

**VII. Fajdigovi dnevi**  
**KRONIČNA BOLEČINA, HIPERLIPIDEMIJE,**  
**MENOPAVZA, HIPERTENZIJA, PODPORNO**  
**ZDRAVLJENJE RAKAVIH BOLNIKOV, EREKTILNE**  
**MOTNJE**

**Zbornik predavanj,**  
**KRANJSKA GORA, 14. – 15. 10. 2005**

Urednik: Janko Kersnik



Generalni pokrovitelj



novi član skupine Sandoz

**Zbirka PiP**

Združenje zdravnikov družinske medicine SZD

Ljubljana, 2005

## **Zbirka PiP**

### **VII. Fajdigovi dnevi**

#### **KRONIČNA BOLEČINA, HIPERLIPIDEMIJE, MENOPAVZA, HIPERTENZIJA, PODPORNO ZDRAVLJENJE RAKAVIH BOLNIKOV, EREKILNE MOTNJE**

**Zbornik predavanj,**

**KRANJSKA GORA, 14. – 15. 10. 2005**

Urednik: Janko Kersnik

Tehnično urejanje in oblikovanje: Janko Kersnik

Jezikovni pregled: Zdenka Kersnik

Založilo: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD

Tisk: Tiskarna in knjigoveznica Radovljica

Naklada: 300 izvodov

Copyright © Združenje zdravnikov družinske medicine - SZD 2005

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

61:316.356.2(063)(082)

FAJDIGOVI dnevi (7 ; 2005 ; Kranjska Gora)

Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje : zbornik predavanj / VII. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.-15. 10. 2005 ; urednik Janko Kersnik. - Ljubljana : Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2005. - (Zbirka PiP : pravočasno in pravilno)

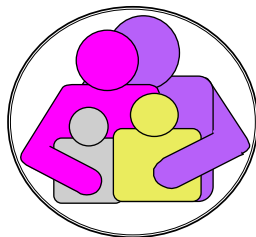
ISBN 961-6526-09-X

1. Gl. stv. Nasl. 2. Kersnik, Janko, 1960-  
222098176

## KAZALO

Kazalo		<b>iii</b>
Program srečanja		<b>iv</b>
Abecedni seznam avtorjev		<b>vi</b>
<b>1. sklop</b>	<b>Smernice za zdravljenje bolečine (moderator Aleksander Stepanović)</b>	<b>1</b>
Nevenka Krčevski-Škvarč	Kronična bolečina – bolezen	3
Aleksander Stepanović	Kaj lahko k lažšanju bolečin prispeva zdravnik družinske medicine?	7
Slavica Lahajnar	Napake pri predpisovanju opioidov za karcinomsko bolečino	11
Erika Tratnik, Janko Kersnik	Pojavljane anksiozne in depresivne motnje pri bolnikih s kronično bolečino	15
<b>2. sklop</b>	<b>Kar vas je že dolgo zanimalo o zdravljenju hiperlipidemij (moderatorica Vlasta Vodopivec-Jamšek)</b>	<b>19</b>
Vlasta Vodopivec-Jamšek	Pristop k bolniku s hiperlipidemijo	21
Aleš Blinc	Zdravljenje hiperlipidemije pri visoko ogroženih bolnikih.	29
Mišo Šabovič	Zdravljenje hiperlipidemije	33
<b>3. sklop</b>	<b>Hormonsko nadomestno zdravljenje (moderatorica Nena Kopčavar-Guček)</b>	<b>39</b>
Nena Kopčavar-Guček	Menopavzne motnje in hormonsko nadomestno zdravljenje v splošni ambulanti	41
Tanja Petkovič	Stališča slovenskih žensk do hormonskega nadomestnega zdravljenja	45
Branka Žegura	Klimakterij in hormonsko nadomestno zdravljenje	49
Branka Žegur	WHI in morebitni pomisleki	53
<b>4. sklop</b>	<b>Kakovostno vodenje hipertenzije (moderatorica Darinka Klančar)</b>	<b>55</b>
Darinka Klančar	Register kroničnih bolnikov kot orodje za izboljševanje kakovosti zdravnikovega dela	57
Jurij Dobovišek	Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju hipertenzije	63
<b>5. sklop</b>	<b>Podporno zdravljenje rakavih bolnikov (moderatorica Davorina Petek)</b>	<b>67</b>
Davorina Petek	Vloga zdravnika družinske medicine pri podpornem zdravljenju rakavega bolnika	69
Bojana Pajk	Podporno zdravljenje onkološkega bolnika	73
<b>6. sklop</b>	<b>Eretilne motnje (moderatorica Suzana Židanik)</b>	<b>81</b>
Suzana Židanik	Kako pristopiti k bolniku z motnjami erekcije?	83
Zoja Destovnik-Pavlin, Janko Kersnik	Vodenje bolnika z benigno hipertrofijo prostate v splošni ambulanti	93

**ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE SZD  
OSNOVNO ZDRAVSTVO GORENJSKE  
KATEDRA ZA DRUŽINSKO MEDICINO MF LJUBLJANA  
KATEDRA ZA DRUŽINSKO MEDICINO MF MARIBOR  
ZAVOD ZA RAZVOJ DRUŽINSKE MEDICINE**



**VII. Fajdigovi dnevi  
KRONIČNA BOLEČINA, HIPERLIPIDEMIJE, MENOPAVZA, HIPERTENZIJA,  
PODPORNO ZDRAVLJENJE RAKAVIH BOLNIKOV, EREKTIILNE MOTNJE**

Srečanje je namenjeno zdravnikom, medicinskim sestram in zdravstvenim tehnikom v osnovnem zdravstvu ter študentom pri predmetu družinska medicina, sekundarijem, specializantom družinske medicine in upokojenim zdravnikom. Namen srečanja se je seznaniti z racionalnim predpisovanjem anagletikov pri kronični bolečini, antilipemikov pri hiperlipidemiji, hormonskega nadomestnega zdravljenja v menopavzi, kombinacijskega zdravljenja pri hipertenziji, podpornega zdravljenja pri raku in zdravil pri erektilni disfunkciji.

### Program srečanja

<b>Petek</b>		
8:00		Prihod in registracija
8:30		Otvoritev
8:35		Gledališče Kolenc?
	<b>1. sklop</b>	<b>Smernice za zdravljenje bolečine (moderator Aleksander Stepanović)</b>
9:00	Nevenka Krčevski-Škvarč	Kronična bolečina – bolezen
9:20	Aleksander Stepanović	Kaj lahko prispeva k lažšanju bolečin zdravnik družinske medicine?
9:50	Slavica Lahajnar	Napake pri predpisovanju opioidov za karcinomsko bolečino
10:10		Tramadol in paracetamol – smiselna kombinacija dveh analgetikov
10:20		Razprava
<b>10:30</b>		<b>Odmor</b>
	<b>2. sklop</b>	<b>Kar vas je že dolgo zanimalo o zdravljenju hiperlipidemij (moderatorica Vlasta Vodopivec-Jamšek)</b>
11:00	Vlasta Vodopivec-Jamšek	Pristop k bolniku s hiperlipidemijo
11:20	Aleš Blinc	Zdravljenje hiperlipidemije pri visoko ogroženih bolnikih.
11:40	Mišo Šabovič	Smernice zdravljenja hiperlipidemije
12:10	Polona Pintar	Zakaj izbrati atorvastatin za zdravljenje hiperlipidemije?
12:20		Razprava
<b>13:00</b>		<b>Odmor s prigrizkom</b>
	<b>3. sklop</b>	<b>Hormonsko nadomestno zdravljenje (moderatorica Nena Kopčavar-Guček)</b>
14:00	Branka Žegura	Klimakterij in hormonsko nadomestno zdravljenje
14:20	Nena Kopčavar-Guček	Menopavzne motnje in hormonsko nadomestno zdravljenje v splošni ambulanti
14:35	Branka Žegura	WHI in morebitni pomisleki
14:55	Tanja Petkovič	Stališča slovenskih žensk do hormonskega nadomestnega zdravljenja
15:10	Barbara Tomše	Novo Nordisk – zdravila za hormonsko nadomestno zdravljenje
15:20		Razprava
<b>15:30</b>		<b>Odmor</b>

	<b>4. sklop</b>	<b>Kakovostno vodenje hipertenzije (moderatorica Darinka Klančar)</b>
16:00	Darinka Klančar	Vodenje registra hipertonicov
16:20	Jurij Dobovišek	Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju hipertenzije
16:40	Štefan Tisel	Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju benigne hiperplazije prostate
17:00	Metka Tajnik	Bolniku prijaznejša zdravila Kamiren XL za zdravljenje hipertenzije in benigne hiperplazije prostate
17:10		Razprava
17:30		<b>Odmor</b>
<b>18:00</b>	<b>ZZDM, SZD, MZ, Parlamentarni odbor za zdravstvo, ZZS, ZZZS, javnost, mediji</b>	<b>Forum – Mladi zdravniki – okrogla miza v organizaciji Sekcije mladih zdravnikov Združenja zdravnikov družinske medicine</b>
19:00		Sklepi okrogle mize
<b>20:00</b>		Svečana večerja
<b>21:00</b>		Ples v diskoteki hotela Kompas
<b>Sobota</b>		
	<b>5. sklop</b>	<b>Podporno zdravljenje rakavih bolnikov (moderatorica Davorina Petek)</b>
9:00	Davorina Petek	Vloga zdravnika družinske medicine pri podpornem zdravljenju rakavega bolnika
9:20	Bojana Pajk	Podporno zdravljenje onkološkega bolnika
9:40	Maja Slapšak	Zdravljenje anemije pri raku
10:00	Irena Matko, Maja Slapšak	Roche v podpornem zdravljenju bolnikov z rakom
10:10		Razprava
<b>10:30</b>		<b>Odmor</b>
	<b>6. sklop</b>	<b>Eretilne motnje (moderatorica Suzana Židanik)</b>
11:00	Suzana Židanik	Kako pristopiti k bolniku z motnjami erekcije?
11:20	Slavko Ziherl	Kako moški doživljajo erektilno disfunkcijo?
11:35	Aleš Žemva	Eretilna disfunkcija in kardiovaskularna bolezenska stanja
11:50	Ciril Oblak	Kakšno terapijo želijo bolniki z ED-jem?
12:05	Sebastijan Jericjo	Tadalafil, korak naprej pri zdravljenju erektilne disfunkcije
12:10		Razprava
<b>12:30</b>		<b>Zaključek 2. dne</b>

Kotizacija 35.000 sit vključuje udeležbo na srečanju, torbo s kongresnim gradivom, zbornik, osvežitve med predvidenimi odmori srečanja, prigrizek v petkovem opoldanskem odmoru in svečano večerjo s plesom v petek. Kotizacija ne vključuje drugih obrokov in prenočišča. Kotizacijo lahko nakažete vnaprej na transakcijski račun pri Novi ljubljanski banki d.d. številka: 02045-0253583120, s pripisom 7. Fajdigovi dnevi, ali pa jo boste plačali po izstavitvi računa po končanem srečanju.

Omejeno število študentov pri predmetu družinska medicina, sekundarijev, specializantov družinske medicine in upokojenih zdravnikov bo oproščenih kotizacije za strokovni del programa. Svetujemo zgodnjo prijavo, ker so mesta omejena. Udeležba na forumu je brezplačna, vendar prav tako priporočamo prijavo.

Zdravniška zbornica Slovenije podeljuje 8 kreditnih točk pri podalšanju licence.

## ABECEDNI SEZNAM AVTORJEV

1. Prof. dr. **Aleš Blinc**, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.
2. Pim. doc. dr. **Jurij Dobovišek**, dr. med., Klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana.
3. Doc. dr. **Janko Kersnik**, dr. med., Zdravstvena postaja Kranjska Gora, Zdravstveni dom Jesenice, Koroška 2, 4280 Kranjska Gora.
4. Asist. **Darinka Klančar**, dr. med., ZD dr. Božidarja Lavriča, Cesta 4. maja 17, 1380 Cerknica.
5. Asist. **Nena Kopčavar-Guček**, dr. med., Zdravstveni zavod Zdravje, Smoletova 8, 1000 Ljubljana.
6. Prim. mag. **Nevenka Krčevski-Skvarč**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, SB Maribor, 2000 Maribor.
7. Prim. **Slavica Lahajnar**, dr. med., Onkološki Inštitut, Zaloška 2, Ljubljana.
8. Asist. mag. **Bojana Pajk**, dr. med., Onkološki Inštitut, Zaloška 2, Ljubljana.
9. **Zoja Pavlin-Destovnik**, dr. med., ZD Kranj, Gosposvetska c. 10, 4000 Kranj.
10. Asist. mag. **Davorina Petek**, dr. med., Zdravstveni zavod Zdravje, Smoletova 18, 1000 Ljubljana.
11. **Tanja Petkovič**, dr. med., Ambulanta DSO Kamnik, Neveljska pot 26, 1240 Kamnik.
12. Asist. **Aleksander Stepanovič**, dr. med., ZD Kranj, Gosposvetska c. 10, 4000 Kranj.
13. Prof. dr. **Mišo Šabovič**, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.
14. **Erika Tratnik**, dr. med., ZD Kranj, Gosposvetska c. 10, 4000 Kranj.
15. Asist. **Vlasta Vodopivec-Jamšek**, dr. med., ZD Nova Gorica, Ambulanta Šempeter, Prekomorskih brigad 25, 5290 Šempeter pri Gorici.
16. Asist. mag. **Branka Žegura**, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, SB Maribor, 2000 Maribor.
17. Asist. **Suzana Židanik**, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ob parku 5, 2000 Maribor.

## **Smernice za zdravljenje bolečine**





## Kronična bolečina – bolezen

**Nevenka Krčevski-Škvarč<sup>1</sup>**

### Povzetek

Kronična bolečina je javno zdravstveni problem, ker se pojavlja pri prebivalcev v velikem odstotku, negativno vpliva na kakovost življenja bolnikov in stroške zdravstvene oskrbe. Najpogosteje je kronična bolečina posledica akutne bolečine, ki ni bila učinkovito olajšana, čeprav na njen nastanek vplivajo tudi psihološki dejavniki in dejavniki okolja.

Lajšanje akutne bolečine je zato oblika preventivne medicinske oskrbe. Možno je identificirati dejavnike tveganja, zaradi katerih se akutna bolečina pogosteje nasledi v kronično.

Kronična bolečina nima nobene biološke zaščitne vloge in je zato ne smemo razumeti kot simptom, temveč kot bolezen. Kronična bolečina kot bolezen še ni javno in medicinsko prepoznana, še vedno v zdravstvenem sistemu nima mesta za specifično obravnavo in zdravljenje.

Učinkovito zdravljenje akutne bolečine, hitra zaznava njene kronifikacije in obravnava kronične bolečine kot bolezni, ki ima svoje specifične potrebe in načine zdravljenja bo bistveno zmanjšala kronično trpljenje bolnikov ter stroške medicinske in socialne oskrbe takšnih bolnikov.

### Uvod

Kronično bolečino trpi vsaka peta odrasla oseba. Raziskave so pokazale, da je incidenca kronične bolečine v Ameriki okrog 43 %, v Evropi okrog 36 % in v Avstraliji okrog 20 % (1, 2, 3). V starejši populaciji jo trpi vsak drugi starostnik v domačem okolju in celo okrog 80 % starostnikov v domovih za stare (1, 4, 5, 6). Zaskrbljujoče je tudi, da prizadene 25 % otrok.

Predvideva se, da je incidenca kronične bolečine v nerazvitih deželah bistveno večja.

Najpogosteje bolniki trpijo kronične bolečine zaradi osteoartritisa in revmatskega artritisa, bolečine, ki ostanejo po poškodbah in operacijah ter bolečine v hrbtenici. Drugi razlogi kroničnih bolečin so glavoboli, nevralgije, nevropatije in nevrološke motnje.

Kronična bolečina hromi bolnike pri vsakodnevnih aktivnostih, delu in socialnih odnosih. Ekonomsko breme kronične bolečine je podobno stroškom zaradi zdravljenja rakavih in srčnožilnih bolezni. Bolniki s kronično bolečino pogosteje obolevajo od drugih kroničnih bolezni in doživljajo številne motnje, kot so motnje spanja, utrujenost, motnje koncentracije, motnje prehrane in depresija.

Učinkovito lajšanje akutne bolečine zaradi vnetnih, ishemičnih, presnovnih in drugih bolezni, ki vsebujejo simptom bolečine, ter zaradi poškodb ali kirurške travme lahko bistveno zmanjša incidenco kronične bolečine. Nekateri bolniki imajo večje tveganje za nastanek kronične bolečine, zato moramo pri njih še posebej poskrbeti za učinkovito lajšanje akutne bolečine (7).

### Kakšna je razlika med akutno in kronično bolečino?

Akutna in kronična bolečina sta različni klinični stanji. Akutna bolečina nastane zaradi specifične bolezni ali poškodbe in ima koristno biološko funkcijo. Spremlja jo krčenje skeletnih mišic in aktivnost simpatičnega živčevja. V osnovi je samo omejujoča, izzveni z ozdravitvijo ali zacelitvijo poškodbe.

Kronična bolečina je stanje bolezni, ki pogosto povzroča trpljenje. Bolečina ostane po času, ki je običajen za ozdravitev bolezni ali zacelitev poškodbe. Pogosto jo časovno opredelimo kot bolečino, ki traja več kot tri do šest mesecev. Kronična bolečina lahko nastane tudi iz psihološkega stanja, nima biološkega pomena in predvidljivosti trajanja, včasih ostane za celo življenje. Kronična bolečina pogosto bolniku povzroča fizične omejitve in ga uničuje psihično, socialno in ekonomsko. Za razliko od akutne bolečine, kjer zdravljenje lahko opravi le en zdravnik, je za obravnavo kronične bolečine potrebno interdisciplinarno sodelovanje in uporaba več modalitet zdravljenja.

<sup>1</sup> Prim. mag. **Nevenka Krčevski-Skvarč**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, SB Maribor, 2000 Maribor.

## Zakaj nastane kronična bolečina?

Normalen odziv telesa na škodljiv dražljaj je aktivacija nociceptorja in prevajanje bolečinskega dražljaja v višje centre, kjer se pred zaznavo oblikuje z delovanjem stimulacijskih in zaviralnih mehanizmov. Ta dogajanja so električno-kemična, v njih sodelujejo različna živčna vlakna, receptorski sistemi in kemične učinkovine. Če škodljivi dražljaj traja kratko in ni močen, bolečina po zaznavi izzveni.

Mehanizmi, vpleteni v prehod akutne bolečine v kronično, so zapleteni in vključujejo medsebojne odnose v receptorskih sistemih, znotraj celične spremembe koncentracije ionov in drugih snovi ter funkcionalne in anatomske spremembe v živčnem sistemu za zaznavanje bolečine. Osnova prehoda akutne bolečine v kronično sta pojava periferne in centralne senzitivizacije in posledična patološka bolečina (8). Ta pojava sta reverzibilna, če trajata krajši čas; daljše trajanje preobčutljivosti v nociceptivnem sistemu pripelje do funkcionalnih in dokončnih anatomskih sprememb.

Na bolnikovo doživljanje kronične bolečine vplivajo dejavniki okolja, kot so kulturni, socialni in ekonomski, ter njegov odnos do bolečine in psihofizični dejavniki.

## Dejavniki tveganja za prehod akutne v kronično bolečino

Vsako leto okrog 1,5 % bolnikov po operaciji čuti bolečine dlje kot leto dni. Glede na število operiranih in poškodovanih to predstavlja 25 % bolnikov s kronično bolečino. Dejavniki tveganja za nastanek kronične bolečine se pri tej populaciji lahko razdelijo v perioperativne dejavnike, psihološke dejavnike in dejavnike okolja na delovnem mestu ter pooperativne dejavnike (7) (tabela 1). Še danes lajšanje pooperativne bolečine ni optimalno, zato se iščejo načini za njeno učinkovito obvladovanje. Zdi se, da bo izboljšanje slonelo na večji, organizirani skrbi za operiranca, uporabi multimodalne analgezije, ki bo vpeljana pred operacijo in bo trajala do zacelitve (9).

Tabela 1. Dejavniki tveganja za prehod akutne perioperativne bolečine v kronično.

Perioperativni dejavniki	Ženske, mlajše Bolečine pred operacijo Kronična bolečina Mesto in obsežnost operacije Reoperacije Genetska predispozicija Nezadostno lajšanje pooperativne bolečine Huda pooperativna bolečina Velika uporaba analgetikov
Psihološki dejavniki	Bolnikov odnos do bolečine Preoperativni distress Pričakovanje kronične bolečine Prepričanja o bolečini Nizki ekonomski status Pomanjkanje edukacije
<i>Pooperativni dejavniki</i>	Infekcija Krvavitve Poškodbe organov Utesnitveni sindromi Radioterapija, citostatiki

## Mehanizmi, bolezenske slike in zdravljenje kronične bolečine

Ugotavljanje mehanizma kronične bolečine je osnova za njeno zdravljenje. Glavna razdelitev kronične bolečine je na bolezensko sliko nociceptivne in nevropatske bolečine.

Kronična nociceptivna bolečina je posledica stalnega draženja nociceptorja. Zaradi stalnega draženja se na hrbtenjačnem nivoju lahko pojavijo funkcijske in strukturne spremembe.

Nevropatska bolečina je posledica spremenjene funkcije ali okvare nociceptivnega sistema. Glavne značilnosti nevropatije so spontana bolečina, bolečina, sprožena z dražljajem, ki sicer ne povzroči bolečine, in močnejša bolečina, kot je primerna jakosti bolečinskega dražljaja. Mehanizmi, ki pripeljejo do nevropatske bolečine, so:

- ektopična aktivnost zaradi množenja ionskih kanalčkov na mestu poškodbe živca,

- spremembe ionskih kanalčkov, receptorjev in živčnih prenašalcev, ki povzročajo fenotipske spremembe v funkciji senzoričnega nevrona,
- nenormalni kontakti med simpatičnim eferentnim nitjem in senzoričnimi nevroni,
- nenormalno brstenje in povezave med vlakni, ki ne prevajajo bolečino in sinapsami za nociceptivna vlakna v hrbtenjači,
- izguba zaviralne kontrole zaradi propadanja zaviralnih nevronov.

V klinični praksi kronične bolečine zdravimo na osnovi bolezenske slike, možnega mehanizma ter kliničnih znakov in simptomov (10, 11). Pri vseh oblikah kronične bolečine so pogosto vpleteni različni mehanizmi in psihičnosocialni vplivi. Zdravljenje obsega tudi te spremembe. Načini zdravljenja kronične bolečine so:

- sistemski in regionalni farmakološki: analgetiki in učinkovine, ki vplivajo na mehanizme prenašanja in modulacije bolečinskega dražljaja
- etiološko utemeljene kirurške intervencije,
- električne stimulacije,
- fizikalna, delovna terapija in psihoterapija.

## Sklep

Kronična bolečina predstavlja bolezensko stanje, ki ima svoje značilnosti kot vse druge bolezni. Trpi jo ogromno ljudi in zato je zdravstveni in socialni problem, ki še ni prepoznan v vsej svoji razsežnosti. Zdravljenje je zapleteno, pogosto dolgotrajno v sklopu interdisciplinarnega sodelovanja in ob uporabi različnih modalitet zdravljenja. Prepoznavanje in priznavanje kronične bolečine za bolezensko stanje bo prispevalo k njenemu nadaljnjemu raziskovanju in učinkovitejšemu znanstveno utemeljenem zdravljenju. Na incidenco kronične bolečine lahko vplivamo z učinkovitim zdravljenjem akutne bolečine in s pozornostjo do bolnikov, pri katerih je tveganje za nastanek kronične bolečine večji.

---

## Literatura

1. Elliot AM, Smith BH, Hannaford PC et al. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow up study. *Pain* 2002;99:299-307.
2. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001;89:127-34.
3. Eriksen J, Jensen MK, Syorgen P et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003;106:221-8.
4. Harstall C, Ospina M. How prevalent is chronic pain? *Pain Clinical Updates* 2003;XI:2.
5. Ferrell BA. Pain evaluation and management in the nursing home. *Ann Intern Med* 1995;123:681-95.
6. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 2001;17:417-31.
7. Shipton EA, Tait B. Flagging the pain: preventing the burden of chronic pain by identifying and treating risk factors in acute pain. *EJA* 2005;22:405-12.
- 8.Coderre TJ, Catz J, Vaccarino AL, Melzak R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
9. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001;63:1974-84.
10. Vadivelu N, Sinatra R. Recent advances in elucidating pain mechanisms. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:540-7.
11. Wallace MS. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:548-54.



## Kaj lahko k lajšanju bolečin prispeva zdravnik družinske medicine?

**Aleksander Stepanović<sup>1</sup>**

Bolečina je eden najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki iščejo pomoč pri zdravniku v osnovnem zdravstvu. V večini primerov lahko bolečino odpravimo ali olajšamo že na primarnem nivoju in le redko je stanje tako, da je potrebno poglobljeno delo specialistov za lajšanje bolečine. Uspešnost zdravljenja bolečine je odvisna predvsem od znanja zdravnikov, sodelovanja z bolnikom in njegovo družino ter z ostalimi strokovnjaki za lajšanje bolečine.

Posebej zahtevna za zdravljenje je kronična bolečina. To je bolečina, ki traja več kot šest mesecev, ali tudi manj, če bi za določeno vrsto bolečine lahko utemeljeno pričakovali, da bo prešla prej kot v šestih mesecih. Položaj je še posebej problematičen takrat, ko je funkcionalna motnja, o kateri bolnik poroča, velika, objektivni znaki pa minimalni. V tem primeru je potrebno upoštevati, da sta kronični bolečini velikokrat pridružena depresija in anksioznost, zato je pri zdravljenju treba posebno pozornost nameniti bolnikovemu psihosocialnemu položaju. Raziskave so pokazale, da depresivni bolniki velikokrat kot edini razlog obiska pri zdravniku družinske medicine navedejo fizične simptome (1). Na začetku je torej potrebno kar se da natančno oceniti patofiziologijo bolečine in načrtovati etiološko zdravljenje. Če bomo dobro zdravili akutno bolečino, bodo možnosti, da ta postane kronična, veliko manjše.

Kronično bolečino lahko v grobem razdelimo na nociceptivno in nevropatsko. Za prvo je značilno, da bolečina izvira iz poškodbe tkiv. Poškodba je lahko mehanska, ishemična, zaradi okužbe ali drugih vzrokov. Za nevropatsko bolečino pa velja, da je »poškodba« pravzaprav v živčnih poteh, po katerih se zaznavanje bolečine prenaša. Ta poškodba je lahko v perifernem živčevju (npr. pritisk na periferni živec, diabetična nevropatija, ipd.) ali v centralnem živčnem sistemu (npr. fantomska bolečina, bolečina pri multipli sklerozi, ipd.). Če ne najdemo poškodbe niti v samih tkivih niti v živčevju, govorimo o tako imenovanem kroničnem bolečinskem sindromu (npr. atipična obrazna bolečina). Pri teh bolnikih so dokazali podobne spremembe v koncentraciji neurotransmiterjev v centralnem živčevju, kot jih najdemo pri bolnikih z depresijo. Neravnovesje med serotoninom in noradrenalinom je, kot kaže, v možganih povezano z depresijo, na nivoju hrbtenjače pa z zvečano občutljivostjo za bolečino.

Tudi za bolečino velja, da je dobra anamneza osnova za diagnozo in zdravljenje. Natančno je potrebno oceniti bolnikov psihosocialni položaj, njegovo družino, zaposlitev (ali je v bolniškem staležu?) in seveda samo bolečino. Za oceno in objektivizacijo bolečine je na voljo več vrst pripomočkov, npr. vizualna analogna lestvica – VAL od 0-10 in številni drugi, ki pa so včasih preveč zamudni, še posebej, če upoštevamo, da je ocena bolečine potrebna pri vsakem obisku bolnika. Zabeležiti je treba mesto bolečine in eventualne senzorne motnje. Pozornost je potrebno nameniti temperaturi, barvi in vlažnosti kože ter iskati morebitne znake aktivacije vegetativnega živčevja. Pri nevropatski bolečini je potrebno oceniti občutek za dotik, vibracijo, temperaturo in bolečinske dražljaje.

Za zdravljenje bolečine uporabljamo farmakološka in nefarmakološka sredstva in metode. Vedno je potrebno upoštevati individualne značilnosti bolnika in same bolečine ter temu ustrezno prikrojiti terapijo. Za kronično bolečino velja, da etiološko zdravljenje večinoma ni možno, zato je terapija v glavnem simptomatska. Tudi simptomatska terapija je toliko bolj učinkovita, kolikor prej z njo začnemo. Nociceptivno bolečino zdravimo z lokalnimi analgetiki, paracetamolom, NSAR, tramadolom in v posebnih primerih z močnimi opioidi. Od nefarmakoloških metod ima zdravnik družinske medicine na voljo v glavnem le fizio- in psihoterapijo. Za nevropatsko bolečino je potrebno poleg že omenjenih sredstev in metod vključiti tudi dodatna zdravila, kot so triciklični antidepresivi (največkrat amitriptilin) in antikonvulzivi (karbamazepin, gabapentin). Analgetski učinek tricikličnih antidepresivov je neodvisen od depresije, prav tako so ponavadi za zdravljenje bolečine potrebne manjše doze kot pri depresiji, učinek pa se ponavadi pojavi že v 4 do 5 dneh. Začnemo z manjšim večernim odmerkom, 10-25 mg amitriptilina, ki tudi izboljša spanec. Dozo postopno zvišujemo za 10 mg/dan, dokler ne odpravimo bolečine oz. se ne pojavijo moteči stranski učinki. Drugi antidepresivi, npr. selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), niso tako učinkoviti, medtem ko so novejši antidepresivi »z dvojnimi mehanizmom delovanja«, npr. venlafaksin in mirtazapin, podobno učinkoviti kot TCA, a z manj stranskimi učinki. Od antikonvulzivov uporabljamo v glavnem karbamazepin in gabapentin. Začetni odmerek za karbamazepin je 2-krat 100 mg, ki ga postopno zvišujemo do 600-800 mg/dan ali do motečih stranskih učinkov, potrebno pa je

<sup>1</sup> Asist. **Aleksander Stepanović**, dr. med., ZD Kranj, Gosposvetska c. 10, 4000 Kranj.

spremljati tudi število krvnih celic in jetrne teste. Začetni odmerek za gabapentin je 300mg/dan, s postopnim zviševanjem do 3-krat 900-1200 mg/dan.

Močni opioidi so nujni pri zdravljenju močnih akutnih bolečin in bolečin zaradi maligne bolezni. Pri predpisovanju zaradi kroničnih nemalighnih bolečin se večkrat poraja občutek nelagodja, predvsem zaradi zaskrbljenosti pred stranskimi učinki, zasvojenostjo in zlorabo. Posledično zaradi dvomov pri predpisovanju lahko pride do zaskrbljenosti za bolnika, motenj v odnosu z bolnikom, časovne stiske in nenazadnje nezadovoljstva s svojim delom ter občutka pomanjkanja kompetence. Zdravnik družinske medicine je pri predpisovanju močnih opioidov v nekoliko boljšem položaju, ker pozna bolnika s telesne, duševne in družbene plati, zato lahko obravnava probleme v sklopu družine in okolja, iz katerega bolnik izhaja. Močne opioide naj bi predpisovali samo bolnikom, ki imajo objektivno dokazljive znake bolezni, so zanesljivi, v anamnezi nimajo alkoholizma ali zlorabe drog, imajo kolikor toliko urejene socialne razmere in nimajo odškodninskih zahtevkov ali pravnih sodiščih. Potrebne so redne mesečne kontrole, zdravilo je treba jemati po vnaprej določeni shemi in ne po potrebi. Bolniku je treba vnaprej razložiti, za kakšno terapijo gre in z njim podpisati pisni dogovor (2).

Lokalna uporaba protibolečinskih zdravil, še posebej nesteroidnih antirevmatikov, je zelo razširjena. Vsaj pri nekaterih bolnikih so učinkovitejši od placeba, med njimi pa naj bi bil, po do sedaj napravljenih raziskavah, najučinkovitejši ketoprofen. Lokalna uporaba NSAR je pomembna predvsem zato, ker se na ta način lahko izognemo neželenim učinkom pri njihovi sistemski uporabi (3). Pri diabetični nevropatiji in bolečini po poškodbi perifernega živca je lahko učinkovit kapsaicin v obliki kreme, vendar šele po več tednih uporabe.

Za lajšanje bolečin pogosto uporabljamo fizioterapijo. Dejstvo je, da so metode, ki jih vsakodnevno predpisujemo, kljub široki uporabi, premalo raziskane in ni dovolj dokazov, da so res učinkovite (4, 5). Osnova vsake fizioterapije so vaje, tako pasivne - za povečanje gibljivosti, kot aktivne - za izboljšanje mišične moči. Za bolečine pri narastiščih ligamentov in kit na kosti naj bi bil učinkovit ultra zvok; diodinamske tokove uporabljamo pri bolečinah manjših sklepov, interferenčne tokove pa pri bolečinah s pridruženimi otekljami. Posebno mesto zavzema TENS (transkutana električna nevrostimulacija), ki se uporablja predvsem za bolečine večjih sklepov, bolečino v križu, pa tudi pri raznih nevralgijah. Gre pravzaprav za eno od nevromodulacijskih metod, katere učinkovitost pa prav tako ni dovolj raziskana in naj bi bila učinkovita predvsem na začetku zdravljenja (6).

Psihoterapija zavzema pri zdravljenju bolečine zelo pomembno mesto. Več kot polovica bolnikov, ki obišče splošnega zdravnika, ima psihične težave, probleme v družini ali v službi. Vse prevečkrat pa se pozornost namenja le fizičnim težavam, na primer bolečini, in pošilja bolnike k specialistom, kjer pa je učinkovitost zdravljenja psihosomatskih motenj pogosto še slabša, kot v rokah izkušenega zdravnika družinske medicine. Uporabljamo predvsem vedenjsko kognitivno terapijo, suport, krizno intervencijo in družinsko orientirano terapijo. Vse te terapije so dokazano učinkovite, žal pa zahtevajo veliko časa in tudi dodatnega izobraževanja na tem področju (7).

Akupunktura je najbolj uporabna pri blažjih mišično skeletnih bolečinah in pri migreni. Zelo učinkovita je pri eni tretjini bolnikov, pri eni tretjini ni izboljšanja, zadnja tretjina pa je nekje vmes. Lahko ima stranske učinke v smislu aktivacije avtonomnega živčevja, najpogosteje se pojavljajo slabost, bradikardija in utrujenost. Pri nas se z akupunkturo ukvarjajo le redki splošni zdravniki, verjetno zaradi potrebnega dodatnega izobraževanja in neustreznega nagrajevanja (8).

V primeru trdovratnih kroničnih bolečin je bolnika smiselno napotiti v protibolečinsko ambulanto. Tam je običajno za obravnavo takih bolnikov zadolžen multidisciplinarni tim, sestavljen iz anesteziologa-algologa, fiziatra, psihologa, psihiatra, nevrologa, ortopeda in ne nazadnje socialnega delavca. Ti imajo na voljo še druge metode zdravljenja, npr. blokade perifernih živcev, intraspinalne infuzije, nevrostimulacijo hrbtenjače ipd., ki so v domeni specialistov sekundarnega in terciarnega nivoja.

---

#### Literatura

1. Simon GE, VonKorff M., Piccinelli M., Fullerton C., Ormel J. An International study of the Relation between Somatic Symptoms and Depression. *N Engl J Med* 1999; 341:1329-1335
2. Fanciullo GJ, Cobb JL. The Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. *Int J Pain Med Palliative Care* 2001;2:49-55
3. Mason L, Moore A, Edwards JE. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Family practice* 2004;5:10
4. Binder A. Physical treatments in neck pain. *Clinical evidence* 2000;4:634-5

5. van der Heijden GJ et al. The efficacy of traction for back and neck pain: a systematic, blinded review of randomized clinical trial methods. *Physical therapy* 1995;75:93-104
6. Carrol D et al. TENS for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2): CD003222
7. Brown C, Schulberg HC. The efficacy of psychosocial treatments in primary care: a review of randomized clinical trials. *Gen Hosp Psychiatr* 1995;17:414-424
8. White AR, Ernst E. A systematic review of randomized control trials on acupuncture for neck pain. *Rheumatology* 1999;83: 143-147

Stepanović A. Kaj lahko k lažšanju bolečin prispeva zdravnik družinske medicine?



## Zmote v predpisovanju opioidov v paliativni medicini

Slavica Lahajnar<sup>1</sup>

### Uvod

Opioidi so steber zdravljenja močne bolečine pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo. Predpisujejo jih zelo različni profili zdravnikov, najbolj pogosto specialisti paliativne medicine, algologi in zdravniki družinske medicine. Nove oblike že dolgo znane učinkovine lajšajo trpljenje zaradi bolečine milijonom bolnikov po svetu. Kljub dolgi zgodovini zdravljenja z opioidi in široki uporabi v današnjem času obstajajo številne klinične težave pri učinkoviti uporabi opioidov.

### Vzroki za nezadostno zdravljenje bolečine z opioidi

Številne zdravstvene organizacije, kot tudi Svetovna zdravstvena organizacija SZO, so izdelale priporočila za zdravnike, da bi pripomogle k boljšemu zdravljenju z opioidi. Kljub temu številne klinične raziskave kažejo, da so napake v predpisovanju pogoste. Shaheenon in sodelavci so v prospektivni raziskavi, objavljeni 2005 leta (1), spremljali 132 bolnikov z bolečino zaradi raka in ugotovili, da so bile pri 76 % narejene napake pri zdravljenju z opioidi. Kljub jemanju močnih opioidov so bolniki navajali srednje močno do močno bolečino ali so jim le-ti povzročali moteče stranske učinke. 80 % vseh napak je bilo v veččinah odmerjanja. Zdravniki odmerka niso predpisovali ob rednih časovnih presledkih, pač pa samo po potrebi, niso ga prilagodili jakosti bolečine, niso/so slabo zdravili neželene učinke opioidov ali so uporabljali več opioidov istočasno. Ostale napake so bile v rotaciji opioidov ter v opustitvi ali nepravilni uporabi dodatnih zdravil.

### Opioid ob uri in po potrebi

Kronično stalno bolečino zdravimo tako, da bolnik redno, ob uri, vzame opioid z dolgim delovanjem. Tako preprečimo nastanek močne bolečine in neželenih učinkov zaradi nestabilnega odmerka zdravila v krvi. Če časovni presledki med odmerki niso prilagojeni farmakokinetičnim lastnostim zdravila oziroma so predolgi, se pred naslednjim odmerkom dolgo delujočega opioida lahko pojavijo znaki odtegnitve in kot posledica močnejša bolečina.

V omenjeni raziskavi zdravniki niso predpisali, poleg dolgo delujočih opioidov, opioid s takojšnjim sproščanjem za prehodna poslabšanja bolečine. Rešilni odmerek opioida za prebijajočo bolečino je 1/6 ali 10 odstotna dnevna odmerka in bolnik ga vzame po potrebi, lahko tudi vsako uro.

