ter izboljšamo preživetje po AMI. Najbolj je učinkovito zgodnje zdravljenje. Ob izpolnjenih pogojih in odsotnih kontraindikacijah za zdravljenje se največ uporabljata streptokinaza (STK) in alteplaza (rtPA). Alteplaza je najbolj učinkovita v prvih 6 urah AMI prednje stene mlajših bolnikov, STK pa celo do 12 ur od pričetka AMI in pri starejših zaradi najmanj možganskih krvavitev. Najpomembnejši zaplet je ob reinfarktu je možganska krvavitev. Da možgansko krvavitev preprečimo, je potrebno pred fibrinolitičnim zdravljenjem upoštevati vsa visoka tveganja za njen nastanek, kar so absolutne kontraindikacije za zdravljenje. V kliničnih raziskavah testirajo nova fibrinolitična sredstva (tenekteplaza), ki še učinkoviteje znižajo umrljivost bolnikov z AMI, ki jih lahko kombiniramo z različnimi antitrombotičnimi sredstvi in jih lahko dajemo na terenu v obliki i.v. bolusa.

Zaključki. Fibrinolitična sredstva so učinkovito reperfuzijsko zdravljenje, ki izboljša preživetje bolnikov, prepreči odpoved srca in nenadno srčno smrt, če jih dajemo v prvih urah AMI.

Gljučne besede: akutni miokardni infarkt, streptokinaza, alteplaza

ABSTRACT

Background. Acute myocardial infarction (AMI) is the consequence of thrombotic occlusion at the site of deteriorated atherosclerotic plaque in 90% of patients. It can be dissolved by fibrinolytic agents, resulting in reperfusion of the jeopardized myocardium in 30% to 70% of cases. The consequence is decreased incidence of heart failure and sudden death, and improved survival after AMI. Early fibrinolytic treatment is most effective. If the inclusion criteria are met, streptokinase (STK) or alteplase (rtPA) are most frequently used. Alteplase is most effective in the first 6 hours of anterior AMI in younger patients, while STK is effective even up to 12 hours after the onset of AMI. This holds true even in older patients due to the lowest incidence of intracerebral bleeding. Intracerebral haemorrhage and reinfarctions are most important side effects. To prevent intracerebral bleeding, it is important to exclude patients with contraindications for fibrinolytic therapy. At present, new fibrinolytic agents are being tested in clinical trials (tenecteplase), which are even more promising in decreasing mortality, can be administered as i.v. bolus and/or combined with various antithrombotic agents, even during transport.

Conclusions. Reperfusion achieved by fibrinolytic therapy significantly improves survival, decreases the rate of heart failure and sudden death in patients with AMI, especially when administered early.

Key words: acute myocardial infarction, streptokinase, alteplase

UVOD

Kljub napredku v zdravljenju je akutni miokardni infarkt (AMI) še vedno vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu, še bolj pa v osrednji in vzhodni Evropi, Aziji in Južni Ameriki (1). Pred 30 leti je bila zgodnja umrljivost zaradi AMI nad 30%, zaradi razvoja koronarnih in intenzivnih enot se je v naslednjih letih znižala na okoli 20%, z uvedbo fibrinolitičnega zdravljenja pa celo na vrednosti pod 10% (1). Kljub učinkovitosti pa se fibrinolitična terapija še premalo uporablja (1), v naši bolnišnici pri okoli 35% do 42% bolnikov z AMI (2-5).

Primarne prekatne aritmije v bolnišnicah niso več vzrok smrti pri AMI, so pa še vedno pomemben vzrok smrti bolnikov z AMI, preden le-ti pridejo v bolnišnico. Če dodatno upoštevamo še bolnike z AMI, ki niso zdravljeni s fibrinolitičnimi sredstvi, pa je povprečna zgodnja umrljivost pri AMI še vedno visoka, in sicer nad 25% (1,3).

Alternativa zgodnji fibrinolizi pri AMI je balonska dilatacija, ki je še učinkovitejša v zniževanju zgodnje umrljivosti, vendar pa le malo število ustanov lahko zagotavlja nenehni dostop do primarne balonske dilatacije (1,6).

NASTANEK TROMBA

Aterosklerotična leha na koronarni žili zmanjša koronarni pretok le za 50% do 60%, kar ne zadostuje za neravnovesje med dotokom in porabo O₂ v srčni mišici, značilnega za akutni koronarni sindrom, v katerega uvrščamo tudi razvijajoči se AMI (1). Šele nastanek tromba na erodirani, rupturirani ali vneti aterosklerotični lehi povzroča 90% do 100% zaporo koronarnega pretoka in s tem akutno neravnovesje med dotokom in porabo O₂ v srcu (8). Aterosklerotične lehe, ki so najbolj dovzetne za erozijo in/ali rupturo, imajo obilo maščobe, so infiltrirane z vnetnimi celicami in imajo na površini tanko vezivno ovojnico (8).

Pri nastanku tromba na spremenjeni aterosklerotični lehi sodelujejo hemostatični dejavniki iz okvarjene žilne stene, trombociti in njihovi posredniki, sistem strjevanja krvi in fibrinolize (8-11).

Ko beljakovine subendotelijske bazalne membrane iz okvarjene žilne stene pridejo v stik s krvnimi celicami, se nanje vežejo (adherirajo) trombociti in se aktivirajo. Aktivacija trombocitov je encimsko dogajanje v trombocitih, ki vključuje fosforilacija, mobilizacija ionov, izločanje zmc s številnimi posredniki (inhibitor aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1), fibrinogen, fibronektin, von Willebrandov faktor, ADP, ATP, serotonin, itd.), nastanek tromboksan A2 (TXA2), cAMP in aktivacija glikoproteinskih integrinskih receptorjev, ki omogočajo šele agregacijo trombocitov, na katere se vežejo tudi beljakovine sistema strjevanja krvi (9-11).

Tudi sistem strjevanja krvi se aktivira ob stiku z okvarjeno žilno steno. Cilj je tvorba trombina, ki pretvarja fibrinogen v fibrin, dodatno aktivira trombocite in krči hemostatični trombocitno-fibrinski krvni strdek. Naravni zaviralci strjevanja krvi pa omejujejo nastanek strdka le na področje okvarjene žilne stene (8-11).

FIBRINOLITIČNI SISTEM

Vzporedno s strjevanjem krvi se aktivira tudi fibrinolitični sistem. Oba sistema sta v normalnih okoliščinah v ravnovesju in omogočata nemoten pretok krvi v ožilju. Fibrinolitični sistem sestavljajo plazminogen, plazmin ter aktivatorji in zaviralci ali inhibitorji plazminogena (8-10).

Aktivator tkivnega plazminogena (TPA) iz žilne stene pretvarja plazminogen v plazmin, posebno na površini fibrina v krvnem strdku. Je serinska proteaza in se hitro razgrajuje v jetrih. Njegovo delovanje specifično zavira PAI-1, ki se veže tudi na fibrin in stabilizira krvni strdek, da je le-ta odporen proti fibrinolizi (9,12,19). Zvečana aktivnosti PAI-1 v serumu je združena z zmanjšano fibrinolitično aktivnostjo, ki je prisotna pri venskih trombolijah, akutnem infarktu srca in pri sindromu neodzivnosti na inzulin, ima pa tudi pomembno vlogo v razvoju ateroskleroze (12-15).

PREGLED FIBRINOLITIČNIH SREDSTEV ZA ZDRAVLJEJE AMI

Za zdravljenje bolnikov z AMI so bila registrirana številna fibrinolitična sredstva, ki so bila testirana v različnih kliničnih raziskavah: streptokinaza (STK), rekombinacijski aktivator tkivnega plazminogena (rtPA), acilirani

aktivatorski kompleks streptokinaza-plazminogen (APSAC), urokinaza, prourokinaza, stafilokinaza, tenekteplaza, reteplaza, lanoteplaza (Tabela 1) (1,7,10,16-18).

Tabela 1. Pregled raziskav o uporabi različnih fibrinolitičnih sredstev pri bolnikih z akutnim infarktoma srca

Leto	Ime raziskave	Trombolitična sredstva	Trajanje bolečine
1986	GISSI-1	i.v. STK/placebo	0-12 ur
	ISAM	i.v. STK/placebo	0-6 ur
1988	ISIS-2	i.v. STK/placebo/aspirin	0-24 ur
	AIMS	APSAC/placebo	0-6 ur
	ASSET	i.v. rtPA/placebo	0-6 ur
1990	GISSI-2	i.v. STK/rtPA	0-6 ur
1992	ISIS-3	i.v. STK/rtPA/APSAC	0-24ur
1993	EMERAS	i.v. STK/placebo	> 6-24 ur
	GUSTO-1	i.v. STK/rtPA/kombinacija obeh	0-6 ur
	LATE	rtPA/placebo	> 6-24 ur
1995	INJECT	i.v. STK/reteplaza	0-12 ur
1996	GUSTO-3	rtPA/reteplaza	0-6 ur
1999	IN-TIME-2	rtPA/lanoteplaza	0-6 ur
1999	ASSENT-2	rtPA/tenekteplaza	0-6 ur

Trombolitična sredstva so neposredni ali posredni aktivatorji plazminogena. Pretvarjajo plazminogen v plazmin, ki raztaplja fibrin v krvnem strdku. Med seboj se razlikujejo po razpolovni dobi, kemijski sestavi, mehanizmu aktivacije plazminogena, specifičnosti za fibrin, kliničnih učinkih ter zapletih. Dajejo se v intravenski obliki. Največ se uporabljata STK in rtPA, bodočnost pa verjetno pripada novejšim fibrinolitikom kot je tenekteplaza (7,10,18,19).

STK je najstarejše, najcenejše in zelo učinkovito trombolitično sredstvo. Je beljakovinski produkt β -hemolitičnega streptokoka skupine C in zato alergen. Je posredni aktivator plazminogena in ima sistemski fibrinolitični učinek. Uporaba STK pa ima prednost pri starejših bolnikih zaradi najmanjše pogostnosti možganskih krvavitev, pri trajanju AMI do 12 ur in pri AMI s kardiogenim šokom, če ni drugih možnosti zdravljenja (10,17).

RtPA je pridobljen z gensko tehnologijo. Je neposredni aktivator tkivnega plazminogena, posebno na površini fibrina. Uporaba rtPA ima prednost pred STK pri: mlajših z obsežnim, do 6 ur trajajočim, sprednjestenskim infarktom srca, ko je STK že bila uporabljena in po aortokoronarni premostitvi (10,17).

Novejša fibrinolitična sredstva - reteplaza in tenekteplaza - se dajejo v obliki bolusa zaradi daljše razpolovne dobe, kar omogoča tudi enostavno uporabo na terenu v rešilnem avtomobilu, če je transport bolnika z AMI nad 60 minut. Novejša fibrinolitična sredstva so učinkoviti, neposredni aktivatorji plazminogena s podobnim javljanjem možganskih krvavitev kot rtPA (Tabela 2) (10).

Tabela 2. Primerjava posameznih fibrinolitičnih sredstev

	STK	rtPA	Retepplaza	Tenekteplaza
odmerek	1.500.000 IE/uro	100mg/90 min.	2x10IE/30 min.	0,5mg/kg
I.v. bolus	ne	ne	da	Da
T _{1/2} (min)	23 - 29	4 - 8	15	20
Fibrinska specifičnost	–	++	+	+++
Sistemska fibrinoliza	+++	+	++	+
Aktivacija fibrinolize	posredna	neposredna	neposredna	neposredna
Alergija	da	ne	ne	Ne
Hipotenzija	+	–	–	–
Rekanalizacija (%)	50	75	75	65
TIMI 3 pretok (%)	32	54	60	63
Umrljivost (%)	7,3	7,2	7,5	6,18
Možganska krvavitev	+	++	++	++
Cena	55.000 SIT	160.000 SIT	2196 \$	2000 \$?

UČINKI FARMAKOLOŠKE FIBRINOLIZE

Ker je AMI v 90% primerov posledica nastanka tromba na aterosklerotični lehi koronarne žile, ga lahko raztopimo z različnimi fibrinolitičnimi sredstvi in dosežemo ponovno prekrvavitev ali reperfuzijo ogroženega dela srčne mišice

v 30% do 70% (10,17). Z reperfuzijo se zmanjša velikost nekroze in tako zmanjšamo pojav odpovedi srca, nenadne srčne smrti in izboljšamo preživetje po AMI (17). Čim zgodnejši je pričetek zdravljenja, tem boljši so rezultati. Zdravljenje s fibrinolitičnimi sredstvi v prvih 6 urah AMI reši življenje tridesetim od 1000 zdravljenih, zdravljenje 6 -12 ur od začetka AMI pa le dvajsetim od 1000 zdravljenih (17). Tako se naj prične fibrinolitično zdravljenje v bolnišnici znotraj 30 minut od prihoda (1,17). Če je transport bolnika z AMI nad 60 minut, se lahko prične fibrinolitično zdravljenje že v reševalnem avtomobilu (1,7,20).

Reperfuzija ali ponovna prekrvitev ogroženega dela srčne mišice sovpada z doseženo rekanalizacijo predhodno zamašene koronarne arterije, vendar pa je odvisna tudi od drugih dejavnikov, kot so sestava in spremembe v aterosklerotični lehi, zapore manjših koronarnih žil zaradi vazospazma in agregatov trombocitov, neodzivnost na fibrinolitična sredstva zaradi povečane aktivnosti inhibitorja aktivatorja plazminogena (PAI-1) itd. (17-19). Ob postelji bolnika jo lahko ocenjujemo s prisotnostjo neinvazivnih dejavnikov reperfuzije, ki so: zgodnja resolucija dviga ST-veznice v EKG za več kot 30% do 40% znotraj 3 do 4 ur od začetka fibrinolitičnega zdravljenja, umiritev bolečine v prsih in zgodnji porast markerjev ishemične nekroze srčne mišice (predvsem CK-MB mas in troponina T). Od navedenih dejavnikov reperfuzije so odločilne zgodnje sprememba ST-veznice (6,21).

ZAPLETI FIBRINOLITIČNEGA ZDRAVLJENJA

Najpomembnejši zapleti fibrinolitičnega zdravljenja so krvavitve, predvsem možganske, ki se pojavijo pri približno 1% bolnikov, manj po STK kot po rt-PA (1,2,17). Bolniki z možgansko krvavitvijo imajo umrljivost do 70%, ostali pa so težki invalidi. Tveganje za možgansko krvavitev je največje pri bolnikih starejših od 75 let, ki so zdravljeni z alteplazo (17). Dodatno tveganje pa je še predhodno možgansko-žilno obolenje, ženski spol, nizka telesna teža in hipertenzija ob sprejemu. Delež teh bolnikov z naraščajočo pričakovano življenjsko dobo narašča in predstavlja podskupino bolnikov z AMI, ki bo največ pridobila s primarno balonsko dilatacijo (17,18).

Sistemske krvavitve so manj pomembne. Javljajo se lahko v do 20%, posebno kot hematomi na punkcijskih mestih (17,18).

Zakasnitev reperfuzije po fibrinolitični terapiji ugotavljamo pri 15% do 40% zdravljenih. Je odvisna od številnih dejavnikov, ki tudi določajo uspešno reperfuzijo (2,5,18,19).

Pri do 24% bolnikov se razvije reinfarkt po predhodno doseženi reperfuziji (2,5,17). Med dejavniki razvoja reinfarkta je tudi neodzivnost na fibrinolitična sredstva zaradi povečane aktivnosti PAI-1 (2,5,19). Ob reinfarktu se ponovi bolečina v prsih, ki traja več kot 30 minut in je neodzivna na nitroglicerin. V EKG se pojavijo nove spremembe. Priporoča se ponovno fibrinolitično zdravljenje z alteplazo in/ali primarna balonska dilatacija.

Med imunološkimi zapleti je najpogostejša hipotenzija z ali brez bradikardije med infuzijo fibrinolitičnega sredstva, predvsem po uporabi STK. Običajno jo uspešno prekinemo z infuzijo koloidne raztopine z ali brez i.v. dajanja atropina in je brez pomembnih posledic za bolnika (2,17).

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE ZA FIBRINOLITIČNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z AMI

Bolniki so zdravljeni s fibrinolitičnimi sredstvi, če so izpolnjeni naslednji pogoji (1,7,17,18):

1. huda, stiskajoča bolečina v prsih, neodzivna na 2-3 tablete nitroglicerina pod jezik, trajajoča več kot 30 minut, vendar manj kot 6 ur pri uporabi rtPA, oziroma manj kot 12 ur pri uporabi STK;
2. dvig ST veznice vsaj za 1-2 mm v vsaj dveh odvodih standardnega EKG ali pojav novega kračnega bloka;
3. odsotnost glavnih kontraindikacij za zdravljenje.

Kontraindikacije za zdravljenje so vsa tveganja za razvoj zapletov po uporabi fibrinolitičnih sredstev, zato jih upoštevamo pred uvedbo zdravljenja. Visoko tveganje za nastanek resnih zapletov, predvsem možganskih krvavitev, predstavljajo vse absolutne kontraindikacije za fibrinolitično zdravljenje, ki so (1,17,18):

- predhodna možganska krvavitev,
- ishemična možganska kap v zadnjem letu,
- možganski tumor ali anevrizma,
- aktivna notranja krvavitev,
- sum na disekcijo aorte.