### Odmerek opioida glede na jakost bolečine

Zdravniki niso prilagajali odmerka opioida jakosti bolečine. Z napredovanjem rakave bolezni se bolečina običajno stopnjuje, zato je potrebno večkrat oceniti jakost bolečine s pomočjo vizualne analogne ali številčne lestvice. V primeru močne bolečine dnevni odmerek opioida povečamo za 30 do 50 % ali nov odmerek določimo s titracijo. Če se odločimo za titracijo, odmerke opioida s takojšnjim sproščanjem, ki jih je bolnik vzel po potrebi, dodamo odmerku dolgo delujočega opioida. Bolnikom, ki imajo močne bolečine samo pri gibanju, v mirovanju pa so bolečine blage, ne večamo dnevnih odmerkov. Naročimo jim, naj vzamejo opioid s takojšnjim sproščanjem pred načrtovano aktivnostjo. Povečan dnevni odmerek bi med mirovanjem lahko povzročil neželene učinke. Le redkokdaj je potrebno odmerke večati zaradi nastanka tolerance na opioide.

### Neželeni učinki opioidov

Zdravniki niso prepoznali neželenih učinkov opioidov ali jih niso zdravili. Čeprav je obstipacija najbolj pogost in težko obvladljiv neželen učinek pri kroničnem jemanju opioidov, lahko zahtevajo spremembo zdravljenja tudi nevrotoksični učinki opioidov.

Sedacija se lahko pojavi v začetku zdravljenja z močnimi opioidi in nanjo se razvije toleranca v 10 dneh. Če je moteča, najprej poiščemo druge možne vzroke zanjo in jih odstranimo. Če bolnik sočasno dobiva druga pomirjevala, jih ukinemo. Če sedacija ne mine, zmanjšamo odmerek izbranega opioida ali poskušamo zdravljenje z drugim opioidom ali drugo potjo vnosa. Pri nas, pri takih bolnikih, ni v navadi uporaba psihostimulansov.

<sup>1</sup> Prim. Slavica Lahajnar, dr. med., Onkološki Inštitut, Zaloška 2, Ljubljana.

Nevrotoksični učinki opioidov se izrazijo kot nemir, mioklonus ali celo krči. Bolj pogosti so pri bolnikih, ki dobivajo močne opioide v stalni parenteralni infuziji, dalj časa trajajoči infuziji in pri večjih odmerkih opioidov. Najbolj verjeten vzrok je kopičenje metabolita hidro-morfon-3 glukoronida (2). Nemir lahko vodi v delirij. Bolnik je dezorientiran v času in prostoru, motena sta njegov spomin in verbalno izražanje. Pridružijo se halucinacije. Drugi vzroki za delirij so infekt, elektrolitne spremembe, druga zdravila, na primer adjuvantna zdravila za nevropatsko bolečino in dehidracija. Pri dehidraciji je verjeten vzrok za delirij kopičenje nevrotoksičnih presnovkov. Z rehidracijo pri vseh bolnikih ne dosežemo izboljšanja, vendar je vredno z njo poskusiti (3). Na splošno so sredstvo izbora za zdravljenje delirija zaradi opioidov haloperidol ali drugi nevroleptiki. Pri uporabi benzodiazepinov smo previdni, ker sami lahko povzročajo delirij.

Mioklonus je pogosto znak razvijajočega se delirija. Dejavniki tveganja za njegov nastanek so dehidracija in druga sočasna zdravila, na primer zaviralci ponovnega prevzema serotonina, antagonisti dopamina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR). NSAR lahko povzročijo okvaro ledvic, kar vodi v slabše izločanje opioidov in njegovih metabolitov. Terapevtske možnosti so hidracija, opioidna rotacija, GABA agonisti, na primer klonazepam in baklofen.

Krči se redko pojavijo kot zaplet pri zdravljenju z opioidi, razen pri meperidinu. Bolj pogosto sta za njihov nastanek kriva hipoksija in zavora dihanja.

### ***Več različnih opioidov hkrati***

V raziskavi je bilo med napake šteto tudi predpisovanje več močnih opioidov sočasno. Teoretično je to sicer smiselno zaradi delovanja na različne receptorje. Na primer, morfin deluje na  $\mu$ , oksikodon na  $\kappa$  receptorje, zato s sočasno uporabo obeh učinkovin lahko dosežemo boljši analgetičen učinek in manj slabosti ter bruhanja (4). V praksi pa predpisovanje več opioidov hkrati naredi zdravljenje bolj zapleteno in drago, povečuje možnost napak v odmerjanju ter zmanjšuje sodelovanje bolnika. Predvsem je skoraj nemogoče proučevanje toksičnosti in neželenih učinkov. Edina izjema pri tem je uporaba morfina s takojšnjim sproščanjem za zdravljenje prebijajoče bolečine pri bolniku s transdermalnim fentanilom.

### ***Rotacija opioidov***

Če izbrani opioid, kljub večanju odmerka bolniku ne olajša bolečine in/ali povzroča moteče neželene učinke, ga zamenjamo z drugim iz iste skupine. Zaradi nepopolne navzkrižne tolerance med opioidi pričakujemo boljši analgetičen učinek in manj neželenih učinkov novo izbranega opioida. Ker pričakujemo boljši analgetičen učinek, rotiramo za 25 do 50 % zmanjšan odmerek prvega opioida. Pri rotaciji opioidov si pomagamo s tabelo ekvianalgetičnih odmerkov. Včasih izračunan odmerek ne zadošča, zato ga s titracijo povečamo glede na jakosti bolečine. Rotacija je pri bolnikih z napredovalim rakom pogosto potrebna, včasih tudi večkrat pri istem bolniku (5).

### ***Stanje pri nas***

Na Onkološkem inštitutu smo vsem bolnikom na internističnih in radioterapevtskih oddelkih razdelili Kratek vprašalnik o bolečini. Postopek smo ponovili po dveh tednih, da bi dobili čim boljšo sliko o stanju. Izvzeti so bili bolniki na kirurških oddelkih, ker je bolečina po operativnem posegu akutna bolečina. Med 273 vrnjenimi vprašalniki jih je bilo 218 izpolnjenih v celoti in le-te smo pregledali. S pomočjo vprašalnika so bolniki ocenili jakost bolečine in vpliv bolečine na razpoloženje, spanje in dnevne aktivnosti. Jakost bolečine so ocenili s pomočjo številčne lestvice od 0 do 10. Bolečina od 1 do 3 je blaga, od 4 do 7 srednje močna in od 7 do 10 močna. Zdravljenje bolečine je bilo ocenjeno kot zadostno, če so bolniki navajali bolečino od 0 do 3. Bolniki sami ali medicinske sestre so v vprašalnik vpisali zdravila, ki jih jemljejo za zdravljenje bolečine. Zanimalo nas je, ali je izbira analgetikov pravilna glede na jakost bolečine. Z uporabljenim vprašalnikom nismo mogli spremljati vzroka za bolečine in stranskih učinkov opioidov. Rezultati, ki smo jih dobili, so odraz splošnega stanja pri nas, ker bolniki prihajajo na Onkološki inštitut iz različnih predelov Slovenije in tudi v bolnišnici jemljejo tista zdravila za zdravljenje bolečine, ki so jim jih predpisali njihovi zdravniki družinske medicine doma.

Vprašalnik je v celoti izpolnilo 218 bolnikov. Pri 99 (45 %) je bila bolečina slabo zdravljena, saj so navajali bolečino jakosti od 4 in več. Med bolniki z bolečino je bilo največ, tj. 85 (87 %) takih, ki so imeli srednje močno bolečino jakosti 4 do 6, samo 14 bolnikov je imelo močno bolečino jakosti od 7 do 10.

Vsi bolniki z močno bolečino (VAS nad 7) so prejeli analgetike, ki seveda niso zadostovali. Potrebno bi bilo povečati odmerek dolgo delujočega opioida ali ga iztitrirati s pomočjo kratko delujočega opioida, zdraviti stranske učinke opioidov, če je bil to vzrok, da bolniki niso jemali ali zdravniki niso predpisali večjih odmerkov ali uporabiti drug močan opioid. Če je šlo za nevropatsko bolečino, bi bilo potrebno pri zdravljenju uporabiti

dotatna zdravila ali druge postopke zdravljenja bolečine, na primer blokade. Med bolniki s srednje močno bolečino jih je 73 % jemalo analgetike, ki tudi niso zadoščali. Za njih veljajo enaki ukrepi kot zgoraj. 70 % bolnikov z obvladano bolečino, tj. VAS 0 do 3, je jemalo analgetike; torej je bilo med bolniki, ki so bili hospitalizirani na Onkološkem inštitutu kar 73 % takih, ki prejemajo zdravila za zdravljenje bolečine ne glede na vzrok za sprejem v bolnišnico.

V skupini bolnikov z močno bolečino je 21 % bolnikov jemalo samo neopioide, 36 % srednje močne opioide in 43 % močne opioide. V najbolj številčni skupini bolnikov z bolečino, to so bolniki s srednje močno bolečino, je 45 % bolnikov prejelo samo neopioide, 39 % šibke in 13 % močne opioide. V skupini bolnikov brez ali z blago bolečino jih je največ, tj. 55 %, jemalo neopioide in 39 % srednje močne opioide. Neopioidi (skoraj 50 % bolnikov z zdravili za zdravljenje bolečine) in srednje močni opioidi (skoraj 40 % bolnikov z zdravili za zdravljenje bolečine) so najbolj pogosto uporabljena zdravila za zdravljenje bolečine. Samo 11 % vseh bolnikov je prejelo močne opioide. Med neopioidi so NSAR zastopani pri več kot polovici bolnikov.

Indeks zdravljenja bolečine PMI (pain management index) je grob pokazatelj primernega zdravljenja bolečine in nam pove več kot podatek, ali bolnik prejema analgetike ali ne (6). PMI primerja analgetično zdravilo s stopnjo bolečine in ga izračunamo tako, da odštejemo jakost bolečine od jakosti analgetika. Jakost analgetika označimo tako: 0 brez analgetika, 1 neopioid, 2 šibek opioid, 3 močan opioid. Jakost bolečine označimo: 0 ni bolečin, 1 blaga VAS 1-3, 2 srednje močna VAS 4-6, 3 močna bolečina VAS 7-10. Na primer: vrednost minus 1 lahko pomeni, da bolnik jemlje šibak opioid in ima močno bolečino ( $2-3 = -1$ ) ali ima srednje močno bolečino in jemlje neopioid ( $1-2 = -1$ ). Vrednosti PMI manjše od 0 pomenijo nezadostno zdravljenje bolečine. Takih bolnikov je bilo v naši raziskavi 33 %. Delež slabo zdravljenih bolnikov bi bil večji, če bi namesto vseh bolnikov upoštevali samo bolnike z bolečino. V skupino slabo zdravljenih bolnikov sodijo tudi bolniki z nevropatsko bolečino, vendar pri le-teh opioidi niso edino sredstvo izbora.

Ocena vpliva jakosti bolečine na počutje bolnika je pričakovana. Čim močnejša je bila bolečina, tem bolj jih je ta ovirala pri fizičnih aktivnostih, spanju in počutju.

## Sklep

Izsledki naše raziskave so podobni drugim pri enaki populaciji bolnikov (6, 7). Zelo spodbudno je, da je bolečina postala vidna in posledično zdravljena. Manj pa, da jo še vedno premalo dobro zdravimo. Vzroki in potrebni ukrepi za izboljšanje stanja so navedeni v Shaheenovi raziskavi, tj. izboljšava veččin v predpisovanju opioidov.

---

## Literatura

1. Shaheen P, Estfan B, Davis MP, Walsh TD, LeGrand SB, Lagman RL et al. Errors in opioid prescribing: a prospective survey. Program and abstracts of the American Academy of Hospice and Palliative Medicine / Hospice and Palliative Nurses Assotiation. Annual Assembly; January 19-23, 2005; New Orleans, Luisiana. Abstract 729.
2. Thwaites D, McCann SE, Broderick P. Hydromorphone neuroexcitation. Program and abstracts of the American Academy of Hospice and Palliative Medicine / Hospice and Palliative Nurses Assotiation. Annual Assembly; January 19-23, 2005; New Orleans, Luisiana. Abstract 506.
3. Slatkin NE, Rhiner M. Opiate induced neurotoxicity in palliative care patients. Program and abstracts of the American Academy of Hospice and Palliative Medicine / Hospice and Palliative Nurses Assotiation. Annual Assembly; January 19-23, 2005; New Orleans, Luisiana. Abstract 722.
4. Lauretti GR, Oliveira GM, Pireira NL. Comparison of sustained.release morphine with sustained.release oxycodone in advanced cancer patients. Br J Cancer 2003; 89(11) 2027-30.
5. Estfan B, Shaheen P, Walsh D, David MP, LeGrand SB. Opioid rotation in cancer pain: a prospective longitudinal study. Program and abstracts of the American Academy of Hospice and Palliative Medicine / Hospice and Palliative Nurses Assotiation. Annual Assembly; January 19-23, 2005; New Orleans, Luisiana. Abstract 728.
6. Strohbuecker B, Mayer H, Evens G et al. Pain prevalence in hospitalized patients in a German University teaching hospital. J Pain and symptom management 2005; 29. 498-506.
7. Nora A Janjan. Do we need to improve pain management in the radiation oncology department? Nat Clin Pract Oncol. 2005; 2(3): 130-131.



## Pojavljanje anksiozne in depresivne motnje pri bolnikih s kronično bolečino<sup>1</sup>

Erika Tratnik<sup>2</sup>, Janko Kersnik<sup>3</sup>

### Uvod

Duševne motnje so oblika zdravstvenih težav, ki jih mora zdravnik družinske medicine prepoznati med množico težav, ki jih navajajo bolniki. Predstavljajo okoli 25 % vseh obiskov v splošni ambulanti (1, 2). Več kot 70 % psihičnih motenj zavzemata depresivna in anksiozna motnja ali kombinacija obeh, saj obe motnji pogosto nastopata skupaj. Po nekaterih študijah naj bi kar 85 % depresivnih bolnikov imelo tudi simptome anksioznosti, vzrok naj bi bile genetske in nevrobiološke podobnosti med obema motnjama (3). Nerazpoznana ali nezdravljena generalizirana anksiozna motnja lahko vodi do sekundarnega pojava depresije (4, 5).

Rizični faktorji za pojav depresije so poleg genetske predispozicije in stresnih življenjskih dogodkov še ženski spol, mlajši odrasli (starost od 20 do 40 let), ločene oz. samske osebe v srednjih letih, nižji socioekonomski status (nezaposlenost, nižja izobrazba, revščina), prisotnost kronične bolečine in kronične bolezni (6). Depresija se lahko pojavlja tudi sočasno ob drugih duševnih motnjah (bolezni odvisnosti, anksioznost, shizofrenija).

Z raziskavo sva želela pokazati pogostnost pojavljanja anksioznosti in depresije v splošnih ambulantah pri bolnikih s kronično bolečino. Pričakovala sva, da je depresija pogostejša pri ljudeh s kronično bolečino.

### Metode

Raziskava je bila presečna in prospektivna. V raziskavo sva vključila vzorec zaporednih bolnikov, ki so se oglasili v ambulanti izbranega zdravnika junija 2005 in so privolili v sodelovanje. Sodelovali so bolniki iz dvanajstih splošnih ambulant Zdravstvenega doma Kranj. Bolniki so izpolnili anonimno anketo. Razdeljenih je bilo 500 anket. V raziskavo so bili vključeni moški in ženske, stari od 19 do 64 let. Za oceno anksiozne in depresivne motnje sva uporabila Zungov samoocenjevalni vprašalnik za preverjanje znakov tesnobe in depresije, ki so ga bolniki izpolnili sami. Samoocenjevalni lestvici za posamezno motnjo vsebujeta 20 vprašanj, ki se točkujejo od 1 do 4 glede na pogostnost pojavljanja posameznega simptoma. Najmanjše možno zbrano število točk pri posamezni lestvici je 20, največje pa 80. Če bolnik zbere 50 točk ali več, gre za prisotnost posamezne motnje.

Poleg teh vprašalnikov so sodelujoči anketiranci odgovorili še na vprašanje o starosti, spolu, izobrazbi, zakonskem stanu, zaposlitvi ter prisotnosti kronične somatske bolezni in kronične bolečine. Pri tem je bila kroničnost opredeljena s trajanjem več kot eno leto. Jakost bolečine so bolniki označili na vizualni analogni skali (VAS) od 0 do 10.

Podatke sva vnesla v računalniškem programu Excel in jih nato statistično obdelala s programom SPSS. Za analizo podatkov sva uporabila t- test in Hi-kvadrat test.

### Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 452 (90,4 %) preiskovancev, ki so odgovorili na vprašalnik. Stari so bili od 19 do 64 let. Povprečna starost preiskovancev je bila 45 let. Sodelovalo je 277 (61,3 %) žensk in 175 (38,7 %) moških. Glede na izobrazbo je imelo osnovno šolo 11,7 % preiskovancev, poklicno 20,8 %, srednjo 44,7 %, višjo 8,2 % in visoko 13,9 %. Glede na zakonski stan je bilo 66,2 % poročenih, 10,8 % ločenih, 19,9 % samskih in 3,1 % vdovcev. Zaposlenih je bilo 76,5 %, brez zaposlitve 8,8 %, upokojenih 14,6 %. 250 (53,3 %) anketiranih je navedlo, da imajo kronično bolečino, 202 (44,7 %) preiskovancev je bilo brez bolečin. Po vizualni analogni skali je bila mediana ocenjene bolečine 3 (tabela 1). 184 (41,0 %) preiskovancev je navedlo, da ima kronično bolezen, 268 (59,0 %) je bilo brez kronične bolezni.

<sup>1</sup> Raziskava je bila narejena v okviru specialistične naloge na modularnem delu specializacije iz družinske medicine.

<sup>2</sup> Erika Tratnik, dr. med., ZD Kranj, Gosposvetska c. 10, 4000 Kranj.

<sup>3</sup> Doc. dr. Janko Kersnik, dr. med., Zdravstvena postaja Kranjska Gora, Zdravstveni dom Jesenice, Koroška 2, 4280 Kranjska Gora.

Tabela 1. Jakost bolečine pri depresivnih bolnikih.

Jakost bolečine (VAS)	Število depresivnih bolnikov	Delež (%)
0	11	15,9
1	0	0,0
2	1	1,4
3	2	2,9
4	2	2,9
5	7	10,1
6	12	17,5
7	8	11,6
8	10	14,5
9	8	11,6
10	8	11,6

Po Zungovi samoocenjevalni lestvici za anksioznost je imelo 8,4 % anketiranih anksiozno motnjo. Pri Zungovi samoocenjevalni lestvici za depresijo je 69 anketiranih zbralo 50 točk ali več, kar pomeni, da je bilo med obiskovalci splošnih ambulant 15,2 % depresivnih. Ugotavljala sva tudi sopojavljanje anksioznosti in depresije (komorbidnost), ki je bila prisotna v 43,0 %. 84,0 % preiskovancev z anksiozno motnjo je bilo tudi depresivnih, 46,4 % anketiranih z depresivno motnjo je imelo sočasno tudi anksiozno motnjo. Depresivna motnja je pogostejša pri ženskah, saj je bilo depresivnih 18,1 % žensk in 10,9 % moških. S stopnjo izobrazbe depresija upada. Ljudje z višjo stopnjo izobrazbe so manj depresivni. Tako je bilo v skupini z osnovno šolo 34,0 % depresivnih, s poklicno 21,3 %, s srednjo 10,9 %, višjo 8,1 % in visoko 7,9 %. Prav tako je več depresivnih med nezaposlenimi (22,5 %) v primerjavi z zaposlenimi (14,7 %) ali upokojenimi (13,6 %). Glede na zakonski stan je bilo največ depresivnih med ovdovelimi (28,6 %).

Raziskava je tudi pokazala, da se depresivna motnja bistveno pogosteje pojavlja pri bolnikih s kronično bolečino in kronično boleznijo. Če so imeli kronično bolezen, je bilo depresivnih 21,7 %, če je niso imeli, je bilo depresivnih le 10,5 %. Med preiskovanci s kronično bolečino je bilo depresivnih 23,2 %, med preiskovanci brez kronične bolečine je bilo depresivnih le 5,4 %. Večja jakost bolečine, ocenjena z VAS, napoveduje več točk na Zungovi lestvici za depresijo ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ), in več točk na Zungovi lestvici za anksioznost ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ).

## Razprava

Dobljeni rezultati glede pogostnosti anksioznosti in depresije so primerljivi z drugimi študijami. Eden najpogostejših simptomov, s katerimi se sreča zdravnik družinske medicine pri svojem delu, je kronična bolečina. Po študijah naj bi bilo kar 50 % bolnikov s kronično bolečino depresivnih. Nedvomno povezavo med kronično bolečino in depresijo je pokazala tudi naša raziskava, saj je bilo s kronično bolečino 23,2 % preiskovancev depresivnih, med tistimi, ki niso imeli kronične bolečine, pa je bilo depresivnih le 5,4 %. Depresija in bolečina si delita skupne nevrobiološke poti (serotonergičnega in noradrenergičnega sistema), njun odnos pa je kompleksen in multifaktorialen. Depresija je možna neposredna posledica bolečine, ali pa je dejavnik, ki bolečino še poslabša. Prisotnost depresije napoveduje kroničnost pri bolečinskem sindromu, zdravljenje depresivnih ljudi s kronično bolečino pa je pogosto neuspešno. Ljudje z depresijo imajo nizko toleranco za bolečino in se izogibajo oz. ne zmorejo aktivnosti, ki so povezane z učinkovitostjo terapijskega procesa. Dolgotrajna depresija vodi v napredujoče oškodovanje možganov – povzroči nevrokemične spremembe v možganih, vključno z zmanjšano prostornino hipokampusa (7-12).

## Sklep

Depresija in anksioznost sta najpogostejši duševni motnji v ambulanti družinske medicine. Obe duševni motnji se pogosto pojavljata skupaj, večina anksioznih bolnikov je tudi depresivnih. Raziskava je pokazala, da je depresivna motnja pri bolnikih s kronično bolečino pogostejša kot pri ostalih bolnikih.

Zdravniki družinske medicine bomo hitreje in bolje prepoznali depresivno in anksiozno motnjo, če bomo upoštevali rizične dejavnike za pojav teh motenj, če bomo izboljšali sporazumevanje z bolniki in se zavedali, da

se za telesnimi simptomi pogosto skriva duševna motnja. Boljša diagnostika duševnih motenj bo pripomogla k hitrejšemu in učinkovitejšemu zdravljenju teh motenj.

## Zahvala

Najlepše se zahvaljujeva bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi, brez katerih raziskave ne bi bilo. Zahvaljujeva se zdravnikom ZD Kranj, ki so nama pomagali v raziskavi.

---

## Literatura

1. Craig TKJ, Boardman AP. ABC of mental health: Common mental health problems in primary care. *BMJ*, 1997; 314: 1609-.
2. Angst J, Fortnightly review: A regular review of the long term follow up of depression. *BMJ*, 1997; 315: 1143-1146.
3. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety*, 1996-97; 4: 160-8.
4. Žvan V. Razpoloženske (afektivne) motnje. V: Tomori M, Ziherl S eds. *Psihijatrija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1999; 207-27.
5. Parker G, Wilhelm K, Mitchell P, Austin MP, Roussos J, Glandstone G. The influence of anxiety as a risk to early onset major depression. *J Affect Disord*. 1999; 52(1-3): 11-7.
6. Trivedi JK, Sharma S, Tandon R. Depression in general clinical practice. *J Indian Med Assoc*, 2004; 102: 557-8, 561.
7. Smith DJ, Blackwood DHR. Depression in young adults. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2004; 10: 4-12.
8. Waxman R, Tennant A, Heliwell P. Community survey of factors associated with consultation for low back pain. *BMJ*, 1998; 317: 1564-1567.
9. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract*, 1996; 43: S25-33.
10. Gallagher RM, Verma S. Managing pain and comorbid depression: A public health challenge. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1999; 4:203-20.
11. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2433-45.
12. Leo RJ. Chronic pain and comorbid depression. *Curr Treat Options Neurol*, 2005; 7: 403-12.





**Kar vas je že dolgo zanimalo o zdravljenju hiperlipidemij**



## Pristop k bolniku s hiperlipidemijo

Vlasta Vodopivec-Jamšek<sup>1</sup>

### Uvod

Hiperlipidemije so pomembne za klinično prakso predvsem zato, ker pomenijo večje tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja (BSO). Te bolezni doprinesejo kar 39,1 % k celokupni umrljivosti in tako predstavljajo vodilni vzrok smrti v Sloveniji (1). Veliko srčnožilnih dogodkov, ki se lahko končajo tudi s smrtjo, doleti posameznike, ki prej niso imeli nobenih znakov bolezni. Po drugi strani pa je tveganje za ponovni srčnožilni dogodek pri bolnikih z že znano srčnožilno boleznijo bistveno večje kot pri ostali populaciji. Tako imajo na primer bolniki, ki so doživeli srčni infarkt v povprečju več kot 40 % absolutno tveganje, da bodo v 10 letih doživeli ponovni srčni infarkt (2). Zato je odkrivanje in zdravljenje hiperlipidemij pomembno tako v primarni kot tudi v sekundarni preventivi srčnožilnih bolezni. Velika pojavnost hiperlipidemij v populaciji pa terja, da jih odkrivajo in vodijo zdravniki družinske medicine (3).

Dejavniki tveganja za BSO, kamor uvrščamo tudi hiperlipidemije, delujejo sinergistično in njihov učinek je večji kot enostavni seštevek njihov posamičnih učinkov. Posamezniki, ki imajo več zmerno povečanih dejavnikov tveganja, imajo zato večje tveganje za te bolezni, kot tisti, ki imajo samo en zelo visok dejavnik (4). Pomembno je, da so ukrepi usmerjeni v vse dejavnike tveganja, ki jih lahko spreminjamo (5).

Zdravnik družinske medicine pristopa k vsakemu bolniku celostno in se, kolikor je le mogoče, izogiba obravnavi, ki obsega le vrednotenje posameznega izvida. Pristop k bolniku s hiperlipidemijo tako vključuje tudi obravnavo vseh ostalih bolnikovih težav, morebitnih sočasnih bolezni in seveda ostalih dejavnikov tveganja za bolezni srca in ožilja, čeprav bo v prispevku bolj poudarjeno ukrepanje v zvezi s hiperlipidemijo.

### Opredelitev hiperlipidemije in dislipidemije

Hiperlipidemija je presnovna motnja, pri kateri je serumska koncentracija holesterola in/ali trigliceridov zvečana. Dislipidemija je širši pojem, ker obsega poleg hiperlipidemij še tiste presnovne motnje, pri katerih je znižana serumska koncentracija holesterola HDL ali pa je sestava posameznih lipoproteinov spremenjena.

Ko pri preventivnem pregledu ali pri mlajših sorodnikih bolnikov z zgodnjo koronarno boleznijo ali družinsko hiperholesterolemijo prvič določamo vsebnost lipidov v krvi, določimo le vsebnost skupnega holesterola (6). Ob povečanih vrednostih ali ob koronarnem tveganju, ki je večje od 20 %, pa naredimo celotni lipidogram, ki obsega trigliceride, skupni holesterol, holesterol LDL in holesterol HDL. Pred odvzemanjem krvi za celotni lipidogram se zahteva 12-urno stradanje. Pri akutnih vnetnih stanjih so vrednosti holesterola LDL in HDL prehodno zmanjšane (7). Tako na primer znižane ravni holesterola v povprečju vztrajajo še šest tednov po srčnem infarktu, zato se celotni lipidogram določi v prvih 24 urah po akutnem dogodku, sicer pa je potrebno odvzem načrtovati šele čez 6 tednov.

### Razdelitev hiperlipidemij

Izhodiščno oceno hiperlipidemij naredimo s pomočjo izmerjenih vrednosti serumske koncentracije holesterola in trigliceridov. Ugotovimo lahko hiperholesterolemijo, hipertrigliceridemijo ali kombinirano hiperlipidemijo (tabela 1). Celoten lipidogram nam daje upogled še v vrednosti holesterola LDL in HDL, ki sta tudi kazalca srčnožilne ogroženosti (8). Koncentracija holesterola LDL je močno pozitivno povezana s tveganjem za srčnožilne dogodke pri asimptomatskih osebah kot tudi pri tistih z že znano aterosklerotično boleznijo (9). V razvoju ateroskleroze se morajo delci holesterola LDL oksidirati, da lahko vstopijo v žilno steno. Oksidacijo holesterola LDL pa podpirajo drugi dejavniki tveganja. Razvrstitev hiperlipidemij po Friedrichsonu, ki temelji na elektroforetski razvrstitvi, v klinični praksi družinske medicine nima posebne praktične uporabnosti.

<sup>1</sup> Asist. **Vlasta Vodopivec-Jamšek**, dr. med., ZD Nova Gorica, Ambulanta Šempeter, Prekomorskih brigad 25, 5290 Šempeter pri Gorici.

Tabela 1. Vrste hiperlipidemij\*.

Terapevtska opredelitev	Lipo-proteini	Lipo-proteinski vzorec po Friedrik-sonu	Primarne hiperlipidemije
hiperholesterolemija	LDL	II	– družinska heterozigotna hiperholesterolemija – družinska homozigotna hiperholesterolemija – poligenska hiperholesterolemija – družinska kombinirana hiperlipidemija
kombinirana hiperlipidemija	LDL in VLDL IDL	II b, IV III	– družinska kombinirana hiperlipidemija – družinska disbetalipoproteinemija
hipertrigliceridemija	VLDL VLDL in hilomikroni hilomikroni	IV V I	– družinska kombinirana hiperlipidemija – družinska endogena hipertrigliceridemija – družinska mešana hipertrigliceridemija – družinska hilomikronemija
znižan holesterol HDL			– družinska hipoalfalipoproteinemija – aterogena dislipidemija

\*Vse dislipidemije razen družinske hilomikronemije pomenijo večje tveganje za BSO.

V klinični praksi je pomembno, da razlikujemo med primarnimi in sekundarnimi hiperlipidemijami, saj nekatere izmed sekundarnih lahko povsem odstranimo z zdravljenjem osnovne bolezni. Vzroki sekundarnih sprememb maščobnega profila so številni (tabela 2). V praksi so najpogostejši vzroki: prehrana, bogata z nasičenimi maščobami in/ali ogljikovimi hidrati, prekomerno pitje alkohola, debelost, sladkorna bolezen, hipotiroza, nefrotski sindrom, kronična bolezen jeter in nekatera zdravila.

Tabela 2. Vzroki sekundarnih dislipidemij.

Dislipidemija	Življenjski slog	Bolezni in presnovne motnje	Zdravila
hiperholesterolemija	– hrana, bogata z nasičenimi maščobami	– hipotiroza – nefrotični sindrom – holestaza – biliarna ciroza – anoreksija nervoza – disglobulinemija – Cushingov sindrom – akutna inermitentna porfirija	– oralni kontraceptivi – ciklosporin – tiazidi – proteazni zaviralci
hipertrigliceridemija	– hrana, bogata z ogljikovimi hidrati – pretirano uživanje alkohola	– debelost – nosečnost – sladkorna bolezen – hipotiroza – kronična ledvična odpoved – bulimija – lipodistrofija – glikogenoze – hipopituitarizem – sistemski lupus eritematosus – monoklonske gamapatije – Cushingov sindrom	– blokatorji beta – tiazidi – estrogeni – glukokortikoidi – izotretinoin – proteazni zaviralci – tamoksifen
znižan holesterol HDL	– vegetarijanska prehrana – kajenje – telesna nedejavnost	– debelost – insulinska odpornost – podhranjenost	– blokatorji beta – anabolni steroidi – testosteron – progestagen – izotretinoin

Vse opisane vzroke je mogoče opredeliti na osnovi anamneze, kliničnega pregleda, lipidograma in nekaterih dodatnih laboratorijskih preiskav (krvni sladkor, jetrni testi, dušični retenti, TSH, analiza seča). Večinoma gre za neozdravljive bolezni, vendar lahko z zdravljenjem osnovne bolezni povsem odstranimo nekatere izmed sekundarnih dislipidemij. Razlikovanje je včasih težavno, če so te motnje kombinirane s primarno motnjo v presnovi maščob. Zaradi pogostih aterosklerotičnih zapletov je še posebej pomembno zdravljenje dislipidemij pri sladkornih bolnikih in tistih s kronično ledvično odpovedjo.

## **Pristop k bolniku s hiperlipidemijo**

Obravnava bolnika s hiperlipidemijo seveda zahteva veliko več kot le določitev maščobnega profila. Pomembno je, da pri obravnavi bolnika vzamemo osebno in družinsko anamnezo, poizvemo o življenjskem slogu, opravimo skrben klinični pregled, ocenimo koronarno ogroženost in naredimo dodatne laboratorijske preiskave ob sumu na sekundarne hiperlipidemije.

## **Ocena koronarnega tveganja**

Pri oceni koronarnega tveganja velja za bolnike z že znano srčnožilno boleznijo, da so zelo ogroženi z aterosklerotičnimi zapleti. Asimptomatskim posameznikom pa določimo koronarno tveganje glede na spol, starost, raven serumskega holesterola, kajenje, višino sistoličnega krvnega tlaka in sladkorno bolezen. Za oceno koronarnega tveganja v Sloveniji še vedno uporabljamo tabele Evropske delovne skupine za preprečevanje BSO, ki temeljijo na framinghamskem modelu. Veliko koronarno tveganje je po teh tabelah opredeljeno kot vsaj 20-odstotna verjetnost koronarnega dogodka v prihodnjih 10 letih (7). V novem modelu SCORE, kjer se ocenjuje 10-letno tveganje smrtnega srčnožilnega dogodka pri asimptomatskih osebah z dejavniki tveganja pa velja za veliko ogroženost 5-odstotna verjetnost takega dogodka (11), kar približno ustreza 20-odstotnemu 10-letnemu tveganju po framinghamskem modelu. Evropske smernice o preventivi BSO priporočajo, da kot zelo ogrožene štejemo tudi mlajše asimptomatske posameznike s spremenljivimi dejavniki tveganja, ki bi ob projekciji na 60 let pomenili veliko ogroženost. Veliko tveganje za žilni dogodek imajo tudi osebe z družinsko hiperholesterolemijo, kjer je vrednost celokupnega holesterola nad 8 mmol/l in holesterola LDL nad 6 mmol/l.

## **Ciljne vrednosti serumskih maščob**

V svetu so razvili številne smernice, ki opredeljujejo tarčne ravni serumskih maščob in so v pomoč pri obravnavi oseb z dejavniki tveganja (11-14). Priporočila za ciljne vrednosti holesterola se rahlo razlikujejo med smernicami. Tako na primer ameriška skupina NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) priporoča ciljno vrednost za holesterol LDL pri osebah brez znane BSO z enim dejavnikom tveganja  $\leq 4$  mmol/l. Za osebe brez BSO in z dvema ali več dejavniki tveganja je cilj  $\leq 3,25$  mmol/l. Za tiste z znano koronarno boleznijo ali s sladkorno boleznijo ter za osebe z več kot 20-odstotno verjetnostjo za koronarni dogodek v 10 letih pa ista skupina svetuje ciljno vrednost za holesterol LDL  $\leq 2,5$  mmol/l. Za zelo visoko ogrožene z nedavnim koronarnim dogodkom in tiste s koronarno boleznijo, ki imajo istočasno še diabetes, neurejen krvni tlak, kadijo ali imajo presnovni sindrom, pa celo 1,75 mmol/l (14).

Ciljne vrednosti Evropske delovne skupine za preprečevanje BSO, ki uporablja SCORE model za oceno 10-letnega tveganja za smrtni dogodek zaradi BSO, so za vse asimptomatske posameznike za celokupni holesterol pod 5 mmol/l in pod 3 mmol/l za holesterol LDL. Za zelo ogrožene bolnike z znano BSO in bolnike s sladkorno boleznijo priporočajo ciljno vrednost  $\leq 4,5$  mmol/l za celokupni holesterol,  $\leq 2,5$  mmol/l za holesterol LDL, za trigliceride  $\leq 1,7$  mmol/l in za holesterol HDL pri moških  $\geq 1$  mmol/l ter pri ženskah  $\geq 1,2$  mmol/l (11). Tem ciljem se pridružujejo tudi slovenske smernice za sekundarno preventivo po srčnem infarktu (15).

## **Zdravljenje**

V primarni preventivi BSO pri bolniku s hiperlipidemijo vedno najprej začnemo s spremembo življenjskega sloga in vplivanjem na spremenljive dejavnike tveganja (krvni tlak, debelost). Smernice priporočajo prenehanje kajenja, redno telesno dejavnost in dietno prehrano (zmanjšan vnos soli, nasičenih maščobnih kislin, trans-nasičenih maščobnih kislin ter holesterola). Nasvete za zdravo prehrano prilagajamo potrebam posameznega bolnika glede na individualni profil dejavnikov tveganja.

Zdrava prehrana zmanjšuje zboleznost in smrtnost zaradi bolezni srca in ožilja, ker znižuje serumski holesterol in trigliceride, krvni pritisk, preveliko telesno težo, trebušno maščevje ter niža raven krvnega sladkorja in insulina. Mediteranski tip prehrane z veliko sadja, zelenjave in omega 3 maščobnimi kislinami je v posameznih študijah pokazal ugodne učinke pri zmanjševanju umrljivosti zaradi bolezni srca in ožilja in zmanjševanju ponovnih srčnih infarktov pri bolnikih s koronarno boleznijo (16, 17).

Če bolniki ciljnih vrednosti ne dosežejo s spremembo življenjskega sloga, posežemo po zdravilih. Pri tem upoštevamo pravila o upravičenosti posameznika do zdravila na stroške zavarovalnice. Pri nas imamo na voljo statine, fibrate in zaviralce absorpcije holesterola. Statini so v številnih raziskavah primarne in sekundarne preventive dokazali, da se ob zmanjšanju serumske ravni holesterola zniža pogostnost aterosklerotičnih zapletov (18-25). Na podlagi teh rezultatov dajemo pri zdravljenju z zdravili prednost statinom.

Pri izolirano znižanem HDL holesterolu in/ali zvišanih trigliceridih lahko posežemo po fibratih. Nekateri strokovnjaki zagovarjajo zgodnji predpis statinov bolnikom po srčnem infarktu (še v bolnišnici) zaradi boljšega sodelovanja bolnika pri zdravljenju (26). Če bolniki potrebujejo kombinacijo statina in fibrata, obstaja večja nevarnost miopatije in rhabdomiolize, zato se o tem posvetujemo z ustreznim specialistom. Če ciljnih vrednosti ne dosežemo tudi z velikimi odmerki statina, lahko posežemo po kombinaciji zdravil: statin in zaviralec absorpcije holesterola ezitimib.

Ko dosežemo ciljne vrednosti holesterola, zdravljenja z zdravili ne prekinjamo. Bolnike tudi ves čas zdravljenja spodbujamo, da se držijo diete in zdravega življenjskega sloga.

### **Sodelovalnost bolnika v procesu zdravljenja**

Sodelovalnost bolnika v procesu zdravljenja pomeni vedenje posameznika, ki sovпада z zdravnikovimi medicinskimi nasveti in se izraža v odstotkih (27). Najboljša je pri zdravljenju nenadnih bolezni, slabša pri zdravljenju dolgotrajnih, najslabša pa pri priporočenih spremembah življenjskega sloga, kjer jo ocenjujejo na le 25 % (28). V procesu zdravljenja hiperlipidemij, ki so tako kot povišan krvni tlak v veliki meri asimptomatske, mnogo bolnikov ni čisto prepričanih o koristi jemanja zdravil. Raziskave zadnjih let so pokazale, da le približno 50 % bolnikov, ki prejme recept za lipolitično zdravilo, zdravilo jemlje 6 mesecev in več (29). Ta delež pade na 40 % po 12 mesecih (30) in pod 30 % po 5 letih (31).

Bolnik, ki doživi stranski učinek zdravila v začetku zdravljenja, ni prepričan o neškodljivosti zdravila. Če pa kmalu po začetku zdravljenja doživi srčnožilni dogodek, ni prepričan o učinkovitosti zdravila (32). Pri mnogih bolnikih obstaja tveganje za slabo sodelovalnost, ker možni kratkoročni stranski učinki zdravljenja kronične bolezni pretehtajo kratkoročne koristi zdravil, zato kronične bolnike redno spomnimo na dolgoročne koristi jemanja zdravil in upoštevanja drugih medicinskih nasvetov. Če slabe sodelovalnosti ne prepoznamo, stopimo v začarani krog, ker želimo z dviganjem doze urediti bolnikovo stanje, ki pa se zaradi neprepoznanega bolnikovega vedenja ne obnese.

### **Dejavniki, ki vplivajo na sodelovalnost**

Dejavniki, ki vplivajo na sodelovalnost, so lahko biološki, psihosocialni ali pa so v zvezi z režimom jemanja zdravil. Pomembno je, da poizvemo o bolnikovem načinu življenja in njegovih prepričanjih v zvezi z boleznijo in zdravljenjem ter skupaj poiščemo rešitve ob morebitnih ovirah.

Učinkovitost in varnost zdravila sta glavna predpogoja za sodelovanje bolnika. Statini so učinkovita zdravila, ki jih večina bolnikov dobro prenaša, zato je tudi sodelovalnost boljša kot pri drugih lipolitikih: po 7 mesecih ga še jemlje 62-66 % (za simvastatin in atorvastatin), le 52 % jemlje gemfibrozil, 33 % izmenjevalce žolčnih kislin in 27 % niacin (33). Režim jemanja statinov je prikladen, saj se odmerjajo enkrat dnevno, zvečer. Če pa je bolniku prikladnejše vzeti zdravilo zjutraj, pomeni to 1-2 % manjše znižanje holestrola LDL, kar je še vedno bolje, kot da pozabi vzeti odmerek.

Predpisovanje receptov za daljše obdobje (tri mesece) izboljša sodelovalnost, ker bolniku ni treba prepogosto k zdravniku (34). Tudi cena zdravila je važen dejavnik, posebno v okoljih in primerih, ko ni plačnik zdravila zdravstvena zavarovalnica. Raziskave so pokazale slabšo sodelovalnost pri mlajših osebah, kadilcih in tistih brez simptomov koronarne bolezni (35, 36). Bolniki brez simptomov vsekakor bolj zavzeto sodelujejo pri zdravljenju, če uvidijo povezavo med dejavniki tveganja in simptomi oziroma boleznijo.

Slabšo sodelovalnost pri starejših bolnikih lahko pričakujemo tudi zaradi psihičnih težav, pozabljivosti, slabe pismenosti ali težav z vidom.

### **Kako izboljšamo sodelovalnost?**

Metode za izboljšanje sodelovalnosti bolnika pri jemanju zdravil so zapletene, zahtevne in nimajo zanesljivega učinka (37). Po drugi strani pa lahko vsak zdravnik pri delu uporabi nekaj osnovnih prijemov, predvsem naj ob vsakem obisku na kratko preveri sodelovalnost bolnika in ga povabi na kontrolo (29). Za izboljšanje sodelovalnosti se v klinični praksi priporoča:

- Režim jemanja zdravil naj bo čimbolj preprost.

- Bolniku damo jasna navodila in preverimo, če jih razume.
- V nekaj sekundah preverimo sodelovalnost pri vsakem obisku.
- Posvetimo se tistim, ki ne dosegajo ciljev zdravljenja.
- Kličemo bolnike, ki ne pridejo na kontrolo.
- Pri bolnikih, ki ne dosežejo ciljev zdravljenja, uporabimo dve ali več strategij.

Uspešno sporazumevanje z bolnikom, ki vključuje partnerski odnos, izboljša sodelovalnost bolnika v procesu zdravljenja in predstavlja osnovno orodje za odkrivanje ovir pri sodelovanju (38). Odprta vprašanja, na katera bolnik ne daje preprostega odgovora z da ali ne, pomagajo pri odkrivanju težav. Možne iztočnice, na katere dobimo odkritosrčnejše odgovore in odkrijemo morebitne ovire, oblikujemo tako:

- »Znano je, da ljudje pogosto pozabijo vzeti zdravilo. Kolikokrat v preteklem tednu se je to pripetilo vam?«
- »Prosim, opišite mi, kako se spomnite na to, da je potrebno vzeti odmerek zdravila.«
- »Kako se spomnite vzeti odmerek zdravila, ko ste na potovanju ali ko kosite v restavraciji?«
- »Kaj bi bilo po vašem mnenju potrebno ukreniti, da bi rešili problem izpuščenega odmerka?«
- »Ali pričakujete dogodke, ki bi negativno vplivali na jemanje zdravil in kako probleme rešili?«

Za izboljšanje bolnikove sodelovalnosti pri jemanju lipolitičnih zdravil se priporočajo številni prijemi, ki vključujejo posvet z zdravnikom ali medicinsko sestro v ambulanti, po telefonu, napisana sporočila (»Od zadnjega obiska je vaš holesterol nižji – čestitam!«) in opomnike za obisk v ambulanti. Bolniki sami lahko poskrbijo za razne opomnike pri jemanju zdravil, ki jih z magneti pritrdijo na hladilnik, vodijo dnevnik, uporabijo pa lahko tudi sodobne telefonske ali računalniške opomnike (39).

Med posvetom poskrbimo, da bolnik razume naša navodila, se seznanj s stranskimi učinki zdravila ter zna ukrepati, če se ti pojavijo (40). Izogibamo se negativnih sodb ter se potrudimo s pohvalo. Navodila podamo ustno in po potrebi še v pisni obliki ter poudarimo, da bo zdravljenje dolgotrajno in ga ne bomo prekinili, četudi se vrednosti krvnih maščob normalizirajo. Vedno preverimo, če nas je bolnik razumel tako, da nam pove, kako bo jemal zdravilo. Posebno pri starejših bolnikih se obnese, če jim občasno naročimo, da prinesejo s seboj v ambulanto škatlice zdravil, ki jih jemljejo in nam razložijo režim jemanja. Sodelovalnost pri jemanju zdravil se izboljša tudi, če spodbudimo svojece, da so v oporo in pomoč bolniku.

## Sklep

Bolniki s hiperlipidemijami imajo zaradi svoje pogostosti in pomembnosti v klinični praksi pomembno mesto pri delu zdravnika družinske medicine. Pomembno je, da zdravnik sledi sodobnim dognanjem literature na področju diagnostike in zdravljenja, pozna smernice vodenja in ob tem goji partnerski odnos z bolnikom. Le bolnik, ki bo sodeloval v procesu zdravljenja kot dobro poučen in spodbujen partner, bo lahko dosegel dobre izide zdravljenja z lipolitičnimi zdravili, ki se bodo kazali z manjšo zbolevnostjo in umrljivostjo.

---

## Literatura

1. Inštitut za varovanje zdravja. Zdravje v Sloveniji 2001. Ljubljana: Inštitut za za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2001. Dosegljivo na <http://www.gov.si/ivz/publikacije/letopis.pdf>
2. Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, Anderson KM, Levy D. Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *JAMA* 1992;268:1545-51.
3. Bulc M, Maučec Zakotnik J. Hiperlipidemije. In: Švab I, Rotar-Pavlič D, eds. Družinska medicina. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2002: 709-12.
4. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
5. Wood D, Durrington P, Poutler N, McInnes G, Rees A, Wray R on behalf of the British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, and British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1999; 80 (suppl 2): S1-S29.
6. Nacionalni program Preprečevanje srčnožilnih bolezni v osnovni zdravstveni dejavnosti. 2001; 2-35.
7. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
8. Rosenson RS. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol (hypoalphalipoproteinemia). An approach to management. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1528-38.

9. Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: the Framingham Offspring Study. *Am J Med* 1991; 90: 11-6.
10. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267: 70-6.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. (Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice). *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
12. European Society of Hypertension. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
15. Keber I, Fras Z, Gužič-Salobir B, Jug B, Šabovič M, Vodopivec-Jamšek V. Rehabilitacija in sekundarna preventiva po srčnem infarktu. Nacionalna klinična smernica. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2004.
16. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications in after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
17. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015-9.
18. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFrlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
19. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study *JAMA* 1998; 279:1615-22.
20. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
21. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
23. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for the prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-22.
24. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
26. Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, Li Q, Madsen TE, Pearson RR, Anderson JL. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *Am J Cardiol.* 2001;87: 257-61.
27. Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *J Intern Med.*1997; 241: 317-25.
28. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26 (5): 331-42.
29. ATP III. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final Report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-421.
30. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust.* 1996; 164: 208-11.
31. Hughes DA, Walley T. Predicting »real world« effectiveness by integrating adherence with pharmacodynamic modeling. *Clin. Pharmacol Ther.* 2003; 59: 659-61.



32. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288: 455-61.
33. Simons LA, Simons J, McManus P, Dudley J. Discontinuation rates for use of statins are high. *BMJ*. 2000; 321: 1084.
34. Kopjar B, Sales AE, Pineros SL, Sun H, Li YF, Hedeem AN. Adherence with statin therapy in secondary prevention of coronary heart disease in veterans administration male population. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1106-8.
35. Kiortsis DN, Giral P, Buckert E, Turpin G. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J Clin Pharm Ther*. 2000; 25: 445-51.
36. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288: 462-7.
37. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002; 288: 2868-79.
38. Petek D. Kako pritegniti bolnika z dolgotrajno boleznijo k zdravljenju? *Med Razgl* 2005; 44: S 1: 109-14.
39. Riesen WF, Darioli R, Noll G. Lipid-lowering therapy: strategies for improving compliance. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20: 165-73.
40. Vodopivec-Jamšek V. Posvet.V: Švab I, Rotar-Pavlič D, eds. *Družinska medicina*. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2002: 610-8.



## Zdravljenje hiperlipidemije pri zelo ogroženih bolnikih

Aleš Blinc<sup>1</sup>

### Ocenjevanje tveganja srčnožilnih zapletov

Ker z neinvazivnimi diagnostičnimi metodami še ne znamo poiskati ranljivih aterosklerotičnih leh pri vsakem posamezniku, lahko napovedujemo zaplete ateroskleroze le na podlagi statistične verjetnosti. Vemo, da je pogostost aterotrombotičnih zapletov mnogo pogostejša pri bolnikih, ki že imajo klinične znake katere od srčnožilnih bolezni (1), pri asimptomatskih osebah pa lahko opredelimo verjetnost aterotrombotičnega zapleta v prihodnosti glede na posameznikovo starost, spol in klasične dejavnike tveganja, kot so sistolični krvni tlak, raven holesterola v serumu, kajenje in sladkorna bolezen (1, 2).

V Evropi sta najbolj znana dva načina ocenjevanja koronarne ali srčnožilne ogroženosti: tabele evropske delovne skupine, ki temeljijo na framinghamskem modelu in jih še vedno uporabljamo v Sloveniji (2), in sistem SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation), ki temelji na evropskih podatkih o srčnožilnih zapletih (1). Leta 1998 je evropska delovna skupina za preprečevanje srčnožilnih bolezni izdelala tabele koronarne ogroženosti glede na rezultate framinghamske raziskave, v katero je bilo vključenih približno 5.000 ameriških preiskovancev. Veliko koronarno ogroženost so po dogovoru definirali kot vsaj 20-odstotno verjetnost koronarnega dogodka v prihodnjih 10 letih (2). Ker so si vzroki za srčni infarkt, ishemično možgansko kap in zaplete periferne arterijske bolezni med seboj podobni, in ker z antagregacijskim, antihipertenzivnim in lipolitičnim zdravljenjem ne zmanjšujemo le koronarnih zapletov, temveč tudi druge aterotrombotične zaplete in celotno srčnožilno umrljivost, je 3. izdaja Priporočil evropskih združenj o preprečevanju srčnožilnih bolezni v klinični praksi leta 2003 uvedla nov način ocenjevanja tveganja srčnožilnih zapletov po sistemu SCORE, ki je bolj prilagojen evropskim razmeram (1). SCORE temelji na podatkih o več kot 200.000 Evropejcih, vključenih v 12 velikih raziskav, na podlagi katerih lahko ocenjujemo 10-letno tveganje smrtnega srčnožilnega zapleta pri asimptomatskih osebah z dejavniki tveganja. Velika ogroženost je po dogovoru definirana kot vsaj 5-odstotno 10-letno tveganje smrtnega srčnožilnega zapleta (1), kar približno ustreza 20-odstotnemu 10-letnemu tveganju koronarnega dogodka po prejšnjem modelu (2). Tabele SCORE obravnavajo starostne skupine od 50 do 65 let v 5-letnih intervalih, ne obravnavajo pa posebej bolnikov s sladkorno boleznijo, za katere velja, da so zelo ogroženi ob vsaj enem dodatnem dejavniku tveganja, vsekakor pa ob izraženi mikroalbuminuriji (1).

### Zmanjševanje tveganja srčnožilnih zapletov

Tabele evropske delovne skupine iz leta 1998 ali tabele SCORE v evropskih državah uporabljamo za odločanje o tem, kdaj lahko bolnikom na stroške zdravstvene zavarovalnice predpišemo zdravila za preprečevanje aterotrombotičnih zapletov. Čeprav obe vrsti tabel dobro napovedujeta absolutno tveganje srčnožilnih zapletov, ne ločujeta med nespremenljivimi dejavniki tveganja, kamor sodita starost in spol, in med spremenljivimi dejavniki tveganja, kamor sodijo krvni tlak, raven serumskega holesterola in kajenje. Če bi se pri odločanju o predpisovanju zdravil omejevali le na absolutno tveganje, bi z lipolitičnimi zdravili predvsem starejše bolnike in hipertonike, ne pa mlajših bolnikov s hiperlipidemijo vse do starosti, ko bi bilo zanje že prepozno. Pomembno je, da pri odločitvah o zdravljenju z zdravili upoštevamo tudi zmanjšanje tveganja zapletov, ki je odvisno od reverzibilnih dejavnikov tveganja (3). Evropske smernice o preprečevanju srčnožilnih bolezni v klinični praksi priporočajo, da kot zelo ogrožene štejemo tudi mlajše asimptomatske bolnike z reverzibilnimi dejavniki tveganja, ki bi v nespremenjenem obsegu pomenili veliko ogroženost pri 60 letih, in bolnike z zelo izraženim posameznim dejavnikom tveganja, npr. ravnijo skupnega holesterola  $\geq 8$  mmol/l ali holesterola v lipoproteinih z majhno gostoto (LDL)  $\geq 6$  mmol/l (1).

### Povezava serumskih lipidov z aterotrombotičnimi zapleti

Fiziološka koncentracija plazemskega LDL holesterola znaša le 1-2 mmol/l, vendar ima velika večina odraslih Evropejcev znatno višje vrednosti (1). Ker se morajo v procesu ateroskleroze delci LDL vsaj minimalno oksidirati in vstopiti v žilno steno, je pri vsaki koncentraciji LDL holesterola absolutno tveganje aterotrombotičnih zapletov odvisno od interakcij z drugimi dejavniki (1), na ravni populacije pa je koncentracija LDL holesterola močno pozitivno povezana s tveganjem srčnožilnih zapletov pri asimptomatskih osebah in pri bolnikih z že znano aterosklerotično boleznijo (4, 5). Pri osebah, ki imajo majhno koncentracijo skupnega holesterola ( $< 3-4$  mmol/l), je koronarna bolezen redka tudi ob prisotnosti ostalih dejavnikov tveganja, po drugi

<sup>1</sup> Prof. dr. **Aleš Blinc**, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

strani pa je koronarna bolezen neizbežna pri nezdravljeni družinski hiperholesterolemiji, kjer pri heterozigotih vrednosti LDL holesterola lahko dosežejo 7-12 mmol/l, pri homozigotih pa do 20 mmol/l (1). Tako kot velja za ostale lipoproteinski delce, so tudi LDL po velikosti heterogeni. Majhni, gosti LDL se v plazmi pojavijo, kadar koncentracija trigliceridov preseže 1,4 mmol/l, in so bolj aterogeni kot ostale oblike LDL (6, 7). Trigliceridi se v patogenezo ateroskleroze vključujejo preko povezav s presnovo LDL in lipoproteinov z veliko gostoto (HDL), pri čemer je hipertigliceridemija značilno povezana z visoko koncentracijo LDL, majhno koncentracijo HDL, zmanjšano odzivnostjo na insulin, zvečanim krvnim tlakom in trebušno debelostjo, kar imenujemo presnovni sindrom (1). Trigliceridi v lipoproteinih z zelo majhno gostoto (VLDL) in v lipoproteinih s srednjo gostoto (IDL) lahko tudi neposredno vstopajo v žilno steno in prispevajo k aterosklerozi (1). Lipoproteini z veliko gostoto (HDL) delujejo zaščitno preko povratnega transporta holesterola v jetra, dodatno pa spodbujajo sintezo prostaciklina, zmanjšujejo oksidativni stres, zavirajo adhezijo monocitov na endoteljske celice in zavirajo sintezo trombocite-aktivirajočega faktorja v endoteljskih celicah (1).

## Dokazi o koristnosti lipolitičnega zdravljenja s statini pri zelo ogroženih osebah

Čeprav koncentracija plazemskega holesterola pri posamezniku ni dober napovednik aterotrombotičnih zapletov, je na ravni populacije 10-odstotno povišanje skupnega plazemskega holesterola povezano z več kot 20-odstotnim zvečanjem pojavnosti koronarne bolezni (1). Velja tudi obratna povezava, saj 10-odstotno zmanjšanje plazemske ravni skupnega holesterola s statini za več kot 20 % zmanjša pogostost koronarnih zapletov po 5 letih (1). To je v letih 1994-98 pokazalo pet velikih, prospektivnih, intervencijskih kliničnih raziskav v primarni preventivi (8, 9) ali sekundarni preventivi aterosklerotičnih zapletov (10-12), v katere je bilo vključenih več kot 30.000 preiskovancev.

Te rezultate so potrdile in nadgradile novejšje intervencijske raziskave, v katere je bilo vključenih več kot 55.000 bolnikov. Britanska raziskava HPS je pri 40- do 80-letnih osebah s koronarno boleznijo, drugimi oblikami aterosklerotične žilne bolezni ali s sladkorno boleznijo dokazala, da zdravljenje s 40 mg simvastatina na dan v primerjavi s placebom ne zmanjšuje le tveganja srčnega infarkta in koronarne smrti, temveč tudi možganske kapi in potrebe po koronarnih, karotidnih in perifernih revaskularizacijskih posegih – vse za približno četrtno in neodvisno od izhodiščne ravni LDL holesterola (13). S tem je raziskava HPS opozorila, da si bolniki z možganskožilno boleznijo, s periferno arterijsko boleznijo in s sladkorno boleznijo zaslužijo enako pozornost kot bolniki s koronarno boleznijo. Raziskava PROSPER se je osredotočila na starejše osebe, stare 72-80 let, ki so imele bodisi že razvito srčnožilno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo (14). Ugotovili so, da 40 mg pravastatina na dan v primerjavi s placebom zmanjšuje koronarno umrljivost za približno četrtno, zmanjšuje pogostost prehodnih ishemičnih napadov, ni pa bilo učinka na pogostost možganske kapi. V skupini s pravastatinom je bilo odkritih več novih oblik raka (14). Lipidni del angleško-skandinavske raziskave ASCOT je proučeval pogostost srčnožilnih zapletov pri hipertonikih, katerih izhodiščna raven skupnega holesterola ni presegala 6,5 mmol/l, ki so poleg antihipertenzivne terapije prejeli 10 mg atorvastatina ali placebo (15). Raziskava se je končala predčasno že po dobrih 3 letih, ker je vmesna analiza pokazala v skupini z atorvastatinom za 21 % manjše tveganje vseh srčnožilnih zapletov, za 36 % manjše tveganje koronarnih dogodkov in za 27 % manjše tveganje možganske kapi (15). Raziskava PROVE IT je pri bolnikih z nedavnim akutnim koronarnim sindromom primerjala učinkovitost intenzivnega lipolitičnega zdravljenja z atorvastatinom v primerjavi s standardnim odmerkom pravastatina (16). Atorvastatin v odmerku 80 mg/dan, s katerim so znižali raven LDL holesterola na vsega 1,60 mmol/l, je nudil za 16 % boljšo zaščito pred pomembnimi srčnožilnimi zapleti kot 40 mg/dan pravastatina, s katerim so dosegli povprečno koncentracijo LDL holesterola 2,46 mmol/l (16). Raziskava TNT je primerjala učinkovitost 10 miligramskega in 80 miligramskega dnevnega odmerka atorvastatina pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo, katerih izhodiščna raven LDL holesterola ni presegala 3,4 mmol/l (17). Velik odmerek atorvastatina je zmanjšal povprečno koncentracijo plazemskega LDL holesterola na 2,0 mmol/l, standardni odmerek pa na 2,6 mmol/l. Ob intenzivnem lipolitičnem zdravljenju so zabeležili za 22 % manjše tveganje pomembnih srčnožilnih dogodkov, med katere so šteli smrt zaradi koronarne bolezni, srčni infarkt, reanimacijo po srčnem zastoju in možgansko kap. Kljub ugodnim srčnožilnim učinkom med skupinama ni bilo razlike v skupni umrljivosti, pri čemer se tudi umrljivost zaradi raka ni značilno razlikovala med skupinama (17).

Lipidni del raziskave ALLHAT je doslej edina študija, ki ni pokazala učinkovitosti zdravljenja s statinom v celotni intervencijski skupini, temveč samo pri podskupini ameriških črncev (18). V tej raziskavi so pri starejših hipertonikih z zmerno hiperlipidemijo primerjali učinkovitost 40 mg pravastatina dnevno s standardnim zdravljenjem hiperlipidemije, pri katerem so osebni zdravniki lahko predpisovali tudi statine. Po 6 letih so bile razlike v plazemskih koncentracijah lipidov med skupinama majhne, kar so pripisali dokaj pogosti uporabi statinov tudi v kontrolni, konvencionalno zdravljeni skupini (18).

Na podlagi omenjenih novejših raziskav lahko zaključimo, da gre za logaritemsko-linerano zvezo med ravniyo LDL holesterola in tveganjem srčnožilnih zapletov. Raziskave doslej niso pokazale »absolutno varne« ravni

LDL holesterola, pod katero se tveganje ne bi dodatno zmanjševalo (19). Čeprav so opisane epidemiološke povezave med zelo nizkimi vrednostmi skupnega holesterola ali LDL holesterola in možgansko krvavitvijo, rakom in depresijo, vzročne zveze doslej niso potrdili. V velikih raziskavah znaša pojavnost miopatije < 0,1 % in rabdmiolize < 0,01 %, zato sodi zdravljenje s statini med zelo varne intervencije (19, 20).

## Cilji zdravljenja hiperlipidemije pri zelo ogroženih bolnikih

Pri zelo ogroženih bolniki želimo s kombinacijo nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov doseči raven plazemskega holesterola  $\leq 4.5$  mmol/l, LDL holesterola  $\leq 2.5$  mmol/l in trigliceridov  $\leq 1.7$  mmol/l. Zaželena vrednost HDL holesterola pri moških je  $\geq 1$  mmol/l in pri ženskah  $\geq 1.2$  mmol/l (1).

V prehrani je za zmanjševanje ravni LDL holesterola zelo pomembno zmanjšati uživanje nasičenih maščobnih kislin in transnenasičenih maščobnih kislin, kar v praksi pomeni odpovedovanje termično obdelanim maščobam. Manj pomembno je zmanjševanje količine zaužitega holesterola (1). Po drugi strani je koristno uživanje polinenasičenih maščobnih kislin, topnih vlaken in rastlinskih sterolov, kar zmanjšuje plazemsko koncentracijo LDL holesterola (1). K zdravemu življenjskemu slogu sodi tudi redno gibanje, vzdrževanje primerne telesne teže in nekajenje. Krvni tlak naj pri mlajših osebah in diabetikih v povprečju znaša manj kot 130/80 mm Hg, pri starejših manj kot 140/90 mm Hg (1).

Ciljev ne dosegamo zlahka pri vseh bolnikih. Kadar ciljnih vrednosti plazemskih lipidov nismo dosegli, naj odmerek statinov nikakor ne bo nižji kot v raziskavah, ki so dokazale ugodne klinične učinke (1). Pri približno tretjini oseb s hiperholesterolemijo tudi z velikimi odmerki statinov ne dosežemo ciljnih vrednosti, zato potrebujejo kombinirano zdravljenje, pri katerem je dobro dopolnilo statinu zaviralec absorpcije holesterola ezetimib (20).

---

## Literatura

1. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10 Suppl 1: S1-78.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
3. Ramachandran S, Croft P, Neary RH. A prospective study in primary care patients without vascular disease comparing levels of coronary risk factors in those recommended for lipid lowering drugs based on either absolute risk or absolute risks reduction. *Prev Cardiol* 2003; 6: 17-21.
4. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
5. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267: 70-6.
6. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
7. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2742-8.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study *JAMA* 1998; 279:1615-22.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
11. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
12. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998; 339:1349-57.

13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesteremic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. *JAMA* 2002;288:2998-3007.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
20. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005; 96: 60E-6E.

## Zdravljenje hiperlipidemije

**Mišo Šabovič<sup>1</sup>**

### Uvod

Hiperlipidemija je pomembno bolezensko stanje, ki je v tesni povezavi z razvojem ateroskleroze in njenih zapletov. Kljub nakopičenemu vedenju o pomenu hiperlipidemije in njenem zdravljenju v zadnjih desetletjih dokončnih odgovorov na številna vprašanja še nimamo. Učinkovito prenašanje trenutnega znanja o hiperlipidemiji v vsakodnevno klinično prakso je izrednega pomena.

### Hiperlipidemija in tveganje za razvoj ateroskleroze ter njenih zapletov

Hiperlipidemija je zelo pogosto bolezensko stanje. Pomembno vpliva na razvoj vseh pojavnih oblik ateroskleroze in njenih zapletov oz. z aterosklerozo povzročenih srčnožilnih bolezni in njihovih zapletov: koronarne bolezni, možganskožilne bolezni in periferne arterijske bolezni. Osnovno vedenje o hiperlipidemiji je dejstvo, da sta vsebnost celokupnega holesterola in LDL holesterola pomembna dejavnika tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni. Pomembno je vedeti, da:

- z večanjem koncentracije holesterola narašča tveganje za umrljivost in obolevnost zaradi srčnožilnih bolezni (najpogosteje koronarne bolezni),
- se ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kajenje...) tveganje še dodatno poveča,
- je ob že prisotni aterosklerozi tveganje še izrazitejše.

Na razvoj ateroskleroze vpliva predvsem LDL holesterol. Oksidirana oblika LDL holesterola vstopa v arterijsko steno, povzroči njeno okvaro in pospešuje razvoj aterosklerotičnega procesa. Znani in nekateri še neznani dejavniki, ki povečujejo oksidativni stres v žilni steni oz. zvišajo nivo prostih radikalov, povzročijo oksidacijo LDL holesterola. Vsi klasični dejavniki tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kajenje, debelost, fizična neaktivnost) povečajo oksidativni stres, hkrati pa neposredno okvarjajo endotelij. Posledica je povečana oksidacija LDL holesterola in lažje prehajanje le-tega skozi endotelij. LDL holesterol sestavljajo lipoproteinski delci različne velikosti. Najbolj aterogeni so majhni, gosti LDL delci, ki najlažje prehajajo v arterijsko steno. Skozi okvarjen endotelij prehajajo tudi vnetne celice, predvsem monociti, ki se v žilni steni spremenijo v makrofage. V arterijski steni se tako razvije vnetje, ki je osnovno bolezensko dogajanje pri aterosklerozi. Oksidirani LDL holesterol močno pospešuje vnetje v arterijski steni.

Vsebnost holesterola pri posamezniku z manj (drugih) dejavnikov tveganja je razumljivo manj aterogena kot pri posamezniku s številnimi dejavniki tveganja, z večjo sposobnostjo oksidiranja LDL holesterola in s prisotnim vnetjem v žilni steni. Poleg celokupnega holesterola in LDL holesterola so pri razvoju ateroskleroze pomembni tudi HDL holesterol in trigliceridi, vendar so slednji najverjetneje manj pomembni kot celokupni in LDL holesterol. Tudi lipoproteini s trigliceridi, ki imajo zelo majhno ali srednjo gostoto (VLDL in LDL), vstopajo v žilno steno in so zaradi tega aterogeni. HDL holesterol deluje antiaterogeno, saj poveča povratni transport holesterola iz žilne stene v jetra.

### Klinične raziskave

Hiperlipidemija je eno izmed najbolj proučevanih bolezenskih stanj. V klinične raziskave hiperlipidemije je bilo vključenih veliko število preiskovancev. Najpomembnejše ugotovitve teh raziskav bi lahko povzeli (1-11):

- zdravljenje hiperlipidemije učinkovito zmanjša pojavnost koronarnih dogodkov tako v primarni kot v sekundarni preventivi;
- zdravljenje hiperlipidemije poleg zmanjšanja koronarnih dogodkov učinkovito zmanjša tudi pojavnost možganskih kapi in periferne arterijske okluzivne bolezni;
- zdravljenje je učinkovito tudi pri bolnikih, ki imajo blago zvišane ali »normalne« vrednosti holesterola;
- »agresivno« zdravljenje z višjimi odmerki statinov je učinkovitejše od »običajnega« zdravljenja.

<sup>1</sup> Prof. dr. **Mišo Šabovič**, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

## Optimalne vrednosti holesterola

Katere vrednosti holesterola (celokupni holesterol, LDL holesterol in HDL holesterol, trigliceridi) so takšne, da ne povečajo tveganja za razvoj ateroskleroze in njenih zapletov, je vprašanje, na katerega še nimamo dokončnega odgovora. »Nenevarna« ali »fiziološka« vrednost holesterola še ni popolnoma jasno definirana. Te vrednosti se najverjetneje gibljejo v območju 2-3 mmol/l celokupnega holesterola, morda so celo manjše. Znano je, da ima večina ljudi višje vrednosti holesterola. Vrednosti holesterola pri ljudeh, ki so živeli v daljni ali zelo daljni preteklosti, nam niso znane.

Z visokimi vrednostmi holesterola tveganje linearno ali logaritemsko narašča, pri nizkih vrednostih pa tveganje narašča le v majhni meri. Naklon krivulje, ki odraža razmerje med tveganjem za razvoj srčnožilnih bolezni in vsebnostjo holesterola, je ob različnih vsebnostih holesterola različen. Natančna meja med visokimi in nizkimi vrednostmi holesterola še ni dokončno določena. Številne velike raziskave so omogočile, da za celotno populacijo (težje za posameznega bolnika) lahko približno predvidimo vrednosti holesterola, pri katerih je tveganje (relativno) majhno. Katere vrednosti holesterola so popolnoma neaterogene, še ni znano. Trenutno velja, da so pri bolnikih brez manifestne ateroskleroze, želene vrednosti sledeče: celokupni holesterol  $\leq 5$  mmol/l in LDL holesterol  $\leq 3$  mmol/l, pri bolnikih z že prisotno aterosklerotično boleznijo ali sladkorno boleznijo (in pri bolnikih brez manifestne ateroskleroze in z  $\geq 20\%$  tveganjem po framinghamski tabeli) pa: celokupni holesterol  $\leq 4.5$  mmol/l in LDL holesterol  $\leq 2.5$  mmol/l. Pri vseh osebah so zaželeni vrednosti HDL holesterola za moške  $\geq 1.2$  mmol/l in ženske  $\geq 1.0$  mmol/l ter vsebnost trigliceridov  $\leq 2.0$  oz  $1.7$  mmol/l (glede na zadnja slovenska oz. evropska priporočila).

Pri določanju zelenih vrednosti lipidov moramo upoštevati tudi druge dejavnike. Predvsem je pomembno, ali bolnik potrebuje primarno preventivo ali sekundarno preventivo z aterosklerozo povzročenih srčnožilnih bolezni (koronarna bolezen, možgansko-žilna bolezen, periferna arterijska žilna bolezen). Primarna preventiva obravnava bolnika brez srčnožilnih bolezni, sekundarna preventiva pa bolnike, ki že imajo omenjene bolezni. Tudi v primarni preventivi se srečujemo z bolniki, pri katerih obstaja večje tveganje za razvoj srčnožilnih bolezni: to so bolniki s prisotnimi drugimi dejavniki tveganja (in posledičnim visokim tveganjem za srčnožilno obolevnost in umrljivost), bolniki s sladkorno boleznijo tipa II ali sladkorno boleznijo tipa I in mikroalbuminurijo, osebe, pri katerih najbližjih sorodnikih se je ateroskleroza pojavila prej kot običajno (srčni infarkt pri moških pred 55 letom in pri ženskah pred 65 letom) ter bolniki z izrazitimi posameznimi dejavniki tveganja (celokupni holesterol  $\geq 8.0$  mmol/l, LDL holesterol  $\geq 6$  mmol/l, arterijski tlak  $\geq 180/110$  mmHg). Vsi bolniki z že izraženo aterosklerozo (koronarno, karotidno ali periferno) imajo visoko tveganje za srčnožilne zaplete in potrebujejo sekundarno obravnavo.

Koronarno ali srčnožilno ogroženost ocenjujemo bodisi z lestvico evropske delovne skupine, ki temelji na framinghamskem modelu spremljanja srčnožilnih dogodkov ali po lestvici SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), ki temelji na evropskih podatkih o srčnožilni umrljivosti (12, 13). Velika ogroženost je dogovorno določena kot vsaj 20-odstotno 10-letno tveganje za srčnožilni dogodek, predvsem srčni infarkt (framinghamski model) ali vsaj 5-odstotno 10-letno tveganje za srčnožilno smrt (SCORE).

Framinghamski model temelji na natančnem prospektivnem sledenju 5.000 Američanov, SCORE model pa na manj natančnem presečnem opazovanju več kot 200.000 Evropejcev. Oba modela imata svoje prednosti in pomanjkljivosti. V Sloveniji trenutno še uporabljamo framinghamski model.

## Smernice za zdravljenje

V zadnjih desetletjih se je način dela zdravnikov močno spremenil. Izoblikoval se je nov način dela, ki so mu osnovno vodilo smernice ali priporočila za obravnavanje bolnikov z različnimi boleznimi. Plod številnih kliničnih raziskav je bilo ogromno število podatkov, ki so omogočili nastanek in razvoj smernic ter priporočil za zdravljenje. Le klinične raziskave lahko pridobijo objektivne podatke, ki se neredko razlikujejo od pričakovanj, temelječih na (občasno napačnih) patofizioloških predvidevanjih ali rezultatih manjših raziskav. Poseben pomen pripisujemo velikim, multicentričnim raziskavam. Podatki iz kliničnih raziskav se ustrezno analizirajo in tolmačijo, nastali objektivni podatki pa so predstavljeni v obliki smernic oz. priporočil za zdravljenje. Namen smernic je tako izboljšati kakor tudi olajšati delo zdravnikom. Uveljavilo se je pravilo o individualni obravnavi bolnikov v skladu s smernicami. Smernice najprej pripravijo in objavijo ugledna mednarodna združenja, le-tim nato sledijo »nacionalne« smernice.

## Zdravljenje hiperlipidemij

Število oseb s hiperlipidemijo je izjemno veliko, učinki nefarmakoloških ukrepov (ki so vsekakor izjemno pomembni) za znižanje vrednosti holesterola pa so pogosto neučinkoviti. Tako smo soočeni z izjemno velikim



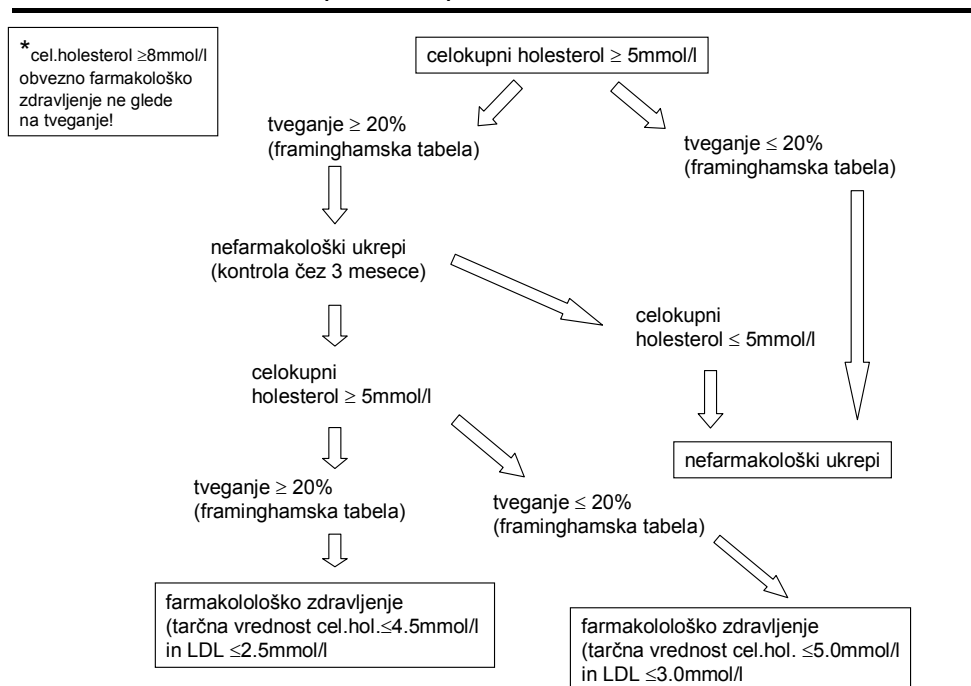
številom kandidatov za farmakološko zdravljenje. Stroški farmakološkega zdravljenja hiperlipidemije so temu primerno visoki, zato je tehtanje med koristjo in ceno zdravljenja nujno potrebno. Pri stroških je potrebno upoštevati, da gre za dolgotrajno, pogosto doživljenjsko zdravljenje. Razumljivo je, da se nacionalne smernice in »nacionalna praksa« nemalokrat razlikujeta od priporočil mednarodnih združenj. Pri zdravljenju hiperlipidemij je potrebno tudi ločeno ovrednotiti učinke znižanja vsebnosti lipidov in pleotropne učinke zdravil, predvsem statinov. Zdravimo v skladu z zadnjimi smernicami (3. izdaja Priporočil evropskih združenj o preprečevanju srčnožilnih bolezni v klinični praksi in Slovenske smernice za rehabilitacijo in sekundarno preventivo po srčnem infarktu, ki jo je izdala Delovna skupina za smernice pri Ministrstvu za zdravstvo) (12, 13). Za zdravnika klinika so najpomembnejša jasna in kratka navodila.

### Primarna preventiva

Zaželene vrednosti v primarni preventivi so: celokupni holesterol  $\leq 5$  mmol/l, LDL holesterol  $\leq 3$  mmol/l. Običajen postopek je sledeč. Najprej določimo celokupni holesterol in tveganje za razvoj srčnožilnih zapletov. Ukrepamo ob vrednostih celokupnega holesterola, ki so večje od 5 mmol/l. Če tveganje ob teh vrednostih ni visoko, priporočamo nefarmakološke ukrepe (dieta, zmanjšanje zvečane telesne teže, fizična aktivnost) in spremljamo v najmanj v 5-letnih intervalih. Če je tveganje visoko ( $\geq 20\%$  tveganje za srčnožilni dogodek v 10 letih glede na framinghamsko lestvico), za tri mesece priporočamo ne-farmakološke ukrepe in nato ponovimo določitev lipidov. Če je vrednost celokupnega holesterola kljub nefarmakološkim ukrepom  $\geq 5$  mmol/l in LDL holesterola  $\geq 3$  mmol/l, uvedemo farmakološko zdravljenje. Če nam uspe z nefarmakološkimi ukrepi znižati vrednosti celokupnega holesterola  $\leq 5$  mmol/l in LDL holesterola  $\leq 3$  mmol/l, farmakološko zdravljenje ni potrebno. Izjema ostajajo redki bolniki, ko kljub znižanju lipidov (ob nefarmakoloških ukrepih) pod omenjene tarčne vrednosti in zdravljenju oz. odpravljanju drugih dejavnikov tveganja ostaja visoko tveganje glede na framinghamsko lestvico. Takrat uvedemo farmakološko zdravljenje z namenom doseči vrednosti celokupnega holesterola  $\leq 4.5$  mmol/l in LDL holesterola  $\leq 2.5$  mmol/l. Zdravljenje primarne hiperlipidemije je prikazano na sliki 1.