Relativne kontraindikacije, ki predstavljajo manjše tveganje za nastanek zapletov po fibrinolitičnem zdravljenju, so (1,17,18):

- visok krvni tlak ob sprejemu (nad 180/110),
- drugi možgansko-žilni dogodki ali intracerebralna patologija,
- uporaba zdravil proti strjevanju krvi (INR nad 2 – 3),
- poznana hemoraška diateza,
- poškodba v zadnjih 2 do 4 tednih, vključno s poškodbo glave ali dolgo oživljanje (več kot 10 minut) s kompresijami prsnega koša ali večja operacija znotraj 3 tednov ali nedavna biopsija,
- predhodna punkcija večje žile (ni možna kompresija),
- notranja krvavitev v zadnjih 2 do 4 tednih,
- končna faza kronične ali rakaste bolezni,
- nosečnost,
- aktivna peptična razjeda,
- infektivni endokarditis,
- podatki o težki, kronični, neurejeni arterijski hipertenziji,
- za uporabo STK še predhodno dajanje, alergija, in streptokokni infect,
- visoka starost bolnikov.

PRIPOROČENE SCHEME ZA ZDRAVLJENJE S FIBRINOLITIČNIMI SREDSTVI

Priporočena shema zdravljenja s STK (17,18):

1.500.000 IE STK v 60-minutni i.v. infuziji, kombinirani s subkutanim dajanjem heparina /12 ur v naslednjih nekaj dneh in z acetilsalicilno kislino (150 - 300 mg dnevno) ves čas zdravljenja v bolnici.

Priporočena shema zdravljenja z rtPA (17,18):

RtPA dajemo v takoimenovani pospešeni i.v. infuziji (100 mg v 90 minutah), kombinirani z intravensko infuzijo heparina in acetilsalicilno kislino (150 - 300 mg dnevno). Dajemo i.v. bolus heparina 60IE/kg teže (največ 4000IE), ki mu sledi 30-minutna i.v. infuzija 0,75 mg/kg rtPA (največ 50 mg), nato 60-minutna i.v. infuzija 0,5 mg/kg rtPA (največ 35 mg). Z infuzijo rtPA dajemo i.v. infuzijo heparina 12 IE/kg/uro (največ 1000 IE/uro) do ciljne vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTT) 50 do 70 sekund vsaj 48 ur. Acetilsalicilna kislina se daje ves čas zdravljenja v bolnišnici.

NADZOR BOLNIKOV MED FIBRINOLITIČNIM ZDRAVLJENJEM

Bolniki so zdravljeni v intenzivnih enotah, kjer zagotavljamo: nenehni elektrokardiografski nadzor, pogosto merjenje krvnega tlaka, snemanje standardnega EKG za oceno reperfuzije in reinfarkta in pogosta ocena kliničnega, vključno nevrološkega stanja. Bolniki imajo vstavljen periferni i.v. kateter. V prvih 24 urah ne priporočamo vstavljanja katetra v centralne vene, niti želodčne cevke, urinskega katetra pa ne v prvih nekaj urah (17,18,22,23).

Primerno je določiti teste za strjevanje krvi in rdečo krvno sliko pred pričetkom zdravljenja. Pri večini kratkotrajnih infuzij fibrinolitičnih sredstev ni potrebno po pričetku zdravljenja ponoviti testov za strjevanje krvi, razen pri nadaljevanju zdravljenja s sistemsko intravensko infuzijo heparina. Priporoča se kontrola rdeče krvne slike zaradi možnosti krvavitve (17,22,23).

Možganska krvavitev je najpomembnejši zaplet po fibrinolitičnem zdravljenju. Ob vsakršnem nevrološkem poslabšanju po fibrinolitičnem zdravljenju je nujno potrebno izključiti možgansko krvavitev z nujno računalniško tomografsko preiskavo možganov (17,18,22,23).

Ob vsaki življenje ogrožujoči krvavitvi je potrebno prekiniti infuzijo fibrinolitičnega sredstva, določiti teste strjevanja krvi in dodatno ukrepati (dajanje transfuzije krvi, plazme, trombocitov, krioprecipitata). Pri sumu na možgansko krvavitev je potreben še posvet z nevrokirurgom (17,18,22,23).

ZAKLJUČEK

Fibrinolitična terapija AMI omogoča boljše preživetje, zmanjša pojav odpovedi srca in nenadne srčne smrti pri bolnikih z AMI, vendar ob dovolj zgodnjem pričetku zdravljenja. Zato je pomembno boljše seznanjanje prebivalstva in bolnikov o pomenu zgodnjega prihoda v bolnico v primeru AMI. Za zdravnike in ostale zdravstvene delavce na terenu in bolnici pa je pomembno dobro poznavanje algoritmov prepoznavanja in zdravljenja bolnikov z AMI.

Literatura

1. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds.) Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 6th Edition, 2001:37:1184-1288.
2. Sinkovič A. Pre-treatment plasminogen-activator-inhibitor-1 (PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;136:406-11.
3. Sinkovič A. Razlike v zgodnji bolnišnični umrljivosti med spoloma pri bolnikih z akutnim infarktom srca. *Zdrav Vestn* 1999;68:425-8.
4. Sinkovič A. Uporaba streptokinaze pri bolnikih z akutnim infarktom srca v Splošni bolnišnici Maribor. V: Bručan A, Gričar M (eds.). Urgentna medicina. Izbrana poglavja 6, Portorož, Slovenia, 14. - 17. junij 2000:305-12.
5. Sinkovič A. Prognostic role of plasminogen-activator-inhibitor-1 levels in treatment with streptokinase of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000;23:486-9.
6. Kovac JD, Gershlick AH. How should we detect and manage failed thrombolysis? *Eur Heart J* 2001;22:450-7.
7. Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part 2. *Circulation* 2001;103:2987-92.
8. Aschermann M, Ferguson JJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes: Current perspectives. *Acute Coronary Syndromes* 2000;3:83-90.
9. Hathaway WE, Goodnight SH JR. Physiology of hemostasis and thrombosis. In: Hathaway WE, Goodnight SH JR (eds.). Disorders of hemostasis and thrombosis. A Clinical Guide. New York: Mc Graw Hill, 1993;1:3-20.
10. Schafer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds.) Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 6th Edition, 2001;62:2099-135.
11. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies from vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
12. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombosis. *Blood* 1991;78:3114-24.
13. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type-1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998,97:2213-21.
14. Sobel BE. Coronary artery disease and fibrinolysis: From the blood to the vessel wall. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl.):8-13.
15. Juhan-Vague I and Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997;78:656-60.
16. Collen D. Towards improved thrombolytic therapy. *Lancet* 1993;342:34-6.
17. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
18. Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part 1. *Circulation* 2001;103:2862-66.

19. Huber K. Increase in efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction by improvement of the characteristics of new fibrinolytic agents. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:742-8.
20. Boersma E, Simoons ML. Reperfusion strategies in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1703-11.
21. Schroeder R, Wegscheider K, Schroeder K, Dissman R, Mayer-Sabelik W. Extent of early ST-segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International joint Efficacy comparison of thrombolytics (INJECT trial). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657-64.
22. Sinkovič A. Acute respiratory failure from neck hematoma following venous cannulation in a patient receiving streptokinase. *Respir Care* 1997;42 n :214-7.
23. Sinkovič A. Trombolitično zdravljenje pri kritično bolnih. V: Kremžar B (ed.). Šola intenzivne medicine. Novo mesto 1999:271-8.

POMEN PREHOSPITALNE ENOTE PRI OBRAVNAVI AKUTNEGA KORONARNEGA SINDROMA

ACUTE CORONARY SYNDROME IN PREHOSPITAL SETTING

Štefek Grmec, Petra Klemen, Štefan Mally

IZVLEČEK

Prehospitalna enota (PHE) je najvišja oblika organiziranosti predbolnišnične nujne medicinske pomoči v R Sloveniji in se organizira v večjih centrih. Cilj je zagotoviti hiter dostop usposobljene ekipe z urgentnim zdravnikom in reanimobilom. Ena od nalog je oskrba akutnega koronarnega sindroma z njegovimi zapleti v predbolnišničnem okolju (motnje ritma, srčno popuščanje, srčna odpoved).

Ključne besede: prehospitalna enota, akutni koronarni sindrom

ABSTRACT

The prehospital unit is the most complex type of out-of-hospital emergency medicine organization in Slovenia. Its main tasks concerning acute coronary syndrome are an early treatment and recognition of complications.

Key words: pre-hospital unit, acute coronary syndrome

1. PREHOSPITALNA ENOTA MARIBOR

Prehospitalna enota (PHE) predstavlja najvišjo obliko organizacije nujne medicinske pomoči v predbolnišničnem okolju in se organizira v večjih centrih R Slovenije. Jedro PHE Maribor je bilo ustanovljeno leta 1998 z zaposlitvijo dveh zdravnikov in se je danes razširilo v enoto, ki ima 8 redno zaposlenih zdravnikov in 4 pogodbene sodelavce. PHE ima sedež v urgentnem delu kirurške zgradbe Splošne bolnišnice Maribor, kjer se tudi nahajajo prostori za ekipo PHE 1. Le-ta opravlja izključno intervencije na terenu. V sosednjih prostorih se nahaja Ambulanta za nujno medicinsko pomoč, v kateri deluje ekipa PHE2, ki po potrebi opravi tudi intervencijo na terenu, v kolikor je ekipa PHE 1 zasedena (obe ekipi delujeta 24 ur dnevno). V enoti se ukvarjamo tudi z znanstveno-raziskovalnim delom. V preteklih 3 letih smo objavili okrog 70 strokovnih ali znanstvenih člankov, nekaj med njimi v svetovno priznanih publikacijah (Critical Care, Intensive Care Medicine, European Journal of Emergency Medicine, Prehospital and Disaster Medicine idr.). V enoti trenutno zaključujemo doktorat, dva zdravnika sta na magistrskem študiju. V tem času se ukvarjamo s 3 znanstveno-raziskovalnimi projekti. Končni cilj razvoja predbolnišnične urgentne službe je sodelovanje v Urgentnem centru, ki bi povezal delovanje predbolnišničnih ekip (PHE 1 + PHE 2) in kirurške ter internistične urgentne službe. V tem trenutku predstavlja napredek možnost uporabe bolnišničnega laboratorija in rentgenske diagnostike za potrebe naše ambulante SNMP.

2. AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom (ACS) vključuje: nestabilno angino pektoris, miokardni infarkt in non-Q miokardni infarkt.

2.1. *Nestabilna angina pektoris* predstavlja urgentno klinično stanje, pri katerem se nenadoma začnejo pojavljati pogostejši, močnejši in daljši napadi, tako pri obremenitvah kot med mirovanjem, brez ekg in laboratorijskih dokazov za akutni miokardni infarkt. Njen delež v akutnem koronarnem sindromu naj bi bil 7-10%. Razlikujemo novonastalo (pri bolniku brez predhodnih težav nastanejo hude stenokardične bolečine ob majhni telesni aktivnosti), napredujočo (spremenjen vzorec stabilne

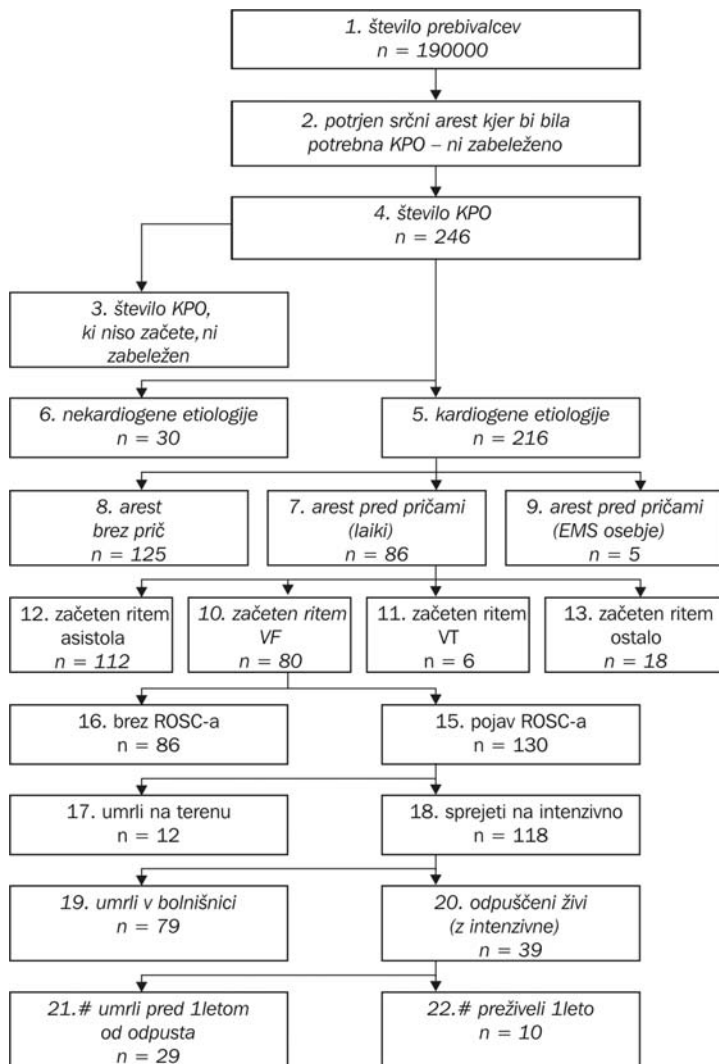
angine), spontano angino pri naporu in v mirovanju ter sekundarno angino pektoris (postinfarktno, post PTCA in po kirurški revaskularizaciji). Pri nestabilni angini je ekg lahko normalen, lahko se pojavi denivelacija ST spojnice (subendokardna ishemija) ali pa nespecifične ST–T spremembe.

- 2.2. *Non-Q miokardni infarkt* se klinično kaže s sliko infarkta, v ekg-ju zasledimo nespecifične ST-T spremembe (denivelacija ST spojnice in/ali inverzija T valov). Laboratorijski testi pokažejo zvišan nivo encimov in drugih biokemijskih markerjev, kateri kažejo prizadetost srčne mišice.
- 2.3. *Q-miokardni infarkt* se kaže s prolongirano prsno bolečino in ST elevacijo v ekg-ju (ter kasneje z razvojem Q-zobca) ter z laboratorijsko potrjenimi zvišanimi vrednostmi encimov.

3. VLOGA PHE PRI ZGODNJI DIAGNOSTIKI IN OSKRBI AKUTNEGA KORONARNEGA SINDROMA

- a) Prva in osnovna naloga prehospitalne oskrbe je hiter dostopni čas oziroma preprečitev vsakršnega odlašanja v aktivaciji urgentne ekipe. Dostopni čas PHE Maribor je povprečno 8-10 minut, za samo področje mesta Maribor pa povprečno 5 minut.
- b) 52% smrti zaradi srčnega infarkta odpade na zunajbolnišnično okolje oziroma se zgodi v prvi uri od začetka simptomov in je v povezavi s pojavom aritmij (predvsem ventrikularna fibrilacija). Naša druga naloga je torej zagotoviti hiter dostop defibrilatorja. V Centru za NMP Maribor imajo razen obeh PHE ekip defibrilatorje tudi 3 druge ekipe reševalne službe brez zdravnika (slednje imajo polavtomatične defibrilatorje, v primeru, če se prve znajdejo na mestu dogodka ali v primeru zasedenosti obeh PHE ekip). Na ta način je naloga PHE preprečevanje in oskrba nenadne smrti, ki je v največjem deležu posledica akutnega koronarnega sindroma. Prikaz kardiopulmonalnih oživljanj za PHE Maribor za leto 1999-2000 je prikazan na *Sliki 1* po Utstein Style protokolu.

slika 1. Netravmatski arest kardiogene etiologije prikazan po USTEIN-style protokolu



rezultati pred marcem 2001

- c) Ker je mortaliteta v neposredni povezavi z obsežnostjo infarkta, je naš cilj (razen zgodnjega 12 kanalnega ekg in določitve encimov) omejiti infarkt z zgodnjo MONA terapijo (morfij, O₂, nitroglicerin, aspirin) in določiti indikacijo ter kontraindikacije za reperfuzijsko terapijo (fibrinolitična th, PTCA) oz. začeti s fibrinolitično terapijo na terenu (zaradi bolusne oblike morda najbolje z reteplazo ali tenecteplazo). Zaenkrat PHE Maribor še ne izvaja fibrinolitične terapije na terenu (kjer traja transport več kot 60 minut ali v vseh primerih, kjer obstaja jasna indikacija in jasne kontraindikacije, bi pa bila umestna).
- d) Ker povprečno bolniki kličejo pri trajanju simptomatologije več kot 2 uri, se že v predbolnišničnem okolju srečujemo z akutnim srčnim popuščanjem (najpogosteje kot pljučni edem) in z razvojem kardiogenega šoka. To sta najpogostejša vzroka smrti pri AMI-ju v poznejših urah. Torej je nadaljnja naloga PHE ohraniti funkcijo LV oziroma oskrbeti srčno popuščanje in šok.
- e) Naša pomembna naloga je tudi edukacija bolnikov o simptomih akutnega miokardnega infarkta in opozarjanje na pomembnost klicanja PHE brez odlašanja ter izobraževanje laikov (temeljni postopki oživljanja).