### ukrepanje in zdravljenje

#### primarna preventiva

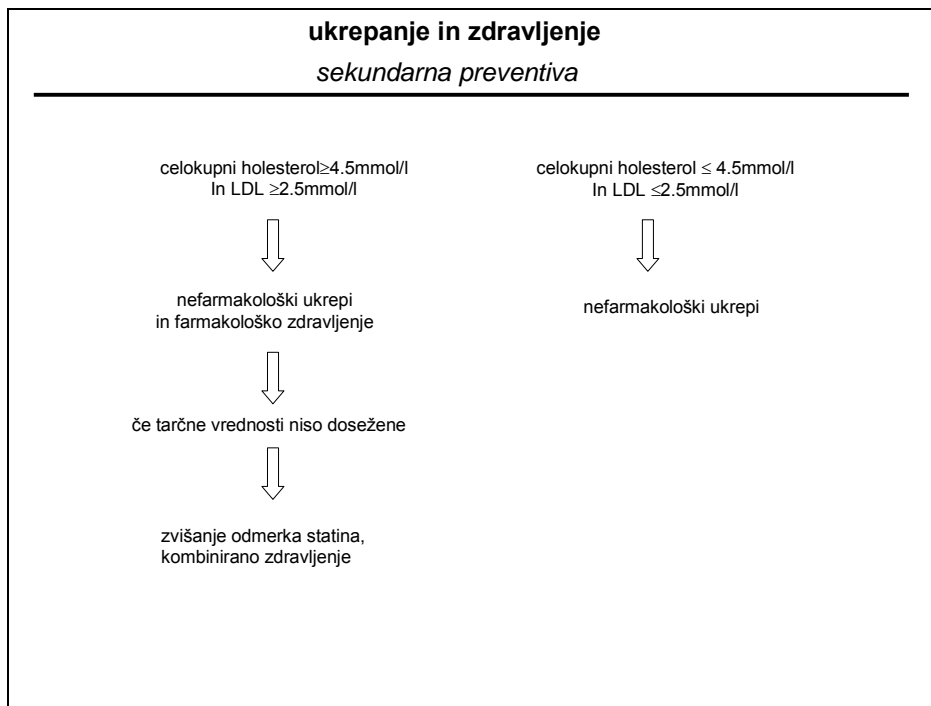


Slika 1. Ukrepanje in zdravljenje pri primarni preventivi.

### Sekundarna preventiva

Za sekundarno preventivo so bile leta 2004 objavljene slovenske nacionalne smernice (13). Zaželene vrednosti v sekundarni preventivi so: celokupni holesterol  $\leq 4.5$  mmol/l in LDL holesterol  $\leq 2.5$  mmol/l. Enake tarčne vrednosti veljajo tudi za bolnike s sladkorno boleznijo tipa II ali sladkorno boleznijo tipa I z mikroalbuminurijo. V sklopu sekundarne preventive je doseganje tarčnih vrednosti izrednega pomena, zato so potrebni vsi ukrepi

(višji odmerki statinov, kombinirano zdravljenje..), da dosežemo tarčne vrednosti. Zdravljenje sekundarne hiperlipidemije je prikazano na sliki 2.



Slika 2. Ukrepanje in zdravljenje pri sekundarni preventivi.

#### Literatura

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study *JAMA* 1998; 279:1615-22.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
7. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.

10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesteremic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. *JAMA* 2002;288:2998–3007.
12. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10 Suppl 1: S1-78.
13. Delovna skupina za smernice. Rehabilitacija in sekundarna preventiva pri bolnikih po srčnem infarktu. Sektor za razvoj upravljanja zdravstvenega varstva, Ministrstvo za zdravje, Ljubljana 2004.



## **Hormonsko nadomestno zdravljenje**



## Menopavzne motnje in hormonsko nadomestno zdravljenje v splošni ambulanti

Nena Kopčavar-Guček<sup>1</sup>

### Uvod

Prebivalstvo po vsem svetu se stara, zato danes ženske preživijo kar tretjino svojega življenja v obdobju po menopavzi (1), zato ni vseeno, kakšna kakovost življenja jih čaka v tem času. Ženske menopavzo doživljajo kot pomemben mejnik; predvsem se začenejo zavedati procesa staranja, ki je povezan s tem obdobjem (2). Zdi se, da je želja in pripravljenost žensk, da bi omilile prihajajoče in nastale spremembe, velika in konkretna (2). V prepoznavanje, zdravljenje in spremljanje tega obdobja je neogibno vključen tudi osebni izbrani zdravnik. Glede na današnje možnosti so izbire poti reševanja težav v tem obdobju zares velike. Cilji (peri) menopavzalne medicine so zato omiliti težave ob menopavzi ter preprečiti boleznir srčnožilnega sistema, centralnega živčevja in kosti, ob tem pa ne škoditi drugim organom (predvsem maternici in dojkam) (3). Poleg farmakološkega zdravljenja so vredni tehtnega premisleka tudi nefarmakološki ukrepi.

### Fiziološke spremembe

1. Fiziološke spremembe v menopavzi so naslednje (4):

- Vaginalni epitelij postane atrofičen – tanek in suh. Vaginalna pH se zveča in bris materničnega vratu pokaže parabazalne celice in limfocite.
- Spremembe uretralne sluznice povzročijo dizurijo in polakisurijo.
- Nekatere ženske imajo lahko urgentno inkontinenco zaradi atrofije epitelija trigonuma.
- Koža izgubi elastičnost; gubanje kože se pojavi zaradi zmanjšanja vsebnosti kalogena.
- Velikost dojk se zmanjša in njihova oblika se spremeni.
- Z zmanjšanjem estrogena hitreje napreduje osteoporoza, povezana s starostjo. Prevalenca ishemičnih kardiovaskularnih boleznih se prav tako poveča po menopavzi in pri ženskah v plodnih letih, ki so imele ovariektomijo.

### Simptomi in prepoznavanje

Menopavza je določeno obdobje v življenju – in ne bolezen. Prepoznavamo jo večinoma za nazaj, saj samo po prenehanju menstruacije lahko z gotovostjo vemo, kdaj je nastopila menopavza. V sodobni družbi, kjer vlada obsedenost s kultom mladosti in popolnosti, je menopavza nezaželena in nedobrodošla. Nekoč so na menopavzo gledali kot na endokrinopatijo, danes pa prevladuje mnenje, da je menopavza normalna tranzicija v življenju vsake ženske (5).

Zaradi manjše družbene spremenljivosti menopavze in predvsem zato, ker ni patognomoničnega znaka zanjo, si posamezne (pre) menopavzalne zanke pogosto razlagamo na druge načine in spregledamo osnovni, skupni vzrok. Simptomi najpogosteje trajajo 2 do 5 let, lahko pa tudi 10 – 20 let (4).

### Simptomi, o katerih bolnice pri zdravniku družinske medicine najpogosteje poročajo

Simptomi, o katerih bolnice pri zdravniku družinske medicine najpogosteje poročajo so:

- Vročinski oblivi in nočno potenje
  - so najpogostejše težave v tem obdobju, včasih je z njima povezana tudi palpitacija.
  - Dnevno potenje je bolj stigmatizirajoče in vidno, zato pa nočno potenje povzroča motnje spanja in s tem bistveno vpliva na razpoloženje.
- Motnje spanja
  - Večinoma so povzročene s čezmernim potenjem, lahko pa so tudi samostojne.
- Psihološki simptomi
  - Utrujenost, razdražljivost, izrazito spremenljivo razpoloženje (nestabilna čustvena lega). Treba je razlikovati med depresijo in klimakterično melanholijo. Slednjo lahko uravnesijo že estrogeni (6). Sami sicer za zdravljenje depresije pri postmenopavzalnih ženskah ne zadoščajo (7), zato nekateri strokovnjaki predpisujejo kombinacijo inhibitorjev privzema serotonina in estrogenov, še posebej pri starejših bolnicah (8).

<sup>1</sup> Asist. Nena Kopčavar-Guček, dr.med., Zdravstveni zavod Zdravje, Smoletova 8, 1000 Ljubljana.

- Korelacija simptomov s pomanjkanjem estrogenov ni bila ugotovljena (4).
- Spremembe pri spolnosti
  - Lahko se pojavi izguba spolnega interesa.
  - Bolečina pri spolnem odnosu se lahko pojavi zaradi stanjšanja vaginalne sluznice.
- Ginekološki simptomi
  - Pri predmenopavzi so krvavitve lahko obilne ali pičle in neredne.
  - Pri postmenopavzi so simptomi večinoma povezani s stanjšanjem vaginalne sluznice in oslabeledostjo tkiv medeničnega dna.
- Urogenitalni simptomi
  - Ureteralni sindrom vključuje polakisurijo in dizurijo brez okužbe.
  - Lahko se pojavijo ponavljajoče okužbe sečil.
  - Trigonitis lahko povzroči urgentno inkontinenco.
- Skeletni simptomi
  - Bolečine in občutljivost v sklepih ter bolečine v mišicah.
  - Pri diferencialni diagnozi je treba upoštevati revmatoidni artritis (4).
- Nespečnost

### **Klinični pregled pri zdravniku družinske medicine**

Ker menopavza nima patognomoničnih znakov, pri pregledu pravzaprav izključujemo druge bolezni. Pozornost velja posvetiti naslednjim kliničnim znakom:

- pri palpaciji povečana ščitnica,
- znaki hipo- ali hipertiroidizma,
- zvišana telesna teža,
- zvišan krvni tlak

### **Laboratorijske preiskave**

- B-Choriogonadotropin v urinu (in serumu) je potreben za izključitev nosečnosti pri vsaki amenoreji v perimenopavzi.
- Z laboratorijsko določitvijo TSH izključimo možnosti disfunkcije ščitnice.
- Določitev FSH, estradiola in LH je možna samo pri ginekologu, vendar je le s temi preiskavami možna potrditev diagnoze (9).
- Določitev lipidograma.
- Izmera krvnega tlaka.
- Pregled urina.

### **Diferencialna diagnoza**

- Jemanje oralne kontracepcije med prehodom v menopavzo bo zdravilo menopavze simptom in jih prekrilo (maskiralo) (5).
- Nosečnost.
- Irolaktinom.
- Motnje delovanja ščitnice.
- Sopotjavi zaradi jemanja drugih zdravil.
- Motnje strjevanja krvi.
- Leiomiom ali adenomioza uterusa.
- Endometrialni polipi.
- Endometrijska ali cervikalna neoplazija.
- Tumor ovarija (hormonsko aktivni).
- Vaginalne okužbe.
- Neoplazije v sečilih (s posledično hematurijo).
- Karcinoid v črevesju.
- HIV.
- TBC.
- Anksioznost.
- Motnje spanja (nočna apnea, sindrom nemirnih nog).

### **Zdravljenje menopavzalnih simptomov**

Zdravljenje simptomov menopavzalnega prehoda in postmenopavzalnih simptomov je možno po naslednjem vrstnem redu:



1. definicija reproduktivne faze, v kateri se bolnica nahaja (10),
2. identifikacija menopavzalnih simptomov, ki terjajo zdravljenje,
3. prepoznavanje ev. kontraindikacij za zdravljenje,
4. skupno sprejeto odločitev (»shared decision making«) za način zdravljenja.

Raziskava Women's Health Initiative (WHI) je sprožila razmišljanje pri uporabnicah hormonske terapije in ponovno presojo koristi in tveganj take terapije pri zdravnikih (11). Nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ) je od 60. let prejšnjega stoletja z manjšimi presledki veljalo za terapijo izbora tako v preventivi kot v zdravljenju pomenopavzalnih težav. Številne epidemiološke in observacijske raziskave so pokazale, da ima NHZ ugodne učinke na kratkoročne posledice menopavze (nevrovegetativni simptomi), pa tudi na dolgoročne posledice (osteoporozo, bolezni srca in ožilja) (1). VHI, pa tudi nekatere druge randomizirane klinične raziskave, so ovrgle kardioprotektivnost NHZ in ponovno opozorile na zvečano pojavnost raka na dojki, tromboembolijskih zapletov, možganskih kapi, koronarnih dogodkov, hkrati pa manj raka na debelem črevesu in manj zlomov zaradi osteoporoze (12).

Žal je raziskava vključevala le starejše ženske (nad 63 let), ki so bile vse deležne enakega režima zdravljenja, niso bile povsem zdrave, imele so čezmerno telesno težo in so prejemale tudi druga zdravila (1), zato so njeni rezultati za klinično prakso nekoliko manj uporabni. Glede na to so vsa vodilna svetovna združenja za menopavzo pripravila smernice za uporabo NHZ in obravnavo žensk po menopavzi (13), (14). NHZ še naprej ostaja kot terapija klimakteričnih težav, za preventivo in zdravljenje urogenitalnega sindroma in prezgodnje menopavze ter preventivo osteoporoze pri ženskah v perimenopavzi in zgodnji pomenopavzi. Pri tem je nujna individualna obravnava in presoja ter predpis zdravil po meri ženske. Pri tem lahko aktivno sodeluje tudi osebni izbrani zdravnik, in sicer:

- s posredovanjem relevantnih podatkov o zdravljenju ženske,
- s svetovanjem, saj se bolnice po posvetu z ginekologom neredko zatečejo še k osebnemu izbranemu zdravniku po drugo mnenje,
- s spremljanjem zdravljenja, ev. sopojavov in s preventivnimi pregledi (usmerjanje na redne kontrole h ginekologu, v ambulanto za bolezni dojk, nadzorovanje dejavnikov tveganja srčnožilnih bolezni).

### ***Nefarmakološki ukrepi za zdravljenje težav v menopavzi***

In če se bolnica ne odloči za hormone – kaj potem? Spremembe življenjskega sloga, zdravila v prosti prodaji in komplementarno zdravljenje v menopavzi pridobivajo na pomenu (11).

- Uravnavanje telesne teže.
- Zmernost uporabe alkohola.
- Dieta z majhno vsebnostjo maščob.
- Redni preventivni ginekološki pregledi z brisom celic materničnega vratu.
- Primerno telesno gibanje (predvsem hoja, 20-30 minut dnevno) za preprečevanje osteoporoze (15).
- Gibanje na soncu in svežem zraku za zmanjšanje melanholije in depresije (16).
- S kalcijem bogata hrana (1000-1500 mg/d).
- Primerna preskrbljenost z D- vitaminom (dodatki predvsem pozimi).
- Fitoestrogeni.
- Primerno oblačenje (princip »čebule« z več plastmi), izogibanje začinjeni hrani in vroči pijači za zmanjševanje oblivov vročine.
- Relaksacijske tehnike, npr. dihalne vaje, za zmanjševanje oblivov vročine ; raziskave so pokazale do 50 % zmanjšanje (17).
- Uživanje soje in izoflovanov.
- Nekatera druga zdravila rastlinskega izvora/ kitajske zeliščne mešanice).
- Vitamin E.
- Progesterinske kreme.
- Zdravila za osteoporozo, lokalno estrogensko zdravljenje vaginalnih simptomov, antidepresivi in antihipertenzivi glede na indikacijo.

### **Sklep**

Doživljanje menopavze je pri posameznicah povsem individualno – in tako naj bi bilo tudi zdravljenje simptomov.

Vanj se aktivno vključuje tudi osebni izbrani zdravnik, v skladu s poznavanjem bolnice, njenih prejšnjih bolezni in dejavnikov tveganja. Pri blažjih simptomih je pomembno nemedikamentozno zdravljenje, ki ga med svetovanjem ponudi in spremlja osebni izbrani zdravnik.

---

#### Literatura

1. Franić D. Nadomestno hormonsko zdravljenje – kje smo danes? Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini, Zbornik 31. srečanja delovnih skupin 2004 maj 27-28; Ljubljana: 65-72.
2. Petkovič T. Uporaba kvalitativnega raziskovanja pri ugotavljanju stališč žensk do nadomestnega hormonskega zdravljenja. [Diplomska naloga]. Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2004.
3. Mandič NT. Evropski ginekologi o aktualnih temah. ISIS 2005, 14(8-9):120-121.
4. Tiitinen A. Težave v menopavzi. Evidence based medicine. Slovenski prevod finskega originala v tisku.
5. Reed SD, Sutton L. Menopause. Medscape. Dosegljivo na: [http://www.medscape.com/viewarticle/506713\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/506713_print).
6. Schmid PJ, Nieman LK, Danacene MA, et al. Estrogen replacement in premenopause related depression: a preliminary report. Am J Gynecol 2000; 183:414.
7. Dermon RJ, Derwood MY, Stone S: Quality of life during sequential hormone replacement therapy. Int Fertil Menopause Stud 2000; 40:73.
8. Schneider LS, Small GW, Clary CM: Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9:393.
9. Landgren BM, Collins A, Cscmiczky G. Menopause transition: annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine – year period prior to menopause. J Clin Endocrinol Metab 2004; 83:2763.
10. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric 4:267.
11. Murkics A. If not hormones – then what? Aust. Fam Phys 2004; 33:895-9.
12. Writing group of the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women. Principal results of the WHI Randomized Controlled trial. JAMA 2002; 288:321-3.
13. Grady D. Postmenopausal hormones – Therapy for symptoms only. N Engl J Med 2003; 148:148-9.
14. Vogel RA. The changing view of hormone replacement therapy. Rev Cardiovasc Med 2003; 4:68-71.
15. Davis SR. Identifying and promoting the specific nutrition and physical activity needs of women aged 40 and over. Med J Aust 2001; 173 (suppl):S109.
16. Hickie IB. Preventing depression: a challenge for the Australian community. Med J Aust 2002; 176: 884-95.
17. Position statement of North American Menopause Society. Treatment of Menopause associated vasomotor symptoms. Menopause 2004;11:11-33.

## Uporaba kvalitativnega raziskovanja pri ugotavljanju stališč žensk do nadomestnega hormonskega zdravljenja

Tanja Petkovič<sup>1</sup>

### Uvod

Delo zdravnikov v osnovni zdravstveni dejavnosti je v zadnjem času deležno posebne, večje pozornosti. Za to obstaja več razlogov. Prvi razlog je ta, da z razvojem na dokazih temelječe medicine raste potreba, da bi se njeni izsledki preselili tudi v prakso ambulant. Drug pomemben razlog je težnja po nadzoru nad stroški v zdravstvu, zaradi česar se jemlje pod drobnogled vse službe, ki so odgovorne za nastajanje stroškov.

Z novejšimi smernicami ter z obilico novih zdravil, praviloma dragih, kot tudi pritiskov s strani zavarovalnic, smo zdravniki družinske medicine tisti, ki moramo racionalizirati in optimizirati zdravljenje in vodenje naših bolnikov. Ob vsem teoretičnem poznavanju načel dobrega predpisovanja zdravil v družinski medicini se srečujemo s paradoksom nezadostnega oz. nerednega jemanja predpisane terapije.

Srž tega problema je sodelovanje med zdravnikom in bolnikom. V 60-ih letih prejšnjega stoletja je bil v medicinsko terminologijo uveden termin »compliance«, ki zajema pripravljenost bolnika za zdravljenje, sodelovanje z zdravnikom in upoštevanje zdravnikovih navodil. Ker je idealno sodelovanje nemogoče doseči, je bolj primerno razmišljati o zadostnem oz. nezadostnem sodelovanju. V tem primeru nezadostno sodelovanje vključuje napake pri odmerjanju zdravila (preveč ali premalo), prekinitve zdravljenja, nenatančno jemanje zdravila, ipd.

Če želimo ugotoviti vzroke, zakaj naši bolniki zdravil ne jemljejo oz. zakaj je sodelovanje slabo, se moramo približati svetu naših bolnikov. Pri iskanju razlogov za nezadostno sodelovanje sicer lahko izhajamo iz svojih prepričanj in idej, vendar lahko v tem primeru pojasnimo le nekaj spremenljivosti (spremenljivke vnaprej določimo); to metodo uporablja večina študij v medicinski znanosti (t.i. kvantitativne študije). Na ta način pa dejanski razlogi, zakaj bolniki predpisane terapije ne jemljejo, ostanejo nepojasneni. Zdravniške oči so pri ugotavljanju vzrokov racionalne, hladne in imajo poseben zorni kot. Zanimarijo vsa čustva, strahove, dvome in dogajanje v bolnikovi duši, saj vanjo nimajo vpogleda.

Če zatorej želimo najti odgovore, moramo uporabiti kvalitativno raziskovalno metodologijo in se tako približati našim bolnikom na drugi – osebnostni in čustveni ravni (1, 2, 3).

Kot primer sodelovanja bolnikov z zdravnikom družinske medicine sem analizirala jemanje HNZ pri ženskah v klimakteriju.

Posledice hormonskih sprememb po poslednji menstruaciji v življenju ženske so številne in progresivne. Najpogostejše so kratkoročne in zgodnje in hitro privedejo do slabše kakovosti življenja. Trajanje kratkoročnih sprememb je omejeno na 3-5 let, sem pa spadajo: utrujenost in izčrpanost, vazomotorne težave, psihične spremembe, depresija in spremembe v kakovosti spanja. Srednjeročne posledice menopavze trajajo 5-10 let, sem pa prištevamo urogenitalno atrofijo, kot najpogostejšo posledico upada koncentracije estrogenov, spremembe v kakovosti kože in las, spremembe libida in upad kognitivnih funkcij. Kljub številnim težavam in spremembam, ki jih doživljajo ženske v prvih 10 letih po menopavzi, pa jih večina sprejme kot normalne spremljevalce staranja. Kasne posledice menopavze se pričnejo kazati že pred menopavzo, vendar so »tihe« in nase ne opozarjajo tako očitno. Njihovi pogubni učinki na zdravje žensk se pričnejo kazati šele po šestdesetem letu življenja. Sem spadajo zvečana pojavnost kardiovaskularnih bolezni, osteoporoza, obrabnostne spremembe gibal, slabšanje funkcije čutil, demenca ter sarkopenija.

Te bolezni pomembno zmanjšajo kakovost življenja starejših žensk.

Dokazi o dobrem učinku HNZ na delovanje tkiv in organov so številni. Znano je, da HNZ učinkovito preprečuje razvoj pomenopavzalne osteoporoze, obenem pa lahko dosežemo klinično pomembno zvečanje kostne mase s HNZ pri že ugotovljeni osteoporozi (4, 5, 6).

<sup>1</sup> **Tanja Petkovič**, dr. med., Ambulanta DSO Kamnik, Neveljska pot 26, 1240 Kamnik.

Z daljšanjem pričakovane življenjske dobe žensk postajajo vedno bolj pomembne dolgoročne posledice menopavze. Te pomembno zmanjšajo kakovost življenja, ženske pa se jih v času, ko bi morale pričeti z intenzivnimi preventivnimi ukrepi, ne zavedajo (11).

## Metode dela

Raziskave sem se lotila s kvalitativno metodologijo, ki so jo kot metodo dela dolgo časa uporabljali raziskovalci družboslovnih znanosti. Kvalitativne raziskovalne metode so namreč osnovno raziskovalno orodje antropologov, sociologov, psihologov in njihova uporaba je z avtorjevo točko gledišča ob boku kvantitativnih raziskav v kliničnih in biomedicinskih raziskavah neobičajna, saj kvalitativne metode lahko izgledajo ob eksperimentalnih kvantitativnih raziskavah, uporabljenih v kliničnih, bioloških in epidemioloških študijah, tuje oz. nenavadne, včasih označene tudi kot neznanstvene. Ne glede na to, kako nenavadni se zdijo kvalitativni prijemi izven družboslovnih znanosti, pa bi morali biti bistvena komponenta raziskovalnih dejavnosti zdravnikov izven bolnišničnih dejavnosti – ne le zato, ker nam omogočajo razumevanje področij, ki jih ne moremo doseči s kvantitativno metodologijo, ampak tudi zato, ker jih je dobro uporabiti pred kvantitativnimi raziskavami na področjih, ki so malo ali pa nič raziskana.

Za intervju sem se dogovorila z desetimi ženskami. Izbrala sem ženske, ki so bile pripravljene na pogovor o menopavzi in hormonskem nadomestnem zdravljenju. Intervjuvane ženske so imele različne stopnje izobrazbe (ena je imela VIII. stopnjo izobrazbe, dve VII. in ena III. stopnjo, ostale so imele opravljeno V. stopnjo izobrazbe). Izbrane so bile tako samske kot poročene, ženske pred in po menopavzi, zaposlene in upokojene.

Ženske smo intervjujali v njihovem domačem okolju, po predhodnem dogovoru. Povprečna starost sodelujočih je bila 51 let (od 45 do 59 let). Pogovor z ženskami sem posnela na avdio kaseto, celotna vsebina je bila pretipkana. Besedilo so prebrali trije neodvisni raziskovalci in iz besedila izdelali kode. Kode predstavljajo posebne značilnosti podatkov, s katerimi ugotavljamo odnose med različnimi sporočili intervjuvanih žensk. Kode sem nato analizirala z induktivno izpeljano teorijo »grounded theory« (1, 2, 3) ter iz njih po razpravi izdelala ustrezne kategorije.

## Rezultati

Predstave o HNZ.

*»Dodajo umetne hormone, ker jih organizem sam nima, čeprav jaz mislim, da čisto isto pa spet ni, tako kot da bi bila dodana ena plastika...«*

*»Glede na to, da je upad določenih hormonov v tem obdobju velik, se večina zdravnikov na podlagi znanstvenih dognanj odloči, da je treba hormone nadomestiti v obliki kemije. S tem naj bi ponovno vsaj delno uravnovežili delovanje tako presnove, kot ostalih funkcij v telesu.«*

HNZ kot možnost lajšanja težav v meni.

*»Konzervansi nimajo nobenega učinka na kakovost življenja, ta zadeva pa ima in moraš pač dati na tehtnico in se odločiti.«*

*»Če bi imela na primer takšne težave, kot jih je imela moja mama, ko jo je grozno polivalo, to jaz ne bi kar tako mirno prenašala, ampak se bi poskusila tega rešiti. Ker nima smisla, da te 10 let vsakih 10 minut polije in potem ne upaš med ljudi, na cesto.«*

Razmišljanja o posledicah in stranskih učinkih HNZ.

*»Ja, se tudi bojim raka, zdaj poznam par primerov takšnih zgodb, ki sem jih slišala. Poznam te osebe, ki so prav zaradi hormonske terapije... posledica je bil rak. Je tudi njihov osebni zdravnik rekel, to je to, in normalno so bile čisto frapirane. Preventivno so jemale proti osteoporozi in posledice so bile take.«*

*»Ja, sem prebrala, da lahko povzroči rak na prsni, zato tudi hodim pač redno na kontrolo.«*

Želja po naravnem poteku staranja.

*»Nekako verjamem, da človek lahko v tem obdobju med 50-60 zelo veliko naredi za svoje zdravje. V to verjamem zato, ker moraš najprej biti psihično dovolj uravnotežen, da veš, da so tista prva mlada leta mimo, da se začnejo pojavljati pač določene težave, ki jih je treba sprejeti in reševati. «*

Primerjava z ženskami, ki to terapijo jemljejo.

*»Tiste, ki to jemljejo, pa so bolj lepe, lepšo kožo imajo, so bolj vitalne – tako to opisujejo, no. Mene ne pritegne, da bi zato jemala, nekatere pa. Me ne pritegne, no. Čisto tako, da lahko še letajo naokrog,....«*

Sprejemanje HNZ v primeru hudih težav in po posvetu z zdravnikom.

*»Zdaj bom rekla, da ker sem imela take težave (tromboflebitis ob terapiji z HNZ), najrajše ne bi nič uživala, bi pač prebolela. Razen če bi bilo pa tako hudo, bi pa že stopila do zdravnika, da bi mi pomagal. Samo najraje pa ne bi nič, ker ima tudi strašne stranske učinke, pravijo ...«*

*»Vse drugo bi naredila prej. Če pa bi bili izvidi tako negativni, da bi to kazali na resno neravnovesje v organizmu, pa bi pristala na hormonsko zdravljenje.«*

## Sklepi

Ugotovila sem, da bi slabo sodelovanje pri jemanju HNZ lahko bilo posledica različnih predstav, ki jih imajo ženske o HNZ. Večinoma terapijo dojemajo kot nekaj umetnega, nekatere jo primerjajo z umetnimi substancami, npr. plastiko, ki naj bi jih vnašale v telo. Menijo, da je HNZ kemijsko sicer podobna naravni substanci, vendar posega v naravni proces staranja.

Ob HNZ se bojijo, da bi lahko bila povzročitelj raka. Večina bi HNZ sprejele le v primeru zelo hudih zdravstvenih težav, ko jim tudi zdravnik ne bi svetoval kaj drugega.

---

## Literatura

1. Lambert H, McKeivitt C. Anrthropology in health reearch: from qualitative methods to multidisciplinary. BMJ 2002; 325: 210-213.
2. Pope C. Qualitative Research: Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research, BMJ 1995; 311: 42-45.
3. Pope C, Ziebland S, Mays N. Analysing qualitative data. BMJ 2000, 320: 114-116.
4. Šimunič V, Jeren L. Patofiziologija menopause i novije kliničke spoznaje o klimakteriju i postmenopauzi. Treći hrvatski konsensus o HNZ i klimakteriju i postmenopauzi; 2002.
5. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Chattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61 year-old women. Maturitas 24 (1996) 31-36.
6. Koršič M, Šimunič V. Dijagnostika i liječenje osteoporoze GIN ENOK MENOP 2000; 1: 5-9.
7. Meden-Vrtovec H, Pinter B, Andolšek-Jeras L, Obersnel-Kveder D, Kocijančič A. Perimenopavzalna znamenja pri 45-54 let starih ženskah v Sloveniji. ZDRAV VESTN 1994; 63: 609-12.



## Klimakterij in hormonsko nadomestno zdravljenje

Branka Žegura<sup>1</sup>

### Uvod

Moderna znanost je veliko pripomogla k razumevanju problemov, ki so povezani s pomankanjem hormonov po menopavzi. Pristop k obravnavi menopavze je danes multidisciplinaren, saj se z njo ukvarjajo ginekologi, endokrinologi, internisti, družinski zdravniki, ortopedi, psihiatri, biokemiki in tudi sociologi.

Menopavza je zadnja naravna menstrualna krvavitev. Nastane zaradi usihanja delovanja jajčnikov, ki do menopavze tvorijo estrogene in gestagene. Da lahko rečemo, da je ženska v menopavzi, mora biti brez menstrualnih krvavitev najmanj eno leto, tako lahko diagnozo menopavze postavimo le retrogradno. V razvitem svetu preživi ženska po menopavzi povprečno še tretjino življenja. V času klimakterija, ki predstavlja obdobje petih do desetih let okrog menopavze, nastopijo menopavzalni simptomi in znaki. Tako imenovane kratkoročne težave klimakterija, kot so navali vročine, nočno potenje, nespečnost, ima 50 do 75 % žensk, od tega 85 % več kot leto dni, 25 do 50 % žensk pa več kot pet let. Če te težave trajajo dlje časa, seveda lahko privedejo do stalne utrujenosti, razdražljivosti, potrnosti, napadov strahu, do motenj razpoloženja, slabše koncentracije in težav s spominom. Če so prisotni še dodatni neugodni dejavniki iz okolja, kot so pomanjkanje podpore in razumevanja v družini ter službi, slabo socialnoekonomsko stanje in predhodne psihične težave, lahko pomanjkanje ženskih spolnih hormonov po menopavzi privede do še večjih psihičnih odstopanj. Ob teh, na splošno znanih težavah, pa se lahko pojavljajo še težave s prebavili, kot so zaprtost, napihnjenost, driske, nato težave z dihalni, kot so zadihanost, kašljanje in skeletne motnje, kot so bolečine v sklepih in kosteh, zbadanje in bolečine v križu. Srednjeročne težave, ki se razvijejo v mesecih do letih po menopavzi, prizadenejo predvsem sečila in genitalije. To so težave z uriniranjem in zadrževanjem urina, dispareunija in slabši libido. Dolgoročne posledice menopavze, ki se javljajo povprečno pet do deset let po zadnji krvavitvi, so osteoporoza in srčnožilne bolezni zaradi hitrejšega poapnevanja žil po menopavzi. Menopavza ni bolezensko stanje, ampak normalno prehodno obdobje v življenju vsake ženske. Pri nekaterih ženskah so klimakterične težave tako izrazite ali dolgotrajne, da razen tega, da zelo okrnejo kakovost življenja, vodijo tudi v različna bolezenska stanja. S hormonskim nadomestnim zdravljenjem (HNZ) v klimakteriju lahko večino teh težav omilimo ali celo odpravimo ter izboljšamo kakovost življenja in delujemo preventivno predvsem na kosti. Manj znano je, da je ob HNZ manj kolorektalnega karcinoma, paradontoze in katarakte.

### Hormonsko nadomestno zdravljenje

O uporabi estrogenov za lajšanje težav klimakterija so prvič razmišljali leta 1932. Kot začetnika HNZ pa štejemo Roberta Wilsona, ki je 1963 ugotovil, da zmanjšano delovanje jajčnikov ne povzroča samo klimakteričnih težav, temveč tudi različne degenerativne procese, ki bi jih lahko z dajanjem estrogena preprečili oziroma odložili. V razvitem svetu je postalo HNZ priljubljeno med ženskami in zdravniki v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. V Sloveniji smo z uvajanjem HNZ zakasnili za 10 let. Temelj HNZ je dodajanje estrogenov. HNZ je lahko sistemsko (oralno ali parenteralno) in lokalno. Pri parenteralnem HNZ so odmerki estrogena nižji v primerjavi z oralnim HNZ, saj se izognemo fenomenu prvega prehoda skozi jetra in s tem indukciji določenih encimov v jetrih. Lokalno HNZ nima sistemskega učinka. Pri ženskah, ki še imajo maternico, v klimakteriju dodajamo estrogene in gestagene, pri ženskah po histerektomiji pa lahko nadomeščamo le estrogene. Estrogeni namreč spodbujajo rast endometrija, kar lahko privede do hiperplazije endometrija in krvavitev ter dolgoročno do karcinoma endometrija. Ta neželen pojav pa popolnoma preprečimo z dodajanjem gestagenov pri ženskah, ki imajo maternico. Preparati HNZ imajo lahko takšne odmerke estrogenov in gestagenov, da oponašajo ženski ciklus. Takšno HNZ imenujemo sekvencijsko, ker ima ženska ob njej menstrualne krvavitve. HNZ imenujemo kontinuirano takrat, ko je v preparatu stalno isti odmerek estrogena in gestagena. Ob takšni terapiji ni menstrualnih krvavitev. Farmacevtska industrija je v zadnjih petih letih za obe obliki hormonskega zdravljenja razvila preparate z nižjim odmerkom estrogenov in gestagenov, v primerjavi s predhodnimi preparati. Estrogene lahko po menopavzi nadomeščamo v obliki tablet, obližev, injekcij s podaljšanim sproščanjem hormona, intranazalnih sprejev, v obliki kožnih vsadkov, želejev in nožničnih krem, tablet ter obročkov.

<sup>1</sup> Asist. mag. **Branka Žegura**, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, SB Maribor, 2000 Maribor.

## **Priporočila Evropske zveze za menopavzo in andropavzo (EMAS)**

Pred uvedbo HNZ je potrebno odvzeti osebno in družinsko anamnezo, izmeriti krvni tlak, izračunati indeks telesne mase, opraviti ginekološki pregled, pregled dojk in mamografijo ter poučiti žensko o ustreznem načinu življenja.

### ***Vazomotorni simptomi***

HNZ je najbolj učinkovita in najcenejša izbira pri odpravljanju vazomotornih simptomov. Je zelo učinkovita pri motnjah spanja. HNZ nima prave alternative pri odpravljanju vazomotornih simptomov in motenj spanja. Uporabi se najnižji še učinkovit odmerek. Ko se ženska odloči prenehati s HNZ, nenadna ukinitvev se odsvetuje, ampak se postopno znižuje odmerek. Na ta način se prepreči nenadno poslabšanje vazomotorne simptomatike.

### ***Kakovost življenja***

HNZ ugodno vpliva na kakovost življenja in izboljša spolno življenje. Kakovost življenja v starosti v povprečju podaljša za 8 mesecev.

### ***Urogenitalna atrofija***

HNZ deluje ugodno na znake in simptome urogenitalne atrofije. Kombiniramo lahko sistemsko in lokalno HNZ. Lokalno hormonsko zdravljenje je lahko zelo dolgotrajno, saj ne daje sistemskih učinkov. Lokalno hormonsko zdravljenje se lahko predpiše tudi rizičnim bolnicam.

### ***Osteoporoza***

HNZ učinkovito in poceni preprečuje zlome vretenc, kolka in druge zlome zaradi osteoporoze. HNZ je najboljša preventiva osteoporoze pri mladih ženskah, ki imajo menopavzalne težave in tudi v vseh starostnih skupinah žensk z rizičnimi dejavniki za osteoporozo. Učinkoviti so že nizki odmerki. V perimenopavzi in zgodnji pomenopavzi je za preprečevanje osteoporoze najbolj primerno HNZ, v pozni pomenopavzi pa selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev.

### ***Karcinom endometrija***

Estrogeni povzročajo hiperplazijo endometrija. Kombinirana HNZ ščiti pred hiperplazijo endometrija in karcinomom endometrija. Pri sekvencijskem HNZ se mora gestagen dodati vsaj 12 dni ciklusa, kar ščiti pred hiperplazijo endometrija.

### ***Kolorektalni karcinom***

Kombinirano HNZ zmanjša tveganje za kolorektalni karcinom. Pri monoterapiji z estrogeni zmanjšanja tveganja za kolorektalni karcinom niso dokazali. HNZ se ne predpisuje le zaradi zmanjšanja tveganja za kolorektalni karcinom, obstajati more še dodatna indikacija.

### ***Rak dojke***

Kombinirano HNZ je povezano s povečanim tveganjem za rak dojke. Tveganje je majhno in se povečuje z leti uporabe. Na izhodišče se povrne po petih letih prenehanja. V absolutnih številkah to pomeni, da 1 do 2 ženski več zbolita zaradi raka dojke na 100 uporabnic v starosti od 50 do 70 let. Monoterapija z estrogeni ne poviša tveganja za rak dojke, ampak ga celo zmanjša. Tveganje za rak dojke ob HNZ je primerljivo z drugimi rizičnimi dejavniki (zgodnja menarha, pozna menopavza, neaktivnost, rojstvo prvega otroka po 30. letu, zmerno pitje alkohola), debelost pa predstavlja celo večje tveganje v primerjavi s HNZ. Sistemsko HNZ ni primerno za ženske po raku dojke, le-te pa lahko uporabljajo lokalno hormonsko terapijo.

### ***Karcinom ovarijskega***

Dolgoletna uporaba lahko poveča tveganje za epiteljski karcinom ovarijskega.