Literatura

1. Grmec Š, Panikvar-Žlahtič K: Prehospitalna diagnostika akutnega miokardnega infarkta pri sladkorni bolezni ali pri abdominalni bolečini. In: Bručan A, Gričar M: Urgentna medicina – izbrana poglavja 4, SZUM, Portorož, 1998:151-7.
2. Grmec Š: abdominal pain and acute myocardial infarction. In: Cerovič O, Štejer D: Sixth International Symposium on Intensive Care Medicine – Book of Abstracts, Bled, 1997:188.
3. Grmec Š: Painless acute myocardial infarction and diabetes mellitus. In: Vincent JL: Critical Care, 1998;28 (Suppl 2):24.
4. Grmec Š, Gašparovič V, Klemen P, Polenčič B, Jus A: Comparasion of the APACHE II, MEES and MEES pcm in acute chest pain for prediction of mortality. In: Gullo A: A.P.I.C.E. 99- Scholl of Critical Care Medicine – Selected Papers, 1999:88.
5. Grmec Š, Klemen P: Does the end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) concentration have prognostic value during out-of hospital cardiac arrest. European Journal of Emergency Medicine 2001; 8: 263-70.
6. Grmec Š, Gašparovič V: Comparasion of APACHE II, MEES and Glasgow Coma Scale in aptients with nontraumatic coma for prediction of mortality. Critical Care 2001;5: 19-23.
7. Grmec Š, Kamenik B, Mally Š, Klemen P, Lah K, Piberl S, Schaubach T, Golub M: Vasopressin in refractory out-of –hospital ventricular fibrillation/ preliminary results. Critical Care 2002; 6 (suppl 1): in print
8. Grmec Š, Lah K: Predbolnišnična sinhronizirana kardioverzija – prikaz primera. In: Bručan A, Gričar M: Urgentna medicina- izbrana poglavja 7, SZUM, Portorož, 2001: 275-80.
9. Hazinski MF, Cummins RO, Field JM: 2000 handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers, American Heart Association, 2000: 28-53.
10. Nollan J, Baskett P, Gabbott D et al: ALS Manual 4th Edition, Resuscitation Council (UK) and ERC, London, 2000:9-18.
11. Klootwijk P, Hamm C: Acute coronary syndromes: diagnosis. Lancet 1999; 353(suppl II):10-5.
12. Ryan T: Update: guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 890-911.
13. The pre-hospital management of acute heart attacks: recommendations of va task force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. Eur Heart J 1998; 19: 1140-64.
14. Verheugt FWA: Acute coronary syndromes: interventions. Lancet 1999; 353 (suppl II): 16-9.
15. Verheugt FWA: Acute coronary syndromes: drug treatments. Lancet 1999; 353 (suppl II): 20-3.
16. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ: Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infraction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.
17. Singer M, Webb AR: Acute Medicine Algorithms, Oxford Medical Publications, Oxford, 1996: 36-41.
18. Stephen T Smith: Unstable Angina Pectoris and Acute Myocardial Infarction. In: Kruse JA, Parker MM, Carlson MD, Geheb MA: Principles and Practice of Medical Intensive Care, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996: 172-88.
19. Mark Loudon: Chest Pain . In: Davis MA, Votey SR, Greenough PG: Signs and Symptoms in Emergency Medicine, Mosby, St. Louis, 1999: 72-105.

20. Melio FR: Acute Coronary Syndromes: Myocardial Ischemia and Infarction and Their Management. In: Cline DM, Ma OJ, Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergency Medicine – A comprehensive study guide, McGraw-Hill, N.Y., 2000: 147-58.

**BOLNIK Z NESTABILNO ANGINO
PEKTORIS IN KLINIČNO SLIKO
AKUTNEGA MIOKARDNEGA
INFARKTA Z RAZVIJAJOČIM
KARDIOGENIM ŠOKOM -
PRIKAZ PRIMERA**

**PATIENT WITH UNSTABLE ANGINA
PECTORIS FOLLOWED BY ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION WITH
EVOLVING CARDIOGENIC SHOCK
- A CASE REPORT**

Matej Bernhardt, Franjo Naji

IZVLEČEK

Prispevek predstavlja bolnika z novo nastalo angino pectoris, pri katerem se je eno uro po opravljeni koronarografiji razvila klinična slika akutnega miokardnega infarkta z nastajajočo hemodinamsko nestabilnostjo. Opravljena je bila urgentna perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z vstavitvijo žilne opornice (stenta). Bolnik je ob tem prejel inhibitorje glikoproteinskih (GP) IIb/IIIa receptorjev. Rezultat zdravljenja je bil odličen, saj je bolnik povsem brez posledic zapustil bolnišnico četrty dan po posegu.

Ključne besede: akutni koronarni sindrom, urgentna PTCA, inhibitorji GP IIb/IIIa receptorjev

ABSTRACT

The article describes a patient with angina of recent onset who developed signs of acute myocardial infarction one hour after coronary angiography. Because of increasing haemodynamic instability an urgent percutaneous coronary intervention (with stenting) was performed. Patient was also treated with platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa antagonists. The outcome was optimal. He was discharged from hospital four days after the procedure, without any consequences for his health.

Key words: acute coronary syndrome, interventional PTCA, glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers

UVOD

V prispevku je predstavljen bolnik, ki je bil zaradi suma na novo nastalo nestabilno angino pectoris (AP) sprejet na oddelek. Bolnik je navedel povišan krvni tlak med dejavniki tveganja za koronarno bolezen. S koronarografijo smo ugotovili pomembno zožitev na sprednji descendentni koronarni arteriji. Po posegu se je pri bolniku razvila klinična slika akutnega miokardnega infarkta z dvigom ST veznice v sprednjestenskih odvodih in razvijajočim kardiogenim šokom. Opravljena je bila urgentna perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z vstavitvijo žilne opornice, bolnik pa je prejel tudi infuzijo inhibitorja GP IIb/IIIa receptorjev.

PRIMER BOLNIKA

57-letni bolnik, ki se je zadnjih 9 let zdravil zaradi povišanega krvnega tlaka, je bil sprejet zaradi suma na novo nastalo angino pectoris (AP). Zadnjih 6 dni pred sprejemom v bolnišnico je opazal tiščoče bolečine v prsnem košu, ki so se pojavljale ob zmernem naporu. Ob tem se ni spotil, prav tako ni težko dihal. Na dan sprejema ga je pričelo boleti pri hoji v vinograd, bolečina pa je bila prisotna tudi pri obrezovanju trte. Bolečina je bila stiskajoča, topa in lokalizirana za prsnico, širila se je v vrat. Poskušal je dohajati svoje sinove in vztrajal skoraj 45 minut. Zaradi premočne bolečine je moral delo prekiniti, po 10 minutah pa je bolečina izzvenela. Svoji so poklicali reševalno vozilo, ki ga je pripeljalo v bolnišnico.

Ob pregledu je bil neprizadet, eupnoičen, afebrilen, prekomerno prehranjen, normokarden, s povišanim krvnim tlakom 170/105 mmHg. Prisotna je bila palpatorna občutljivost levo ob prsnici, ki je bila podobna kot bolečina, ki jo je opazal v domačem okolju. Težave s hrbtenico je bolnik zanikal. Od dejavnikov tveganja za koronarno bolezen je navajal le povišan krvni tlak. V elektrokardiogramu (EKG) smo ugotovili horizontalno os, sinusni ritem s frekvenco 76/min., bifazni T val v V4 in aplaniran T val v V5 in V6. Bolnika smo nato sprejeli na oddelek. Laboratorijski izvidi so pokazali mejno povišane vrednosti encimov srčnomišičnega razpada (troponin T 0.14 µg/L, N: <0.1 µg/L; CK 2.12 µkat/L, N: <2.08 µkat/L; CK MB 7 µg/L, N: <5 µg/L; mioglobin v mejah normale) in blago hiperlipidemijo (HDL 0.93 mmol/L, N: >1 mmol/L; LDL 3.25 mmol/L, N: <3 mmol/L; holesterol v mejah

normale). Na oddelku je bolnik prejel nizko molekularni heparin, acetilsalicilno kislino, blokator receptorjev β ter kalcijev antagonist. Opravljena je bila zgodnja koronarografija, ki je pokazala normalno velik levi prekat z normalnim iztisnim deležem, brez segmentnih motenj krčljivosti. Sprednja descendenta koronarna arterija (LAD) je bila že v proksimalnem delu izrazito zožena. Zožitev je izgledala kot trombotična masa, ki je zoževala svetlino za več kot 90%. Za približno 80% je bila zožena tudi svetlina druge diagonalne arterije (D2). Med posegom bolnik ni imel težav, približno eno uro po posegu pa je začel tožiti za bolečinami za prsnico. V EKG–ju se je pojavil dvig ST veznice v odvodih od V2 – V5 z recipročnimi spremembami v V3 in aVF, ob tem pa se je začela razvijati klinična slika kardiogenega šoka. Odločili smo se za urgentno angioplastiko (PTCA) proksimalne zožitve na LAD, v katero smo vstavili tudi žilno opornico (stent). Opravljena je bila tudi dilatacija zožitve na D2. Pretok po obeh arterijah je bil ocenjen kot zelo dober - TIMI III (TIMI 0 – ni pretoka, TIMI I – minimalen pretok, TIMI II – upočasnen pretok, TIMI III – normalen pretok). Bolnik je med posegom v i.v. obliki prejel inhibitor IIB/IIIA glikoproteinskih receptorjev (Reo–pro) v bolusu, po posegu pa še v dvanajsturni infuziji. Med zdravljenjem z infuzijo smo bolnika opazovali na OIIM, ves čas je bil hemodinamsko stabilen in brez stenokardij. Po premestitvi na oddelek smo opravili še obremenitveno testiranje. Bolnika smo obremenili do 180 W oziroma 7,5 MET – a, kar je zmožel brez težav, znakov za ishemijo miokarda pa ob tem nismo ugotovili.

Ob odpustu smo bolniku priporočili uporabo klopidogrela, acetilsalicilne kisline, blokatorjev receptorjev β , kalcijevega antagonista in statina. Nadaljevanje rehabilitacije je opravil v zdravilišču.

ZAKLJUČEK

Bolniki z akutnim koronarnim sindromom imajo veliko tveganje za miokardni infarkt in smrt (1). Najučinkovitejši način zdravljenja za bolnike z nestabilno angino pectoris in visoko stopnjo tveganja je zgodnja koronarografija in angioplastika ob zdravljenju z inhibitorji glikoproteinskih (GP) IIb/IIIa receptorjev (2). Pri akutnem miokardnem infarktu je ob dobro usposobljeni ekipi rezultat interventnega posega vsaj enako učinkovit kot konzervativno zdravljenje. Pri bolniku smo uspeli doseči najugodnejši potek zdravljenja, ki potrjuje pravi pristop k zdravljenju akutnega koronarnega sindroma. Ob

natančni anamnezi in kliničnem pregledu, pravilni oceni tveganja za koronarno bolezen, osnovnih preiskavah (EKG in aktivnost serumskih označevalcev poškodbe srčne mišice) in pravočasno izbrani najprimernejši obliki zdravljenja, se je nevarno bolezensko dogajanje zaključilo le z nekajdnevnim bolnišničnim zdravljenjem. Bolnikovo zdravje smo v celoti ohranili.

Literatura

1. Maynard SJ, Scott GO, Riddell JW, Adgey AAJ. Management of acute coronary syndromes. *BMJ* 2000;321:220-3.
2. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:890-911.

**AKUTNI MIOKARDNI INFARKT IN
REŠEVALNA PERKUTANA
TRANSLUMINALNA KORONARNA
ANGIOPLASTIKA – PRIKAZ
PRIMERA**

**ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
AND RESCUE PERCUTANEOUS
TRANSLUMINAL CORONARY
ANGIOPLASTY– A CASE REPORT**

Franci Svenšek

IZVLEČEK

V prispevku je predstavljen primer bolnika z akutnim miokardnim infarktom, kjer trombolitično zdravljenje z alteplazo ni bilo uspešno, zato je bila v nadaljevanju zdravljenja opravljena reševalna perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Ključne besede: akutni miokardni infarkt, trombolitično zdravljenje, reševalna perkutana transluminalna koronarna angioplastika

ABSTRACT

The article presents a patient with an acute myocardial infarction and failed thrombolytic therapy with alteplase, so that later a rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty was performed.

Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty

UVOD

Bolnike z akutnim koronarnim sindromom glede na EKG razdelimo v skupino z dvigom spojnice ST ali novonastalim levokračnim blokom in skupino brez dviga spojnice ST. Pri bolnikih z obstojnim dvigom spojnice ST ali novonastalim levokračnim blokom je diagnoza razvijajočega se akutnega miokardnega infarkta (AMI) jasna, zato naj bolnik, če je možno, že pred prihodom v bolnišnico prejme kisik, acetilsalicilno kislino, nitroglicerin sublingvalno in morfij ob antiemetiku intravenozno. Bolniki, pri katerih bolečina traja manj kot 12 ur, potrebujejo čimprejšnjo rekanalizacijo infarktne venčne arterije, bodisi s trombolizo ali primarno perkutano koronarno angioplastiko (PTCA). Rekanalizacija je potrebna tudi pri bolnikih, pri katerih so bolečine prisotne ne glede na trajanje.

PRIKAZ PRIMERA

Bolnik D. S., star 46 let, dolgoletni kadilec, je bil pripeljan na internistično prvo pomoč (IPP) z reševalnim vozilom v spremstvu zdravnika. Uro pred prihodom na IPP so se v mirovanju nenadoma pojavile hude, stalne, tiščočee bolečine za prsnico. Ob tem je navajal občutek težkega dihanja, slabost. Bruhal ni. Ob pregledu na IPP je bil bolnik prizadet, RR 70/50, pulz 40/min, v elektrokardiogramu (EKG) so bili znaki AMI spodnje, zadnje in lateralne stene.

Pred sprejemom na oddelek za internistično intenzivno medicino (OIIM) je v reševalnem vozilu in na IPP prejel kisik 6 l/min preko nosnega katetra, acetilsalicilno kislino 500 mg tbl, nitroglicerin 2 vpiha sublingvalno, morfij skupno 3 mg i.v. ob antiemetiku tietilpirazinu 6,5 mg i.v., ter 6% hidroksietil škrob (HAES) 500 ml in 0,9% NaCl 500 ml v infuziji.

Ob sprejemu na OIIM je bil RR 120/70, pulz 50/min, koža vlažna, hladna, blede, na pljučih normalen poklep in dihanje, srčna akcija ritmična, toni jasni, brez šumov, trebuh mehak, neboleč, brez tipnih rezistenc, okončine brez edemov, periferni pulzi tipni, simetrični. EKG posnet na OIIM je enak sprejemnemu na IPP. V dodatno posnetih desnih prekordialnih odvodih so prisotni tudi znaki AMI desnega prekata. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu so encimi srčnomišične nekroze (CK, CK MB masni in troponin T)

v mejah normale, v ostalih izvidih je bila znižana vrednost HDL holesterola 0,73 mmol/L in povišana vrednost trigliceridov 2,66 mmol/L.

Pri bolniku se zaradi AMI z obstojnim dvigom spojnice ST in odsotnosti kontraindikacij odločimo za trombolitično zdravljenje z alteplazo v pospešeni 90 minutni shemi odmerjanja, skupaj s standardnim heparinom v kontinuirani infuziji. Trombolitično zdravljenje je bilo uvedeno 75 minut od pojava bolečin. Kljub trombolitični terapiji bolečine v prvih dveh urah po uvedbi trombolitičnega zdravljenja niso popustile. V EKG posnetkih ni prišlo do spusta dvignjenih ST spojníc, zato smo se zaradi neuspešnosti trombolitičnega zdravljenja odločili za reševalno PTCA. Bolnika smo premestili v Center za internistično intenzivno medicino Kliničnega centra v Ljubljani, saj v Splošni bolnišnici Maribor takrat posega ni bilo možno opraviti. Angiografija venčnih arterij je pokazala zaporo začetnega dela desne venčne arterije. Uspešno je bila opravljena PTCA in vstavljena žilna opornica. Kasnejši potek je bil brez zapletov. Ob kontrolah laboratorijskih izvidov je bil prisoten značilen porast encimov srčnomišične nekroze. Bolnik je bil v nadaljevanju hospitalizacije brez težav, brez simptomov ali znakov srčnega popuščanja. V EKG-ju je bil ob odpustu prisoten sinusni ritem, Q zobec in negativni val T v odvodih spodnje stene (D2, D3 in aVF), višji R zobec in val T v V2 in V3. UZ srca je pokazal normalne dimenzije srčnih votlin, hipokinezijo spodnje in zadnje stene. Ocenjeni iztisni delež levega prekata je znašal 55%, zaklopke so bile morfološko brez posebnosti, mitralna regurgitacija 1-2/3.

RAZPRAVLJANJE

Trombolitična terapija je ob upoštevanju kriterijev zdravljenja izbora za večino bolnikov z AMI in elektrokardiografsko prisotnim obstojnim dvigom spojnice ST ali novonastalim levokračnim blokom. Rezultat trombolitičnega zdravljenja in s tem povečano preživetje bolnikov z AMI, je odvisno od vzpostavitve pretoka v infarktne venčne arterije. Omejitve trombolitičnega zdravljenja, so tako v vzpostavitvi TIMI III pretoka (normalen pretok po infarktne venčne arterije), kakor tudi v zgodnjem ali poznem ponovnem zaprtju infarktne venčne arterije. V primeru neuspeha trombolitičnega zdravljenja, potem ko s trombolitičnim zdravljenjem nismo uspeli odpreti infarktne venčne arterije, je možna ponovna uporaba trombolitičnega sredstva ali reševalna PTCA. Uspešna reševalna PTCA lahko v takih primerih zmanjša

obseg nekroze in ohrani funkcijo levega prekata v mirovanju, kakor tudi med obremenitvijo. Posledično je tako manj bolnikov s srčnim popuščanjem, nižja je tudi smrtnost.

ZAKLJUČEK

Glede na dostopnost terapevtskih možnosti bolnikov z akutnim miokardnim infarktom v Sloveniji, je ob ustreznih indikacijah trombolitično zdravljenje terapija prvega izbora. V primeru neuspeha trombolitičnega zdravljenja obstaja tudi možnost kasnejše reševalne PTCA, kar je bilo predstavljeno v prispevku.

Literatura

1. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, eds. Heart disease. Ch 37. 1997; 1184 – 288.
2. White HD, Van de Werf FJJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1632 – 46.
3. Goldman LE, Eisenberg MJ. Identification and management of patients with failed
4. thrombolysis after acute myocardial infarction. Ann Intern Med 2000; 132: 556.
5. Ellis SG, Ribeiro da Silva E, Heyndrick GR, et al for the RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 2280.
6. Gibson CM, Cannon CP, Greene RM, et al. Rescue angioplasty in the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. Am J Cardiol 1997; 80: 21.
7. Noč M, Zorman D. Urgentna koronarografija in perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) v intenzivni medicini. Šola intenzivne medicine. Novo Mesto, 26 – 29. november 2000, str. 115 – 22.

**NEVSAKDANJA KOMPLIKACIJA
TROMBOLITIČNE TERAPIJE V
SKLOPU AKUTNEGA SRČNEGA
INFARKTA – PRIKAZ PRIMERA**

**UNUSUAL COMPLICATION OF
TROMBOLITIC THERAPY IN ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION –
CASE REPORT**

Martin Marinšek

IZVLEČEK

Prikazan je primer bolnika z akutnim miokardnim infarktom (AMI), ki smo ga ob odsotnosti znanih kontraindikacij zdravili s trombolitično terapijo. Po uspešni trombolizi je bolnik zakrvavel v prosto trebušno votlino. Z dodatnimi preiskavami smo pri bolniku potrdili razširjen karcinom prostate. Zaplet je bil pravočasno spoznan in ustrezno zdravljen. Bolnik je preživel in bil odpuščen kardialno kompenziran, brez motenj ritma in brez poinfarktne angine pektoris.

Ključne besede: akutni srčni infarkt, trombolitična terapija, krvavitev, rak

ABSTRACT

The article presents a patient with acute myocardial infarction without known contraindications, who was treated with thrombolytic therapy. After thrombolytic therapy, bleeding developed in free abdominal cavity. The complication was promptly recognised and treated. The extensive prostatic cancer was confirmed with additional tests. The patient survived and had no signs of cardiac failure, postinfarction angina or arrhythmia at the time of discharge.

Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, bleeding, cancer

UVOD

Zgodnja trombolitična terapija v sklopu akutnega miokardnega infarkta (AMI) z dvigom ST spojnice zmanjša umrljivost bolnikov za 25-30% in predstavlja terapijo izbora za večino bolnišnic, ki nimajo možnosti primarne perkutane koronarne angioplastike (PTCA). Najpogostejša komplikacija trombolitične terapije je krvavitev. Statistično pomembnih razlik v incidenci krvavitev med pri nas največkrat uporabljenima trombolitikoma (streptokinaza, alteplaza) ni. Izjemo predstavlja krvavitev v centralno živčevje, ki je statistično pomembno višja pri uporabi alteplaze. Manjše krvavitve se pojavijo v 30-45%, večje v 6,3-21%. Posebno pogoste so krvavitve iz punkcijskih mest, manjših poškodb sluznice ust in krvavitve v podkožje. Večje krvavitve so na srečo manj pogoste, lahko pa so živlensko ogrožujoče zlasti pri krvavitvi v centralno živčevje (1% vseh krvavitev).

PRIMER

74-letni bolnik z arterijsko hipertenzijo, s stanjem po transuretralni resekciji (TUR) adenoma prostate 1991, s stanjem po operaciji adenoma sigme 1996 in z anamnezo angine pectoris ter srčne oslabelosti je bil sprejet na intenzivni oddelek zaradi AMI. Ob sprejemu je navajal 3 ure trajajočo stiskajočo bolečino za prsnico, navzejo in blažje dušenje. Bolnik je bil oblit s hladnim znojem, bradikarden s frekvenco 35-40/min, krvni tlak je bil nizek (RR 90-100 / 60-70). Nad bazama pljuč so bili slišni inspiratorno-ekspiratorni poki, vratne vene so bile primerno polnjene. Na monitorju smo ugotavljali izmenjajoče se stopnje atrioventrikularnega bloka. Po aplikaciji atropina i.v. (skupaj 3 mg) smo dosegli dvig srčne frekvence na okrog 60/min ter bolniku ob odsotnosti znanih kontraindikacij predpisali trombolitično terapijo s streptokinazo (1500000 enot) v i.v. infuziji. Med infuzijo trombolitika je bil bolnik občasno hipotenziven, vendar smo z infuzijami koloidnih raztopin uspevali vzdrževati krvni tlak. Pred iztekom trombolize je nastopila ventrikularna fibrilacija (VF), zato smo bolnika 3-krat defibrilirali. Po tretji defibrilaciji se je razvil kompletni AV blok s frekvenco okrog 30/min. Bolnik je bil šokiran (RR 60/?), nezavesten in bradipnoičen z dihalnimi pavzami. Bolnika smo intubirali in umetno ventilirali, nastavili zunanji elektrospodbujevalec in nadomeščali tekočine. Hemodinamsko smo ga uspeli stabilizirati po uvedbi dopamina v i.v. infuziji (10 mikrog/kg/min). Nekaj minut po stabilizaciji krvotoka se je bolniku povrnila zavest, zato smo

ga zaradi potrebe po zunanji elektrostimulaciji sedirali (midazolam 2,5 mg/h i.v. inf.) in predpisali analgetik (morfin 2-4 mg/h i.v. inf.). Uro po izteku trombolitične terapije se je pri bolniku pojavil spontani sinusni ritem. Glede na dinamiko ST spojnice smo menili, da je bila pri bolniku dosežena uspešna reperfuzija. Naslednje ure smo zniževali sedacijo in bolnika postopoma prevedli na spontano dihanje ter ga naslednje jutro ekstubirali. Bolnik je bil naslednjega dne povsem orientiran in pogovorljiv, hemodinamsko stabilen, dihal je spontano, prisotni so bili znaki levostranskega srčnega popuščanja (Killip 2). Prisotna je bila izrazita bledica kože in vidnih sluznic. Bolnik je tožil nad napetostjo v trebuhu. Ob pregledu ni bilo znakov defansa, ugotavljali smo meteorizem, povečana jetra in znake proste tekočine. Ob rektalnem pregledu smo tipali povečano prostato, blato je bilo rjavo. Narejen hematest blata je bil negativen. Na osnovi laboratorijskih izvidov smo ugotovili izrazit padec Hb iz 147 g/l na 88g/l, močno zvišane encime srčno mišične nekroze (vrh CPK 23,80 mikrokatal./l znotraj 9-tih ur, troponin T 14,2 mikrokatal./l), povišane dušične retente (sečnina 13,7 mmol/l in kreatinin 184 mikromol/l) in patološki koagulogram po trombolizi (PČ 0,4; aPTT 54; fibrinogen manj kot 0,5). Bolnik je prejel koncentrirane eritrocite in sveže zamrznjeno plazmo. Ob ultrazvočni preiskavi trebuha smo ugotovili prosto tekočino, vključke v jetrih in kortikalne ciste ledvic. Ledvici sta bili normalne velikosti, hiperehogenega parenhima in normalnega votlinskega sistema. Zaradi dodatnega slabšanja hematokrita kljub transfuzijam krvi smo naslednjega dne opravili arteriografijo trebušnega žilja. Ugotavljali smo normalen potek in lumen žilja ter odsotnost znakov lokalizirane ekstravazacije kontrastnega sredstva. Po 4 dneh hospitalizacije na oddelku za intenzivno medicino je bil bolnik neprizadet, normotenziven, ukinjena je bila inotropna podpora, ni potreboval transfuzij, klinično nismo ugotavljali recidiva krvavitve (hematokrit je bil stabilen). Zaradi levostranske srčne oslabelosti smo ga zdravili z diuretiki in zaviralci konvertaze, zaradi ventrikularnih motenj ritma je prejemal amiodaron. Po nekaj dneh smo uvedli še nizek odmerek nizkomolekularnega heparina. Ob terapiji je bil bolnik po 14 dnevih hospitalizacije brez stenokardij, v sinusnem ritmu, brez malignih motenj ritma in kardialno kompenziran. Ob dobrih diurezah smo opazovali upadanje povišanih dušičnih retentov. Po nekaj dneh smo prejeli izvide tumorskih markerjev, PSA je bil močno povišan 206,64 ng/ml. Glede na klinični potek in opravljene preiskave smo menili, da je bolnik po trombolizi verjetno zakrvavel v prosto trebušno votlino zaradi karcinomatose peritoneja oz. razširjenega karcinoma prostate. Po 2 tednih intenzivnega zdravljenja smo bolnika premestili na gastroenterološki oddelek.

ZAKLJUČEK

Razširjen maligni proces predstavlja jasno kontraindikacijo za trombolitično zdravljenje. Nemalokrat na podlagi anamneze, pregleda in dostopne dokumentacije ni možno izključiti oz. ugotoviti razširjenost eventualnega malignega procesa. V nejasnih primerih je terapija izbora primarna PTCA. Uporaba trombolitične terapije je povezana z visokim tveganjem krvavitve in zapleti, ki lahko dodatno ogrozijo bolnikovo življenje.

Literatura

1. Antman M, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P: Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, Sixth Edition W.B. Saunders Company 2001; 1114-31.
2. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. Vol 1. New York: McGraw-Hill, 1991:835.

PRIKAZ BOLNIKA Z AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM

ACUTE CORONARY SYNDROM – A CASE REPORT

Viljemka Nedog, Igor Krajnc

IZVLEČEK

Prispevek predstavlja bolnico s sladkorno boleznijo in akutnim koronarnim sindromom ter usodnim potekom zdravljenja.

Ključne besede: akutni koronarni sindrom, kardiogeni šok, retroperitonealna krvavitev, invazivna srčna diagnostika

ABSTRACT

The article presents a diabetic female with acute coronary syndrome and a fatal outcome of treatment.

Key words: acute coronary syndrome, cardiogenic shock, retroperitoneal bleeding, coronary angiography

PRIKAZ PRIMERA

68-letno bolnico s sladkorno boleznijo smo sprejeli na Oddelek za intenzivno interno medicino (OIM) Splošne bolnišnice Maribor zaradi akutnega koronarnega sindroma (AKS).

3 mesece je čutila značilne bolečine za prsnico že ob manjših naporih, ob tem se je pojavil občutek otežene sape in otekanje nog. 20 let se je zdravila zaradi sladkorne bolezni tipa 2, zadnjih 10 let z insulinom. Mesec dni pred sprejemom so se pojavile razjede na oteklih golenih.

Po premestitvi na Oddelek za kardiologijo in angiologijo bolnica ni imela stenokardij v mirovanju, izraženi so bili znaki levostranskega srčnega popuščanja. V elektrokardiogramu (EKG) so bili vidni znaki brazgotine spodnje in zadnje stene z ishemičnimi denivelacijami ST spojnice v stranski steni. V biokemičnih izvidih smo potrdili povišano aktivnost encimov srčnomišičnega razpada, s čemer smo ugotovili, da je bolnica v toku AKS razvila miokardni infarkt. Zmerno so bili zvišani dušični retenti, znižan albumin ob normalnih globulinih v proteinogramu, v hemogramu pa blaga normocitna anemija. Vrednosti krvnih maščob so bile normalne, prav tako tudi vrednosti lipoproteina a in homocisteina. Rentgenogram prsnih organov je pokazal povečano srčno senco, zastoj v pljučnih venah in zmerni intersticijski edem spodnjih pljučnih predelov. Zaradi kroničnih razjed goleni smo bolnico predstavili dermatologu, ki je svetoval lokalno zdravljenje. Bolnico smo zdravili z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze (ACE), diuretikom zanke, statinom, salicilatam, klopidogrelom, nizkomolekularnim heparinom v zdravilnem odmerku za AKS, insulinom glede na profil krvnega sladkorja, antagonistom receptorjev H₂ za zaščito želodčne sluznice (ob antiagregacijski in antikoagulantni terapiji). Občasno je prejela še analgetik.

Ob koncu prvega tedna zdravljenja so se ponovno pojavile stenokardije v mirovanju z horizontalnimi denivelacijami ST spojnice v stranskih in sprednjestenskih EKG odvodih ter nakazano elevacijo ST spojnice v spodnjestenskih odvodih. Zaradi nestabilne postinfarktne angine pektoris (AP) smo opravili invazivno srčno preiskavo, koronarografijo. Potrdila je napredovalo trižilno koronarno bolezen, pomembno znižan iztisni delež levega prekata ter pomembno mitralno regurgitacijo. Med samo preiskavo je bolnica zaradi stenokardij in minimalnega pretoka v levi cirkumfleksni

venčni arteriji prejela inhibitor trombocitnih glikoproteinskih receptorjev IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Ob preiskavi smo ugotovili tudi zaporo desne stegenske arterije in obvodnice v njenem povirju.

6 ur po preiskavi, ki je potekala brez zapletov, smo odstranili znotrajžilno vodilo iz leve stegenske arterije. Po 24-ih urah aktivnost encimov srčnomišičnega razpada ni porasla, v hemogramu je bila izražena normocitna anemija. Na mestu žilnih pristopov ni bilo znakov lokalnih zapletov, prav tako ni bilo kliničnih znakov krvavitve iz prebavne cevi.

V naslednjih dnevih je imela bolnica ponovno stenokardije v mirovanju, zato je prejemala nitrates v obliki trajne infuzije, višje odmerke nizkomolekularnega heparina pa smo na predlog kardiokirurga nadomestili s klasičnim heparinom v trajni intravenski infuziji. Sočasno smo ukinili zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili zaradi predvidene premostitvene srčno-žilne operacije. Bolnica je bila brez znakov srčnega popuščanja, v krvni sliki pa smo opazovali poslabšanje hemograma, zato smo se odločili za infuzijo koncentriranih eritrocitov. Dva dni kasneje je začela bolnica navajati bolečine v predelu desnega kolčnega sklepa, ki so se preselile v ileocekalni predel. Ponovne kontrole hemograma sprva niso potrdile poslabšanja anemije, zato smo nadaljevali z intravensko obliko heparina, tretji dan (5. dan po invazivni preiskavi na srcu) pa se je slabokrvnost izrazito poglobila, brez kliničnih znakov krvavitve navzven. Zaradi kliničnega suma na krvavitev v trebušno votlino je bolnica prejela infuzije nadomestkov plazme, transfuzije koncentriranih eritrocitov, zdravila z inotropnim učinkovanjem in antagonist receptorjev H₂ v i.v. obliki. Začasno smo dosegli hemodinamsko ravnovesje, vendar so se v EKG pojavili znaki transmuralne ishemije miokarda ter prevodne motnje s kompletnim blokom. Bolnica je v kardiogenem šoku umrla. Obdukcija je potrdila obilno retroperitonealno krvavitev.

ZAKLJUČEK

V prispevku je predstavljena bolnica s sladkorno boleznijo, ki je umrla zaradi črpalne odpovedi srca. Ob napredovali trižilni bolezni srca je bil sprožilni dejavnik slabokrvnost, ki je nastala zaradi obsežne retroperitonealne krvavitve po invazivni preiskavi venčnih arterij, ob zdravilnih odmerkih antiagregacijskih in antikoagulacijskih sredstev.

Primer nas opozarja, da lahko potekajo invazivne srčne preiskave kljub skrbno izbrani indikaciji z resnimi zapleti, sočasno pa opominja na pomen dostopnosti nujnih koronarnih premostitvenih operacij.

13

■ Srečanje internistov in
zdravnikov splošne
medicine

**Simpozij Novartis –
Novi dokazi o
protektivnem
učinku
valsartana**



**POSODOBLJENE SMERNICE ZA
ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA
SRČNEGA POPUŠČANJA**

**UPDATED GUIDELINES FOR THE
TREATMENT OF CHRONIC HEART
FAILURE**

Mirko Bombek

IZVLEČEK

V prispevku je predstavljen povzetek novih smernic za obravnavo kroničnega srčnega popuščanja v klinični praksi s poudarkom na zdravljenju. Zaradi novih spoznanj priporočajo hkratno uporabo več zdravil, ki ob izboljšanju znakov in simptomov (diuretik, digoxin), vplivajo tudi na daljše preživetje (zaviralci ACE, zaviralci receptorjev β , spironolakton). Tudi antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIA) si utirajo pot med zdravila I. reda za zdravljenje srčnega popuščanja. Zaradi ugodnega učinka smiselne kombinacije zdravil po eni strani in (ne)varnosti nepravilne uporabe po drugi strani je prav, da smo s smernicami seznanjeni; ne nazadnje tudi zaradi odškodninskih odnosov. Med objavo smernic in njihovo širšo uporabo v praksi obstaja zamik, ki smo ga dolžni skrajšati.