### ***Venski trombolizmi***

Oralno HNZ ni za ženske s predhodnim venskim trombolizmom. Oralno HNZ poveča tveganje za venski trombolizem za trikrat. Največje tveganje je v prvem letu zdravljenja. Na porast tveganja vpliva indeks telesne mase in genetska predispozicija. Parenteralno HNZ ne poveča tveganja za venske trombolizme ker se izogne prvemu prehodu skozi jetra in na ta način ne deluje prokoagulantno.



### **Srčnožilne bolezni (SŽB)**

HNZ ni za preprečevanje SŽB. Nasprotujoči so si zaključki observacijskih in randomiziranih študij (WHI). Nakazuje se zaščiten učinek pred SŽB pri starostni skupini 50 do 59 let, pri starejših HNZ poveča tveganje. HNZ lahko predpisujemo pri urejeni hipertenziji.

### **Možganska kap**

HNZ ni za ženske po možganski kapi, saj lahko poveča tveganje za ishemični infarkt. Pri 5-letnem HNZ v starosti od 50 do 59 let 1 ženska več na 1000 uporabnic doživi možgansko kap.

### **Sladkorna bolezen**

HNZ zmanjša tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2, saj zmanjšuje inzulinsko rezistenco. Pri sladkornih bolnicah, ki uporabljajo HNZ, niso opazili povečanega tveganja za SŽB.

### **Kognitivne funkcije**

HNZ se ne predpisuje za zdravljenje demence.

### **Prezgodnja (<40 let) in zgodnja (<45 let) menopavza**

Ženskam po prezgodnji ali zgodnji menopavzi se mora HNZ predpisati do predvidene naravne menopavze. Kakovost življenja po prezgodnji ali zgodnji menopavzi je zelo okrnjena. Pri teh ženskah so tveganja zaradi dolgotrajnega HNZ manjša od tveganj, ki jih prinaša zgodnji nastop menopavze. Tveganje za raka dojke je ob HNZ enako kot pri sovrstnicah brez prezgodnje ali zgodnje menopavze.

### **Sklepi**

Glavna indikacija za HNZ je odpravljanje menopavzalnih težav. Petletno HNZ ne poveča tveganja za rak dojke. HNZ zmanjša izgubo kostne gostote in zmanjša tveganje za osteoporotične zlome. Ob primerni izbiri vrste HNZ in individualni obravnavi žensk koristi HNZ pretehtajo potencialna tveganja. Zaradi vseh učinkov, tako dobrih kot slabih, ki jih prinaša HNZ, ga je potrebno predpisovati ženskam individualno, pri vsaki pa posebej pretehtati med dejavniki koristi in tveganja. Predpisati ga je potrebno zgodaj v klimakteriju, manj je primerno za ženske, ki so že nekaj let po menopavzi. HNZ je pri zdravih ženskah, ob rednih mamografijah in pregledih pri ginekologu, varno. Ženskam z menopavzalnimi težavami ga lahko ob rednih kontrolah predpisujemo tudi več kot pet let.

---

### **Literatura**

1. L. Andolšek. Hormoni v ginekologiji in andrologiji. In: Meden-Vrtovec H ed. Zdravljenje s hormoni v ginekologiji in andrologiji. Klinični center, SPS Ginekološka klinika 2002: 11-15.
2. H. Meden-Vrtovec. Hormonsko nadomestno zdravljenje v klimakteriju. In: Meden-Vrtovec H ed. Zdravljenje s hormoni v ginekologiji in andrologiji. Klinični center, SPS Ginekološka klinika 2002: 99-112.
3. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51 (1): 8-14.



## WHI in morebitni pomisleki

**Branka Žegura<sup>1</sup>**

Women's health initiative (WHI) je prva randomizirana, dvojno slepa s placebom kontrolirana, prospektivna raziskava o vplivu hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) na zdravje žensk po menopavzi. Snovalci doslej največje raziskave o HNZ so imeli ambiciozen cilj, enkrat za vselej razčistiti z odprtimi vprašanji v zvezi s HNZ.

Od objave rezultatov prvega dela WHI študije so minila že več kot 3 leta, od objave rezultatov drugega dela WHI študije pa več kot eno leto. V tem obdobju je bilo opravljenih veliko strokovnih in nestrokovnih analiz, ki so pokazale, da je bilo napravljenih kar nekaj napak pri načrtovanju WHI študije in tudi pri razlagi njenih rezultatov, tako da je potrebno izsledke WHI študije vrednotiti s previdnostjo. S študijo WHI so v Združenih državah Amerike (ZDA) pričeli 1991. leta. V tem obdobju je bilo v ZDA najbolj uporabljeno zdravilo, preparat HNZ – Premarin. Ženske so si ga lahko kupovale v lekarnah in preko računalniškega spleta brez recepta, torej brez upoštevanja indikacij in kontraindikacij HNZ, kar je seveda lahko nevarno zdravju. HNZ v Evropi in v Sloveniji nikoli ni imelo takšnih razsežnosti kot v ZDA; predpisovalo se ga je le ob indikacijah s strogim upoštevanjem kontraindikacij za HNZ. Po objavi rezultatov študije se je velikokrat napačno tolmačilo njene izsledke in ameriški mediji so poleti leta 2002 ustvarjali vzdušje, po načelu »slaba novica je senzacija«. Škoda je bila narejena zdravim ženskam v perimenopavzi s klimakteričnimi težavami, ki so se pod vplivom takšnega negativnega vzdušja odločale o pričetku HNZ.

Rezultati WHI raziskave naj bi podali nove smernice v primarnem preprečevanju bolezni, kot so srčnožilne bolezni (SŽB), osteoporozo, rak dojke in črevesja, saj so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti pomenopavzalnih žensk v razvitem svetu. V prvem delu raziskave so dajali ženskam z maternico preparat Prempro, ki je sestavljen iz konjugiranih konjskih estrogenov (KKE) in progestina medroksiprogesteron acetata (MPA). V drugem delu WHI študije so ženskam po histerektomiji dajali preparat Premarin, ki vsebuje le KKE. Obe skupini žensk so primerjali s tistimi, ki so prejemale le placebo. Prvi del raziskave, v katerem so proučevali preparat Prempro, je bil prekinjen po nekaj več kot petih letih, saj naj bi v tej skupini žensk ugotovili več raka dojke, a povišanje ni bilo pomembno. Razen tega so v tej skupini ugotovili več srčnih in možganskih kapi, več tromboz in pljučnih embolij ter manj zlomov kolka zaradi osteoporoze in manj raka debelega črevesja. V obdobju od objave WHI študije so bile ugotovljene njene številne pomankljivosti. Ženske, ki so prejemale HNZ v tej študiji, so bile povprečno stare 63,3 leta, najstarejša celo 79 let. V tem obdobju ima večina žensk že subklinično aterosklerozo, tako da v študiji WHI ne moremo govoriti, da so proučevali primarno preprečevanje SŽB. Običajno se v vsakdanji klinični praksi prične s HNZ veliko bolj zgodaj, večinoma okrog petdesetega leta, ko so težave zaradi pomanjkanja hormonov največje. V WHI študiji je bilo manj kot 10 % žensk, mlajših od 55 let. Če ženski z aterosklerotično spremenjeno žilno steno uvedemo HNZ, je nevarnost za tromboembolične zaplete in možgansko ali srčno kapjo seveda veliko večja kot pri mlajši ženski, ki bo zaradi HNZ tudi glede zaščite pred SŽB, pridobila. Ugledni znanstvenik prof. dr. Leon Speroff meni, da rezultati študije WHI ne upravičujejo sklepa, da HNZ ni ugodno za srce in ožilje, predvsem zato, ker so bile ženske v študiji starejše. V WHI študiji je le 10 % žensk imelo menopavzalne težave. Lahko se vprašamo, zakaj so jim ga sploh uvedli. Kar 34 % žensk je bilo predebelih in 50 % pa kadilk. To sta rizična dejavnika, tako za rak dojke kot za SŽB in venske tromboembolizme. HNZ so v WHI študiji dajali tudi ženskam, pri katerih je bilo kontraindicirano. Odmerek hormonov v WHI študiji je bil previsok za tako rizično skupino žensk, ki je sodelovala v raziskavi. Zato se rezultatov WHI študije ne sme posploševati na vse ostale preparate HNZ. Preparat Prempro namreč v Sloveniji sploh ni registriran. V Evropi in pri nas se največ uporablja estradiol, pridobljen iz sladkega krompirja in je enak estrogenu, ki ga izloča ženski jajčnik. V študiji WHI pa so uporabljali KKE, ki niso človeškega izvora, saj so pridobljeni iz urina brejih kobil. Pri ženskah, ki imajo maternico, je v evropskih preparatih dodan drug progestin, to je noretisteron acetat (NETA). Menijo namreč, da bi na rezultate študije lahko vplivala tudi vrsta progestina, ki je v preparatu Prempro – MPA, le-ta lahko zaradi vazokonstriktornega in glukokortikoidnega učinka destabilizira aterosklerotično leho. Rezultati angleške študije WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention), v kateri so proučevali preparat, ki se največ uporablja tudi v Sloveniji, in sicer kombinacija estradiola in NETA, so drugačni od tistih v WHI študiji in spodbudnejši glede preprečevanja SŽB. Pomembna pa je tudi oblika HNZ, saj se pri parenteralnem nadomeščanju estrogena (transdermalni obliži, depo injekcije, intranazalna pršila, kreme) uporabljajo nižji odmerki estradiola in je zato tudi neželenih učinkov manj, ker se izognemo fenomenu prvega prehoda skozi jetra. V rezultatih študije WHI so navajali relativno tveganje, ki

<sup>1</sup> Asist. mag. **Branka Žegura**, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, SB Maribor, 2000 Maribor.

je različno od absolutnega tveganja. Ugotovili so, da je ob uporabi preparata Prempro med 100.000 ženskami, v primerjavi s tistimi, ki tega preparata ne jemljejo, letno 7 primerov več zbolelih zaradi srčne kapi (37 proti 30), 8 več zaradi raka dojke (38 proti 30), 8 več možganske kapi (29 proti 21), 8 več pljučnih embolij (15 proti 7) in 6 žensk manj zboli zaradi raka debelega črevesja (10 proti 16), 5 manj si jih zlomi kolk (10 proti 15). Tveganje, da bo uporabnica preparata Prempro zbolela zaradi srčne kapi, je tako le 0,07 % večje v primerjavi z neuporabnico. Mnenje v strokovnih krogih po svetu je, da je tudi glede na te rezultate, absolutno tveganje pri uporabnicah HNZ v študiji WHI zelo majhno. Tudi glede raka dojke v študiji WHI niso ugotovili ničesar novega. Do rezultatov te študije je veljalo, da je relativno tveganje, da bo ženska, ki uporablja HNZ več kot 5 let 35 % (to je 35 % od enkrat povečanega tveganja in ne 35 % od 100, kar je absolutno tveganje), v študiji WHI pa so izračunali celo nižji odstotek relativnega tveganja (26 %). Ženska ima na splošno absolutno 9 % možnost, da bo v življenju zbolela zaradi raka dojke, ob HNZ se ta možnost poveča le za manj kot 3,2 %. Ob vseh teh številkah in odstotkih se seveda lahko pojavi zmeda v razmišljanju, zato čisto preprosto: tveganje za raka dojke ob HNZ je manjše v primerjavi s tveganjem za raka dojke zaradi debelosti ali kajenja in je primerljivo s tveganjem zaradi zgodnje menarhe, pozne menopavze, zaradi višje starosti pri rojstvu prvega otroka in s tveganjem, ki nastane pri zmernem pitju alkohola. Velja, da estrogeni ne sprožijo nastanka raka dojke, ampak pospešijo rast že obstoječega raka dojke. Menijo, da je 5-letno opazovalno obdobje prekratko za dokaz karcinogenega učinka estrogenov. Da se celica tkiva dojke spremeni v maligni tumor, viden na mamografski sliki, je potrebno približno 8 let. Zanimivo, v drugem delu WHI študije so ugotovili, da so imele ženske, ki so uporabljale estrogene, manj raka na dojki v primerjavi s tistimi, ki niso jemale hormonov, 7 primerov manj na 100.000 žensk letno (33 proti 26). Ženske, ki so jemale estrogene, tudi niso imele več SZB in pljučnih embolij v primerjavi s tistimi, ki estrogenov niso jemale. Pri podanalizi podatkov, so pri uporabnicah HNZ, mlajših od 60 let, ugotovili pomembno manj ishemične bolezni srca v primerjavi z neuporabnicami. Ti rezultati nakazujejo, da estrogeni pri mlajših ženskah delujejo kardioprotektivno.

Vsako raziskavo, objavljeno v še tako pomembni strokovni reviji, je potrebno vrednotiti previdno. Ne smemo gledati samo na to, kakšni so rezultati, ampak tudi na to, kako so raziskovalci prišli do njih. WHI nam kaže, da vsako zdravljenje, tudi HNZ, potrebuje svojo indikacijo. Rezultatov WHI se ne sme prenašati na mlajšo in zdravo populacijo žensk, na druge preparate HNZ, predvsem tiste z nižjim odmerkom hormonov, drugačno sestavo in načinom aplikacije hormonov.

---

#### Literatura

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33.
2. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-5.
3. Garbe E, Suissa S. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hum Reprod 2004; 19: 8-13.

## **Kakovostno vodenje hipertenzije**



## Register kroničnih bolnikov kot orodje za izboljševanje kakovosti zdravnikovega dela

Darinka Klančar<sup>1</sup>

### Uvod

Kronične nenalezljive bolezni predstavljajo najpogostejši vzrok zbolewnosti in smrtnosti tudi v Sloveniji, pri tem pa se incidenca in prevalenca še povečujeta (1, 2). Primerjava kazalcev zdravstvenega stanja kaže relativno slabše stanje glede na EU povprečje. V Sloveniji smo sicer uspeli znižati umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja z 97 na 60 smrti na 100. 000 prebivalcev, vendar smo s tem komaj dosegli standard, ki ga je EU poznala že leta 1993 (3).

Hipertenzija je najpogostejše srčnožilno bolezensko stanje. V Sloveniji je incidenca hipertenzije 18,9 % (4), pri čemer ni zajete mejne hipertenzije (140-159 in 90-94), ampak samo krvni tlak 160/95 in več. Samo 22 % nadzorovanih hipertonicov v starostni skupini 40-70 let ima krvni tlak pod 160/95, kar pa ne pomeni, da so normotenzivni. Ciljni tlak dosega izjemno nizek delež nadzorovanih hipertonicov. Glede na dejstvo, da se v smernicah pojavljajo vse nižje ciljne vrednosti, je kljub agresivni farmakoterapiji pričakovati še nižji delež bolnikov, ki dosegajo ciljni krvni tlak. Anketa je pokazala le 9,1 % uspešno zdravljenih hipertonicov. Pod mejo 140/90 pa je bilo 18 % žensk in 15 % moških (5). Tudi rezultati po svetu kljub veliki porabi zdravil za zniževanje krvnega tlaka niso spodbudni. Tudi v Kanadi ima le 16 % bolnikov krvni tlak 140/90 ali manj. Na Češkem je hipertonicov z urejeno hipertenzijo 16 % , na Poljskem 4 % , v Rusiji celo samo 2,6 %. »Svetovni rekord« ZDA v nadzoru krvnega tlaka je 27 % uspešno zdravljenih hipertonicov (RR < 140/90) in se ne izboljšuje več (6). Seveda pa tudi Ameriki rekord ne pomeni doseganja ciljnega tlaka po sodobnih smernicah.

### Vodenje hipertona

Značilnost zdravnika družinske medicine je usmerjenost k bolniku in ne k diagnozi oz. simptomu. Doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka je sicer izjemnega pomena, saj pomeni pogoj za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi bolezni srca in ožilja, vendar simptoma ne smemo zdraviti izolirano. Pri bolniku moramo oceniti njegovo celotno koronarno ogroženost (ostali dejavniki tveganja), prizadetost tarčnih organov, ugotavljati dodatne bolezni in stanja ter periodično presojati učinkovitost našega zdravljenja (približevanje ciljnim vrednostim krvnega tlaka, zmanjšanje koronarne ogroženosti, preprečevanje poškodbe tarčnih organov in žilnih dogodkov) (7). Ob tem pa mora zdravnik nujno pridobiti bolnikovo sodelovanje in v terapevtski proces vključiti njegova prizadevanja za spremembo življenjskega sloga ter skrb za lastno zdravje. Zdrav slog življenja preprečuje hipertenzijo in izboljša kakovost zdravljenja (8). Vsak zdravnik je seveda dobronameren s svojimi hipertonici, jih naroča na kontrolne preglede, jim predpisuje terapijo, jim svetuje, vendar imamo zelo malo analiz svojega dela. Nimamo podatkov, kako uspešni smo glede doseganja ciljnih tlakov v populaciji hipertonicov. Verjetno se vse prevečkrat zadovoljimo samo z relativnim znižanjem začetnih visokih vrednosti krvnega tlaka.

### Metoda

Za učinkovito vodenje populacije hipertonicov mora zdravnik družinske medicine nujno uporabljati metode nenehnega izboljševanja kakovosti. Pri tem lahko s samoocenjevanjem kakovosti spremlja rezultate svojega dela ter načrtuje ukrepe za izboljšavo rezultatov meritev krvnega tlaka. Svoje rezultate lahko primerja z rezultati kolegov. Za učinkovito vodenje hipertenzije zdravnik torej nujno uporablja:

- večino svetovanja, motivacije bolnika za spremembo življenjskega sloga (zmanjšanje telesne teže, zmernost v uživanju alkohola, redna telesna aktivnost, redukcija soli v prehrani, prenehanje kajenja). Zdrav slog življenja preprečuje hipertenzijo in izboljša kakovost zdravljenja (8);
- farmakološka sredstva;
- bolnikovo sodelovanje;
- informacijsko podporo za evidentiranje meritev, opravljenih preiskav in ocenjevanje učinkovitosti vodenja.

Zasnova registra je urejen seznam bolnikov, ki jim je skupna diagnoza – hipertenzija. Nabor podatkov, ki spada v register, je spol, starost, stanje tarčnih organov pri hipertenziji, sočasne bolezni, eventualni srčnožilni dogodki in terapija. Osrednji podatek iz registra hipertonicov je seveda nabor meritev krvnega tlaka za tekoče leto. Ob

<sup>1</sup> Asist. **Darinka Klančar**, dr. med., ZD dr. Božidarja Lavriča, Cesta 4. maja 17, 1380 Cerknica.

tem je pomemben podatek še vstopni tlak, torej krvni tlak, ki smo ga zabeležili, ko smo bolnika vključili v register. Posebnost dela je protokol vključevanja bolnikov v register, s čimer si zdravnik opredeli svoja merila, po katerih izgrajuje register.

Podatki morajo biti podani v elektronski obliki, in sicer v programski aplikaciji, ki omogoča izračune povprečnega sistoličnega, diastoličnega in srednjega arterijskega tlaka. Tako dobljeni podatki zdravniku služijo za oceno uspešnosti zdravljenja, primerjavo z rezultati drugih zdravnikov ter napoved zmanjšanja tveganja za kardiovaskularni dogodek.

## Register

Zdravnik vključi bolnika v register po **protokolu treh krogov** (slika 1)

- 1) Prvi krog je t. i. **prvi kontakt**: vsakemu opredeljenemu bolniku zdravnik občasno naključno ob obisku zaradi drugih težav izmeri krvni tlak. Če beleži visoke normalne vrednosti (130-139/85-89) ali tlake mejne hipertenzije (140-149/90-94), mu naroči, da si meri tlak sam in se še oglasi. Pri tlaku zmerne (160-179/100-109) ali hude hipertenzije (nad 180/110) ali po ponovnih mejno visokih vrednostih pri bolniku iz prvega kontakta, le-ta preskoči v
- 2) drugi krog : **fazo opazovanja** – ob naslednjih obiskih mu zdravnik redno meri krvni tlak. Po dveh do treh evidentno visokih vrednostih uvedem terapijo, bolnik pa preskoči v
- 3) **tretji krog** – vodenje v registru. Ta preskok je hitrejši, če so izmerjene vrednosti krvnega tlaka v smislu hude hipertenzije (nad 180/110).

Slika 1 prikazuje protokol, po katerem je bil bolnik A, pri katerem je zdravnik naključno izmeril krvni tlak 150/96 (tlak prvega kontakta) po fazi opazovanja, ko si je meril krvni tlak doma ali v ambulanti (160/92, 170/96, 158/102, 156/...), z vstopnim krvnim tlakom 156/92 na datum1 vključen v register.

PRVI KONTAKT		Datum					
Bolnik A	RRsist	RRdiast					
	150	96					
FAZA OPAZOVANJA	Datum1		Datum2		Datum3		Datum4
	RRsist	RRdiast	RRsist	RRdiast	RRsist	RRdiast	
	Bolnik A	160	92	170	96	158	102
VODENJE REGISTRU	V						
	I		II		III		
	RRsist	RRdiast	RRsist	RRdiast	RRsist	RRdiast	RRsist
	156	92	140	92	140	90	138
Bolnik A							

Slika 1. Prikaz vključitve bolnika A v register hipertnikov.

V registru so bolniki vodeni v seznamu po abecedi, spolu in letnici rojstva. Zdravnik beleži termine njihovih obiskov v ambulanti v zvezi s hipertenzijo, vrednosti krvnega tlaka, izmerjenega ob obisku v ambulanti ter vrednosti, izmerjene doma (slika 2).



		LETO	SPOL	I	II	III	IV	V
Samomerjenj e		2001						
zap. št	Priimek, ime	letnica roj						
1	BOLNIK1	1941	Ž				190/100	180/100
2	BOLNIK2	1925	Ž					
3	BOLNIK3	1936	M					
4	BOLNIK4	1919	Ž	140/86		150/88		170/90
5	...	1935	Ž	160/100			170/105	
6	....	1936	M			180/100		
7	...	1928	...	180/80			120/78	
8	...	1926	..		130/82	140/80		
9	....	1960	...	150/98			120/80	
10	...	1920						
11		1942		168/80		170/98		
12								
13		1944		160/90	doma	120/80		150/100
14		1927		160/80	doma	130/78		150/85

Slika 2. Izsek iz registra hipertnikov.

Za vsakega bolnika iz registra je zapisan tudi vstopni krvni tlak ter pregledi tarčnih organov (očesno ozadje, srce, ledvice) (slika 3).

Samomerjenje		2002						
zap. št	Priimek, ime	letnica roj	starost	ciljni	vstopni	Fdi	srce	ledvice
1	BOLNIK1	1948	54	130/85	160/110	-	+	-
2	BOLNIK2	1925	77	140/90	200/100	+		
3	BOLNIK3	1942	60	130/85	170/100	-	-	-
4	BOLNIK4	1949	53	130/85	180/100	-	-	-
5	....	1968	34	130/85	170/110	-	+	-
6	....	1949	53	130/85	170/110	+	+	-
7		1958	44	130/85	170/100	+	-	+
8		1939	63	130/85	175/95	-	+	-
9		1939	63	130/85	160/100			
10		1911	91	140/90	170/100	-	-	-

Slika 3. Izsek iz registra 2.

Za vsakega bolnika zdravnik vodi tudi seznam antihipertonične terapije (vrsta in doza zdravila) ter ostalo terapijo kroničnih presnovnih boleznih in boleznih srca in ožilja (slika 4)

BOLNIK151	1924	lizinopril 20 2x1	doksazosin 2 1x1		
BOLNIK152	1940	enalapril 5 2x1	verapamil 80 2x1		
BOLNIK153	1942	enalapril 5 2x1	doksazosin 4 1x1		
BOLNIK154	1928	losartan 50			
...	1933	enalapril 20 2x1	izosorbidmonon. 2x1	spironolakton 25	
...	1940	enalapril 10 2x1	lovastatin 1x1		
...	1937	trandolapril 2 1x1	doksazosin 2 2x1		
.....	1947	enalapril 5 2x1	diltiazem 60 2x1		
..	1950	lacidipin 1x1			
	1935	losartan 50			
		lizinopril 20	indapamid	karvedilol 3,125 2x	
	1933	amlopin 5	sinvastatin 10		
	1929	enalapril 5 2x1			
	1934	enalapril 2,5 2x1	sinvastatin 20		
	1938				

\*V tabeli so navedena generična imena zdravil; v registru so seveda navedena zaščitena imena.

Slika 4. Terapija, vodena v registru\*.

Konec leta zdravnik za vsakega bolnika izračuna povprečni sistolični/diastolični krvni tlak, srednji arterijski tlak in tako ocenjuje uspešnost vodenja kronične bolezni glede na vrednosti tlaka. Izračuna lahko delež bolnikov, ki so dosegli ciljni tlak oz. vsaj enotno mejo WHO. S statističnimi obdelavami podatkov (srednje vrednost, spodnji kvartil, zgornji kvartil, napovedni dejavniki urejenosti tlaka) lahko pride do kazalcev kakovosti svojega dela oz. dobi izhodišča za izboljšave pri delu. Z zahtevnejšimi analizami, ki presegajo okvir rednega ambulantnega dela, je na osnovi povprečnih vrednosti znižanja krvnega tlaka možno napovedati zmanjšanje tveganja za kardiovaskularni dogodek.

Po 10 letih obstoja registra pa je možno opraviti realno presojo uspešnosti vodenja hipertnikov. Zdravnik posredno glede na število kardiovaskularnih incidentov pri vodenih bolnikih ocenjuje, kako uspešno je bilo njegovo desetletno delo.

## Razpravljanje

### **Prednosti**

Ambulanta družinske medicine je osrednje mesto, kjer so dani pogoji za doseganje in izboljševanje rezultatov dela na celotni populaciji. Zdravnik, ki lahko analizira ter nenehno izboljšuje rezultate svojega dela, je za državo bolj dragocen kot vsi farmacevtski giganti.

Pri tem pa je nujno vključiti bolnike hipertnike in zdravnikove sodelavce v timu. Posamezne bolnike, ki ne obiskujejo ambulante redno, naj v začetku obišče patronažna sestra, jim prinese zdravila, meri tlak ter jih opozori na redne preglede v ambulanti. S takim pristopom se število nerednih obiskovalcev zniža na minimum. Večina hipertnikov naj ima doma kartončke za samomerjenje tlaka in zdravniku ob obisku poročajo o izmerjenih vrednostih.

### **Ovire pri delu**

#### **Čas**

Zdravnik družinske medicine pregleda vsak dan povprečno petdeset bolnikov oz. lahko vsakemu nameni 7 minut. 30 % zdravnikovega časa je namenjenega administrativnim opravilom. Povprečen kontrolni pregled hipertnika je komajda možno opraviti v 7 minutah, če gre samo za ta problem. Merjenje tlaka, avskultacija srca in pljuč, pregled okončin (pulzi, edemi) nam vzame vsaj 5 minut, zapisovanje v karton dodatni 2 minuti. Tako pogosto zmanjka časa za poglobljeno svetovanje za zdrav življenjski slog.

## Znanje

Dodiplomsko učenje in podiplomsko izpopolnjevanje v Sloveniji omogoča zdravniku solidno znanje farmakologije, interne medicine in ostalih kliničnih ved. Večji problem so komunikacijske veščine, ki jih potrebuje zdravnik zlasti pri vodenju bolnika s ciljem spremembe škodljivih in tveganih razvad.

## Zdravila

Farmakološka terapija načelno ni problem, saj je preskrbljenost trga z zdravilnimi učinkovinami pri nas primerna. Edina omejitev pa je cena terapevtskega odmerka, ki jo postavlja plačnik zdravstvenih storitev.

## Informacijska podpora

Raziskave kažejo, da so teme o računalnikih izziv za diskusije med vsemi skupinami v zdravstvu, pri tem pa zdravniki in sestre pogosto vidijo računalnik kot oviro za učinkovito nudenje zdravstvenih uslug. Mnogi se zavedajo, da urejena dokumentacija omogoča učinkovitejše uveljavljanje smernic za delo, vendar vedno pretehta strah ali odpor do uporabe računalnika v te namene (9). Pomanjkanje zdrave strokovne iniciative, ki izhaja iz delovnih izkušenj in konkretnih potreb, je razlog za informacijski mrk, ki vlada v glavah mnogih zdravstvenih strokovnjakov. Presoje kakovosti dela so vezane na kakovostne zbirke podatkov, ki pa jih slovenski zdravnik družinske medicine nima. S tem odpade možnost (in žal tudi potreba) kakršnegakoli sledenja kakovosti dela.

Pogoj za vodenje registra je elektronska evidenca izmerjenih vrednosti, predpisanih zdravil, nefarmakoloških ukrepov, evidenca napotitev na preglede tarčnih organov in beleženje eventualnih zapletov oz. žilnih dogodkov.

Nastajanje in vodenje registra je podobno sodelovanju s težavnim bolnikom: vedno znova se zdravniku pojavljala povsem na ekranu priročno izdelana (nedodelana) in vedno znova postavlja nove zahteve, ki jim zdravnik (časovno) ni kos. Za nastanek baze podatkov (bolniki po imenu, priimku, spolu in letnici rojstva ter vstopnih vrednostnih krvnega tlaka) porabi zdravnik povprečno deset minut časa na bolnika. Tako pomeni snovanje registra hipertonicov pri 200 evidentiranih bolnikih s hipertenzijo preko trideset ur dela. Dvojno vnašanje podatkov (v karton bolnika in v aplikacijo excel) pomeni dodatne velike izgube časa pri zdravnikovem delu.

Pobude posameznih skupin zdravnikov, da bi z notnim nastopom vseh programskih hiš, ki oskrbujejo splošne ambulante na Slovenskem, izgradili zdravniku prijazno informacijsko podporo, so doslej padale na jalova tla. Samo upamo lahko, da bo v naslednjih letih drugače. Če je naš cilj izboljšati kazalce zdravstvenega stanja, bomo morali to neizbežno storiti, sicer je trošenje ogromnih vsot denarja za antihipertonično terapijo brez pravega učinka.

## Sklep

Register kot orodje za vodenje kroničnega bolnika v ambulanti družinske medicine pomeni za zdravnika obsežno dodatno delo zlasti zaradi pomankljivosti informacijske podpore oz. sistema zajemanja podatkov. Podatki, zbrani na ta način, mu sicer omogočajo presajo kvalitete dela in načrtovanje ukrepov za izboljšave.

Z ustrezno programsko aplikacijo bi bilo zajemanje podatkov enostavnejše, obdelava pa hitrejša in kakovostnejša. Po večletnem vodenju pa je možna posredna ocena rezultatov dela - preko zmanjšanja števila kardiovaskularnih dogodkov (možganska kap, srčni infarkt, kongestivno srčno popuščanje).

---

## Literatura

1. Zdravstveno statistični letopis Slovenije 2003, Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 2004.
2. Van Weel C Chronic diseases in general practise: the longitudinal dimension. Eur J Gen Pract 1996; 2:17-21.
3. Analiza stanja zdravstvenega varstva v Sloveniji, Zdravstveno statistični letopis Slovenije 2002, Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 2003.
4. Jezeršek P in sod. Epidemiološka študija arterijske hipertenzije v SR Sloveniji. Zdrav. Vestn 1988, 57: 403-405.
5. Accetto R, Žemva A, Dolenc P. Nadzor hipertenzije v Republiki Sloveniji. Zdravn. Vest 2001; 70: 279-83.
6. Joint National Committee. The sixth report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
7. Nadler Žagar A., Kregar Jeranko M, Bulc M Vodenje kroničnega bolnika v družinski medicini. Zbornik 16. učnih delavnic za zdravnike družinske medicine. Ljubljana; 1999. 21-36.

8. Moravec Berger D Epidemiologija bolezni obtočil v svetu in pri nas. Krkini rehabilitacijski dnevi. Novo mesto: Krka Zdravilišča; 1998. P. 7-22.
9. Lyons et Al. Information Technology for Clinical Guideline Implementation. J Am Med inform Assoc. 2005; 12: 65-71.

## Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju hipertenzije

Jurij Dobovišek<sup>1</sup>

### Uvod

Simpatični živčni sistem igra pomembno vlogo v nastanku in vzdrževanju visokega krvnega tlaka pri esencialni hipertenziji. Noradrenalin, ki se sprošča iz živčnih končičev ter učinkuje postsinaptično na receptorje alfa, vpliva na arteriolarni in venski žilni tonus ter s tem na krvni tlak. Na postsinaptične receptorje alfa-1 (presinaptično jih ni) učinkujejo pretežno kateholamini iz nevrona. Receptorji alfa-2 se nahajajo na obeh straneh živčnomišičnega prenosa. Postsinaptični receptorji alfa-2 verjetno tudi sodelujejo pri vzdrževanju žilnega tonusa, vendar nanje delujejo cirkulirajoči kateholamini. Presinaptični receptorji alfa-2 so pomembni za negativno povratno zvezo, ki se sproži, kadar jih zasede noradrenalin. Posledica je zavora sproščanja noradrenalina iz živčnega končiča. Blokatorji receptorjev alfa torej učinkujejo na mestu, kjer aktiviran simpatični živčni sistem vzdržuje zvišan krvni tlak.

### Neselektivnost in selektivnost

**Neselektivni blokatorji alfa** zasedejo tako receptorje alfa-1 kot alfa-2 in s tem onemogočijo negativno povratno zvezo. Posledice so tahikardija, zadrževanje tekočine in hiter razvoj tolerance. V klinični uporabi sta *fenoksibenzamin* in *fentolamin*, vendar je njuna uporaba pri hipertenziji omejena na predoperativno zdravljenje feokromocitoma in feokromocitomno krizo.

**Selektivni blokatorji alfa** zasedejo praktično izključno postsinaptične receptorje alfa-1, saj je njihova afiniteta do receptorjev alfa-2 izredno majhna. Na ta način ostane negativna povratna zveza ohranjena, zato je pri njihovi uporabi bistveno manj prej omenjenih neželenih učinkov. Selektivni blokatorji alfa-1 se uporabljajo v zdravljenju hipertenzije. Najstarejše zdravilo iz te skupine je *prazosin*, ki so ga uvedli v farmakoterapijo hipertenzije leta 1974. V osemdesetih letih 20. stoletja so odkrili še druge blokatorje receptorjev alfa-1, med katerimi pa sta se širše v zdravljenju hipertenzije obdržala le *terazosin* in *doksazosin*.

**Hibridna zdravila.** Delno zasedejo receptorje alfa-1 tudi nekateri blokatorji receptorjev beta: *karvedilol*, *dilevalol*, *labetalol*, *bucindolol*. Pri vseh bolj ali manj prevladuje blokada receptorjev beta, npr. pri labetalolu v razmerju 3-4:1, pri karvedilolu pa je razmerje beta-1:alfa-1 1,7:1 (1), kar omogoča veliko uporabnost pri srčnem popuščanju. *Urapidil* ima poleg učinka blokade postsinaptičnih alfa-1 tudi centralni hipotenzivni učinek morda preko centralnih receptorjev alfa-1 (2).

### Učinki selektivnih blokatorjev alfa-1

Sistemske učinke na obtočila je zmanjšanje perifernega žilnega upora in posledično krvnega tlaka brez pomembne tahikardije, z ohranjenim minutnim volumnom srca in nezmanjšano toleranco za napor (3). Blaga periferna venodilatacija zmanjša venski priliv v srce in pljuča (4). Tudi učinek na ledvični krvni pretok je ugoden, tako da v kliničnem pogledu blokatorji alfa-1 najbrž ohranjajo delovanje ledvic (5).

Vsi blokatorji receptorjev alfa-1 po različnih in ne še do konca dognanih mehanizmih zmanjšajo koncentracijo trigliceridov, celokupnega in LDL holesterola ter zvečajo koncentracijo HDL holesterola v krvi. V primerjavi z lipolitiki je njihov učinek na krvne lipide šibak, vendar v tem pogledu prednjačijo pred antihipertenzijskimi zdravili iz drugih farmakoloških skupin, katerih učinek na krvne lipide je v najboljšem primeru nevtralen. Ugotovili so, da npr. *prazosin* zveča občutljivost na insulin pri debelih normoglikemičnih hipertoničnih (6), v celoti pa ostaja morebiten ugoden učinek blokatorjev alfa-1 na presnovo glukoze nedorečen.

Kajenje je pomemben dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni. Optimalni ukrep je torej prenehanje. Dokazali so, da *doksazosin* zveča koncentracijo HDL holesterola in zmanjša koncentracijo trigliceridov v krvi ne glede na kajenje oz. pri kadilcih celo močnejše kot pri nekadilcih (7). *Doksazosin* v nasprotju z atenololom zmanjša tudi s kajenjem povzročeno vazokonstrikcijo v koži pri kroničnih kadilcih s hipertenzijo (8).

Izkazalo se je, da imajo vsi blokatorji alfa-1 ugoden učinek na simptome benigne hipertrofije prostate ne glede na njihov antihipertenzijski učinek, saj stroma in ovojnica žleze vsebujeta veliko receptorjev alfa-1 (9).

<sup>1</sup> Pim. doc. dr. **Jurij Dobovišek**, dr. med., Klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana.

## Klinična uporabnost pri hipertenziji

Do izida zadnjih evropskih (10) in ameriških (11) smernic za obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo v letu 2003 so blokatorji receptorjev alfa-1 veljali za zdravila prve izbire za nadzor krvnega tlaka. Ko je zadnja leta prišlo do veljave stališče, da so lahko zdravila prve izbire samo tista, s katerimi pri bolnikih s hipertenzijo uspe zmanjšati srčnožilno zbolewnost in umrljivost, so izgubili svoje mesto. Vzrok je preprosto v tem, da je bilo z njimi napravljenih zelo malo dobrih raziskav s tem namenom, kar je pravzaprav zelo čudno, ker so v uporabi že precej časa, npr. znatno dlje kot zaviralci konvertaze. Odkonilnemu stališču je zlasti v ameriških smernicah botrovala tudi raziskava ALLHAT, ki so jo delno vodili ljudje, ki so pisali ameriške smernice in v kateri so predčasno po treh letih prekinili zdravljenje z *doksazosinom*, ker je bilo v primerjavi s diuretikom dvakrat več primerov srčne odpovedi (12), ni pa bilo večje srčnožilne niti splošne umrljivosti. Ameriška uradna interpretacija raziskave ALLHAT, v kateri je diuretik pokazal večji zaščitni učinek tudi od kalcijevega antagonista in celo zaviralca konvertaze, je za evropske in tudi precej neodvisnih ameriških raziskovalcev še vedno sporna. Predvsem gre v raziskavi za slabo prikrito favoriziranje diuretika v primerjavi z drugimi farmakološkimi skupinami, velik delež Afroameričanov med udeleženci, prekinjanje predvključitvenega zdravljenja z diuretikom in/ali zaviralcem konvertaze in randomizacija v skupino brez teh zdravil, prepoznavanje srčne odpovedi samo po kliničnih merilih npr. po oteklinah. Srčno odpoved so v raziskavi ALLHAT opazali tudi dosti pogosteje kot v drugih randomiziranih kontroliranih raziskavah z enako stopnjo hipertenzije (13), kar je nenavadno. V tej zvezi so celo ugotavljali večji zaščitni učinek diuretika kot zaviralca konvertaze, kar je še bolj nenavadno, zato je treba jemati »neuspeh« *doksazosina* jemati z veliko rezervo. Kaplan meni, da bi lahko v ALLHAT-u nadaljevali z *doksazosinom*, ker ni bilo zvečanja umrljivosti, vendar dodaja, da bi bilo treba v klinični praksi blokator alfa v zdravljenju hipertenzije uporabljati skupaj z diuretikom zlasti pri obstoječi hipertrofiji levega prekata ali drugih dejavnikih tveganja za zastojno srčno odpoved (14).