Ključne besede: kronično srčno popuščanje, zdravljenje, smernice

ABSTRACT

The article presents a summary of new guidelines for managing chronic heart failure in clinical praxis, placing stress on treatment. Because of new findings, a concurrent use of several medications is recommended. In addition to improving the signs and symptoms (diuretic, digoxin) they also prolong survival (ACE blockers, beta-receptor blockers, spironolactone). Angiotensin II receptor antagonists (AIIA) are likewise becoming top medications for heart failure treatment. Because of the favourable effects of a good combination of medications on one hand and the danger of their improper use on the other, it is important that we are familiarised with the guidelines. After all, liability could be an issue. However, the time lag between the date of the publication of guidelines and their extensive implementation in practice ought to be reduced.

Key words: chronic heart failure, treatment, guidelines

UVOD

Kronično srčno popuščanje je naraščajoč in večplasten problem. Bolnike zdravimo s splošnimi ukrepi, kjer se izkaže njihova volja in želja po resničnem sodelovanju in z zdravili, ki na preizkušnjo postavijo tudi zdravnika. Smernice za zdravljenje so se spreminjale z novimi patofiziološkimi spoznanji in razvojem novih zdravil. Ob starejših zdravilih, ki so vplivala pretežno na znake bolezni, smo uvedli nova, ki so pomembno podaljšala preživetje. V vzdušju množičnega predpisovanja najrazličnejših zdravil moramo našemu bolniku izbrati sodobno in uspešno zdravljenje z najmanj sopojavi in največ varnosti. Zato so potrebne smernice in njihova hitrejša uveljavitev v klinični praksi.

IZHODIŠČA ZA SODOBNO ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

- Zaviramo prekomerno vzbujen živčno-hormonski, sicer potreben, a dolgoročno škodljiv »kompenzatorni« mehanizem, predvsem renin-angiotenzin-aldosteronsko os in simpatično živčevje.
- S širjenjem žilja in zmanjševanjem krvnega tlaka zmanjšamo poobremenitev (afterload) in skoraj vedno prisotno mitralno regurgitacijo ter povečamo utripni volumen.
- Ponovno vzpostavimo pretok in presnovo v ishemični srčni mišici.
- Vzdržujemo električno stabilnost celic srčne mišice (maligne motnje ritma, ekstrasistolija, tahikardija - in bradikardije).
- Vplivamo na temeljito spremembo življenjskega sloga z opustitvijo kajenja, omejitvijo soli, vode in kalorij, vzpodbujamo k redni telesni dejavnosti v stabilnem obdobju bolezni.
- Izogibamo se skupinam zdravil, ki dolgoročno neugodno vplivajo na srčno popuščanje, najpogosteje so to nesteroidni analgetiki (NSAR).

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Zdravila glede na njihov prevladujoč učinek

- Zdravila, ki vplivajo na prognozo in preživetje
 - ACE zaviralci, antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIA),
 - zaviralci receptorjev β ,
 - spironolakton.
- Zdravila, ki vplivajo na simptome:
 - diuretiki,
 - digoxin.

SMERNICE ZA OBRAVNAVO KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Diagnoza

- Potrdimo sistolično disfunkcijo levega prekata z eno od preiskav:
 - ehokardiografija – najučinkovitejša metoda,
 - radioizotopska ventrikulografija,
 - natriuretični peptid.

Zdravljenje

- Uvedemo zdravila I. reda:
 - ACE zaviralce (NYHA I - IV),
 - zaviralce receptorjev β (NYHA I - IV),

Praviloma najprej uvedemo ACE zaviralce, nato zaviralce receptorjev β , upoštevamo kontraindikacije. Uvajamo jih v majhnih odmerkih, postopoma jih večamo, z željo približati se odmerkom v velikih raziskavah, ki so se potrdili kot učinkoviti. Zadovoljimo se tudi z nižjimi, če bolnik optimalnih ne prenaša.

Odmerke podvojimo vsakih štirinajst dni, če ni zapletov. Kontroliramo vrednosti dušičnih retentov, elektrolite v serumu, krvni tlak in srčno frekvenco, simptome in znake srčnega popuščanja, vključno s telesno težo. Laboratorij opravimo 1-2 tedna po uvajanju ali povečanju odmerka in 1-2 tedna potem, ko smo dosegli ciljni odmerek.

- diuretik (ob znakih zastoja),

Dodamo zdravila II. reda, če vztrajajo znaki srčnega popuščanja kjub rednemu jemanju ACE zaviralcev, zaviralcev receptorjev β in diuretikov:

- spironolakton (NYHA III-IV),
- digoxin (NYHA III-IV).

Upoštevamo kontraindikacije in omejitve. Pričnemo s spironolaktonom in dodamo digoxin, oboje v nizkih odmerkih s pogostim preverjanjem prenašanja in laboratorijskimi kontrolami digoksina, elektrolitov, predvsem K^+ in kreatinina v serumu.

Digoxin vedno predpišemo bolniku s kronično atrijsko fibrilacijo (AF), ne glede na NYHA razred, za kontrolo srčne frekvence v kombinaciji z zaviralci receptorjev β . Pri bradikardiji ukinemo najprej digoxin, nato znižujemo zaviralce receptorjev β , če bradikardija vztraja.

SKUPINE ZDRAVIL

ACE zaviralci

- Potencialno jih damo vsem s srčnim popuščanjem, (NYHA I - IV), sočasno z zaviralci receptorjev β .
- Kontraindikacija: podatek o angionevrotičnem edemu.
- Previdno (posvet pri specialistu): kreatinin $> 220 \mu\text{mol/l}$, $K^+ > 5.0 \text{ mmol/l}$, sistolni krvni tlak $< 90 \text{ mm Hg}$.
- Interakcije z zdravili: nadomestki K^+ , diuretiki, ki zadržujejo K^+ , vključno s spironolaktonom, nesteroidni analgoantirevmatiki (NSAR), antagonisti receptorjev angiotenzina II (A II A), nadomestki soli z veliko vsebnostjo K^+ .
- Stranski učinki: hipotenzija, sinkopa, renalna insuficienca, hiperkaliemia.
- Relativne kontraindikacije za zdravljenje z zaviralci ACE so: huda aortna stenoza, huda mitralna stenoza, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija, obojestranska stenoza ledvičnih arterij, nosečnost, huda hipotenzija, preobčutljivost za ACE zaviralce.
- Težave in potrebni ukrepi:
 - simptomatska hipotenzija: ocenimo potrebo po nitratih, Ca antagonistih in drugih vazodilatatorjih, v odsotnosti zastojskih znakov znižamo odmerek diuretika.

- kašelj: redko zahteva zamenjavo zdravil, nadomestimo z antagonistami receptorjev angiotenzina II (AIIA).

Pričakovati moramo dvig kreatinina in K⁺. Dvig kreatinina do 50% nad izhodiščem ali do 260 μmol/l in K⁺ ≤ 6,0 mmol/l je sprejemljiv. Pri kreatininu > 350 μmol/l in K⁺ > 6,0 mmol/l ACE zaviralce ukinemo in se posvetujemo s specialistom.

Tabela 1. Različni zaviralci ACE in njihovi odmerki v mg

ACE zaviralec	Začetni odmerek		Vzdrževalni odmerek	
Captopril	6.25	3×/d	50-100	3×/d
Enalapril	2.5	2×/d	10	2×/d
Lisinopril	2.5	1×/d	5-20	1×/d
Ramipril	1.25-2.5	1×/d	2.5-5	2×/d
Trandolapril	1.0	1×/d	4	1×/d
Perindopril	2.0	1×/d	4	1×/d

Antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIA)

- Indicirani so - pri bolnikih, ki ne prenašajo ACE zaviralcev,
 - v kombinaciji z ACE zaviralci (lahko izboljšajo simptome in zmanjšajo
 - število bolnišničnih zdravljenj zaradi poslabšanja srčnega popuščenja),
 - še posebej pri bolnikih, ki ne prenašajo zaviralcev receptorjev β, priporočamo v kombinaciji z ACE zaviralci.
- Kontraindikacija: niso znane

Stranski učinek, predvsem kašelj, je pomembno manj izražen kot pri ACE zaviralcih. V večini raziskav, pretežno na področju arterijske hipertenzije, so stranski učinki primerljivi s placebom. Spremljanje ledvične funkcije je potrebno prav tako kot pri zdravljenju z ACE zaviralci.

- Interakcije z zdravili: odsvetujemo trojno kombinacijo antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIA) z zaviralci receptorjev β in ACE zaviralci.

Zaviralci receptorjev β

- Potencialno jih predpišemo vsem s stabilnim srčnim popuščanjem (NYHA I - IV) vzporedno z ACE zaviralci, v I. funkcionalnem razredu pri ishemični bolezni. Pri hudem srčnem popuščanju (NYHA IV) se posvetujemo s specialistom.
- Kontraindikacija: astma.
- Previdnost: NYHA IV, sedanje ali nedavno poslabšanje srčnega popuščanja (npr. bolnišnično zdravljenje), blok ali srčna frekvenca < 60/min, znaki zastoja: napolnjene vratne vene, ascites, otekline.
- Interakcije z zdravili: verapamil / diltiazem moramo ukiniti, amiodaron.
- Težave in potrebni ukrepi:
 - poslabšanje srčnega popuščanja: podvoji odmerek diuretika in/ali razpolovi odmerek zaviralca receptorjev β (če diuretik ni pomagal).
 - močna utrujenost: razpolovi odmerek zaviralca receptorjev β (redko potrebno).
 - bradikardija < 50/min in splošno poslabšanje: razpolovi odmerek ali ga v hudem primeru ukini (redko potrebno); posnetek EKG za izključitev bloka; preveri drugo zdravljenje, ki vpliva na srčno frekvenco.
 - simptomatska hipotenzija: ponovno pretehtaj uporabo nitratov, Ca antagonistov in drugih vazodilatatorjev.

Tabela 2. Različni zaviralci receptorjev β in njihovi odmerki v mg

β zaviralec	Začetni odmerek		Ciljni odmerek	
Metoprolol	5	1×/d	150	1×/d
Bisoprolol	1.25	1×/d	10	1×/d
Carvedilol	3.125	1-2×/d	50	1×/d

Spironolakton

- Potencialno ga predpišemo vsem s težjo obliko srčnega popuščanja (NYHA III - IV), po uvedbi ACE zaviralcev in zaviralcev receptorjev β .
- Previdno (posvet pri specialistu): kreatinin > 220 $\mu\text{mol/l}$, K^+ > 5.0 mmol/l.
- Interakcije z zdravili: ACE zaviralci, antagonisti receptorjev angiotenzina II (A II A), nadomestki K^+ , diuretiki, ki zadržujejo K^+ , nadomestki soli; nesteroidni analgoantirevmatiki (NSAR) so zelo pogost vzrok za zvečanje K^+ v serumu.

- Odmerek: začetni 25 mg/d ali na 2 dni, ciljni 25-50 mg/d, kontrola K⁺, kreatinina po 4-6 dneh, nato na 4 tedne in na 6 mesecev. Če K⁺ poraste na 5,5-6,0 mmol/l ali kreatinin na 220 μmol/l znižaj odmerek na 25 mg vsak drugi dan. Pri K⁺ > 6,0 mmol/l in kreatininu > 350 μmol/l ukini spironolakton in se posvetuj s specialistom.

Digitalis

- Predpišemo ga pri znakih težjega sistoličnega srčnega popuščanja (NYHA III-IV), tudi po uporabi terapevtskih odmerkov ACE zaviralcev, zaviralcev receptorjev β in diuretikov, tudi če ima bolnik sinusni ritem.
- Predpišemo ga tudi pri fibrilaciji atrijskih s tahikardnim odgovorom prekatov, v kombinaciji z zaviralci receptorjev β.
- Kontraindikacije za uporabo digitalisa so bradikardija, II. in III. stopenjski atrioventrikularni blok, sindrom bolnega sinusnega vozla, sindrom karotidnega sinusa, WPW (preekscitacijski) sindrom, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija (HOCM), trajno nizke vrednosti K⁺ in visoke vrednosti Ca⁺⁺ v serumu. Relativna kontraindikacija je pri diastolični disfunkciji.
- Priporočena koncentracija v serumu 0,8 ± 0,2 ng/l.

Diuretik

- V kombinaciji z ACE zaviralci.
- Samo ob znakih zastoja.

Uporabljamo tiazide, diuretike zanke, po potrebi v kombinaciji za potenciranje učinka.

DIASTOLIČNA DISFUNKCIJA LEVEGA PREKATA

je pogostejša kot mislimo, večinoma je v kombinaciji s sistoličnim popuščanjem. Lahko je vodilna pri bolnikih z normalno sistolično funkcijo (hipertrofična kardiomiopatija, hipertonično srce). Uporaba zdravil ni tako dobro opredeljena kot pri sistolični disfunkciji, pa vendar priporočajo uporabo:

- zaviralcev receptorjev β (znižajo srčno frekvenco in podaljšajo diastolo),
- verapamila (s podobnim učinkom), ne uporabljamo ga pri izraženem srčnem popuščanju.

- ACE zaviralcev (neposredno izboljšajo popustljivost srčne mišice, dolgoročno z nižanim tlakom in zmanjšanjem hipertrofije),
- antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIA) s podobnim učinkom.

Literatura

1. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 11-22.
2. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
3. Mc Murray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichorn E, Erhardt L, Hobbs R et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 495-502.

VLOGA IN POMEN AMBULANTE ZA SRČNO POPUŠČANJE

ROLE AND IMPORTANCE OF HEART FAILURE OUTPATIENT CLINIC

Mitja Lainščak

IZVLEČEK

Srčno popuščanje je resno in pogosto stanje, ki je povezano s slabo kakovostjo življenja ter prognozo. Smernice za diagnostično in terapevtsko obravnavo bolnikov so znane že več let, vendar je njihovo udejanjanje v klinični praksi nezadostno. Pogosta bolnišnična zdravljenja predstavljajo največji del stroškov v zvezi s srčnim popuščanjem.

Ambulanta za srčno popuščanje je lahko organizirana na primarni ali sekundarni ravni in omogoča celostno obravnavo bolnika s srčnim popuščanjem. Glavni cilji so zmanjšanje stroškov in števila bolnišničnih zdravljenj, udejanjanje smernic za diagnostično in terapevtsko obravnavo ter izboljšanje kakovosti življenja. Zdravnik in medicinska sestra sta nosilca dejavnosti ambulante, vanjo pa je potrebno vključiti tudi dietetika, socialno službo, farmacevta, fizioterapevta in psihologa. Vse predstavljene študije različnih programov za vodenje srčnega popuščanja, razen ene, so pokazale zmanjšanje števila bolnišničnih zdravljenj in stroškov zdravljenja, boljše diagnostično obravnavo, večje predpisovanje svetovanih zdravil ter izboljšanje kakovosti življenja in funkcionalnega statusa.

V Sloveniji imamo malo podatkov o obravnavi bolnikov s srčnim popuščanjem. Primerjava kaže na prednosti ambulantne obravnave, ki je temelj predloga obravnave bolnikov s srčnim popuščanjem v Sloveniji.

Ključne besede: ambulanta za srčno popuščanje, zdravila, nefarmakološki ukrepi, kakovost življenja, celostna obravnava

ABSTRACT

Heart failure is a common and serious condition associated with poor quality of life and adverse outcome. Diagnostic and therapeutic guidelines have been well established for several years but implementation in clinical practice is inadequate. Frequent hospitalisations represent the main portion of heart failure healthcare costs.

The heart failure outpatient clinic enables comprehensive disease management and can be organized as a part of secondary or primary care. The main goals are reduction in healthcare costs and in the number of hospitalisations, the implementation of diagnostic and therapeutic guidelines, and improvement in the patient's quality of life. Pharmacist, dietician, physiotherapist, psychologist and social services all play an important role in disease management but the physician and the nurse are the main care providers. With the exception of one study, each of the presented programmes demonstrated favourable outcomes including a lower hospitalisation rate and healthcare costs, a better quality of life, an improved functional status, better diagnostic management as well as more frequent use of recommended drugs.

Slovenian data on the management of heart failure patients, though scarce, show clear benefits of the outpatient clinic. The heart failure outpatient clinic also serves as the basis of heart failure disease management in Slovenia.

Key words: heart failure outpatient clinic, drugs, nonpharmacological measures, quality of life, disease management

UVOD

V zadnjih desetletjih smo v razvitih državah priča upadanju smrtnosti zaradi bolezni srca in žilja. V istem času se vedno pogosteje srečujemo s srčnim popuščanjem, katerega incidenca in prevalenca stalno naraščata. Srčno popuščanje je najpogosteje posledica ishemične bolezni srca in arterijske hipertenzije in predstavlja kronično stanje s slabo prognozo in kakovostjo življenja (1). Bolniki so zaradi poslabšanj pogosto bolnišnično zdravljeni in v napredovalem stadiju (razred III in IV po klasifikaciji New Yorškega društva za srce – NYHA) preživijo manj let kot bolniki z najpogostejšimi malignimi obolenji (2). Stroški, povezani s srčnim popuščanjem, predstavljajo 1-2% zneska zdravstvene blagajne in več kot 50% predstavljajo stroški bolnišničnega zdravljenja (3).

Številne raziskave so pokazale, da zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), zaviralci beta adrenergičnih receptorjev in spironolakton pri bolnikih s sistolično disfunkcijo preživetje izboljšajo, medtem ko diuretiki in digitalis izboljšajo predvsem simptome in kakovost življenja. Ameriška in evropsko združenje so objavile obsežne smernice za obravnavo bolnikov s srčnim popuščanjem (4, 5). Evropsko združenje je pred kratkim objavilo še skrajšano obliko, namenjeno predvsem uporabi med vsakdanjim delom (6). Korak naprej so naredili v ZDA, kjer so smernice razširili še v smislu preventive razvoja srčnega popuščanja (7).

Za postavitev diagnoze srčnega popuščanja moramo ob simptomih in znakih tudi potrditi srčno disfunkcijo. Standardno preiskavo predstavlja ultrazvočna preiskava srca, ki je zaenkrat ne moremo nadomestiti z drugimi metodami (4,5). V zadnjem času veliko obeta določanje koncentracije možganskega natriuretičnega peptida, ki ima visoko negativno napovedno vrednost (4,5,8).

Kljub obilici dokazov je farmakološka terapija srčnega popuščanja nezadostna. Podatki kažejo, da premalo bolnikov prejema zaviralce ACE in zaviralce beta adrenergičnih receptorjev (9). Poleg tega bolniki zdravil ponavadi ne prejemajo v ciljnih odmerkih.

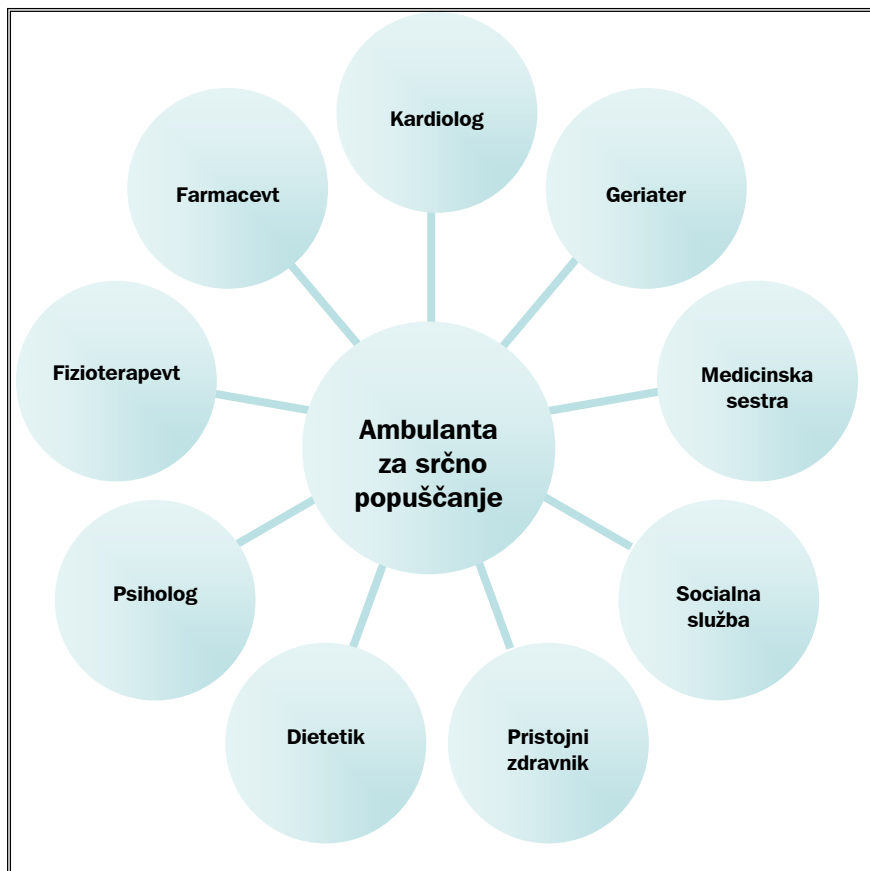
Vloga zdravnikov na primarni ravni je v obravnavi srčnega popuščanja zelo pomembna. Bolniki s simptomi in znaki srčnega popuščanja večinoma najprej opravijo pregled pri pristojnem zdravniku. Trenutni evropski podatki

kažejo, da zdravniki na primarni ravni nezadostno obravnavajo bolnike s srčnim popuščanjem, kar pa je pogosto povezano z dejavniki, na katere ne morejo neposredno vplivati (10).

ORGANIZACIJA AMBULANT ZA SRČNO POPUŠČANJE

Dolgoročni cilji obravnave bolnikov so znižanje obolevnosti in umrljivosti ter izboljšanje kakovosti življenja (9, 11). Za doseg tega je potrebno sodelovanje več medicinskih in nemedicinskih profilov (slika 1). Poleg zdravnika ima zelo pomembno vlogo posebej izobražena medicinska sestra. Nekatere njenih glavnih nalog so izobraževanje bolnika o pomembnosti prepoznavanja simptomov in znakov srčnega popuščanja in morebitnega poslabšanja, spremembah načina življenja in nefarmakoloških ukrepov in tudi samoodmerjanju nekaterih zdravil (diuretiki, zaviralci ACE). Opravijo lahko tudi del klinične preiskave, nekatera testiranja (6 minutni test hoje) in zajem podatkov o kakovosti življenja.

Zelo pomembno je, da delo ves čas spremljamo in vrednotimo. Najprej moramo določiti ciljno populacijo in cilje dela ambulante ter spremljati rezultate dela. Na osnovi analize rezultatov ponovno ovrednotimo program dela in ga po potrebi tudi izpopolnimo ali prilagodimo.

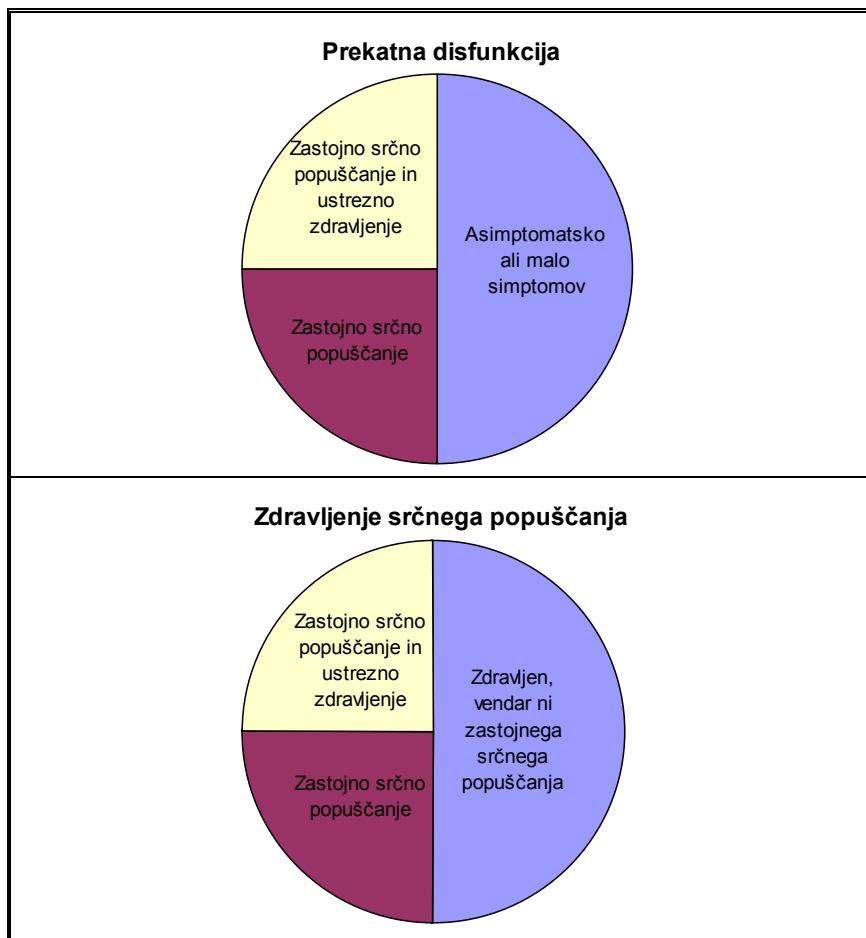


Slika 1. Elementi ambulante za srčno popuščanje.

TEŽAVE V OBRAVNAVI BOLNIKOV S SRČNIM POPUŠČANJEM

Znaki in simptomi srčnega popuščanja so relativno pogosti v splošni populaciji, predvsem pri starejših osebah. Njihova pozitivna napovedna vrednost je majhna (12) in zahteva nadaljno diagnostiko. Standardna preiskava je še vedno ultrazvočna preiskava srca, medtem ko imajo nekatere druge preiskave (elektrokardiogram, možganski natriuretični

peptid) visoko negativno napovedno vrednost (13). Diagnostiko in zdravljenje dodatno oteži prisotnost asimptomatske srčne disfunkcije. Tudi za srčno popuščanje velja pravilo polovic, kar je prikazano na sliki 2. Kljub temu je diagnoza srčnega popuščanja še vedno pogosto postavljena na osnovi anamneze in kliničnega pregleda (14). Malo bolnikov ima opravljeno ultrazvočno preiskavo srca, saj je v večini držav dostopnost do te preiskave nizka (15). Zaradi tega je diagnoza pogosto postavljena pozno v poteku bolezni.



Slika 2. Pravilo polovic pri srčnem popuščanju (15).

Majhna skrb je posvečena izobraževanju bolnikov in pogosto vodi do nepotrebnih poslabšanj srčnega popuščanja in nerednega jemanja ali opustitve zdravil (16). Sprememba načina življenja je eden temeljnih ukrepov, s katerim lahko izboljšamo kakovost življenja, vendar poleg izobraževanja bolnikov zahteva tudi njihovo sodelovanje. Neustrezno zdravljenje je povezano s slabo dostopno diagnostiko in neuspešnim prenosom smernic in rezultatov kliničnih raziskav v klinično prakso. Bolniki so večinoma starejši in imajo poleg spremljajočih bolezni izražene tudi starostne spremembe (17). Ravno tako je izražena slaba komplanca do predpisanih zdravil in nepoznavanje osnovnih značilnosti zdravstvenega stanja (18), kar pogosto privede do preprečljivih bolniških zdravljenj.

PRIMERI AMBULANTNE OBRAVNAVE BOLNIKOV S SRČNIM POPUŠČANJEM

Poznamo več modelov ambulantne obravnave bolnikov (9,11). Namen ambulant je predvsem znižanje števila bolniških zdravljenj in stroškov ter izboljšanje kakovosti življenja. Delujejo lahko v okviru bolnišnic ali na primarnem nivoju. Glede na nosilca oziroma glavno dejavnost poznamo tri osnovne oblike. V prvem opravljajo delo izključno ali večinoma zdravniki, ki so usmerjeni v srčno popuščanje in je namenjeno predvsem diagnostiki in vodenju bolnikov. V drugem zdravnikom pomagajo posebej izobražene medicinske sestre in sodelavci drugih profilov in je namenjena predvsem vodenju bolnikov z znano diagnozo. Tretji je namenjen predvsem dnevni oskrbi bolnikov, tudi na domu, in je voden in koordiniran predvsem s strani medicinskih sester.

Dve raziskavi pri bolnikih, ki so bili vključeni v transplantacijski program, sta pokazali učinkovitost drugega modela (19,20). S kombinacijo diagnostične obravnave in izobraževanja bolnikov so pogostost bolnišničnih zdravljenj v primerjavi s pogostostjo pred vključitvijo v program zmanjšali za več kot polovico (53% in 85%). Popravila se je tudi kakovost življenja bolnikov in njihov funkcionalni status, dosegli pa so tudi znižanje stroškov.

Prva randomizirana in kontrolirana raziskava je bila izvedena že leta 1995 in je zajela 282 bolnikov s srčnim popuščanjem (21). Razdelili so jih v dve skupini, od katerih je bila ena vključena v multidisciplinarni program. Intervencijsko skupino je med bolniškim zdravljenjem pregledal geriater in

po potrebi spremenil njihovo farmakološko zdravljenje. O njihovem stanju, znakih in simptomih in nefarmakoloških ukrepih jih je poučila posebej izobražena medicinska sestra, navodila za dieto so prejeli s strani dietetikov. Socialna služba je bila vključena v oskrbo bolnika po odpustu. Bolnika so po odpustu spremljali preko obiskov na domu in telefonskih pogovorov. Že po 90 dneh so v intervencijski skupini ugotovili 56% manj bolnišničnih zdravljenj zaradi srčnega popuščanja, 36% manj bolnišničnih dni, značilno boljše kakovost življenja in nižje stroške obravnave kot v kontrolni skupini.

Zelo podobne rezultate so dobili v skupini 42 bolnikov, ki so jih ob odpustu vključili v celosten program obravnave (22). Kardiolog jim je predstavil značilnosti srčnega popuščanja in farmakološke terapije. Medicinska sestra je bolnike in svojce seznanila z glavnimi nefarmakološkimi ukrepi in znaki poslabšanja. Dietetik je podal navodila glede prehrane in tehtanja. Vsi bolniki so prejeli navodila za izpolnjevanje akcijskega načrta in bili vključeni v poseben program telesne vadbe za izboljšanje aerobne zmogljivosti in moči. Po šestih mesecih so ugotovili zmanjšanje števila bolnišničnih zdravljenj za 87%, izboljšanje funkcionalnega statusa po klasifikaciji NYHA in kakovosti življenja, zmanjšanje stroškov in izboljšanje iztisnega deleža levega prekata. Najbolj pomembno pa je, da so bolniki po šestih mesecih prejeli ustrezna zdravila (zaviralce ACE v 94%, zaviralce beta adrenergičnih receptorjev v 78%) v ustreznih odmerkih. Odmerek zaviralca ACE je bil višji za 42%, odmerek zaviralca beta adrenergičnih receptorjev pa kar za 61% kot ob začetku raziskave. Raziskava posredno odraža pomen izobraževanja na komplianco bolnikov do zdravil in nadaljevanje jemanja tudi ob prehodnem poslabšanju kliničnega stanja zaradi jemanja zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev.

Raziskava v zelo mali skupini starih bolnikov (19 bolnikov, poprečna starost 80 ± 4 leta) je pokazala dobro prenašanje karvedilola, ki so ga uvedli ambulantno (23). Skupno ga je prejelo 13 bolnikov, pri katerih je prišlo do znižanja sistoličnega krvnega tlaka za 6% in srčne frekvence za 13%, vendar ni bilo vpliva na splošno počutje.

Čeprav so pri starejših bolnikih ugotovili slabo sodelovanje in poznavanje srčnega popuščanja, jih moramo vključevati v programe celostne obravnave. Ugotovili so, da programi redne telesne vadbe izboljšajo rezultat 6-minutnega testa hoje in subjektivno oceno njihovega zdravstvenega stanja (24).

S sistematičnim izobraževanjem (medicinska sestra, farmacevt), ki je trajalo 2-3 ure, so 6 mesecev po odpustu ugotovili značilne razlike v poznavanju osnovnih pojmov srčnega popuščanja, pomenu rednega tehtanja, samoodmerjanju diuretikov in prepoznavanju neželenih učinkov zdravil. Pomembno je, da rezultati niso bili odvisni od starosti bolnikov (25).

V diagnostiki je izrednega pomena t.i. ambulanta za srčno popuščanje s hitrim dostopom, v katero lahko pristojni zdravnik ob sumu na srčno popuščanje napoti bolnika brez predhodne najave. V eni od londonskih četrti z 292.000 prebivalci so 15 mesecev spremljali napotitve s strani 151 zdravnikov na primarni ravni (26). Skupno je bilo napotenih 383 bolnikov, ki so imeli znake in simptome srčnega popuščanja, navedene v ustreznih smernicah. Po diagnostični obdelavi in eventualni uvedbi zdravil so srčno popuščanje potrdili pri 101 (26%) bolnikov. Klinični znaki in simptomi so se ponovno pokazali kot nesenzitivni in nespecifični, medtem ko je istočasen normalen izvid elektrokardiograma in rentgenske slike pljuč in srca praktično izključil srčno popuščanje. Alternativa tej ambulanti je možnost, da zdravnik na primarni ravni v kratkem času dobi izvid ultrazvočne preiskave srca, ne da bi bolnika napotil k specialistu (27). Pri tem je treba izvid interpretirati v skladu z anamnezo, klinično sliko in izvidi drugih preiskav, posebej v primeru stanj, ki lahko dajejo znake in simptome srčnega popuščanja ter imamo ob tem prizadeto funkcijo levega prekata.

Na primarnem nivoju so v raziskavi na 1396 bolnikih primerjali program večje dostopnosti do primarnega zdravnika z običajnim načinom zdravljenja (28). Bolnika je pred odpustom obiskala medicinska sestra, ki mu je predala pisni material o srčnem popuščanju in podatke o zdravniku, ki ga bo vodil po odpustu. Obiskal ga je tudi zdravnik, s katerim sta se pogovorila o načinu zdravljenja po odpustu. Bolnika je po dveh dneh po odpustu poklicala medicinska sestra in ocenila njegovo počutje in zdravstveno stanje. V tednu po odpustu je opravil prvi pregled pri zdravniku, med katerim je bil narejen načrt za nadaljnje spremljanje bolnika. V skupini, ki je bila vključena v program, so ugotovili značilno večje število bolnišničnih zdravljenj in število bolnišničnih dni kot v skupini, ki je imela običajno oskrbo.