Ena redkih raziskav, v katerih so dolgoročno primerjali učinke in varnost večjega števila antihipertenzijskih zdravil v monoterapiji, je bila TOMHS (15). V 5 let trajajoči raziskavi so pri bolnikih z blago zvišanim diastoličnim tlakom, starih 45 do 69 let, primerjali učinkovitost in varnost izboljšanja življenjskega stila in petih antihipertenzijskih zdravil: klortalidona, acebutolola, amlodipina, *doksazosina* in enalapila. Pokazalo se je, da med zdravili ni pomembnih razlik v antihipertenzijski učinkovitosti, zaščitnem delovanju in splošni varnosti. V nekaterih pogledih, npr. v pogledu seksualne disfunkcije, je bil *doksazosin* celo najvarnejši med vsemi (16). Med raziskavama ALLHAT in TOMHS sicer obstaja pomembna razlika. V prvo so bili vključeni pretežno starejši bolniki z večjim tveganjem, v drugo pa bolniki srednjih let z manjšim tveganjem. Raziskavi zato nista primerljivi.

Veliko krajših primerjalnih kontroliranih raziskav, ne samo TOMHS, je pokazalo, da je antihipertenzijska učinkovitost blokatorjev alfa-1 podobna kot pri diuretikih, blokatorjih receptorjev beta, kalcijevih antagonistih in zaviralcih konvertaze. Učinkujejo enako dobro ne glede na raso (17) in starost (18) bolnikov.

Zadnje evropske (10) in slovenske raziskave (19), priporočajo uporabo blokatorja receptorjev alfa-1 kot prvo izbiro samo pri bolnikih s hipertenzijo in z benigno hipertrofijo prostate. Njihova uporaba se zdi zelo smiselna, kadar ima bolnik poleg hipertenzije tudi dislipidemijo.

Po drugi strani so blokatorji alfa-1 zelo uporabna zdravila za kombinacijsko zdravljenje hipertenzije, zlasti kot tretje ali četrto zdravilo pri bolj odpornih oblikah bolezni (20). Blokatorje alfa-1 lahko kombiniramo z večino drugih antihipertenzijskih zdravil. Kombinacija z blokatorjem beta je učinkovita, vendar je potrebna previdnost, ker lahko pride do prevelikega ortostatskega znižanja krvnega tlaka zaradi zavore pospešitve srčnega utripa, do katerega normalno pride v ortostazi. Zaradi aditivnega hipotenzivnega učinka je učinkovita tudi kombinacija z diuretikom. Diuretik lahko okrepi učinek prvega odmerka blokatorja alfa-1, ki je sicer najbolj značilen za kratko delujoči *prazosin*. V primeru, ko želimo bolniku, ki se že zdravi z diuretikom, dodati blokator alfa-1, je treba za 2-3 dni pred prvim odmerkom blokatorja alfa-1 prekiniti jemanje diuretika (21). Tudi pri kombinaciji s kalcijevim antagonistom gre za aditivni učinek na krvni tlak z nepredvidljivo možnostjo čezmernega znižanja pri uporabi nifedipina (22). Kombinacija z zaviralci konvertaze je dobra, vendar ni obsežneje raziskana. Kombinacija blokatorjev alfa-1 z blokatorji receptorjev AII je še slabše raziskana. Kombinacija s centralno delujočimi antihipertenzijskimi zdravili (agonisti alfa-2) je zelo vprašljiva. Gledano teoretično in sodeč po predkliničnih poizkusih ni upravičena, pa tudi klinične raziskave brez dodanega diuretika niso pokazale pomembnega aditivnega učinka (21). Kombinacija z moksonidinom, ki je agonist imidazolinskih receptorjev, ni ustrezno raziskana.

Dobro je vedeti, da nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo hipotenzijski učinek vseh blokatorjev alfa-1. Možni mehanizmi so spremenjena občutljivost receptorjev, zadrževanje tekočine ali druge posledice zavore sinteze ledvičnih prostaglandinov (22).

## Neželeni učinki

Klinično sta najpomembnejša simptomatsko znižanje krvnega tlaka v pokončnem položaju (ortostatska hipotenzija) in učinek prvega odmerka. Prava incidenca ortostatske sinkope ni jasna, nekateri omenjajo 2 % (23), incidenca blažjih oblik pa je do 20 % (21). Zdi se, da je v precejšnji meri odvisna od načina titriranja zdravila in drugih dejavnikov, ki zvečajo nagnjenost k ortostatizmom npr. starosti, sladkorne bolezni, hipovolemije, nekaterih bolezni živčevja. Učinek prvega odmerka, to je hipotenzija po prvem odmerku, je najbolj značilen za prazosin, vendar se pojavlja pretežno pri hipovolemičnih bolnikih ali/in pri večjem odmerku zdravila, npr. 2 mg (24).

Drugi neželeni učinki so nespecifični: glavobol, šibkost, zaspanost, palpitacije, zamašen nos, siljenje na bruhanje itd. z incidenco navadno pod 10 %.

## Kateri blokator alfa-1?

Tu najbrž ni težav, ker je izbira majhna. *Prazosin*, ki ga je treba odmerjati dva- do trikrat na dan, ne ustreza zahtevam sodobnih smernic za kronično zdravljenje. Teoretično bi ga lahko uporabili pri hipertenzijskih nujnih stanjih, ker dan oralno učinkuje v 1-2 urah, podobno kot klonidin.

Ostaneta *terazosin* in *doksazosin*, katerih resorpcija iz prebavil je popolna (25), trajanje učinka pa dovolj dolgo, da večinoma zadošča odmerjanje enkrat na dan.

Zdravili se med seboj ne razlikujeta veliko. To je pokazala tudi primerjalna dvojno slepa s placebom nadzorovana neobjavljena raziskava, ki je sredi devetdesetih let prejšnjega stoletja potekala na Kliniki za hipertenzijo in Kliniki za kardiologijo v Ljubljani ter Šlezjski medicinski akademiji Zabrze (Poljska), pri kateri smo krvni tlak spremljali tudi s 24-urno ambulatorno monitorizacijo krvnega tlaka. Odmerke obeh zdravil smo titrirali od 1 do 16 mg enkrat na dan. Cilj je bil normalizirati izhodiščni diastolični krvni tlak 95 -115 mmHg. Učinkovitost in varnost sta bili primerljivi. Z monoterapijo smo dosegli normalizacijo diastoličnega krvnega tlaka pri 45,5 % bolnikov, zdravljenih s *terazosinom* in pri 41,7 %, zdravljenih z *doksazosinom*, kar je običajen rezultat za monoterapijo. Opažali smo, da sta po učinku na krvni tlak ekvivalentna odmerka 4 mg *doksazosina* in 5 mg *terazosina* na dan.

Standardne farmacevtske oblike obeh zdravil je v izogib ortostatizmom priporočljivo jemati zvečer. Začetni odmerek obeh zdravil je 1-2 mg, potem pa ga je potrebno postopno v tedenskih intervalih postopno povečevati. Klinične izkušnje kažejo, da najbrž nima pomena, da bolnik jemlje več kot 12 mg *doksazosina* oziroma 15 mg *terazosina* na dan. Nekateri odmerjajo ti zdravili dvakrat na dan. Vsaj za *doksazosin* za to ni farmakološke osnove, medtem ko *terazosin* teoretično učinkuje nekoliko krajši čas, vendar sodeč po rezultatih naše raziskave tudi dovolj dolgo, da zadošča en odmerek na dan.

Konec devetdesetih let so se začele pojavljati farmacevtske oblike *doksazosina*, ki omogočajo bolj postopno sproščanje zdravila iz tablete. Najbolj znana je tableta s klasičnim GITS (gastrointestinal therapeutic system), kot ga poznamo pri nifedipinu. Takšna oblika *doksazosina* je Cardura XL (Pfizer), ki je originalno zdravilo in klinično preizkušeno tako pri hipertenziji kot pri benigni hipertrofiji prostate. Pri nas Krka izdeluje Kamiren XL, ki ima drugačno farmacevtsko obliko, vendar je po bioekvivalenci primerljiv s Carduro XL. Za GITS obliko je znano, da ima določene prednosti pred klasično obliko *doksazosina*. Absorpcija je postopnejša, kar izboljša prenašanje. Največja koncentracija v plazmi se pojavi po zaužitju 4-8 mg standardne oblike *doksazosina* po približno 4 urah, po enakem odmerku GITS oblike pa šele po 8-9 urah. Manjša največja koncentracija po začetnem odmerku GITS oblike praktično odpravlja potrebo po titraciji in izboljša prenašanje. Učinkovitost in trajanje učinka sta primerljiva s titriranimi odmerki standardne oblike. Začetni odmerek tablete *doksazosina* s podaljšanim sproščanjem je 4 mg, odmerek pa lahko podvojimo. Več kot 8 mg na dan proizvajalec za sedaj ne priporoča. Odmerjanje je enkrat na dan zjutraj ali zvečer.

## Sklep

*Doksazosin* in *terazosin* sta primerni zdravili za kronični nadzor hipertenzije predvsem v kombinacijah z drugimi antihipertenzijskimi zdravili. Kot prvo zdravilo ju skladno s priporočili smernic lahko izberemo pri hipertoniku, ki ima tudi benigno hipertrofijo prostate. Če gledamo širše, najbrž tudi izbira pri mlajšem telesno aktivnem hipertoniku z dislipidemijo ni neustrezna.

Idealen bolnik za uporabo blokatorja receptorjev alfa-1 je hipertoničnik, ki

- je mlajši ali srednjih let,
- ne želi opustiti kajenja,
- ima benigno hipertrofijo prostate,

- je telesno aktiven.

Pri *doksazosinu* je priporočljivo iz standardne oblike preiti na oblike s podaljšanim sproščanjem, saj je odmerjanje ob enaki učinkovitosti enostavnejše in varnejše.

---

#### Literatura

1. Bristow MR, Larrabee P, Minobe W et al. Receptor pharmacology of carvedilol in the human heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 1): S68-S80.
2. Žemva A. Farmakoterapija arterijske hipertenzije. Ljubljana, KRKA 1993: 1-143.
3. Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21 (Suppl 1): 45S-54S.
4. Reid JL, Elliott HL, Vincent J, Meredith PA. Clinical pharmacology of selective alpha-blockers: hemodynamics and effects on lipid levels. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 1A): 15-20.
5. Abraham PA, Opsahl JA, Halsenstein CE, Matzke GR, Keane WF. Prospective comparison of the renal effects of terazosin and propranolol during antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1986; 4 (Suppl): S79-S81.
6. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase in insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-20.
7. Westheim A, Daae LN, Kierut P, Bruseletto B, Holme I, Syvertsen JO. Selective alpha-1 inhibition with doxazosin in hypertensive smokers and non-smokers: haemodynamic and metabolic effects. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 5): S41-S46.
8. Lecerof H, Bornmyr S, Lilja B, De Peedfis G, Hultheim UL. Acute effects of doxazosin and atenolol on smoking-induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 5): S29-S33.
9. Heible JP, Caine M, Zalaznik E. In vitro characterization of the alpha-adrenoceptors in human prostate. *Eur J Pharmacol* 1985; 107: 111-7.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Office. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
13. Brown MJ. Blood pressure lowering treatment. *Lancet* 2001; 357: 715-16.
14. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002: 260.
15. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
16. Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment of hypertensive men and women. *Hypertension* 1997; 29: 8-14.
17. Batey DM, Nicolich MJ, Lasser VI, et al. Prazosin versus hydrochlorothiazide as initial antihypertensive therapy in black versus white patients. *Am J Med* 1989; 86: 74-8.
18. Cheung DG, Hoffman CA, Ricci ST, Weber MA. Mild hypertension in the elderly. *Am J Med* 1989; 86: 87-90.
19. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B v imenu skupine za izdelavo smernic. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije 2003. *Zdrav Vestn* 2004; 74: 507-17.
20. Black HR, Sollins JS, Garofalo JL. The addition of doxazosin to the therapeutic regimen of hypertensive patients inadequately controlled with other antihypertensive medications. *Am J Hypertens* 2000; 13: 468-74.
21. Panfilov VV, Reid JL. Alpha-adrenoceptor antagonists. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994:1089-1103.
22. Jee LD, Opie LH. Acute hypotensive response to nifedipine added to prazosine in treatment of hypertension. *Br Med J* 1983; 287: 1514-5.
23. Hymphreys JE, Waite MA. Alpha-1 blockers: as new generation of antihypertensive agents. *J Clin Pharmacol Ther* 1989; 14: 263-83.
24. Stokes GS, Graham RM, Gain JM, Davis PR. Influence of dosage and dietary sodium on the first-dose effects of prazosin. *Br Med J* 1977; 1: 1507-8.
25. Sonders RC. Pharmacokinetics of terazosin. *Am J Med* 1986; 80: 20-24.



## **Podporno zdravljenje rakavih bolnikov**



## Vloga zdravnika družinske medicine pri podpornem zdravljenju bolnikov z rakom

Davorina Petek<sup>1</sup>

### Uvod

Podporno zdravljenje pri bolnikih z rakom je širok pojem, saj zajema vse zdravstvene ukrepe, ki jih bolnik potrebuje poleg protitumorskega zdravljenja. Gre za vplivanje na različne simptome, ki so bodisi posledica bolezni same bodisi specifičnega zdravljenja. Vsebuje obravnavo vrste medicinskih in emocionalnih problemov, ki pomembno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja. Pri napredovalem raku pa je podporno zdravljenje predvsem lajšanje vseh bolnikovih simptomov in težav in postane ključno (najpomembnejše) za bolnika, zato v tem primeru zanj uporabljamo izraz »paliativno zdravljenje«.

Kdo so izvajalci podpornega zdravljenja? Številni onkološki centri imajo organizirane enote podporne in paliativne oskrbe, kjer sprejemajo bolnike z napredovalo boleznijo, ki jim koristi možnost obravnave multidisciplinarnih strokovnih skupine. Poglavitni simptomi, zaradi katerih je potrebna obravnava, so bolečina, težave, povezane z izgubo telesne teže, dispnea in psihološke motnje, predvsem depresija in anksioznost ter nespečnost (1).

Pogosto pa specializirane enote in programi podpornega zdravljenja ne obstajajo in so za izvajanje podpornega zdravljenja odgovorni zdravniki in medicinski tehniki, ki prihajajo v stik z bolnikom, torej tudi zdravnik družinske medicine, saj je prav on tisti, s katerim bolnik lahko največkrat pride v stik, tudi takrat, ko takoj potrebuje nasvet in pomoč. Podporno zdravljenje predstavlja področje, kjer zdravnik družinske medicine sodeluje s kliničnimi specialisti, običajno z onkologom ali kirurgom. Na koga se obračajo bolniki ob potrebi po podpornem zdravljenju? Po kanadski študiji, ki je vključila čez 700 bolnikov, se je 78 % bolnic z rakom dojke obrnilo na kirurga, 72 % na onkologa, 73 % pa na zdravnika družinske medicine. Pri zdravstvenem tehniku je iskalo pomoč 45 % bolnic. Pomoč so v večji meri iskale mlajše bolnice, ki so bile zaposlene, višje izobražene, z višjim dohodkom in tiste, ki so pred kratkim prejele kemoterapijo (2).

Zaradi številnih telesnih in psihosocialnih simptomov pri bolnikih z rakom je pogosto potrebno tudi ukrepanje specializiranih strokovnjakov, npr. dietetikov, psihologov, socialnih delavcev. Žal so bolnikove potrebe po podpornem zdravljenju pogosto zanemarjene ali obravnavane le občasno. Vendar celo kratke intervencije lahko pomembno izboljšajo bolnikovo življenje z boleznijo.

### Opredeleitev podpornega zdravljenja

Kateri so najbolj moteči simptomi za bolnika? V študiji, ki je zajela bolnike z multiplim mielomom, so bolniki navajali, da jih najbolj moti splošna utrujenost, oslabeledost, pomanjkanje apetita in hujšanje, bolečine, anksioznost, depresivnost ter motnje v spolnosti (3).

Podporno zdravljenje predstavljajo tudi različna zdravila za zmanjševanje simptomov bolezni ali posledic zdravljenja s proti tumorju usmerjenimi zdravili, predvsem antiemetiki, zdravila proti slabokrvnosti, kortikosteroidi ali zdravila za zaščito želodca (4). Posebej starejši bolniki z rakom uporabljajo vrsto zdravil za zdravljenje drugih telesnih bolezni; zaradi fizioloških sprememb delovanja organov v starosti pa se pogosteje pojavijo zapleti osnovnega protitumorskega zdravljenja. Kljub temu, da načeloma jemljejo več zdravil kot mlajši, pa so nekatera podporna zdravila pri starejših premalo uporabljena, kar še posebej velja za antiemetike. Slabost, bruhanje in dehidracija lahko pri starejših hitro poslabša splošno stanje. Posebnih priporočil za uporabo antiemetikov pri starejših ni, pomembno pa je, da imajo izbrani antiemetiki čimmanj interakcij z drugimi zdravili in stranskih učinkov na srčnožilni sistem (5).

V pričujočem prispevku bom obravnavala predvsem psihološko podporno zdravljenje in prehrabne ukrepe, medtem ko je lajšanje bolečine in uporaba najpogostejših zdravil v podpornem zdravljenju obravnavano v drugih prispevkih tega srečanja.

<sup>1</sup> Asist. mag. **Davorina Petek**, dr. med., Zdravstveni zavod Zdravje, Smoletova 18, 1000 Ljubljana.

## Duševne motnje

Kronična telesna bolezen je dejavnik tveganja za pojav depresije. To še posebej velja za tako težko bolezen, kot jo predstavlja rak. Bolnik se čustveno odzove že na začetku – ob postavitvi diagnoze, ali še prej, ko opazi telesne spremembe, ki v njem vzbujajo zaskrbljenost. Diagnoza raka sproži pri bolniku stresni odgovor in strah pred prihodnostjo, bolečinami, pešanjem, nebogljenostjo in smrtjo. Bolniki se sprašujejo o vzroku za bolezen in zakaj se je pojavila prav pri njih. Lahko imajo občutek krivde ali pa izgube kontrole, ker ne vidijo načina, kako bi lahko sami vplivali na izboljšanje stanja ali na ozdravitev. Občutek nemoči lahko še posebej prispeva h klinično izraženi depresiji. Depresija, kot najpogostejša duševna motnja pri bolniku z rakom, posredno slabo vpliva na napoved bolezni, saj so bolniki manj zavzeti za zdravljenje, težje ga prenašajo, depresija pa tudi sama po sebi slabša bolnikovo kakovost življenja. Kljub tem splošno znanim dejstvom včasih težko rečemo, kdaj je čustven odziv še v mejah pričakovane prilagoditvene motnje, kdaj pa postane pretiran in se kaže v obliki depresije, ki zahteva zdravljenje.

Tako kot depresija na splošno tudi depresija pri bolnikih z rakom ostane pogosto neprepoznana. Možnost preprečevanja je povezana s poznavanjem nekaj skupin sprožilnih dejavnikov (6, 7).

- Medicinski dejavniki (stadij bolezni, prognoza, možnosti zdravljenja, bolečina): Razširjena bolezen, slaba prognoza in prisotna bolečina povečajo možnost za razvoj depresije. Depresija se lahko razvije po kirurškem posegu kot metodi zdravljenja rakave bolezni. Bolnik lahko različno doživlja kirurško odstranitev dela telesa in svojo spremenjeno telesno podobo (npr. po mastektomiji). Nesposobnost sprejeti, da ni več telesno popoln, občutek zmanjšane telesne privlačnosti, izguba telesne funkcije (npr. pri umetno izpeljanem črevesu), lahko vzbujata strah glede partnerskih odnosov in socialnih stikov. Tudi drugi načini zdravljenja, radio- in kemoterapija s stranskimi pojavi in poznimi posledicami, pomembno doprinešajo k pojavu depresije. Nekatera zdravljenja spremenijo hormonsko sliko, pri ženskah povzročijo zgodnjo menopavzo ali na razne načine povzročajo motnje v spolnosti. Ne nazadnje nekatera zdravila, npr. kortikosteroidi, vplivajo na pojav depresije.
- Psihološki dejavniki (osebnostna naravnost, prejšnje psihološke težave, nizko samospoštovanje, sposobnost prilagoditve, zrelost): Na bolnike slabo vpliva preveč ali premalo informacij, kar nas postavlja pred zahtevno nalogo, da bolnik dobi toliko informacij, kot ustreza njegovim potrebam.
- Socialni podporni dejavniki (podpora družine, prijateljev, kulturna prepričanja o raku): Bolniki, ki svojo bolezen doživljajo kot stigmo, so običajno bolj zaprti vase in so deležni manj praktične in čustvene podpore okolice. Po drugi strani se prijatelji in sorodniki izogibajo stikov z bolnikom, ker je zanje psihično naporno spremljati zdravstvene težave, kot so slabost, bruhanje, hujšanje in slabšanje zdravstvenega stanja človeka, ki ga imajo radi. Težave pri sporazumevanju z rakavim bolnikom imajo lahko tudi zdravniki in negovalno osebje. Način sporočanja bolnikom ter količina in vrsta informacij, ki jih prejmejo, vpliva na psihosocialno stanje bolnikov. Več informacij zmanjšuje pojavljanje depresij in anksioznosti, tabu teme jo povečujejo (8). Velja, da je potrebno informacije prilagoditi bolniku, zato prej ugotovimo, koliko in kaj želi vedeti. Z dobrim sporazumevanjem lahko raziščemo bolnikovo negotovost glede prihodnosti, njegovo morebitno iskanje razlage vzroka bolezni, občutek stigme ali izolacije. Pomembno je tudi, da ugotovimo, koliko bolniku zadošča pomoč, ki jo dobi od zdravstvene službe. Ob postavljanju vprašanj odprtega tipa in rednem spremljanju bolnika, kar je značilnost oskrbe na primarnem nivoju, nam bo bolnik zaupal, kar ga teži in s tem omogočil, da mu nudimo ustrezno psihološko podporo in zdravljenje.

Nižja starost in ženski spol predstavljata večje tveganje za depresijo. Pojavljanje depresije je pogostejše pri bolnikih s slabšimi ekonomskimi pogoji, slabšimi socialnimi in neugodnimi družinskimi razmerami. Tudi osebe iz družbenega obrobja in člani etničnih manjšin so pogostejše depresivne in po študijah redkeje prejemajo zdravljenje proti depresiji (9).

Odstotki depresije pri bolnikih z rakom se v različnih študijah precej razlikujejo. Okvirno se gibljejo med 40 do 60 %, le polovica bolnikov, ali manj, pa jih je odkritih in ustrezno zdravljenih (6).

Prepoznavanje depresije je oteženo, ker so telesni simptomi manj zanesljivi, saj se prekrivajo s simptomi raka. To velja predvsem za utrujenost, spremembe v apetitu in spanju. Po drugi strani bolniki redkeje iščejo pomoč, zdravniki redkeje sprašujejo po simptomih, saj je zdravljenje velikokrat usmerjeno le v zdravljenje osnovne bolezni. Posebej se moramo vprašati o bolnikovih duševnih težavah, če bolnik odklanja zdravljenje, v njem slabo sodeluje ali se nam zdi, da »manipulira« in išče pozornost.

Zdravljenje se v osnovi ne razlikuje od splošnega zdravljenja depresije. Zavedati se moramo, da podporno zdravljenje drugih simptomov, npr. ustrezno protibolečinsko zdravljenje, pomembno vpliva na izboljšanje depresije. Zdravila, ki jih najpogosteje uporabljamo zdravniki družinske medicine so antidepresivi iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI). Pomembna je tudi psihološka podpora. Če se le da,

poskusimo pritegniti bolnikovo družino oziroma svojce. Pritegnitev svojcev včasih ni mogoča, ker so tudi sami obremenjeni s stresnimi okoliščinami in procesom žalovanja ob težko bolnem bolniku. Zdravniki družinske medicine lahko nudimo neformalno psihološko podporo: zanimanje za bolnika, skrb in omogočanje, da izrazijo svoj strah in čustva ter zagotovitev, da smo jim na voljo za pomoč. Bolnike s težjo obliko depresije ali tiste, ki se ne izboljšajo ob zdravljenju z zdravili, je smiselno napotiti k ustreznim specialistom za poglobljeno psihoonkološko obravnavo. Opredeliti moramo tudi nevarnost samomora, ki je pri bolnikih z rakom dvakrat večja kot pri splošni populaciji. Tveganje je večje pri tistih z napreduvalno boleznijo, s slabo napovedjo, s slabo zdravljeno bolečino in s predhodno psihiatrično anamnezo.

## Oslabelost, utrujenost

Utrujenost in oslabeledost sta simptoma, ki sta zelo tesno povezana z rakavo boleznijo. V začetnem stadiju se pojavljata kot posledica zdravljenja, pri napreduvali bolezni pa zaradi rasti tumorja in sproščanja različnih vnetnih mediatorjev. Dodatno vplivajo tudi stanja, ki jih povzročata bolezen, kot je npr. slabokrvnost, okužbe, podporna zdravila. Za bolezensko utrujenost velja, da po ustreznem počitku ne mine. Če se z bolnikom o tem pogovorimo, je utrujenost lahko prepoznati. Zdravljenje obsega ukrepe, ki vplivajo na nekatere vzroke utrujenosti: zdravljenje slabokrvnosti, kjer onkologi pri bolnikih, ki niso v terminalni fazi bolezni, uporabljajo eritropoetin, zdravljenje okužb (bolniki so imunsko slabo odporni), odkrivanje in zdravljenje elektrolitskih motenj. Pomembno je odkrivanje in zdravljenje depresije in nespčnosti. Nefarmakološki ukrepi predstavljajo nasvete, kako naj si bolniki prilagodijo življenje, fizično aktivnost, se držijo sebi primernega ritma spanja in počitka ter skrbijo za redno, ustrezno prehrano in hidracijo (10). Motnje spanja so pogosta težava bolnikov z rakom, čeprav ni večjih študij o prevalenci in naravi teh motenj. Najpogosteje se pojavljajo v obliki pogostih zbujanj ali obratno, pretirane zaspanosti. K motnjam spanja prispevajo zaskrbljenost, depresija, bolečina, uporaba hipnotikov in pomirjeval in kratek čas od kirurškega zdravljenja raka (11).

## Anoreksija in kaheksija

Mnogi bolniki z rakom imajo v času bolezni, nekateri že pred postavitvijo diagnoze, težave zaradi izgube telesne teže in pomanjkanja apetita. Beseda kaheksija pomeni splošno slabo stanje bolnika. Opazovanje in spremljanje bolnika, ki slabi in hujša, ima močan vpliv na družinsko življenje, saj družinske člane običajno zelo prizadene. Prehranjevanje in skupni obroki imajo v življenju družine močan povezovalni pomen. Kaheksija zmanjša učinkovitost protitumorskega zdravljenja, oslabi bolnika in ga lahko napravi odvisnega od pomoči drugih. Kaheksija za razliko od stradanja zdravega človeka privede do izgube mišične mase in maščob in to kljub dobremu prehranjevanju bolnika. Je posledica kroničnega vnetnega odgovora organizma na razširjenega raka in njegove presnovke. Drugi patofiziološki mehanizem predstavljajo spremembe v nevroendokrinem sistemu s povečanim izločanjem kateholaminov in povišano aktivnostjo simpatičnega živčevja. To privede do povišanega bazalnega metabolizma, kar je obratno, kot pri običajnem stradanju, ko se bazalni metabolizem nekoliko zniža. Ta, t.i. primarna kaheksija, se razlikuje od sekundarne, ki je posledica pogosto reverzibilnih problemov, kot so psihološki vzroki (anksioznost, depresija, stres), težave pri požiranju, zaprtje, bolečina in različne težave, ki zmanjšujejo apetit in vnos kalorij (12).

Drug izraz, ki ga uporabljajo nutricionisti, je PEM (proteinsko energetska malnutricija). Z njim opredelimo stanje prehranjenosti. Vedeti moramo, da indeks telesne mase ni vedno pokazatelj podhranjenosti. O pretirani izgubi telesne teže govorimo, ko se zniža za več kot 10 % od teže pred rakavo boleznijo, čeprav je glede na indeks telesne mase še v mejah normale. Laboratorijski pokazatelji kaheksije so znižan transferin, znižani albumini, anemija, znižan delež limfocitov, porast vrednosti CRP (12).

Pomanjkanje apetita je pogost spremljevalec kaheksije in ima prav tako vzrok v vnetnih mediatorjih; razen tega pa apetit znižujejo tudi slabost kot posledica protitumorskega zdravljenja, zaprtje, spremembe okusa in vonja.

## Opredelitev

Zdravnike družinske medicine ta nova spoznanja zavezujejo k nekaterim ukrepom ob odkritju rakaste bolezni že v času, ko je vsa pozornost usmerjena na protitumorsko zdravljenje (12, 13):

- opredelimo prehrabeno stanje bolnika (meritev telesne teže, moč stiska roke);
- povprašamo o spremembah okusa, vonja in občutku hitre sitosti;
- opredelimo bolnikovo telesno zmogljivost;
- lahko določimo laboratorijske pokazatelje, predvsem CRP;
- ugotovimo morebitne sekundarne vzroke anoreksije.

## Zdravljenje

- Zdravljenje odpravljevih vzrokov (depresija, suha usta, zaprtje, bolečina).
- Bolnik mora takoj dobiti navodila o prehranskih ukrepih. Že v tem času je potrebno začeti z aktivnimi postopki za ohranjanje telesne teže. Prehrabeni nasvet vsebuje navodila za kvalitetno beljakovinsko prehrano z vsebnostjo esencijalnih aminokislin, energetsko polno prehrano, ki vsebuje mikroelemente in vitamine. Bolnikom običajno ustrezajo manjši, redni obroki v primernem okolju.
- Običajno sama prehrana ne zadostuje. V študijah so se za prehransko podporo v novejšem času najbolj izkazali preparati z  $\omega$ -3 maščobnimi kislinami, ki naj bi imeli specifično protivnetno delovanje. Preizkušali so tudi nesteroidne antirevmatike, ACE inhibitorje in statine, ki so kot zaviralci vnetja prav tako pokazali ugoden učinek na ohranjanje telesne mase.
- Pri napredovali kaheksiji ali tudi sicer je smiselna obravnava pri dietetiku, zdravniku ali zdravstvenem tehniku, ki ima poglobljeno znanje te problematike.
- V pozni fazi so primerna sredstva za izboljševanje apetita, kot so kortikosteroidi in progestageni, vendar verjetno ne delujejo pozitivno na izboljšanje mišične mase (12). Upoštevati je potrebno nova dognanja o specifični prehranski podpori, ki sicer čakajo še dodatne raziskovalne in klinične potrditve.
- Znotraj varnih meja in upoštevajoč značilnosti bolezni je potrebno bolnike vzpodbuditi k primerni fizični aktivnosti.

## Sklep

Zaradi številnih telesnih in psihičnih simptomov, ki se pojavljajo v povezavi z rakavo boleznijo in njenim specifičnim zdravljenjem, je ne le v terminalni fazi, ampak v celotnem poteku zdravljenja bolnika potrebno izvajati podporno zdravljenje. Le tako lahko govorimo o celostni zdravstveni oskrbi bolnika z rakom.

---

## Literatura

1. Mancini I, Lossignol D, Obiols M, Llop R, Toth C, Body JJ. Supportive and palliative care: experience at the Institut Jules Bordet. *Support Care Cancer* 2002; 10: 3-7.
2. Gray RE, Goel V, Fitch MI, Franssen E, Labrecque M. Supportive care provided by physicians and nurses to women with breast cancer. Results from a population based survey. *Support Care Cancer* 2002; 10: 647-52.
3. Sherman AC, Coleman EA, Griffith K, Simonton S, Hine RJ, Cromer J et al. Use of a supportive care team for screening and preemptive intervention among multiple myeloma patients receiving stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2003; 11: 568-74.
4. Di Maio M, Perrone F, Gallo C, Iaffaioli RV, Manzione L, Piantedosi FV et al. Supportive care in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1013-21.
5. Gridelli C. Same old story? Do we need to modify our supportive care treatment of elderly patients? Focus on antiemetics. *Drugs Aging* 2004; 21: 825-32.
6. Snoj Z, Ličina S. Depresija pri bolnikih z rakom. *Onkologija* 2002; 2: 50-4.
7. Maguire P. Depression and cancer. V: Robertson MM, Katona CLE eds. *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley, 1997: 429-41.
8. Lobb EA, Butow PN, Barratt A, Meiser B, Gaff C, Young MA et al. Communication and information giving in high-risk breast cancer consultations: influence on patients outcomes. *Br J Cancer* 2004; 90: 321-7.)
9. Ell K, Sanchez K, Vourlekis B, Lee PJ, Dwight Johnson M, Lagomasino I. Depression, correlates of depression, and receipt of depression care among low-income women with breast or gynecological cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3052-60.)
10. Čufer T. Stanje splošne oslabelosti pri bolnikih z rakom. V: Novaković S et al, eds. *Paliativna oskrba bolnikov z rakom. 8. onkološki vikend*. Ljubljana, Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, 2005: 18-25.
11. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002; 54: 1309-21.
12. Kozjek Rotovnik N, Mahkovic Hergouth K. Prehranska in medikamentozna podpora pri anoreksiji in kaheksiji. V: Novaković S et al, eds. *Paliativna oskrba bolnikov z rakom. 8. onkološki vikend*. Ljubljana, Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, 2005: 31-5..
13. MacDonald N. Anorexia – cahexia syndrome. *Eur J Palliat Care* 2005; 12: 8-14.

## Podporno zdravljenje pri bolnikih z rakom

Bojana Pajk<sup>1</sup>

### Uvod

Podporno zdravljenje v onkologiji je širok pojem in po definiciji MASCC (Multinational Association of Supportive Cancer Care) pomeni preprečevanje in zdravljenje fizikalnih in psihosocialnih simptomov in neželenih učinkov, ki so posledica raka in zdravljenja raka. Glavni namen podpornega zdravljenja je izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z rakom, tako v času specifičnega zdravljenja raka kot tedaj, ko tako zdravljenje ni več možno in govorimo o paliativnem zdravljenju (1).

### Kaj so neželeni učinki sistemskega zdravljenja ?

Sistemsko zdravljenje raka pomeni zdravljenje raka s citostatiki – s kemoterapijo, s hormonskimi in z biološkimi zdravili. Vse oblike sistemskega zdravljenja raka spremljajo določeni neželeni učinki zdravljenja. Ti so najbolj izraženi pri zdravljenju s citostatiki in so posledica citotoksičnega delovanja na maligne celice in na hitro deleče se celice zdravih tkiv. Poleg splošnih učinkov na zdrava tkiva imajo citostatiki tudi specifični učinek na določene organe, ki se kažejo v obliki takojšnjih ali kasnih zapletov zdravljenja.

Na pojav neželenih učinkov pri določenem bolniku poleg vrste in odmerka citostatikov vplivajo tudi lastnosti bolnika, kot je stanje zmogljivosti bolnika, starost, razširjenost rakave bolezni, infiltracija kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov, preko katerih se citostatik metabolizira in izloča in nenazadnje medsebojno delovanje drugih zdravil s citostatiki (2). Pri odločitvi o vrsti citostatskega zdravljenja upoštevamo vse omenjene dejavnike, poleg tega pa pričnemo z različnimi oblikami podpornega zdravljenja, s katerim nekatere neželene učinke lahko preprečimo ali pa jih vsaj omilimo.

Neželene učinke citostatikov razdelimo v tri skupine: 1. akutne, ki nastopijo v nekaj minutah ali urah; 2. subakutne, ki jih opažamo po nekaj dneh in 3. kasne, ki se lahko pojavijo po nekaj tednih, mesecih ali letih (tabela 1) (2). Vse neželene učinke zdravljenja skrbno beležimo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja s citostatiki ovrednotimo in če je potrebno (največkrat v primeru hudih, življenje ogrožajočih zapletov po predhodnem dajanju citostatikov), specifično zdravljenje spremenimo. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotene kriterije CTC (Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožajočih (stopnje 0-4) (3).

Tabela 1. Neželeni učinki citostatikov.

<i>Akutni</i>	<i>Subakutni</i>	<i>Kasni</i>
<i>Takojšnji (v minutah)</i>	<i>Po nekaj dneh</i>	<i>Po nekaj tednih, mesecih, letih</i>
- hipersenzitivne reakcije	- mukozitis	- alopecija
- motnje ritma	- zaprtje	- hiperpigmentacija kože
- hipo/hipertenzija	- akutna odpoved ledvic	- okvare nohtov
- ekstravazacija	- zavora kostnega mozga	- okvara organov
<i>Zgodnji (v nekaj urah)</i>	- periferna neuropatija	- ↓ reproduktivna sposobnost
- slabost/bruhanje	- anoreksija	- teratogenost
- gripozno stanje	- splošna utrujenost "fatigue"	- sekundarni malignomi
- sindrom hitrega razpada		
tumorja		
- flebitis		
- cistitis		
- zmedenost		

V nadaljevanju prispevka je opisano podporno zdravljenje neželenih učinkov zdravljenja s kemoterapijo, kjer imamo na voljo posebna podporna zdravila za preprečevanje in zdravljenje. Poleg tega je obravnavano tudi zdravljenje kostnih zasevkov z bisfosfonati.

<sup>1</sup> Asist. mag. **Bojana Pajk**, dr. med., Onkološki Inštitut, Zaloška 2, Ljubljana.

## Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja

Slabost in bruhanje (S/B) sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu gastrointestinalnega trakta in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono in center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Aktivacija receptorjev za neurotransmiterje, ki so prisotni v teh področjih, s citostatiki ali njihovimi metaboliti, ima za posledico pojav S/B. Od neurotransmiterjev udeleženih pri S/B ima najpomembnejšo vlogo serotonin, ki deluje preko serotoninских receptorjev (5-HT<sub>3</sub>) v tankem črevesu in centralnem živčevju. Poleg serotoninских receptorjev so pri nastanku S/B udeleženi še acetilholinski, glukokortikoidni, histaminski, kanabinoidni, opiatni in neurokinin-1 (NK1) receptorji, ki se nahajajo v centru za bruhanje in vestibularnih centrih možganov (4).

Slabost in bruhanje, ki sta posledica zdravljenja s kemoterapijo, delimo glede na čas pojavljanja na akutno (prvih 24 ur po aplikaciji citostatikov) in kasno (po več kot 24 urah). Anticipatorna S/B je definirana kot S/B, ki se pojavi še pred dajanjem citostatikov in je navadno psihogeno pogojena s predhodno slabo izkušnjo oziroma slabo kontrolo akutne slabosti. Slabost in bruhanje, ki se pojavita kljub antiemetični zaščiti, in zahtevata dodatno zdravljenje, imenujemo prebijajoča S/B. O refraktorni S/B govorimo, če se pojavi med zaporednimi ciklusi kemoterapije, kljub antiemetični zaščiti in dodatnemu zdravljenju. V tem primeru moramo vedno pomisliti na morebiten drug vzrok za S/B (5).

Stopnja in trajanje S/B je odvisna od vrste citostatika (emetogenosti), odmerka in načina aplikacije citostatika, poleg tega pa tudi od starosti, spola in lastnosti posameznika, kot so uživanje alkohola, potovalna slabost, bruhanje v nosečnosti, anksioznost, bruhanje ob predhodnih zdravljenjih s kemoterapijo (5). Vse to moramo upoštevati pri predpisovanju antiemetičnega zdravljenja.

S/B poskušamo preprečiti ali omiliti z antiemetiki. Najpomembnejša zdravila za preprečevanje akutne S/B pri zmerno in močno emetogenih citostatikih (Tabela 2) so 5-HT<sub>3</sub> antagonisti (ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron in palonosetron) v kombinaciji z glukokortikoidom (6, 7). V preprečevanju kasne S/B so 5-HT<sub>3</sub> antagonisti manj učinkoviti kot v preprečevanju akutne S/B. Novejši pomemben in učinkovit antiemetik za preprečevanje kasne S/B je aprepitant iz skupine NK1 antagonistov, ki preprečuje vezavo substance P na NK-1 receptor v centralnem živčevju. V kombinaciji s 5-HT<sub>3</sub> antagonistom in glukokortikoidi aprepitant pomembno izboljša kontrolo kasne S/B pri zdravljenju z visoko emetogenimi kemoterapevtskimi shemami, ki vključujejo cisplatin (7, 8). Njegova učinkovitost pa je bila potrjena tudi pri zdravljenju S/B pri bolnicah z rakom dojke, ki so prejemale zmerno emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala antracikline (9). Še vedno pomembno vlogo, zlasti za preprečevanje S/B pri nizko emetogenih shemah in za zdravljenje v primeru bruhanja kljub antiemetični zaščiti s 5-HT<sub>3</sub> antagonisti in glukokortikoidi, imajo zdravila iz skupine dopaminskih antagonistov, npr. metoklopramid, in tietilperazin, haloperidol in anksiolitiki. Anksiolitiki sicer sami po sebi niso učinkoviti kot antiemetiki, uporabljamo pa jih skupaj z drugimi antiemetiki, zlasti v primeru anticipatorne S/B (6).



Tabela 2. Citostatiki po stopnji emetogenosti in priporočeno zdravljenje priporočeno antiemetično zdravljenje.

<b>Stopnja emetogenosti citostatikov</b>	<b>Antiemetična profilaksa</b>
<b>Visoka stopnja emetogenosti (&gt; 90 %)</b> Cisplatin > 50 mg/m <sup>2</sup> Dakarbazin Ciklofosfamid > 1500 mg/m <sup>2</sup> Karmustin Mekloreタミン Streptozocin Prokarbazin p.o.	<u>Akutna S/B:</u> 5HT3 + GKK + aprepitant  <u>Pozna S/B:</u> aprepitant + GKK
<b>Srednja stopnja emetogenosti (30–90 %)</b> Oksaliplatin Cytarabine > 1 g/m <sup>2</sup> Antaciklini (doksorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin) Karboplatin Irinotekan Ciklofosfamid < 1500 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamid	<u>Akutna S/B:</u> 5HT3 + GKK (+aprepitant) (9)  <u>Pozna S/B:</u> GKK 5HT3 (aprepitant) (9)
<b>Nizka stopnja emetogenosti (10–30 %)</b> Docetaksel Paklitaksel Mitoxantrone Topotecan Etopozid Pemetrexed Metthotrexate Mitomicin C Gemcitabin Cytarabin <100 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracil Cetuximab Trastuzumab Capecitabin Imatinib	<u>Akutna S/B:</u> GKK ali Metoklopramid ali tietilperazin ali brez profilakse 5HT3 rutinsko ne dajemo  <u>Pozna S/B:</u> Rutinsko antiemetikov ne damo.
<b>Zelo nizka stopnja emetogenosti (&lt; 10 %)</b> Bleomycin Busulfan 2-klorodeossiadenozin Fludarabin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Klorambucil Hidroksiurea 6-Tiogvanin Metotreksat Gefitinib	Antiemetikov rutinsko preventivno ne damo.

GKK: glukokortikoidi, 5HT3: serotoninški 5HT3-antagonisti

## Zdravljenje febrilne nevtropenije, ukrepi ob nevtropeniji

Delovanje citostatikov na kostni mozeg ima za posledico mielosupresijo. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Običajno je v večji ali manjši meri prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. Ob zdravljenju s standardnimi odmerki citostatikov je najpogostejša nevtropenija. Mielosupresija se navadno pojavi 7. do 14. dan po dani kemoterapiji, pri nekaterih citostatikih (melfelan, karmustin, lomustin) pa je najbolj izražena 28. do 35. dan od začetka zdravljenja. Čas pojava in trajanje sta odvisna tudi od sočasnega obsevanja in prizadetosti kostnega mozga z rakom.

Nevtropenija je zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev v krvi pod  $2 \times 10^9/l$ . Nevtropenija pod  $1 \times 10^9/l$  pri bolniku z rakom pomeni dodatno tveganje za okužbo. To je zlasti veliko pri znižanju absolutnega števila nevtrofilcev pod  $0,5 \times 10^9/l$ . Povzročitelji okužbe so ne le eksogene bakterije, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu, pogostejše pa so tudi virusne okužbe (10).

Če pri bolniku z nevtropenijo enkrat izmerimo temperaturo nad  $38,5^{\circ}C$  ali je temperatura  $38^{\circ}C$  prisotna več kot eno uro ali jo izmerimo dva ali večkrat v 12 urah, govorimo o **febrilni nevtropeniji** (FN). To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je še vedno, kljub zdravljenju, preko 50-odstotna. Pomembno je, da pri bolniku z rakom vedno pomislimo na možnost nevtropenije in okužbo, saj le tako preprečimo pozne zaplete okužb, ki so lahko smrtni. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin, nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe pri teh bolnikih (11, 12). O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo po pretehtanju tveganja za nastanek zapletov ob FN. Bolnike pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, diareje, spremljajočih bolezni in hemodinamsko stabilni (tveganje za zaplet ob FN manj kot 5%), lahko zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo, vendar ob skrbnem nadzoru. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksisilin/klavulanska kislina (13, 11). Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni, ali imajo vnetje sluznic ali diarejo, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki, najpogosteje z kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika, le izjemoma pri začetnem zdravljenju uporabimo vankomicin (npr. resna okužba v povezavi z venskim katetrom) (11). Pomembno je seveda, da bolnika med zdravljenjem tako doma kot v bolnišnici, skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike in v kolikor je potrebno, uvedemo antimikotik. Z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še 5 do 7 dni potem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov naraste nad  $0,5 \times 10^9/l$  in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe (11, 12). Rastne dejavnike za nevtrofilne granulocite (npr. filgrastim) pri zdravljenju FN uporabljamo, kadar pričakujemo daljše trajanje nevtropenije in pri bolnikih z neobvladano okužbo. Uporaba rastnih dejavnikov skrajša obdobje nevtropenije in čas hospitalizacije, medtem ko vpliva na preživetje do sedaj niso dokazali (14).

Preventivna uporaba rastnih dejavnikov za granulocite (filgrastim, pegfilgrastim) je priporočena in upravičena pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, kjer je tveganje za FN več kot 20-odstotno (15), pri bolnikih, ki so že utrpeli FN ali kadar zaradi prolongirane nevtropenije ni možno nadaljevati zdravljenja s kemoterapijo v rednih časovnih intervalih. Namen preventivne uporabe rastnih dejavnikov je skrajšanje obdobja nevtropenije in s tem zmanjšanje tveganja za okužbo in FN ter zagotavljanje pri bolnikih, kjer je rak ozdravljiv, zdravljenje s polnimi odmerki citostatikov v rednih časovnih intervalih. S subkutanimi aplikacijami filgrastima navadno pričnemo 2. do 5. dan po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo in nadaljujemo do porasta absolutnega števila nevtrofilcev na vrednost več kot  $10 \times 10^9/l$ . Novejše zdravilo pegfilgrastim zahteva glede na način delovanja le enkratno aplikacijo zdravila.

Poleg splošnih ukrepov za preprečevanje okužb (higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika, posebna prehrana) je v obdobju nevtropenije smiselna tudi antibiotična zaščita, ki je uspešna pri bolnikih s solidnimi raki in pri bolnikih s hematološkimi malignomi (16, 17). Antimikotične in antivirusne zaščite ne dajemo pri bolnikih s solidnimi tumorji, ampak le pri bolnikih z daljšim trajanjem nevtropenije, kot so bolniki z levkemijami, limfomi, AIDS-om, po zdravljenju s presaditvijo kostnega mozga (11).

## Zdravljenje anemije z eritropoezo stimulirajočimi zdravili

Anemijo pri bolnikih z rakom pogosto ugotovimo že ob postavitvi diagnoze in je najpogosteje posledica rakave bolezni (kronična), seveda pa moramo vedno pomisliti tudi na morebitne druge vzroke. Je tudi pogost neželen učinek zdravljenja s kemoterapijo. Težave, ki jih povzroča anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika. Simptomi anemije se kažejo kot splošna utrujenost, s strani srca in ožilja (palpitacije, dispneja, stenokardija, hipotenzija, klavdikacije) in centralnega živčnega sistema (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Odvisno od simptomov in stopnje anemije se odločimo za način zdravljenja. Pri simptomih s strani srca in ožilja ali strani centralnega živčnega sistema, kjer je potrebno hitro ukrepanje, zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Novost v podpornem zdravljenju anemije so eritropoetična zdravila (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa). Zdravljenje z njimi izboljša kakovost življenja bolnikov z rakom in anemijo in zmanjša potrebo po transfuzijah. Po EORTC (European Organisation for Cancer Research and Treatment) priporočilih (18) odvisno od simptomov anemije pričnemo zdravljenje z eritropoetičnimi zdravili ob vrednostih Hb 90-110 g/l. Tarčni hemoglobin je 120-130 g/l. Ko ga dosežemo, zdravljenje prekinemo oziroma ustrezno zmanjšamo odmerek pri Hb pod 120 g/l. Zdravljenje namreč nekoliko poveča tveganje za tromboembolične

dogodke in hipertenzijo. Enako učinkovito kot 3-krat tedensko dajanje je tudi manj pogosto dajanje zdravil v višjem odmerku (tedensko epoetin beta, alfa; darbepoetin na 2 tedna ali 3 tedne).

## Podporno zdravljenje mukozitisa

Nekateri citostatiki pogosteje kot drugi (npr. antraciklini, 5-fluorouracil, kapecitabin, visoki odmerki metotreksata, citarabin) povzročijo okvare sluznice v ustih, predelu požiralnika, želodca in črevesja. Okvara ustne sluznice je praktično neizogibna pri zdravljenju raka glave in vratu z obsevanjem in pri zdravljenju z visokodozno kemoterapijo.

Vemo, da je pomembna poučitev bolnika, kot tudi izvajanje preventivnih ukrepov (sanacija zobovja pred pričetkom zdravljenja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringenci, kot je npr. žajbljev čaj, uporaba blagih antiseptikov. Vendar pa se kljub temu pri številnih bolnikih pogosto pojavi stomatitis, ki se sprva kaže z rdečino ustne sluznice, kasneje pa se največkrat razvijejo razjede, ki se lahko inficirajo z bakterijami in glivami. V primeru pojava stomatitisa v času hude nevtropenije je ta lahko izvor sistemske okužbe, ki bolnika življenjsko ogroža. Ob razvitem stomatitisu je poleg omenjenih ukrepov potrebno še zdravljenje z analgetikom. V času stomatitisa je potrebna prehrana, ki dodatno ne poškoduje ustne sluznice. Bolniki s hudim stomatitisom ne morejo normalno uživati hrane in tekočine. Ogroža jih dehidracija, zato jih zdravimo hospitalno. Poleg hidracije in parenteralne prehrane je največkrat potrebno tudi sistemsko antibiotično in antimikotično zdravljenje.

Uporaba lokalnih antibiotikov in antimikotikov, lokalno zdravljenje z rastnim dejavnikom GM-CSF, Gelclairom, nesteroidnimi antirevmatiki, prostaglandini in še nekaterimi drugimi zdravili ni dovolj podprta z dokazi, da bi jih priporočali rutinsko (19).

Stomatitis pogosto spremlja vnetje sluznice požiralnika – ezofagitis, vnetje želodčne sluznice-gastritis in črevesne sluznice, ki se kaže z diarejo. Diareja je pri bolniku z rakom lahko posledica zdravljenja s citostatiki (npr. visoke doze metotreksata, 5-fluorouracil, irinotekan, kapecitabin) ali pa je vzrok diareje okužba, neredko zlasti pri hospitaliziranih bolnikih zdravljenih z antibiotiki tudi klostridijski enterokolitis. Nadaljni postopek in način zdravljenja je odvisen od stopnje diareje in prizadetosti bolnika. V primeru blage diareje bolnika lahko zdravimo doma. Predpišemo dieto, oralno rehidracijsko tekočino in sintetični opioid loperamid. V primeru, da se stanje poslabša in bolnik odvaja tekoče blato več kot 7-krat dnevno ali gre za starejšega bolnika ali se pojavi zvišana temperatura, bolnika zdravimo hospitalno. Poleg ukrepov za preprečevanje dehidracije bolnika v primeru okužbe zdravimo z antibiotiki glede na povzročitelja. V kolikor je ob diareji in zvišani temperaturi prisotna nevtropenija, zdravimo, po odvzemu vseh kužnin, izkustveno po priporočilih za febrilno nevtropenijo. V primeru neučinkovitosti loperamida in drugih nesintetičnih opioidov za zdravljenje s citostatiki povzročene diareje lahko uporabimo somatostatinski analog oktreotid acetat (19).

Danes vemo, da je patogeneza nastanka mukozitisa zapleten proces, ki zajema vsa tkiva in celične elemente mukoze in ni omejena le na poškodbo hitro delečih se epitelijskih celic, kot smo mislili do sedaj (20). To poznavanje bo nedvomno privedlo do novih učinkovitih zdravil za preprečevanje in zdravljenje mukozitisa s ciljanim delovanjem v različnih fazah nastajanja mukozitisa. Tako zdravilo je rekombinantni humani keratinocite stimulirajoči faktor palifermin, ki pa je trenutno priporočen le za zdravljenje mukozitisa pri bolnikih s hematološkimi raki, zdravljenimi s transplantacijo kostnega mozga (19).

## Zdravljenje z bisfosfonati

Kosti so mesto metastaziranja številnih solidnih rakov in plazmocitoma. Kostne metastaze so vzrok za bolečine, patološke zlome kosti, kompresijo hrbtenjače in hiperkalcemijo. Zdravljenje kostnih metastaz vključuje sistemsko zdravljenje, zdravljenje z bisfosfonati, zdravljenje z analgetiki in obsevanje bolečega dela okostja. V primeru patološkega zloma kosti je neredko potreben tudi operativni poseg.

Bisfosfonati so danes standardna zdravila za zdravljenje hiperkalcemije in pomembno podporno zdravljenje pri zdravljenju kostnih zasevkov, zlasti pri napredovalem raku dojke in plazmocitomu (21, 22). Učinkovito zavirajo resorbcijo kosti in zmanjšujejo tveganje za zaplete pri bolnikih s kostnimi zasevki (23). Novejši bisfosfonati (zolendronat, ibandronat in pamiodronat) imajo drugačen mehanizem delovanja in večjo klinično učinkovitost, kot starejša generacija bisfosfonatov (etiendronat, klodronat). Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da imajo bisfosfonati tudi antitumorsko delovanje oziroma delujejo aditivno in sinergistično s citotoksičnimi zdravili (24).

Klinične raziskave pri bolnicah z metastatskim rakom dojke so pokazale, da v primerjavi s placebom peroralni (klodronat in ibandronat) in parenteralni bisfosfonati (pamidronat, ibandronat in zolendronska kislina) pomembno zmanjšajo kostne zaplete (23). Za peroralno dajanje bisfosfoantov se pri bolnikih s kostnimi zasevki odločamo redkeje kot za parenteralno dajanje. Potrebno je dobro sodelovanje bolnika glede jemanja zdravila, da bolnik nima hiperkalcemije, hudih bolečin in gastrointestinalnih težav. Zdravljenje z zolendronatom je učinkovito zmanjšalo pojav kostnih zapletov pri skeletnih zasevkih hormonsko rezistentnega raka prostate, raka pljuč, ledvice in drugih solidnih rakov (25).

Neželeni učinki parenteralno danih bisfosfonatov so običajno blagi in kratkotrajni. Kažejo se kot gripi podobni znaki (zvišana telesna temperatura, mialgija, artralgijska, glavobol) in hipokalcemija. Zelo redko pride do slabosti in bruhanja. Zaradi večjega tveganja za poslabšanje ledvične funkcije je priporočeno ob zdravljenju z bisfosfonati spremljanje ledvične funkcije. Opisani so tudi primeri osteonekroze mandibularne in maksilarne kosti. Peroralno dajanje bisfosfonatov lahko povzroči nelagodje v predelu želodca, slabost, bruhanje in bolečino v zgornjem delu trebuha, redkeje diarejo (26).

Bisfosfonate predvidoma dajemo, dokler so skeletni zasevki dominantno mesto metastaz, oziroma do pomembnega poslabšanja bolnikovega stanja zmogljivosti zaradi napredovanja bolezni v drugih organih.

Uporaba bisfosfonatov z namenom preprečevanja kostnih zasevkov pri raku dojke in pri raku prostate razen v kliničnih raziskavah ni priporočena. Smiselno pa je zdravljenje z bisfosfonati, če pride do osteoporoze kot posledice hormonskega zdravljenja (npr. zdravljenje z zaviralci aromataze pri raku dojke, z LHRH agonisti pri raku prostate), vendar pa je tedaj potrebno drugačno odmerjanje bisfosfonatov (21, 27).

## Sklep

V zadnjem desetletju so nedvomno največji dosežki podpornega zdravljenja na področju zdravljenja neželenih učinkov, ki so posledica sistemskega zdravljenja raka s citostatiki. Odkritje novih neurotransmiterjev in receptorjev za neurotransmiterje ter njihova vloga v patofiziologiji bruhanja ob zdravljenju s citostatiki je privedlo do novih uspešnih zdravil za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja po kemoterapiji (5-HT<sub>3</sub> antagonisti in NK1 antagonisti). Uspešnost zdravljenja febrilne nevtropenije, prepoznavanje skupin z večjim tveganjem za razvoj komplikacij ob febrilni nevtropeniji in preprečevanje febrilne nevtropenije z rastnimi dejavniki za granulocite in s preventivnim dajanjem antibiotikov v času nevtropenije je zmanjšala smrtnost zaradi okužb. Eritropoezo stimulirajoča zdravila za zdravljenje anemije pri bolnikih z rakom so doprinesla k boljši kakovosti življenja in zmanjšala potrebo po transfuzijah eritrocitov. V zadnjih letih je prišlo do novih spoznanj glede biologije in patogeneze nastanka mukozitisa po specifičnem onkološkem zdravljenju, kar vodi v razvoj novih bolj učinkovitih zdravil za preprečevanje in zdravljenje tega zapleta zaradi zdravljenja raka.

Uporaba bisfosfonatov pri bolnikih z rakom in s skeletnimi zasevki je zmanjšala pojav hiperkalcemije, skeletnih zapletov (kot so zlomi in posledične operacije, potrebo po zdravljenju z obsevanjem) in izboljšala kakovost življenja teh bolnikov.

---

## Literatura

1. [www.massc.org](http://www.massc.org)
2. Adverse Effects of Treatments. V: DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincott; 1997: 2705–06.
3. <http://ctep.cancer.gov>
4. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy induced emesis. N Engl J Med; 329; 1993: 1790-96.
5. Schnell FM: Chemotherapy induced nausea and vomiting: The importance of acute antiemetic control. Oncologist; 8; 2003: 187-198
6. Pajk B: Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolniku z rakom. Med Razgl 2005; 44: S1: 1-6.
7. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high emetic risk chemotherapy. Support Care Cancer 2005; 13: 85-96.
8. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin- the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 4112-9.
9. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol. 2005; 23(12): 2822-30. Erratum in: J Clin Oncol. 2005; 23(24):5851. dosage error in abstract.

10. Bronchud MH. Care of the patient treated with intensive chemotherapy. Gardiner-Caldwell communications LTD; 1994.
11. Hughes W, Armstrong D, Bodey GP, Boy E et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002, 3: 730-51.
12. Jezeršek-Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. *Onkologija* 2002; 6: 38-39.
13. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11.
14. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4198-214.
15. Myeloid Growth Factors in Cancer Treatment (clinical practice guidelines in Oncology v. 2005) [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
16. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. A Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353 (10): 988-98.
17. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. for the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005 ; 353(10): 977-87.
18. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2201-16.
19. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, Mc Guire D; Epstein J et al. Clinical Practice Guidelines for the prevention and Treatment of Cancer Therapy –Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer* 2004; 100 (Suppl): 2026-46.
20. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequence for patients. *Cancer* 2004; 100 (Suppl): 1995-2025.
21. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21 : 4042-4057.
22. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS. American Society of Clinical Oncology: Bisphosphonates Expert Panel American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002 ;20 (17): 3719-36.
23. Coleman R. Bisphosphonates: Clinical Experience. *The Oncologist* 2004; 9 (suppl 4): 14-27.
24. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97 (3 Suppl): 840-7.
25. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized phase III double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613-21.
26. Body JJ, Diel I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. *Semin Oncol.* 2004; 31 (5 Suppl 10):73-8.
27. Lipton A. Toward New Horizons: The Future of Bisphosphonate Therapy. *The Oncologist* 2004; 9 (suppl 4): 38-47.



## **Podporno zdravljenje rakavih bolnikov**





## Kako pristopiti k bolniku z motnjami erekcije?

Suzana Židanik<sup>1</sup>

### Uvod

Eretilna disfunkcija (ED) je težava moškega pri razvijanju in vzdrževanju erekcije, ki bi bila primerna za zadovoljiv spolni odnos. Motnja je klasificirana v Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB 10) pod diagnozo Neuspešnost genitalnega odziva (F 52.2). To velja tedaj, ko je ta motnja duševnega izvora. O tem priča tudi starejša oznaka, ki jo MKB omenja pod šifro F 52.2, namreč Psihogeno impotenco. Kadar je erektalna disfunkcija nedvomno organskega izvora, jo je treba šifrirati z oznako N 48.4 (1).

Starejši izraz impotenca, je od leta 1992, na predlog National Institutes of Health Consensus Development Conference rezerviran le za najhujšo stopnjo ED. Izraz ED bolj natančno opredeli zdravstveni problem in ima manj negativen prizvok (2). Med raziskavami, v katerih so preučevali razširjenost ED izstopa Massachusetts Male Aging Study, kjer se je na vzorcu 1290 moških starih od 40 do 70 let izkazalo, da jih ima neko stopnjo ED kar 52 % (3). V zadnjih letih smo pričeli večjega interesa javnosti za obravnavo ED, pri čemer sta pomembna dejavnika boljše razumevanje procesa moške erekcije in razvoj nekaterih zdravil, ki izboljšujejo erekcijo. S tem smo hkrati tudi zdravniki družinske medicine dobili možnost oskrbe ED (4). Spolno vedenje vključuje različne psihološke, interpersonalne, kulturne in biološke elemente (5). Za ustrezno oskrbo in posvet z bolniki je koristno, da si osvežimo nekaj znanja iz področja anatomije in fiziologije moških spolnih organov.

### Anatomija

Penis sestavljata dva vzporedno potekajoča cilindra erektalnega tkiva, t.i. corpora cavernosa – brecila spolnega uda in manjši ventralno položeni cilindri t.i. corpus spongiosum penis – brecilo sečnice, ki obdaja sečnico in distalno oblikuje glavico penisa – glans penis. Brecila so zgrajena kot gobasto tkivo iz vezivnega nitja in gladkega mišičja, ki tvorijo trabekule. Te omejujejo raztegljive krvne, t.i. kavernoze prostore. Ti prostori si delijo nepopolno pregrado, kar jim omogoča, da delujejo kot povezana celota. V brecilnem tkivu se s posebnim zapornim žilnim aparatom uravnava dotok oz. odtok krvi. Na ta način se lahko hitro vzpostavlja napetost in trdota spolnega uda – erekcija. Arterijski krvni pretok zagotavljajo pretežno kavernoze veje a. pudende interne. Vsaka veja se deli v številne terminalne vejice, ki se odpirajo neposredno v kavernoze prostore. Venski odtok brecilov omogočajo postkavernoze venule, ki se izlivajo v v. dorsalis penis profundo. Avtonomno – vegetativno živčevje penisa je namenjeno žilam v erektalnem tkivu, somatsko pa za senzibiliteto in motoriko penisa. Parasimpatični živci izvirajo iz sakralnih segmentov hrbtenjače, simpatični pa iz zgornjih torakalnih in zgornjih lumbalnih segmentov hrbtenjače. Somatska senzorna in motorična živčna vlakna oživčujejo penis in perinej kot t.i. n. pudendalis (6, 7).

### Fiziologija erekcije

Normalna erekcija zahteva kompleksno zaporedje živčnih in žilnih interakcij. Izzoveta jo lahko vsaj dva različna mehanizma: centralni psihogeni in refleksni, ki med spolno aktivnostjo vzajemno vplivata drug na drugega. Psihogeno erekcijo se prične kot centralni odziv na slušne, vidne, olfaktorne in domišljajske dražljaje. V večini primerov se erekcija prične v možganih, končni rezultat pa je povečan dotok krvi v penis, zato penis nabrekne in otrdi. V tem primeru potujejo dražljaji iz možganov v spodnji del hrbtenjače, živci iz tega področja v medenico, preko teh živcev pa dobi penis informacijo, da se je povečal arterijski dotok krvi. Pri neposrednem draženju penisa potujejo živčni dražljaji po drugačni poti preko n. pudendalis iz penisa do živcev v spodnjem delu hrbtenjače, ki pošljejo informacijo arterijam, naj povečajo dotok krvi v penis.

Povečan dotok arterijske krvi povzročijo sporočila kemičnih snovi iz živcev, rezultat tega je relaksacija gladkih mišic okoli drobnih arterij v brecilih. S tem se v brecilih napolnijo številni kavernozi prostori, sočasno pa razširjeni kavernozi prostori stisnejo venske pleteže, zato se zmanjša venski odtok krvi. Na ta način je kri v času erekcije dobesedno ujeta v penisu. Med erekcijo je v penisu šestkrat več krvi kot takrat, ko je penis ohlapen. Erekcijo prekinejo različni signali (orgazem, zunanje motnje, mraz), pri čemer se preneha proizvodnja kemičnih snovi, odgovornih za erekcijo. Kri steče iz kavernoznih prostorov po venah iz penisa navzven (4, 8).

Na celičnem nivoju pride med spolno stimulacijo do sproščanja dušikovega oksida v endotelijskih celicah žil v brecilih. Dušikov oksid se veže na encim, ki proizvaja ciklični gvanozin monofosfat (cGMP), ki povzroči relaksacijo gladko mišičnih celicah, kar ima za posledico povečan priliv krvi v brecilih penisa. Razgradnjo

<sup>1</sup> Asist. **Suzana Židanik**, dr. med., Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Ob parku 5, 2000 Maribor.

cGMP med erekcijo povzroča encim fosodiesteraza 5 (PDE5), kar omogoči povrnitev penisa v ohlapno stanje (5). Stanja, ki vplivajo na te sisteme, pa lahko erektilno funkcijo okvarijo (6).

## Klasifikacija ED

Glede na vzrok razlikujemo dve skupini ED.

1. Organska ED (v 80 % primerov): med vzroki si po pogostosti sledijo srčnožilne bolezni (40 %), sladkorna bolezen (30 %), zdravila (15 %), operacije in/ali poškodbe v področju medenice (6 %), nevrološke bolezni (5 %) ter endokrinopatije (3 %) (9).
2. Psihogeno ED, ki je redkejša, pogosteje pa se pojavljata obe vrsti ED sočasno (10, 11).

Motnje erekcije lahko razdelimo na različne stopnje, ena najprimernejših razvrstitev obsega štiri stopnje: 1. stopnja: ni motnje, 2. stopnja: minimalna stopnja ED, 3. stopnja: srednja stopnja ED, 4. stopnja: impotenca (3). Moški spolni odziv je sestavljen iz štirih glavnih stopenj: 1. poželenje, 2. erekcija, 3. orgazem, 4. relaksacija; spolne težave pa se lahko pojavljajo v vseh od naštetih stopenj, zato je za zdravnika pomembno, da opredeli, katera stopnja je najbolj odgovorna za bolnike težave (12).

## Kdaj pri bolniku posumimo na ED?

Bolnike z veliko verjetnostjo ED našteva tabela 1. (13).

Tabela 1. Bolniki z veliko verjetnostjo ED.

1. Obiskovalci starejši od 50 let
2. Posebno pozornost moramo nameniti bolnikom: <ul style="list-style-type: none"> <li>– z določenimi boleznimi (tabela 2)</li> <li>– po kirurškem posegu, poškodbi glave ali hrbtenjače</li> <li>– s tveganim življenjskim slogom</li> <li>– ki se zdravijo z zdravili, ki lahko povzročijo ED (Tabela 3)</li> <li>– z boleznijo spolovila</li> </ul>

Tabela 2. Bolezni, ki lahko povzročijo motnje v spolnosti

1. Bolezni srca in ožilja <ul style="list-style-type: none"> <li>– arterijska hipertenzija</li> <li>– periferna žilna bolezen</li> <li>– srčno popuščanje</li> <li>– koronarna srčna bolezen</li> <li>– stanje po miokardnem infarktu</li> <li>– hiperlipidemije</li> </ul>
2. Endokrinopatije <ul style="list-style-type: none"> <li>– sladkorna bolezen</li> <li>– bolezni ščitnice</li> <li>– hiperprolaktinemija</li> <li>– hipogonadizem</li> <li>– bolezni nadledvične žleze</li> </ul>
3. Nevrološke bolezni <ul style="list-style-type: none"> <li>– multipla skleroza</li> <li>– periferne nevropatije</li> <li>– možganska kap</li> <li>– epilepsija</li> </ul>
4. Druge bolezni <ul style="list-style-type: none"> <li>– bolezni dihal z respiratorno insuficienco in/ali dispnejo</li> <li>– bolezni ledvic (ledvična odpoved)</li> <li>– bolezni prebavil (jetrna ciroza, kolostoma)</li> <li>– kožne bolezni (sklerodermija)</li> <li>– rakaste bolezni</li> <li>– psihične motnje (depresija, anksioznost, socialni stresorji)</li> </ul>

Staranje je neodvisni dejavnik tveganja za ED, vendar ne pomeni, da je ED neizogibna posledica staranja, saj je v že omenjeni raziskavi 1/3 sedemdesetletnih moških poročala, da nimajo nobene ED (3). Najpogostejša organska stanja, povezana z ED, so bolezni, ki prizadenejo arterijsko prekrvavitev brecilov ali motijo delovanje živčevja.

Na razvoj ED lahko pomembno vplivajo tudi določene poškodbe in operacije, kot so prečna poškodba hrbtenjače, poškodba glave, poškodbe ali operativni posegi v področju medenice, možganske operacije, radikalna prostatektomija, radioterapija v področju medenice (npr. karcinoma prostate) in operacije na srcu (4, 13). Med dejavnike tveganega življenjskega sloga, ki vplivajo na ED, uvrščamo kajenje (3), tvegano in škodljivo pitje alkohola (14) ter uživanje drog, med katerimi pogosto povzročijo ED zlasti marihuana, amfetamini, kokain in heroin (13).

Med boleznimi spolovila, ki lahko povzročijo ED so Mb. Peyronie (boleča ukrivljenost penisa neznanega porekla zaradi prisotnosti fibroznih trakov ali plakov, kar ima za posledico strukturno deformacijo erektilnega tkiva penisa), priapizem (nenehna boleča erekcija penisa brez spolne vzburjenosti) in različne anatomske anomalije (4).

ED povzročajo številna zdravila. Najpogosteje gre za zdravila, ki vplivajo na centralni neuroendokrini sistem ali lokalno nevrovaskularno kontrolo gladkega mišičja penisa (15), vendar natančen mehanizem delovanja zdravil na ED ni povsem pojasnjen (16). Med zdravili, ki lahko povzročajo ED, so najpogostejša zdravila namenjena zdravljenju zvišanega krvnega tlaka, sladkorni bolezni in depresiji (tabela 3) (4).

Tabela 3. Zdravila, ki pogosto povzročijo ED.

Zdravilo	Vrsta spolne disfunkcije
1. Zdravila, ki delujejo na srce in ožilje Antihipertenzivi – Tiazidni diuretiki, spironolakton – Centralno delujoča zdravila (metildopa, klonidin) – Alfa blokatorji – Beta blokatorji Digitalisovi pripravki	ED. Zmanjšan libido.
2. Psihotropna zdravila Antipsihotiki Antidepresivi – Triciklični – Zaviralci monoaminooksidaze – Zaviralci ponovnega privzema serotonina Anksiolitiki – - Benzodiazepini	Motenih je več stopenj spolnega funkcioniranja.  ED, zmanjšan libido. Motenih je več stopenj spolnega funkcioniranja. ED, motnje ejakulacije.  Zmanjšan libido.
3. Druga zdravila – Zaviralci H <sub>2</sub> receptorjev – Ketokonazol – Antiepileptiki (Phenobarbiton, Phentoin) – Finasterid – Metronidazol – Indometacin – Antineoplastična zdravila	ED, zmanjšan libido. ED, zmanjšan libido. ED, zmanjšan libido. ED.         ED, zmanjšan libido.

## Prepoznavanje bolnika z ED

Cilji ocene ED pri posamezniku so ugotoviti najverjetnejši vzrok ED in odkriti organska in psihična stanja, ki so lahko privedla do nje ter vplivajo na izbor zdravljenja (4). Pomembno je, da upoštevamo, da traja v ambulantni posvet z bolnikom, ki ima ED, praviloma dlje kot zdravstveni posvet zaradi drugih težav.

### 1. Anamneza

**Anamneza** je bistveni element ocene ED (11). Najprej moramo ugotoviti stopnjo bolnikove zaskrbljenosti glede ED. Več študij je razkrilo, da se tako bolniki kot zdravniki neradi pogovarjajo o tej temi. Pri zdravnikih obstajajo naslednje težave: ne vedo, katera vprašanja in kako naj jih zastavijo, ob tej temi se počutijo nelagodno, nerodni so pri izbiri spolnega izrazja, bojijo se užaliti bolnike (18, 19). Nasprotno pa bolniki menijo, da je primerno, če

pokaže zdravnik zanimanje za pogovor o spolni funkciji in izražajo celo olajšanje, če zdravnik sam načne pogovor o tej temi (20). Obstajata dva načina vodenja pogovora z bolniki glede ED:

1. *Pasivni* (letaki o spolni aktivnosti v čakalnici, različni vprašalniki za oceno ED).
2. *Aktivni* (samo slednji pristop je resnično učinkovit, vedno bi moral slediti morebitnemu pasivnemu začetnemu načinu).

Za uvodni pogovor o ED obstajajo priporočila, ki vključujejo dva elementa.

1. *Oblikovanje ustreznega vzdušja pogovora* (11):

- Vzpostaviti je treba toplo, odprto vzdušje in se izogibati vrednostnim sodbam.
- Kot temo za razgovor ponudimo spolno aktivnost.
- Začnemo in vodimo razgovor.
- Ponudimo pomoč.
- Bodimo optimistični pri razreševanju problemov.

2. *Izbor primernih odprtih vprašanj o spolni funkciji*:

- Kako ste zadovoljni s spolno aktivnostjo?
- Kakšna je vaša spolna aktivnost?
- Opažate vi ali vaš spolni partner kakšne težave v spolnosti?
- Mnogo moških vaših let opaža spremembe v spolni aktivnosti. Kako pa je z vami?
- Mnogo moških s sladkorno boleznijo ima težave z erekcijo? Ali ste opazili kakršnekoli tovrstne spremembe?
- Ali je vaša bolezen (npr. epilepsija, multipla skleroza, preboleli srčni infarkt ipd.) kakorkoli vplivala na vašo spolno aktivnost? (13).

Na ta način bolnika ozavešimo o zdravstvenem problemu in mu sporočimo, da so morebitni njegovi simptomi pogosti. Po začetnem odzivu bolnika mu lahko postavimo bolj usmerjena vprašanja, ki nam dajo informacije o njegovih socialnih in spolnih odnosih. Naslednja stopnja diagnostike je razlikovanje ED od drugih spolnih težav, kot sta npr. izguba libida ali težave z ejakulacijo. Uporabljati moramo primeren pogovorni jezik in se izogibati žargonu ter prekomernemu strokovnemu izrazju. Če pustimo bolniku, da definira izraze s svojimi besedami, nam lahko to omogoči učinkovitejši pogovor (21). Pri pogovoru lahko uporabimo besede kot so "trdota penisa", kako hitro vam "pride", vse naj bo podrejeno razumljivosti. Vedno pa moramo upoštevati bolnikov kulturni, verski in izobrazbeni status (13).

Po tem splošnem uvodu naj bi v nadaljevanju poskušali dobiti dodatne podatke o spolni funkciji in z njo povezanimi izkušnjami iz preteklosti:

1. Koliko je bil bolnik star, ko je opazil ED – trajanje ED.
2. Povezava s specifičnim dogodkom nastopa ED.
3. Napredovanje disfunkcije (postopoma, naglo).
4. Kakovost erekcije (delna, nezmožnost vzdrževanja).
5. Kako pogosto ima bolnik ED: občasno (blaga ED), pogosto (zmerna ED), vedno (popolna nezmožnost erekcije).
6. Ozadje ED.
7. Prisotnost ali odsotnost nočnih erekcij.
8. Prisotnost ali odsotnost disfunkcije z različnimi partnerkami.
9. Prisotnost ali odsotnost disfunkcije ob samozadovoljevanju.
10. Pridružene druge spolne težave (izguba libida, ejakulacijske težave).
11. Ali ima bolnik kakšno kronično bolezen?
12. Ali bolnik uporablja kakšna zdravila, tudi tista iz proste prodaje?
13. Kajenje?
14. Socialne razmere: odnosi, življenjski stresorji (socialni položaj, ločitev, smrt zakonca, izguba dela, družinske težave)?
15. Kakšna so pričakovanja bolnika ali partnerke glede izida zdravljenja? Ali ED bolj moti enega od obeh, katerega in zakaj?
16. Poznavanje spolnih funkcij (4).

Bolniki z ED in njihove partnerke imajo pogosto pomanjkljivo znanje o spolnem funkcioniranju ali pa imajo nestvarna pričakovanja glede spolne aktivnosti in zadovoljstva, tako da lahko prav pogovor z obema pomembno vpliva na spremembo teh predstav (10).

Koristen pripomoček za odkrivanje ED je **Mednarodni indeks erekcijske funkcije**, International Index of Erectile Function (IIEF), ki ga bolnik izpolni sam. Z njegovo pomočjo ocenimo bolnikovo spolno

funkcioniranje, uporaben pa je tudi za preverjanje učinka zdravljenja (22). IIEF je vprašalnik, ki se ga lahko uporablja pri kliničnem in raziskovalnem delu. Poudariti je treba, da je v diagnostičnem postopku le pripomoček, ki naj ne nadomesti anamneze in zdravniškega pregleda (1). Sestavljen je iz 15 vprašanj, ki pokrivajo pet področij moške spolne dejavnosti: erekcijo (6 vprašanj), orgazem (2 vprašanja), spolno željo (2 vprašanja), zadovoljstvo s spolnimi odnosi (3 vprašanja) in splošno zadovoljstvo (2 vprašanja). Za vsakodnevno prakso je enostavnejša skrajšana različica vprašalnika, ki ima izbor petih vprašanj (IIEF-5) (tabela 4). Z odgovori na vprašanja in seštevkem točk možnih odgovorov lahko diagnosticiramo prisotnost in stopnjo ED, ki jo razvrstimo na pet stopenj od stanja, ko ni disfunkcije (22 – 25 točk) do hude disfunkcije (5 – 7 točk) (23).