SLOVENSKI PODATKI OBRAVNAVE BOLNIKOV S SRČNIM POPUŠČANJEM

Slovenski podatki o obravnavi bolnikov s srčnim popuščanjem so skopi. Izvedeni sta bili dve raziskavi pri hospitaliziranih bolnikih in ena v ambulantni za vodenje bolnikov s srčnim popuščanjem.

Retrospektivna raziskava (29) bolnikov v Kliničnem centru Ljubljana (Klinični oddelek za žilne bolezni in Klinični oddelek za hipertenzijo) in v Splošni bolnišnici Murska Sobota (Interni oddelek) iz leta 1997 je pokazala znaten razkorak med strokovnimi smernicami in klinično prakso v uporabi ultrazvoka in farmakološke terapije (tabela 1). Ugotovili smo tudi, da je izobraževanje bolnikov zapostavljeno, saj je pisna navodila za nefarmakološke ukrepe prejelo le 21% bolnikov v Kliničnem centru in 3% bolnikov v Splošni bolnišnici Murska Sobota.

Tabela 1. Primerjava pogostosti ultrazvočne preiskave srca in uporabe zaviralcev ACE in zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev pri slovenskih bolnikih s srčnim popuščanjem.

	<i>Hospitalizirani bolniki – leto 1997</i>	<i>Hospitalizirani bolniki – leto 2000</i>	<i>Ambulantni bolniki – pred vključitvijo</i>	<i>Ambulantni bolniki – po vključitvi</i>
Število bolnikov	625	358	241	241
Ultrazvočna preiskava srca	29%	55%		90%
Zaviralci ACE	47%	59%	82%	84%
Zaviralci beta adrenergičnih receptorjev	2%	14%	17%	63%

Prospektivna raziskava (30), v kateri smo v letu 2000 zajeli bolnike Interne klinike Kliničnega centra v Ljubljani in internih oddelkov Splošnih bolnišnic v Murski Soboti in Slovenj Gradcu, je kljub nadaljnjemu razhajanju s smernicami pokazala določen napredek. Zaviralce ACE in zaviralce beta adrenergičnih receptorjev je prejelo več bolnikov in pri večih smo imeli izvid ultrazvočne preiskave srca (tabela 1).

Delo ambulate za srčno popuščanje, ki deluje v okviru Kliničnega oddelka za žilne bolezni Kliničnega centra v Ljubljani od leta 1999, je bilo predstavljeno v retrospektivni raziskavi (31). Glavni cilji ambulate so hitra diagnostika z enostavnim in hitrim dostopom do ultrazvočne preiskave srca, optimalno farmakološko zdravljenje, izobraževanje bolnikov in izvajanje nefarmakoloških ukrepov. Pomembno vlogo imajo medicinske sestre, ki so aktivno vključene v obravnavo bolnikov in so za svoje delo posebej izobražene. Podatki o pogostosti ultrazvočne preiskave srca in farmakološki terapiji kažejo na pomembnost in upravičenost delovanja ambulate za srčno popuščanje (tabela 1). Posebno pomemben je podatek o več kot trikrat višjem deležu bolnikov s sistolično disfunkcijo, ki so prejeli zaviralce beta adrenergičnih receptorjev po vključitvi v ambulanto.

PREDLOG OBRAVNAVE BOLNIKOV S SRČNIM POPUŠČANJEM V SLOVENIJI

Epidemiološki podatki in podatki o novih pristopih pri obravnavi bolnikov s srčnim popuščanjem so vodili do oblikovanja predloga stopenjske obravnave bolnikov s srčnim popuščanjem v Sloveniji (32). Potreben je multidisciplinarni pristop na vseh ravneh zdravstvenega sistema, zagotoviti pa je potrebno tudi enostavnejšo dostopnost do ultrazvočne preiskave srca. Na sekundarni ravni je treba organizirati mrežo ambulant za bolnike s srčnim popuščanjem, na primarni ravni pa je potrebno poskrbeti za izobraževanje družinskih in splošnih zdravnikov. Področje izobraževanja bolnikov je posebno pomembno: zagotoviti bi morali pisno gradivo o srčnem popuščanju in v izobraževanje bolnikov vključiti predvsem medicinske sestre.

Zdravniki na primarni ravni bi tako prvenstveno obravnavali bolnike s srčnim popuščanjem in znano etiologijo sindroma. Zdravili bi bolnike v I in II razredu po klasifikaciji NYHA, stabilne bolnike v III razredu in, ob danih pogojih, terminalne bolnike na domu.

V okviru sekundarne ravni bi delovale ambulate za srčno popuščanje, v katerih bi bil poudarek na hitri diagnostični obravnavi bolnikov z znaki in simptomi srčnega popuščanja vendar brez objektivnega dokaza srčne disfunkcije. Ob postavitvi diagnoze bi bolnikom tudi uvedli ustrezno farmakološko terapijo, predvsem zaviralce beta adrenergičnih receptorjev.

Bolnike po odpustu bi neposredno kontrolirali v teh ambulantah ter tako prispevali k skrajšanju ležalne dobe. Prav tako bi v ambulantah potekalo zdravljenje bolnikov v III in IV razredu po klasifikaciji NYHA ter zdravljenje bolnikov s sočasnimi boleznimi. V okviru ambulant bi organizirali tudi programe telesne vadbe pod nadzorom medicinskega osebja. Bolnišnično bi obravnavali nestabilne bolnike v IV stadiju po klasifikaciji NYHA, če ambulantno vodenje ne bi bilo možno, in terminalne bolnike, pri katerih zdravljenje na domu ne bi bilo izvedljivo.

Ambulante na terciarni ravni bi bile namenjene bolnikom na transplantacijski listi, za katere bi organizirali posebne programe telesne vadbe. Bolnišnično bi obravnavali bolnike, ki potrebujejo invazivno diagnostiko in eventualno kirurško zdravljenje.

ZAKLJUČEK

Potreba po celostni obravnavi bolnikov s srčnim popuščanjem je vodila do razvoja ambulant za bolnike s srčnim popuščanjem. Enostaven dostop do usposobljenega zdravnika in nekaterih diagnostičnih metod, predvsem ultrazvočne preiskave srca, je ključnega pomena v diagnostičnem postopku. Ob potrditvi diagnoze je potrebna celostna obravnava v skladu s smernicami. Obravnavo praviloma vodi zdravnik, sodelujejo pa medicinska sestra, fizioterapevt, dietetik in socialni delavec na eni in bolnik ter svojci ali skrbniki na drugi strani. V primerjavi z bolniki v bolnišnicah so bolniki iz ambulant ustrežneje zdravljeni, bolj kompliantni, bolje poučeni o svoji bolezni, imajo boljšo kakovost življenja in so redkeje zdravljeni v bolnišnicah.

Literatura

1. Abraham WT. Specialized centers for heart failure management. *Circulation* 1997; 96: 2755-57.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 315-22.
3. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 283-91.
4. Advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. Guidelines for treatment of heart failure. *Amer J Cardiol* 1999; 83: Suppl A: 1A-32A.
5. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
6. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 11-22.
7. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
8. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1347-51.
9. Erhardt LE, Cline CMJ. Organization and care of patients with heart failure. *Lancet* 1998; 352 (suppl II): 15-8.
10. Hobbs FDR. Primary care physicians: champions of or an impediment to optimal care of heart failure? *Eur J Heart Failure* 1999; 1: 11-7.
11. Strömberg A. Heart failure clinics. *Heart* 1998; 80: 426-7.
12. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. ABC of heart failure: Clinical features and complications. *Brit Med J* 2000; 320: 236-9.
13. Davies MK, Gibbs CR, Lip GYH. ABC of heart failure: Investigation. *Brit Med J* 2000; 320: 297-300.
14. Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, Garcia Rodriguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 225-31.
15. Cleland JGF. Screening for left ventricular dysfunction and heart failure: should it be done and if so how? *Dis Management Health Outcomes* 1997; 1: 169-84.
16. Horan M, Barret F, Mulqueen M, Maurer B, Quigley P, McDonald KM. The basics of heart failure management: are they being ignored? *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 101-5.
17. Taylor J, Stott DJ. Chronic heart failure and cognitive impairment: co-existence of conditions or true associations? *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 7-9.
18. Cline CMJ, Björck Linné AK, Israelsson BYA, Willenheimer RB, Erhardt LR. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 1999; 1: 145-9.
19. Hanumanthu S, Butler J, Chomsky D, Davis S, Wilson JR. Effects of a heart failure program on hospitalization frequency and exercise tolerance. *Circulation* 1997; 96: 2842-8.
20. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospitalization readmission and functional status of the patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 725-32.

21. Rich M, W, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-5.
22. Holst DP, Kaye D, Richardson M, et al. Improved outcomes from a comprehensive management system for heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 619-25.
23. Owen A. Experience of commencing Carvedilol in elderly patients with heart failure in a routine outpatient clinic. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 287-9.
24. Owen A, Croucher L. Effect of an exercise programme for elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 65-70.
25. Björck Linné A, Liedholm H, Israelsson B. Effects of systematic education on heart failure patients' knowledge after 6 months. A randomised, controlled trial. *Eur J Heart Failure* 1999; 1: 219-27.
26. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Sutton GC. A rapid access heart failure clinic provides a prompt and appropriate management of new heart failure presenting in the community. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 423-9.
27. Francis CM, Caruana P, Kearney P et al. Open access echocardiography in management of heart failure in the community. *Br Med J* 1995; 310: 634-6.
28. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmission? *N Engl J Med* 1996; 334: 1441-7.
29. Keber I, Lainščak M, Dobovišek J, Horvat A. The management of chronic heart failure in university compared to general hospital. In: Kenda MF, Fras Z (eds). 8th Alpe Adria cardiology meeting Abstract book. Vrhnika: Starling d.o.o., 2000: 31.
30. Keber I, Lainščak M, Kerbev M, Klančnik Gruden M, Horvat A, Benko D. Hospital management of patients with heart failure in Slovenia: results of »EuroHeart Failure« Survey. *Acta Clin Croat* 2001; 40 (Suppl): 93-4.
31. Joras M, Šebeštjen M, Keber I. Ambulanta za srčno popuščanje – prve izkušnje. In: Kenda MF, Fras Z, Koželj M (eds). 19. Radenski dnevi – program in zbornik povzetkov. Vrhnika: Starling d.o.o., 2001: 93-5.
32. Keber I. Kako izboljšati obravnavo bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem v Sloveniji? In: Kenda MF, Fras Z, Koželj M (eds). 19. Radenski dnevi – program in zbornik povzetkov. Vrhnika: Starling d.o.o., 2001: 34-5.

PRAKTIČNE IZKUŠNJE Z VALSARTANOM

PRACTICAL EXPERIENCE WITH VALSARTAN

Mitja Letonja

IZVLEČEK

Obstajajo teoretični razlogi, da je blokada na nivoju receptorja angiotenzina II morda bolj učinkovita v inhibiciji škodljivih učinkov angiotenzina II kot farmakološka inhibicija konverzije angiotenzina I v II. Antagonisti angiotenzina II blokirajo AT₁ receptorje in so učinkoviti v zdravljenju hipertenzije ter praktično nimajo stranskih učinkov. Velika klinična raziskava Val-HeFT je potrdila, da je valsartan (antagonist angiotenzina II) učinkovito zdravilo za zmanjšanje celokupne mortalitete in morbiditete ter izboljša klinične znake in simptome pri bolnikih, ki prejemajo običajno terapijo za srčno popuščanje. Ali ima valsartan pomembno prednost pred drugimi zdravili v zdravljenju hipertenzije, sladkorne bolezni in miokardnega infarkta, bodo potrdile ali ovrgle velike klinične raziskave: VALUE, VALIANT, ABCD-2-V.

Ključne besede: renin-angiotenzinski sistem; valsartan; arterijska hipertenzija; popuščanje srca; miokardni infarkt

ABSTRACT

There are theoretical reasons why blocking at the receptor level may be more effective in inhibiting the deleterious effect of angiotensin II than pharmacological inhibition of the conversion of angiotensin I to II. Angiotensin II blockers block AT₁ receptors. Angiotensin II blockers are effective and well tolerated in patients with hypertension. Large clinical trial Val-HeFT has confirmed that valsartan (angiotensin II blocker) significantly reduces combined mortality and morbidity and improves clinical signs and symptoms in patients with heart failure, when added to prescribed therapy. Whether valsartan has an important advantage in comparison with other drugs in the treatment of hypertension, diabetes mellitus and myocardial infarction will be confirmed or reversed by a large clinical trial: VALUE, VALIANT, ABCD-2-V.

Key words: renin-angiotensins system; valsartan; hypertension; heart failure; myocardial infarction

UVOD

Pri različnih pojavnih oblikah kardiovaskularnih obolenj se je pokazala blokada renin-angiotenzinskega sistema z zaviralci angiotenzinske konvertaze učinkovita v prevenci ali preprečitvi progresije kardiovaskularne bolezni ter je zmanjšala morbiditeto in mortaliteto.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze so dokazano uspešna zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja, saj zmanjšajo umrljivost in izboljšajo kakovost življenja bolnikov s srčnim popuščanjem. Prav tako so zaviralci angiotenzinske konvertaze dokazano uspešna zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije in vplivajo na spremembe na tarčnih organih, ki nastanejo zaradi povišanega krvnega tlaka.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze nespecifično inhibirajo renin-angiotenzinski sistem tako, da vplivajo na obe reakciji encima angiotenzinske konvertaze (ACE): povišajo nivo bradikina in NO ter zmanjšajo nastanek angiotenzina II iz angiotenzina I. Ocenjujejo, da je akumulacija bradikina odgovorna za kašelj in življenjsko ogrožujoč angioedem. Poleg tega nastane angiotenzin II, kljub prisotnosti zaviralcev angiotenzinske konvertaze preko ACE neodvisne poti. Zaviralci angiotenzinske konvertaze ne znižajo nivoja angiotenzina II do te stopnje, da bi preprečili vazokonstrikcijo, kardiovaskularno rast in hormonalno stimulacijo. Antagonisti angiotenzina II imajo različne in aditivne učinke v primerjavi z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Antagonisti angiotenzina II bolj specifično in učinkovito blokirajo renin-angiotenzinski sistem na nivoju receptorjev za angiotenzin II, ne glede na to ali je angiotenzin II produkt systemskega nastanka ali lokalnega preko ACE neodvisne poti. Receptorjev angiotenzina II je več, najbolj raziskana sta dva, AT1 in AT2. Antagonisti angiotenzina II blokirajo AT1 receptorje in s tem preprečijo škodljive učinke angiotenzina II, ohranjajo pa ugodne učinke angiotenzina II s stimulacijo AT2 receptorjev. Učinki stimulacije AT1 in AT2 receptorjev so prikazani v tabeli 1 (1).

V Sloveniji so registrirani 4 antagonisti angiotenzina: losartan (cozaar), valsartan (diovan), irbesartan (aprove) in telmisartan (micardis, pritor). Delujejo na enak način, vendar se razlikujejo v farmakoloških lastnostih. Kliničnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost antagonistov angiotenzina II glede mortalitete in morbiditete med sabo, je malo. Vse odlikuje, da praktično nimajo stranskih učinkov in da so le ti primerljivi s placebom.

VALSARTAN

I. FARMAKOLOŠKE ZNAČILNOSTI VALSARTANA

Valsartan ima preprosto farmakokinetiko. Deluje neposredno na receptor in ni odvisen od nastanka aktivnega metabolita kot losartan. Hitro se reabsorbira, razpolovni čas je 9 ur. Ne pride do akumulacije pri ponavljajočih odmerkih. Izločanje ni odvisno od ledvične funkcije, saj se ga le 30% izloča preko ledvic in 70% z blatom. V velikem odstotku se veže na plazemske albumine.

Zaradi preproste farmakokinetike valsartan enostavno uporabljamo v klinični praksi. Farmakokinetika je primerljiva pri mlajših in starejših, tako da ni potrebno prilagoditi odmerka pri starejših, prav tako je ni potrebno prilagoditi pri blagi in zmerni ledvični odpovedi. Valsartan nima pomembnih interakcij z drugimi zdravili ne glede na visoko stopnjo vezave na proteine, in ker se ne metabolizira preko citokroma P450, nima klinično pomembnih metabolnih interakcij z drugimi zdravili (2,3).

II. KLINIČNE RAZISKAVE Z VALSARTANOM

1. Valsartan v zdravljenju arterijske hipertenzije

Pet velikih raziskav o zdravljenju hipertenzije s približno 59.200 bolniki (4-8) ni dokazalo značilnih razlik glede izhoda primarnih kardiovaskularnih obolenj, ko so primerjali zdravljenje z različnimi zdravili (diuretiki, β blokatorji, kalcijevi antagonist, zaviralci angiotenzinske konvertaze ali α blokatorji). V dveh raziskavah pa so vendarle ugotovili značilno razliko v prid zaviralcev angiotenzinske konvertaze glede na drugo terapijo v sekundarnih analizah (4,5). Podatki o novi skupini zdravil antagonistih angiotenzina II še niso na voljo, toda v toku so tri velike raziskave, ki raziskujejo potencialno prednost valsartana, losartana in kandesartana.

Vasartan je učinkovit v znižanju krvnega tlaka. S povečanjem odmerka valsartana od 10 do 320 mg se progresivno zniža sistolni in diastolni krvni tlak. Odmerek 80 mg se je pokazal kot prvi statistično značilno klinično učinkovit v zdravljenju povišanega krvnega tlaka. Predvidljiva učinkovitost s povečanjem odmerka predstavlja racionalno osnovo za titracijo v klinični

praksi. Valsartan zagotavlja učinkovito kontrolo krvnega tlaka v vseh 24 urah in ohranja cirkulacijo variacijo krvnega tlaka (10). Raziskave potrjujejo primerljivo učinkovitost valsartana z drugimi antihipertenzivi (atenolol, enalapril, lizinopril, amlodipin), vendar z boljšo toleranco, saj je incidenca stranskih učinkov valsartana enaka kot pri placebo. Prav tako je prekinitev zdravljenja zaradi stranskih učinkov enaka kot pri placebo in z večanjem odmerka valsartana ostane odstotek stranskih učinkov enak.

Valsartan se je pokazal varen v znižanju krvnega tlaka pri bolnikih z ledvično odpovedjo (kreatinin od 150 do 600 mm/L) in ni povzročil sprememb glede na placebo v glomerularni filtraciji, renalnem pretoku plazme, 24-urnem izločanju albuminov.

Posledica hipertenzije je hipertrofija levega prekata, le-ta je neodvisni dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih zapletov. Valsartan zmanjša maso levega prekata pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata. Dokazano je, da je valsartan bolj učinkovit kot atenolol. Tudi zaviralci angiotenzinske konvertaze zmanjšajo maso levega prekata podobno kot kalcijevi antagonisti in so bolj učinkoviti kot druga zdravila za zdravljenje hipertenzije.

2. Valsartan in zdravljenje sladkorne bolezni

Znano je, da se hipertenzija pogosto pridruži sladkorni bolezni in da je dvakrat pogostejše prisotna pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kot v ostali populaciji. Bolniki s sladkorno boleznijo in hipertenzijo imajo zelo povečano kardiovaskularno tveganje. 30% sladkornih bolnikov razvije diabetično nefropatijo, to je progresivno obolenje, ki ga označuje stalna albuminurija, znižanje glomerularne filtracije in povišanje krvnega tlaka, kar privede do kronične ledvične odpovedi. Diabetična nefropatija je najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi v razvitem svetu in zavzema več kot 25% vseh vzrokov. Skupna smrtnost je med 50 in 70% znotraj 10 let po začetku proteinurije. Znižanje krvnega tlaka pri sladkornih bolnikih zmanjša kardiovaskularno tveganje in ščiti ledvice. Zaviralci angiotenzinske konvertaze so trenutno zlati standard za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo, saj poleg znižanja krvnega tlaka zmanjšajo intraglomerularni pritisk in tako ugodno delujejo pri diabetični in nediabetični nefropatiji ter pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo. Upočasnijo zmanjšanje glomerularne filtracije in zmanjšajo potrebo po dializnem zdravljenju ter zmanjšajo mikroalbuminurijo pri insulinu odvisni sladkorni

bolezni. Antagonisti angiotenzina II bodo s svojim specifičnim učinkom na AT1 receptorje verjetno enako učinkoviti ali celo bolj pri tej skupini bolnikov. Nedavno je ugotovljeno, da valsartan zmanjša progresivno zvečanje albuminske ekskrecijske stopnje pri normotenzivnih in zdravljenih hipertenzivnih bolnikih z insulinsko neodvisno sladkorno boleznijo, in da je enako učinkovit kot kaptopril (11). Velika multicentrična raziskava ABCD-2V je v teku in bo dokončno prikazala pomen valsartana v zdravljenju hipertenzije pri sladkorni bolezni.

3. Valsartan v zdravljenju srčnega popuščanja

Hemodinamske raziskave pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale, da valsartan v večji meri zniža zagozditveni tlak in bolj poveča minutni volumen srca kot lizinopril. Dodatno pride do znižanja zagozditvenega tlaka če so lizinoprilu dodali valsartan. Mesto valsartana v terapiji srčnega popuščanja je postalo znano z objavo raziskave Val-HeFT, v kateri so običajni terapiji za srčno popuščanje (zaviralci angiotenzinske konvertaze, diuretiki, digitalis, β blokatorji) dodali valsartan. Zaključek raziskave je, da je valsartan učinkovito zdravilo za zmanjšanje celokupne mortalitete in morbiditete pri bolnikih, ki prejemajo običajna zdravila za srčno popuščanje (12).

4. Valsartan v zdravljenju bolnikov po miokardnem infarktu

Ne glede na dokazan napredek v zdravljenju miokardnega infarkta, le ta ostaja klinična entiteta s pomembno morbiditeto in mortaliteto. Tveganje za naslednji kardiovaskularni dogodek ni uniformno. Obstajajo različne demografske, klinične in od infarkta odvisne značilnosti, ki omogočijo ugotoviti bolnikovo tveganje za naslednji kardiovaskularni dogodek. Ugodni učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze so dokazani in z njimi dolgoročno rešimo 40 do 70 življenj na 1000 zdravljenih bolnikov, ki imajo večje tveganje. Receptorji AT1 in AT2 so prisotni v srcu. AT1 receptorji direktno in indirektno vplivajo na srčno funkcijo preko indukcije kronotropnih in inotropnih učinkov in sproščanja vazoaktivnih substanc in rastnih faktorjev. Znano je, da je razmerje AT1/AT2 v korelaciji s funkcijo levega prekata, in da so tipi receptorjev za angiotenzin II vpleteni v patofiziologijo srčne disfunkcije. Ne glede na teoretične predpostavke, da je blokada na nivoju receptorja angiotenzina II morda bolj učinkovita kot farmakološka inhibicija konverzije angiotenzina I v II, ostaja potencialna klinična razlika špekulacija. V toku sta dve raziskavi, ki želita to dokazati (VALIANT z valsartanom in OPTIMAL z losartanom).

Tabela 1. Učinki stimulacije AT1 in AT2 receptorjev.

AT1 receptor	AT2 receptor
vazokonstrikcija, stimulacija sinteze in sekrecije aldosterona, tubulna reabsorpcija natrija, rast srčne mišice, proliferacija medije žilne stene, stimulacija sproščanja vazopresina, zmanjšanje pretoka krvi skozi ledvice, inhibicija ledvičnega renina	stimulacija apoptoze, antiproliferativni učinek, embrionska diferenciacija in razvoj, rast endotelnih celic, vazodilatacija

Literatura

1. Willenheimer R, Dalhof B, Rydberb E. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999;20:997-1008.
2. Muller, et al. *J Hypertens.* 1993;11:S495-6.
3. Colussi, et al *J Clin Pharmacol.* 1997;37:214-21.
4. Hansson L, Lindholm LH, et al CAPPP study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy. *Lancet* 199;353:611-6.
5. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Old patients with hypertension-2 study. *Lancet* 199;354:1751-6.
6. Hansson L, Heder T et al. NORDIL study. *Lancet* 2000;356:359-65.
7. Brown M Castaigne A, de Leeuw PW et al. INSIGHT *Lancet* 2000; 356:366-72.
8. Davis BR, Furberg CD, Wright JT, et al. ALLHAT *JAMA* 2000; 283:1967-75.
9. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
10. Markham A Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs.* 1997;54:299-311.
11. Barett AH. The role of angiotensin II receptor antagonist in the management of diabetes. *Blood Pressure* 2001;10 (Suppl 1): 21-6.
12. Cohn JN, Tognoni G, et.al. A randomized trial of angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.

VAL-HEFT: CAN WE IMPROVE CLINICAL OUTCOMES IN HEART FAILURE?

Roberto Latini

During the last decade, heart failure has rapidly developed into one of the most important cardiovascular syndromes. Its incidence is increasing and its prevalence is high, ranging from 1-2% in the middle-aged to more than 10-15% in the elderly. As heart failure leads to significant morbidity and a high hospitalization rate, it carries with it a growing burden in terms of diminished clinical well-being and high health care costs. Currently, heart failure consumes approximately 2% of the total health care budgets in most Western countries. Finally, heart failure is a malignant disease with yearly mortality rates ranging from 8-15% in patients with mild-moderate heart failure to 25-50% in patients with severe, end-stage disease, thus surpassing those of most cancers.

Several pharmacological approaches have been developed during the last 15 years, which, at least in clinical trials, have significantly impacted on the progression of heart failure and mortality. Long-term ACE inhibition (ACEi) leads to a 15% decrease in hospitalizations for moderate heart failure and, depending on the severity of the disease, a 16-31% reduction in mortality (1). Additional beta-blockade further reduces mortality by approximately 30% in moderate heart failure and leads to a 30% reduction in hospitalization for worsening heart failure (2,3). More recently, the COPERNICUS trial has shown that carvedilol decreases mortality by 35% and the combined endpoint of morbidity and mortality by 24% in severe chronic heart failure (4). Alternatively, in patients with severe heart failure the addition of aldosterone receptor antagonists to an ACEi further reduces mortality and hospitalizations by 30% (5). Thus, clinical trials offer therapeutic strategies to improve survival and slow the progression of heart failure. However, morbidity and mortality are still remarkably high. Of more importance, the results of clinical trials are not translated into clinical practice. This is true for ACEi and even more for betablockers, which are underprescribed by the majority of health care providers, mainly due to a perceived risk of adverse effects (6,7,8). Further, the beneficial effects of ACEi in heart failure are limited due to several factors, one of which is the possibility that the inhibition of ACE and, hence, of the production of angiotensin II, is bypassed through alternative pathways for angiotensin II production, such as chymases (9).

Angiotensin receptor blockers (ARBs) have been tested in heart failure versus ACEi or in combination with ACEi vs ACEi alone (and placebo).

Direct comparison to ACEi: ELITE I compared losartan to captopril (10). While the trial was neutral for the primary endpoint of renal function, losartan-treated patients had lower mortality than captopril-treated patients. This intriguing result was retested in ELITE-2, a 3152 patient mortality trial (11). In ELITE-2, losartan did not reduce mortality compared to captopril (17.7% vs. 15.9% $p = \text{NS}$). This has been attributed to the insufficient dose of losartan used in this trial, 50mg OD

Comparison of ARB to placebo on top of prescribed therapy: Hemodynamic, neurohormonal and functional data with valsartan, losartan and candesartan suggest that addition of ARB to ACEI may provide further benefits (12,13). However, favorable pathophysiologic data not always are followed by favorable mortality/morbidity results. Only large scale clinical trials can provide a reliable answer in terms of hard clinical end-points. The Val-HeFT study is the first demonstrating a clinical benefit of valsartan in heart failure (14,15).

A total of 5010 patients (302 centers in 16 countries) with heart failure of New York Heart Association (NYHA) class II, III, or IV were randomly assigned to receive 160 mg of valsartan or placebo twice daily. Eligible patients had left ventricular ejection fraction $<40\%$, left ventricular chamber diameter in diastole (LVIDd) >2.9 cm/m² of body surface area (BSA), and heart failure therapy had to be kept stable for at least 2 weeks before study entry. Valsartan was uptitrated from 40 to 160 mg bid. At serial follow-up visits, clinical evaluation, echocardiography and blood sampling for neurohormone assay were performed. Quality of life was assessed with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire in 60% of the patients. The primary endpoints were mortality and the combined end point of mortality and morbidity, defined as the incidence of cardiac arrest with resuscitation, hospitalization for heart failure, or receipt of intravenous inotropic or vasodilator therapy for at least four hours.

Patients were aged 63 years, 57% had ischemic etiology, 38% were in NYHA class III or IV, median ejection fraction was 27% and median LVIDd 3.7 cm/m² BSA, 85% were on diuretics, 67% on digoxin, 35% on betablockers and 93% on ACE inhibitors. The mean duration of follow-up was 23 months. 84% of the patients reached the target dose of valsartan; systolic blood pressure was reduced by 5 mmHg with valsartan and by 1 mmHg with placebo.

Mortality was similar in the two treatment groups: 495/2511 (19.7%) on valsartan and 484/2499 (19.4%) on placebo. The adjudicated causes of death were also similar in the two treatment groups (there were 262 sudden deaths from cardiac causes in the valsartan group and 258 in the placebo group, and there were 118 deaths due to heart failure in the valsartan group and 125 in the placebo group).

The incidence of the combined end point, however, was 13.2 percent lower with valsartan than with placebo (relative risk, 0.87; 97.5 percent confidence interval, 0.77 to 0.97; $P=0.009$) (Figure 1), predominantly because of a lower number of patients hospitalized for heart failure: 455 (18.2 percent) in the placebo group and 346 (13.8 percent) in the valsartan group ($P<0.001$). Hospitalizations for any reason were also reduced from 3106 in the placebo group to 2856 in the valsartan group ($P=0.14$).

The beneficial effect of valsartan on the combined mortality–morbidity end point was generally consistent among the predefined subgroups of patients. Treatment with valsartan also resulted in significant improvements in NYHA class, ejection fraction, signs and symptoms of heart failure, plasma brain natriuretic peptide (BNP, Figure 2), and quality of life as compared with placebo ($P<0.01$).

Results of post-hoc analyses by concomitant therapy at entry with ACE inhibitors and/or betablockers (16) will be presented and discussed in the light of the most recent unpublished data on neurohormones and echocardiography.

In conclusion, valsartan significantly reduced the combined end point of mortality and morbidity and improves clinical signs and symptoms in patients with heart failure, when added to prescribed therapy, but it had no effect on overall mortality.

The reduction in cardiovascular morbidity has relevance for the economic burden of heart failure on the health care system.

FIGURES

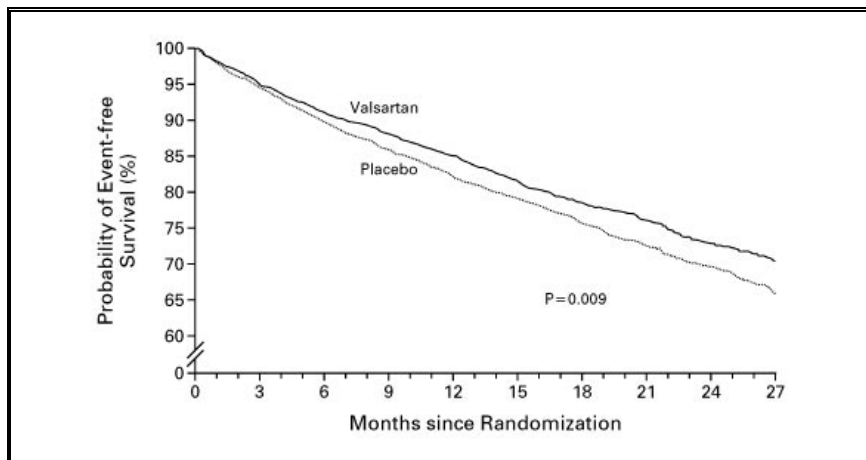


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of the probability of survival free from the combined endpoint.

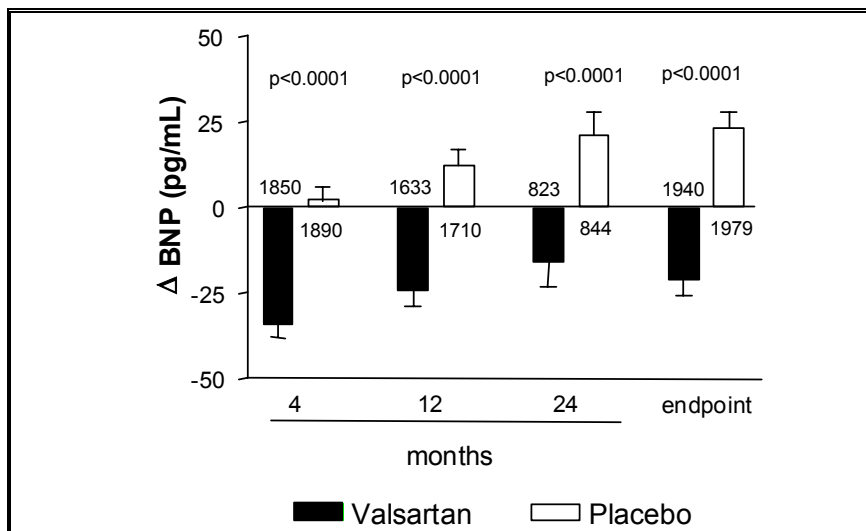


Figure 2. BNP plasma concentrations in Val-HeFT over 24 months of follow-up and at study endpoint. Least-square means \pm SEM.

References

1. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 18:1450-5.
2. Bristow MR. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-69.
3. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. β -blockers in congestive heart failure. *Ann Int Med* 2001; 134:550-60.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Röcker EB, Schults MK, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. *NEJM* 2001; 344:1651-8.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
6. Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994; 71:584-7.
7. Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, O'Connor CM. Reasons for under use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79:1118-20.
8. Anonymous. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units: Results from the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997; 18:1457-64.
9. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:844-6
10. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al, on behalf of the ELITE Study Investigator. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349:747-52.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial -- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-7.
12. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100:1056-64.
13. Baruch L, Anand I, Cohen IS, et al. Augmented short and long term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99:2658-64.
14. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, et al. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 1999; 5:155-60.
15. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
16. Massie B. Neurohormonal blockade in chronic heart failure. How much is enough ? Can there be too much ? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:79-82.

Izdaja splošna bolnišnica Maribor
Ureja: Uredniški odbor, za uredništvo: Elvira Žibrat
Sedež uredništva: Ljubljanska ul. 5, Maribor
Oblikovanje in priprava zgoščenke: DeSIGNIA – Iztok Jančar s.p.
Naklada: 50 izvodov