*Tabela 4. Vprašalnik IIEF-5 je pripomoček za odkrivanje ED in vam je lahko v oporo pri pogovoru o njej z vašim zdravnikom. Odgovorite na vsa vprašanja in za vsako izberite med ponujenimi odgovori samo enega, ki najbolje opisuje vaše stanje v zadnjih šestih mesecih. Na vsako vprašanje je možnih več odgovorov. Obkrožite številko tistega odgovora, ki najbolje opisuje vaš položaj. Na vsako vprašanje izberite le en odgovor.*

<p>1. Kako ocenjujete zaupanje vase, da lahko dobite in obdržite erekcijo?</p> <p>1- Zelo šibko 2- Šibko 3- Zmerno 4- Močno 5- Zelo močno</p>
<p>2. Kadar ste doživeli erekcije ob spolni stimulaciji, kako pogosto so bile vaše erekcije dovolj močne, da ste lahko prodrli v nožnico svoje partnerke?</p> <p>0- Nisem poskušal imeti spolnega odnosa 1- Skoraj nikoli ali nikoli 2- Občasno (manj kot v polovici poskusov) 3- Včasih (približno v polovici poskusov) 4- Večinoma (veliko več kot v polovici poskusov) 5- Skoraj vedno ali vedno</p>
<p>3. Kako pogosto vam je uspelo med spolnim odnosom obdržati erekcijo, ko ste že prodrli v partnerko?</p> <p>0- Nisem poskušal imeti spolnega odnosa 1- Skoraj nikoli ali nikoli 2- Občasno (manj kot v polovici poskusov) 3- Včasih (približno v polovici poskusov) 4- Večinoma (veliko več kot v polovici poskusov) 5- Skoraj vedno ali vedno</p>
<p>4. Kako težko vam je bilo vzdrževati erekcijo do konca spolnega odnosa?</p> <p>0- Nisem poskušal imeti spolnega odnosa 1- Izredno težko 2- Zelo težko 3- Težko 4- Dokaj težko 5- Ni bilo težko</p>
<p>5. Ko ste poskušali imeti spolni odnos, kako pogosto ste bili zadovoljni z njim?</p> <p>0- Nisem poskušal imeti spolnega odnosa 1- Skoraj nikoli ali nikoli 2- Občasno (manj kot v polovici poskusov) 3- Včasih (približno v polovici poskusov) 4- Večinoma (veliko več kot v polovici poskusov) 5- Skoraj vedno ali vedno</p>

Seštejte dobljene točke pri vprašanjih. Če je vaš seštevek 21 ali manj, imate morda ED.

## 2. Telesni pregled

Najprej si poskušamo ustvariti sliko o bolnikovem splošnem zdravstvenem stanju, ki je zdravniku družinske medicine pri rednih obiskovalcih ambulate pogosto že dobro znano. Pri večini bolnikov lahko omejimo telesni pregled na meritev krvnega tlaka in pregled spolovila, da izključimo nenormalnosti v velikosti mod (pri odraslem meri modo v dolžino okoli 4,5 cm in ima premer od 3,5 do 5 cm) (4), fibrozo penisa ali fimozo. Pri dodatnih preiskavah se ravnamo glede na starost preiskovanca in podatke iz anamneze, pri čemer moramo posebno pozornost nameniti srčnožilnemu, nevrološkemu, endokrinemu in genitourinarnemu sistemu (11), ker so ti neposredno povezani z erekcijsko funkcijo. Pri preiskavi srčnožilnega sistema smo pozorni na krvni tlak in

pulze zaradi hipertenzije, ishemične srčne bolezni ali periferne žilne bolezni. Bolnikovo vedenje, oblačila, govorica in splošni vtis nam lahko odkrivajo znake anksioznosti ali depresije. V primeru, da gre za nevrološki vzrok, lahko testiramo različne reflekse, s katerimi ocenimo funkcijo hrbtenjačnih živcev. Povrhnji analni refleks testiramo z dotikanjem/zbadanjem kože okoli zadnjika, pri čemer pride do kontrakcije m. sphincter ani externus, kar kaže na normalno delovanje hrbtenjače v nivoju S2-S4. Bulbokavernozni refleks testiramo tako, da vstavimo prst v zadnjik preiskovanca, pri čemer čutimo ob stiskanju glansa penisa kontrakcije analnega sfinktra in bulbokavernozne mišice (4).

### 3. Laboratorijske preiskave

Osnovna preiskava, določitev krvnega sladkorja na tešče, katere namen je izključiti sladkorno bolezen, naj bi bila opravljena pri vsakem bolniku, pri katerem sumimo na ED (11, 13). Ostale preiskave naredimo le po tehtnem premisleku in oceni kliničnega statusa (tabela 5) (11).

Tabela 5. Priporočene preiskave pri obravnavi bolnika z ED.

Preiskava	Indikacija	Vrednotenje
Testosteron	Sum na hipogonadizem.	Najprimernejša je določitev testosterona v prvem vzorcu jutranje krvi. Pomaga nam pri prepoznavanju adenoma hipofize ali okultnega hipogonadizma.
Luteinizirajoči hormon (LH)	Nizek nivo testosterona.	
Prolaktin	Nizek nivo testosterona in/ali izguba libida.	
Pregled nativnega urina	Sum na moteno delovanje ledvic.	Za prepoznavanje ledvičnih bolezni.
Kreatinin, elektroliti	Sum na moteno delovanje ledvic.	Potrditvev/izključitev ledvičnih bolezni.
Jetni funkcijski testi	Sum na moteno delovanje jeter.	Nenormalno delovanje jeter je lahko vzrok za ED.

Miller svetuje, naj bi vsem bolnikom naredili hemogram, nativni urin, retente, lipidogram, krvni sladkor in TSH (4). Vrednost rutinskih endokrinoloških preiskav je še vedno predmet razprav, saj je pogostnost endokrinopatij, ki se kažejo z ED, nizka (24-26). V redkih primerih, kot je npr. tumor, ki izloča prolaktin, je lahko ED začetni znak bolezni (26). Nekateri avtorji svetujejo, da vsem bolnikom z ED določimo serumski testosteron in prolaktin. Če je začetna vrednost testosterona nizka, bi naj bolniku določili še nivo LH in FSH, kar nam pomaga razlikovati testikularno od hipotalmično-hipofizne disfunkcije. Pri zvišani vrednosti prolaktina moramo opraviti slikanje hipotalamusa in hipofize.

## Razlikovanje med vzroki ED na podlagi klinične slike

### **Psihološki vzroki:**

- mlad bolnik, pri katerem se je ED pričela nenadno,
- začetek ED je povezan z nekim čustvenim dogodkom,
- disfunkcija se pojavlja le v določenih okoliščinah, v drugačnih okoliščinah pa moški nima erektilnih težav,
- ohranjene so nočne erekcije,
- ED je imel moški že v preteklosti in se mu je spontano popravila,
- prisotnost prekomernih stresorjev v življenju: na delu, v odnosih (4),
- prezgodnja ejakulacija ali nezmožnost ejakulacije,
- v psihičnem statusu najdemo simptome različnih duševnih motenj: depresije, psihotične motnje, generalizirane anksiozne motnje, motnje spolne identitete ali alkoholizma (11).

### **Organski vzroki:**

#### 1. Žilni arterijski:

- bolnik ima ohranjeno željo po spolnosti,
- gre za starejšega moškega,
- ED se je razvila postopoma,

- ED je navzoča v vsakršnih okoliščinah,
- bolnik ima dodatno kronično bolezen (zlasti sladkorno bolezen ali hipertenzijo),
- kajenje,
- povišan krvni tlak,
- znaki periferne žilne bolezni (oslabljeni pulzi, spremembe na koži ali laseh zaradi arterijske insuficience).

## 2. Žilni venski:

- moški ne zmore obdržati vzpostavljene erekcije,
- anamneza priapizma v preteklosti,
- lokalne anomalije na penisu.

## 3. Nevrološki:

- anamneza poškodbe/operacije hrbtenjače ali medenice,
- prisotnost kronične bolezni (sladkorna bolezen, alkoholizem),
- prisotna nevrološka bolezen (multipla skleroza, možganska kap),
- nevrološki izpadi pri preiskavi spolovila/perineja.

## 4. Hormonski:

- izguba interesa za spolno aktivnost,
- testisi so majhni in atrofični,
- nizek nivo testosterona in zvišan nivo prolaktina (4).

## 5. Vpliv zdravil, nezdravega življenjskega sloga:

- kajenje,
- škodljivo uživanje alkohola,
- uporaba zdravil za dvig telesnih sposobnosti kot npr. pri body building-u (11).

## Izbira zdravljenja in posvet o možnostih zdravljenja

V vseh primerih zdravstvenih motenj, ki vplivajo na ED, je prav, da skušamo na ta stanja vplivati, kar je potrebno bolniku razložiti in ga motivirati za spremembe nezdravega življenjskega sloga: primerna telesna dejavnost, dieta pri hiperlipidemiji, prenehanje kajenja, omejitev škodljivega pitja alkohola in prekomernega stresa (4). Po opravljeni priporočeni anamnezi in kliničnem pregledu se ponavadi že lahko odločimo za uvedbo ustreznega zdravljenja, saj pri večini prizadetih razkrijemo vzrok ED. Ker vpliva na kakovost življenja, je lahko pomembna zdravstvena motnja, vendar to ne velja vedno in za vsakega moškega. Velja priporočilo, da zdravimo ED le pri moških, ki zdravljenje želijo (13). Zdravljenje osnovne motnje ni jamstvo, da se bo bolniku erekcijska funkcija obnovila. V primeru, da prejema bolnik zdravilo, ki mu povzroča ED, moramo razmisliti o možni prekinitvi zdravila in njegovi zamenjavi z alternativnim zdravilom, za katerega je manj verjetno, da povzroča ED (4, 5, 17). Prav je, da bolnike in njihove partnerke poučujemo o spolnosti, kar lahko ugodno vpliva na izboljšanje njihovega spolnega življenja. Končna oblika zdravljenja je pri večini bolnikov rezultat njihove izbire. Vloga zdravnika pri tem pa je, da jim nudi informacije o možnih oblikah zdravljenja in o najprimernejši obliki zdravljenja za posameznika (11).

Na razpolago imamo sledeče možnosti zdravljenja: psihoseksualno svetovanje, peroralno zdravljenje z zaviralci fosfodiesteraze (sildenafil, tadalafil, vardenafil), intrakavernozna injekcija alprostadil-a, transuretralna/intauretralna aplikacija alprostadil-a, vakuumske naprave kot samostojen pripomoček ali v kombinaciji z elastičnim obročem in vsaditev penilne proteze (11, 13). Vse oblike zdravljenja imajo svoje prednosti in slabosti glede dostopnosti, učinkovitosti, kontraindikacij, stranskih učinkov in sprejemljivosti za bolnika.

Pri izboru zdravljenja upoštevamo vzrok za nastanek ED. Pri tem ne smemo pozabiti upoštevati, da je ED praviloma večvzročna in da moramo zato upoštevati tako organske kot psihične elemente motnje. Ko postavimo nedvoumno diagnozo in ocenimo, da gre pri moškem za psihično pogojeno ED, ga usmerimo k psihiatru, najbolje k subspecialistu, ki se ukvarja s spolnim svetovanjem, seveda, če se bolnik s tem strinja.

Bolnike, pri katerih ocenimo, da je ED posledica žilne ali nevrološke bolezni, lahko zdravimo poskusno sami s peroralno terapijo v ambulantah družinske medicine. Ker se s tem zdravljenjem najpogosteje srečujemo in ga lahko tudi sami predpisujemo, je pomembno poznavanje lastnosti teh zdravil. Delujejo tako, da potencirajo učinek dušikovega oksida na gladko mišičje žil, zato se poveča priliv krvi v penis, kar spodbudi erekcijo. Od preparatov je pri nas verjetno največ izkušenj s sildenafilom, za katerega so v raziskavah ugotovili, da izboljša

erekcijo v 50 do 88 % (27, 28). Peroralno zdravljenje ni invazivno in ima malo stranskih učinkov, ki so navadno blagi (glavobol, dispepsija, zardevanje, zamašen nos). Ta zdravila erekcijo spodbujajo, je pa ne začnejo. Kontraindicirana so pri bolnikih, ki se zdravijo z nitrati, imajo težjo okvaro jeter, hipotenzijo, prirojeno degenerativno okvaro roženice in so nedavno preboleli ICV ali miokardni infarkt. Bolnik vzame zdravilo eno uro pred načrtovano spolno aktivnostjo, učinek zdravila se pojavi čez 30-60 min in traja različno dolgo odvisno od preparata (sildenafil 4 ure, vardenafil 3-5 ur in tadalafil 24-36 ur). Ne priporočamo jih bolnikom, ki se zdravijo z alfa blokatorji zaradi nevarnosti simptomatske hipotenzije. Učinkovitost zdravila se lahko pokaže šele po nekaj odmerkih, potrebna je predhodna spolna stimulacija, hkraten vnos hrane lahko upočasni nastop učinka (11, 13).

Ker ima zdravnik družinske medicine s svojimi bolniki in njihovimi partnerkami praviloma dolgotrajen odnos ima pri obravnavi moških s to motnjo določene prednosti. Vsi moški z ED si ne želijo predpisa zdravila, če pa ga že dobijo večinoma pričakujejo kontrolni obisk. Bolnika naj bi naročili na kontrolo čez 4-6 tednov, da preverimo učinkovitost zdravljenja in zadovoljstvo bolnika s predpisanim zdravilom (11). Ob teh pregledih lahko pri bolnikih vplivamo na morebitne nejasnosti v zvezi z jemanjem zdravil, se pogovorimo o čustvenih odzivih na izboljšano erekcijo, ob čemer se uči tudi zdravnik in si pridobiva nove izkušnje za obravnavo bolnikov z ED. Sčasoma lahko tudi bolnik, pri katerem peroralno zdravljenje ni zadostno, sprejme dejstvo, da potrebuje posvet pri psihiatru (5).

Če se bolnik ne odzove na to zdravljenje ali menimo, da je potreben obsežnejše diagnostike, ga napotimo k urologu. Pri bolnikih, ki imajo nizek serumski nivo testosterona in normalen nivo prolaktina, je smiselno nadomeščanje testosterona. Pred uvedbo le-tega moramo izključiti okultni karcinom prostate, ker je lahko nadomeščanje testosterona v tem primeru škodljivo. Bolnikom se lahko ob nadomeščanju testosterona popravi libido, ne pa tudi erekcija (4).

## Sklep

ED je pogosta težava, ki jo je možno enostavno oceniti in zdraviti. Najpomembnejša je natančna anamneza, od fizikalnih preiskav pri veliki večini bolnikov zadošča meritev krvnega tlaka in pregled spolovil, od laboratorijskih preiskav pa določitev krvnega sladkorja. Bolnike moramo seznaniti s prednostmi in slabostmi različnih oblik zdravljenja, težavami in zapleti pri zdravljenju. Za večino bolnikov je najprimernejša oblika zdravljenja sprememba neprimernih navad in predpis zaviralca fosfodiesteraze, saj je tak pristop najmanj invaziven. V specialistično ambulanto napotimo sledeče moške: mlade bolnike, ki so vedno imeli težave z erekcijo, po poškodbah, z nenormalnostmi testisov ali penisa in tiste, kjer smo že na začetku pregleda opazili resnejšo patologijo (11).

---

## Literatura

1. Zihlerl S, Mihelič M, Oblak C, Ravnik Oblak M. Potrditev veljavnosti prevoda mednarodnega indeksa erektilne funkcije. <http://www.mf.uni-lj.si/isis/isis99-03/html/ziherl44.html>
2. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993; 270: 83-90.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
4. Miller TA. Diagnostic evaluation of erectile dysfunction. Am Fam Physician 2000; 61: 95-104, 109-10.
5. Levine SB. Pharmacologic treatment of erectile dysfunction BMJ 2004; 329: 310-1.
6. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75:191-236.
7. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, Lenart IF, Širca A, Velepčič M. Anatomija IV. del. Medicinska fakulteta univerze v Ljubljani, Ljubljana 1987: 137-9.
8. Cialis. Eli Lilly. [http://www.cialis.com/about\\_ed/03\\_03C.jsp?reqNavId=2.4.3](http://www.cialis.com/about_ed/03_03C.jsp?reqNavId=2.4.3)
9. Goldstein I. Male sexual circuitry. Working Group for the Study of Central Mechanisms in Erectile Dysfunction. Sci Am 2000; 283: 70-5.
10. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. J Sex Marital Ther 1994; 20: 67-85.
11. Ralph D, McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. BMJ 2000; 321: 499-503.
12. First MB, ed. Sexual and gender identity disorders. V: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association 1994: 493-515.
13. Žorž G, Kenda MF, Oblak C, Ravnik Oblak M, Zihlerl S, Bulc M et al. Družinski zdravnik in bolnik z erektilno disfunkcijo. Klinične smernice. Pfizer. Ljubljana, 2003.
14. Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. An update. Drug Saf 1993; 8: 414-26.
15. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. V: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ, eds. Campbell's urology. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 1157-79.



16. NIH Consensus Conference on Impotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
17. Peterson NE. Impotence. V: Mladenovic J. Primary care secrets: questions you will be asked on rounds, in the clinic, on oral exams, 2 nd edition 1999: 238-42.
18. Lewis CE, Freeman HE. The sexual history-taking and counseling practices of primary care physicians. West J Med 1987; 147: 165-7.
19. Risen CB. A guide to taking a sexual history. Psychiatr Clin North Am 1995; 18: 39-53.
20. Ende J, Rockwell S, Glasgow M. The sexual history in general medicine practice. Arch Intern Med 1984; 144: 558-61.
21. Franger AL. Taking a sexual history and managing sexual problems. J Reprod Med 1988; 33: 639-43.
22. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile dysfunction (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urol 1997; 49: 822-30.
23. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999; 11: 319-26.
24. Burnett AL. Erectile dysfunction: a practical approach for primary care. Geriatrics 1998; 53: 34-5, 39-40, 46-8.
25. Johnson AR 3d, Jarow JP. Is routine endocrine testing of impotent men necessary? J Urol 1992; 147: 1542-4.
26. Lue TF, Broderick G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. V: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 1181-214.
27. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med 1998; 338: 1397-404.
28. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction [review]. Br J Urol 1998; 81: 122-7.

Židanik S. Kako pristopiti k bolniku z motnjami erekcije?

## Vodenje bolnika z benigno hipertrofijo prostate v splošni ambulanti<sup>1</sup>

Zoja Pavlin-Destovnik<sup>2</sup>, Janko Kersnik<sup>3</sup>

### Uvod

Prostata s semenskimi mešički sestavlja notranje moško spolovilo. Normalna prostata je tipljiva rektalno. Baza prostate meji na vrat mehurja, apeks pa konča ob zunanji mišici zapiralki. Prostata ima velikost in obliko kostanja s sredinskim sulkusom in dvema enako velikima stranskima lobusoma. Normalno velika prostata tehta do 20 gramov in obdaja skozi njo potekajoči del sečnice (6). Z UZ izmerjena velikost normalne prostate je 20 cm.

### Benigna hipertrofija prostate (BHP)

Benigna hipertrofija prostate (BHP) je med pogostejšimi boleznimi v starosti. 70 % moških starih nad 60 let ima BHP, pogostost hitro narašča v starostni skupini 50 do 60 let. Histološko BHP pa lahko dokažemo že kmalu po 30. letu starosti (1, 6). Pri BHP ne gre za hiperplazijo žleze, temveč za benigno novotvorbo, za adenom prostate. Adenom praviloma nastane v centralnem delu žleze, tik pod sluznico žleze. Pri svoji rasti odtraja pravo prostatično tkivo na periferijo. Lokalizacija adenoma je taka, da le-ta lahko utesni sečnico ob izhodu iz mehurja in tako ovira odtok seča (6). Vzrok za razvoj adenoma prostate je nesorazmerje med androgeni in estrogeni. V ospredju bolezenskih znakov je oviran odtok seča.

### Stadiji bolezni

Bolezen delimo v tri stadije:

- Kompenzirani stadij: mišica mehurja skuša z močnim krčenjem premagati oviro v odtoku seča in hipertrofira. Mehur se med mikcijo popolnoma izprazni. Že manjša polnitev mehurja izzove dražljaj za uriniranje. Število mikcij se poveča.
- Stadij začetne dekompenzacije: pri naraščajoči oviri odtoka seča mehur med mikcijo ne more več iztisniti vsega seča. Seč začne zastajati.
- Stadij dekompenzacije: nastopi, ko kapaciteta raztegnjenega mehurja preseže 500 ml. Čezmerno raztegnjena mišica mehurja izgubi moč za krčenje. Curek seča postane slabotnejši.

V vsaki od teh faz lahko pride do nenadne zapore odtoka seča. To pogosto opazimo pri bolnikih, ki zaužijejo čezmerno količino alkohola ali pa pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki (6).

### Simptomi bolezni

- V kompenziranem stadiju bolezni so prvi simptomi pogoste mikcije.
- V stadiju začetne dekompenzacije bolezni seč odteka počasneje v slabotnem curku. Bolnik mora čakati, preden začne seč odtekati.
- V stadiju dekompenzacije bolezni se vsi ti simptomi močno stopnjujejo. Na koncu bolniki urinirajo zelo pogosto in ob tem izločijo zelo majhno količino seča (3, 6).

### Diagnostika BHP

Diagnozo postavimo

- z anamnezo in s simptomi, ki jih navaja bolnik (IPSS vprašalnik),
- z digitorektalnim pregledom,
- s pregledom seča,
- z določanjem PSA,
- z oceno zastalega seča s pomočjo transabdominalnega UZ,
- z uroflowom,
- s transrektalnim UZ prostate,
- z i.v. urografijo,

<sup>1</sup> Raziskava za diplomsko nalogo na podiplomskem tečaju iz Socialne medicine na specializaciji iz splošne medicine.

<sup>2</sup> Zoja Pavlin-Destovnik, dr. med., ZD Kranj, Gosposvetska c. 10, 4000 Kranj.

<sup>3</sup> Doc. dr. Janko Kersnik, dr. med., Zdravstvena postaja Kranjska Gora, Zdravstveni dom Jesenice, Koroška 2, 4280 Kranjska Gora.

– s cistoskopijo.

Zadnje štiri našete preiskave opravljajo v urološki ambulanti, zato, da bolnikov pa tudi specialistov po nepotrebnem ne obremenjujemo s preiskavami, ki so neprijetne in tudi dražje, lahko v ambulanti splošne medicine z določenimi preiskavami izberemo bolnike, ki jih vodimo sami oz. tiste, ki jih napotimo na specialistični pregled.

Osnova diagnostike BHP v splošni ambulanti je anamneza. Sprašujemo po vrsti in trajanju simptomov oviranega odtoka seča (1). Simptome ocenimo s pomočjo standardnega vprašalnika IPSS (International Prostate Symptom Score). Vprašalnik je sestavljen iz dveh delov (2). Prvih sedem vprašanj sprašuje po simptomih:

1. Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli občutek nepopolno izpraznjene mehurja po končanem uriniranju?
2. Kako pogosto ste v preteklem mesecu morali urinirati pogosteje kot vsaki dve uri?
3. Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili prekinitev v curku urina med uriniranjem?
4. Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli težave, da ste zadržali urin, potem ko ste začutili potrebo po uriniranju?
5. Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili šibak curek urina?
6. Kako pogosto ste se v preteklem mesecu morali napeti oz. pritisniti, da ste lahko začeli urinirati?
7. Kako pogosto ste se v preteklem mesecu med spanjem zbudili, ker ste morali urinirati?

Drugi del ima le eno vprašanje, ki se nanaša na kakovost bolnikovega življenja. Kako bi se počutili, če bi imeli ob uriniranju take težave, kakršne imate danes, ves čas?

Prvih sedem vprašanj se ocenjuje s točkami od 0 do 5, glede na to, ali se težave niso nikoli pojavile ali pa so prisotne skoraj vedno. Zadnje vprašanje se ocenjuje s točkami od 0 do 6, glede na to, ali bi se bolnik ob takšnih težavah, kot jih ima danes, počutil zelo dobro ali zelo slabo.

Z digitorektalnim pregledom ocenimo velikost, konsistenco in obliko prostate (4). Pri opisovanju prostate opišemo velikost, konsistenco (mehka, elastična, čvrsta, z vložki, grčasta itd.) in površino ter sulkus interlobaris (tipljiv, sploščen ali netipljiv). Na podlagi teh podatkov opišemo prostato kot normalno veliko, zmerno ali močno povečano. Hiperplazija prostate se kaže s povečano, mehko, elastično, gladko, z zabrisanim ali sploščenim sulkusom.

S pregledom seča določamo proteine in sediment. Iščemo morebitne znake vnetja, ki lahko povzročajo težave podobne težavam pri hipertrofiji prostate.

Določimo prostatični specifični antigen (PSA). Antigen je specifičen za prostatično tkivo, ni pa značilen le za rakavo tkivo. Normalne vrednosti v starostni skupini 60 do 69 let so manjše od 4 ng/ml seruma, v starostni skupini od 50 do 59 let do 3.5ng/ml. V starosti nad 70 let pa do 6,5 ng/ml seruma (5, 7). Pri povišanih vrednostih mislimo na maligno alteracijo tkiva in bolniku omogočimo dodatno diagnostiko.

Ocenimo zastali seč. Zastali seč je seč, ki ostane v mehurju po končani mikciji. Je vir infekcij in potencialni vir nastanka kamnov v mehurju. Zastali seč po uriniranju izmerimo s transabdominalno UZ preiskavo. Normalno v mehurju po mikciji lahko ostane do 10 ml seča.

Pogostejše mikcije, bolečine in motnje spanca zmanjšujejo kakovost življenja bolnikov z BHP.

Z raziskavo sva želela ugotoviti, ali se glede na simptome, ki jih bolnik navaja in so ocenjeni s pomočjo IPSS vprašalnika da sklepata na velikost mikcijskega zastanka in njuno povezavo s kakovostjo življenja bolnika z BHP. Pričakovala sva, da je z vprašalnikom IPSS mogoče napovedati zastanek seča.

## Metode

Raziskava je bila izvedena v ambulanti v ZD Kranj, v kateri je registriranih 1995 bolnikov. V raziskavo je bilo vključenih trideset zaporednih bolnikov, starejših od petinpetdeset let, ki so navajali simptome BHP. Vsi bolniki so najprej izpolnili IPSS vprašalnik. Ti bolniki niso imeli infekta spodnjih sečil (izključen je bil z laboratorijskim pregledom seča) in maligne bolezni prostate (izključen je bil z vrednostjo PSA-ja). Ti dve bolezni sta bili izključeni zato, ker lahko povzročata simptome, podobne tistim pri BHP. Raziskava je trajala od 15.11.2000 do 20.12.2000. Vsak bolnik je podal anamnezo, s pomočjo IPSS (Internacional Prostate Symptom Score) vprašalnika so bili ocenjeni simptomi BHP, opravljen je bil digitorektalni pregled (ZDP). S pomočjo transabdominalnega UZ je bila ugotovljena velikost prostate in velikost mikcijskega zastanka. S pregledom seča

je bilo izključeno morebitno vnetje uretralnega trakta, ki lahko daje podobne simptome kot BHP. Z določitvijo PSA in digitorektalnim pregledom je bil izključen rak prostate.

## Rezultati

Bolniki so bili stari od 56 do 89 let. Povprečna starost bolnikov je bila 70,8 let (standardni odklon 8,2 leti). Pri nobenem preiskovancu izvid urina ni pokazal okužbe sečil in pri vseh preiskovancih je bila vrednost PSA-ja v normalnem območju in ni kazala potencialne možnosti raka prostate, zato sva vseh trideset bolnikov vključila v končni vzorec za analizo.

Povprečna vrednost IPSS je bila 13 točk (standardni odklon 5,3 točke). Odgovore na posamezna vprašanja IPSS vprašalnika prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Odgovori (%) na vprašanja IPSS vprašalnika.

Vprašanje	0	1	2	3	4	5
1. Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli občutek nepopolno izpraznjenega mehurja po končanem uriniranju?	33,3	33,3	20,2	10,0	3,3	0
2. Kako pogosto ste v preteklem mesecu morali urinirati pogosteje kot vsaki dve uri?	23,3	30,0	23,3	20,0	3,3	0
3. Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili prekinitev v curku urina med uriniranjem?	13,3	16,7	46,7	20,0	3,3	0
4. Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli težave, da ste zadržali urin, potem ko ste začutili potrebo po uriniranju?	60,0	13,3	20,0	6,7	0	0
5. Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili šibak curek urina?	3,3	0	26,7	43,3	20,0	6,7
6. Kako pogosto ste se v preteklem mesecu morali napeti oz. pritisniti, da ste lahko začeli urinirati?	13,3	10,0	36,7	20,0	16,7	3,3
7. Kako pogosto ste se v preteklem mesecu med spanjem zbudili, ker ste morali urinirati?	6,7	20,0	16,7	23,3	23,3	10,0

Na prvo vprašanje IPSS vprašalnika (Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli občutek nepopolno izpraznjenega mehurja po končanem uriniranju?) so trije bolniki oz. 10 % navajali pogoste težave, en bolnik oz. 3,3 % je imel te težave zelo pogosto. Na drugo vprašanje IPSS vprašalnika (Kako pogosto ste v preteklem mesecu morali urinirati pogosteje kot vsaki dve uri?) je en bolnik oz. 3,3 % odgovoril, da je bilo to zelo pogosto. Na tretje vprašanje (Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili prekinitev v curku urina?) je štirinajst bolnikov oz. 46,7 % odgovorilo, da občasno opažajo prekinitev curka urina. Na četrto vprašanje (Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli težave, da ste zadržali urin, po tem, ko ste začutili potrebo po uriniranju?) so štirje bolniki oz. 13,3 % imeli težave z zadrževanjem urina zelo redko, šest oz. 20 % jih je imelo take težave občasno, dva oz. 6,7 % pa pogosto. Na peto vprašanje IPSS vprašalnika (Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili šibak curek urina?) je trinajst bolnikov ali 43,3 % imelo težave pogosto in 6,7 % (dva) skoraj vedno. Na šesto vprašanje IPSS vprašalnika (Kako pogosto ste v preteklem mesecu morali napeti oz. pritisniti da ste lahko pričeli urinirati?) je največji delež bolnikov (36,7 %) odgovoril, da so se morali občasno napenjati pri uriniranju. Na

sedmo vprašanje IPSS vprašalnika (Kako pogosto ste se v preteklem mesecu med spanjem zbudili, ker ste morali urinirati?) je sedem oz. 23,3 % odgovorilo, da so se med spanjem zbudili pogosto in enako število je odgovorilo, da so se zbudili zelo pogosto.

Tabela 2 prikazuje analizo zanesljivosti vprašalnika IPSS.

Tabela 2. Analiza zanesljivosti vprašalnika IPSS.

Vprašanje	Povprečna vrednost lestvice, če vprašanje izpustimo	Korigirana korelacija med vprašanjem in skupno oceno	Vrednost alfa, če vprašanje izpustimo
1. Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli občutek nepopolno izpraznjenega mehurja po končanem uriniranju?	11,9667	,4836	,7355
2. Kako pogosto ste v preteklem mesecu morali urinirati pogosteje kot vsaki dve uri?	11,6333	,6825	,6920
3. Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili prekinitve v curku urina med uriniranjem?	11,3000	,4120	,7492
4. Kako pogosto ste v preteklem mesecu imeli težave, da ste zadržali urin, potem ko ste začutili potrebo po uriniranju?	12,4000	,3211	,7649
5. Kako pogosto ste v preteklem mesecu opazili šibak curek urina?	10,1667	,3818	,7546
6. Kako pogosto ste se v preteklem mesecu morali napeti oz. pritisniti, da ste lahko začeli urinirati?	10,8667	,4526	,7440
7. Kako pogosto ste se v preteklem mesecu med spanjem zbudili, ker ste morali urinirati?	10,4667	,6603	,6913

Alfa = 0,7644

Glede na vrednost alfa je zanesljivost posameznih vprašanj IPSS vprašalnika visoka in dopušča, da v analizi uporabljamo skupni seštevek posameznih vprašanj kot novo spremenljivko.

Skupni seštevki IPSS vprašalnika so bili od 4 do 23 točk, povprečno 13 (standardni odklon 5,1 točka). Četrtna bolnikov je dosegla več kot 17 točk.

Velikost prostate, izmerjene s transabdominalnim UZ, je bila med 11 ccm in 80 ccm, povprečno 31,9 ccm (standardni odklon 15,7 ccm).

Bolniki so imeli od 0 do 27 ccm mikcijskega zastanka, povprečno 12,3 ccm (standardni odklon 8,3 ccm).

Pri digitorektalnem pregledu je bila prostata močno povečana pri osemnajstih bolnikih (60 %), zmerno povečana pri osmih bolnikih (26,7 %) in ni bila povečana pri štirih bolnikih oz. v 13,3 %.

Na vprašanje o kakovosti življenja »Kako bi se počutili, če bi imeli ves čas ob uriniranju take težave, kakršne imate danes?« je 5 bolnikov (16,7 %) odgovorilo, da bi se počutili dobro, 10 bolnikov (33,3 %) je opisalo svoje počutje kot večinoma dobro, 5 (16,7 %) kot mešano (izmenično dobro in slabo), 6 (20 %) svoje stanje opisuje kot večinoma slabo, 4 (13,3 %) pa kot slabo. Skupni seštevek IPSS vprašalnika in ocena kakovosti življenja dobro korelirata ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ).

### **Multivariantna analiza**

Multivariantna regresijska analiza je pokazala, da na večji skupni seštevek IPSS vprašalnika neodvisno vplivata večja starost bolnika ( $p=0,008$ ) in ultrazvočno izmerjena večja velikost prostate ( $p=0,03$ ). Z modelom je mogoče pojasniti 37,9 % variance (model:  $r=0,697$ ; 5 stopenj prostosti,  $F=4,538$ ,  $p=0,005$ ).

Na kakovost življenja bolnikov Z BHP neodvisno vpliva velikost mikcijskega zastanka ( $p=0,007$ ) in pojasnjuje 33,2 % variance (model:  $r=0,669$ ; 5 stopenj prostosti,  $F=3,881$ ,  $p=0,01$ ). Starost, ultrazvočno določena velikost prostate in z rektalnim pregledom ocenjena velikost prostate neposredno ne vplivajo na kakovost življenja. Slabšo kakovost življenja pa neodvisno napovedujejo večja pogostost uriniranja na dve uri v preteklem mesecu, pogosteje opažen šibek curek urina v preteklem mesecu, pogostejše napenjanje ob začetku uriniranja in večji UZ določeni mikcijski zastanek, ki pojasnjujejo 77,0 % variance (model:  $r=0,896$ ; 4 stopnje prostosti,  $F=25,305$ ,  $p<0,001$ ).

Velikost mikcijskega zastanka določenega z ultrazvočno preiskavo relativno dobro napoveduje predvsem bolnikova ocena kakovosti življenja, medtem ko seštevek IPSS vprašalnika, starost bolnika in velikost prostate določene z rektalnim pregledom ne. Bolnikova ocena kakovosti življenja pojasni 24,4 % variance (model:  $r=0,520$ ; 1 stopnja prostosti,  $F=10,325$ ,  $p=0,003$ ). Poleg bolnikove ocene kakovosti življenja velikost mikcijskega zastanka napoveduje še odgovor, da se je moral bolnik v preteklem mesecu pogosteje napeti oz. pritisniti, da je lahko začel urinirati (model:  $r=0,520$ ; 1 stopnja prostosti,  $F=10,325$ ,  $p=0,003$ ). Skupaj razložita 43,3 % variance.

Velikost prostate neodvisno napovedujeta velikost prostate določene z digitorektalnim pregledom in seštevek točk IPSS vprašalnika. Pojasnita 49,1 % variance (model:  $R=0,725$ ; 2 stopinji prostosti,  $F=14,982$ ,  $p<0,001$ ).

### **Razprava**

Raziskava je bila narejena na relativno velikem vzorcu bolnikov z mikcijskimi težavami, kar dopušča sploševanje rezultatov na druge bolnike z mikcijskimi težavami v splošnih ambulantah. Po opravljeni UZ preiskavi se je izkazalo, da je pri skoraj četrtini preiskovancev z UZ izmerjena velikost prostate manj kot 20 cm, kljub temu da je bila z digitorektalnim pregledom prostata ocenjena kot povečana in kljub pozitivnim odgovorom IPSS vprašalnika. Na vprašanje, zakaj je temu tako, bi bil možen odgovor v tem, da je na preiskovalčevo oceno velikosti prostate vplivala pozitivna anamneza preiskovancev in odgovori na IPSS vprašalnik ali pa nestandardizirana tehnika in ocenjevalna lestvica velikosti prostate z digitorektalnim pregledom.

V raziskavah so dokazali, da se prostata povečuje že kmalu po 30. letu starosti, 70 % moških starih več kot 60 let pa ima BHP (6). Študija je potrdila pričakovano spoznanje, da na večji skupni seštevek IPSS vprašalnika vplivata višja starost bolnika in večja velikost prostate. Študija je pokazala, da na kakovost življenja bolnikov z BHP vpliva velikost mikcijskega zastanka, pogostost uriniranja, tanek curek urina in potreba po napenjanju ob začetku uriniranja. Rezultati so pričakovani glede na to, da so za večino ljudi pogoste mikcije moteče, še posebno ponoči, ko motijo normalen ritem spanja. Bolniki ocenjujejo kakovost svojega življenja glede na moteče znake, kot so pogoste mikcije, tanek curek urina in napenjanje ob začetku mikcije. V študiji kar polovica bolnikov ni bila zadovoljna s kakovostjo svojega življenja, kar kaže na pomen zgodnjega odkrivanja mikcijskih motenj in pravočasno odpravljanje simptomov BHP.

V študiji se je pokazalo, da bolnikova ocena kakovosti življenja in potreba po napenjanju ob začetku uriniranja napovedujeta velikost mikcijskega zastanka.

Z večjim mikcijskim zastankom se povečuje potreba po napenjanju ob začetku mikcije, kar bolnike moti. V kompenziranem stadiju BHP se stena mehurja zadebeli tako, da iztisne ves urin. V stadiju začetne dekompenzacije zaradi naraščajoče ovire v odtoku urina mehur ne more iztisniti vsega urina in ta začne zastajati.

V fazi dekompenzacije čezmerno raztegnjena mišica izgubi moč za krčenje, curek urina se tanjša in bolnik čuti potrebo po napanjanju ob začetku mikcije (1, 6).

Velikost prostate napoveduje seštevek IPSS vprašalnika. Čim večja je prostata, večje so težave, ki jih bolnik občuti in višja je ocena posameznih vprašanj IPSS vprašalnika. Vprašalnik se je izkazal kot zanesljiv instrument za merjenje simptomov BHP. V splošni ambulanti bi lahko služil za prvo presejanje bolnikov z mikcijskimi težavami.

Z raziskavo je uspelo pokazati, da na skupni seštevek točk IPSS vprašalnika neodvisno vpliva velikost prostate, izmerjene z UZ in da na kakovost življenja bolnikov z BHP vpliva velikost mikcijskega zastanka. Seštevek točk IPSS vprašalnika kaže predvsem na velikost prostate. Bolnikova ocena kakovosti življenja pa kaže na mikcijski zastanek. S tem je izpolnjen namen in cilj naloge, da lahko z vprašalnikom IPSS sklepamo o velikosti mikcijskega zastanka.

## Sklepi

Na podlagi rezultatov, ki jih je pokazala raziskava sklepava, da je vprašalnik IPSS uporaben za rutinsko uporabo v ambulanti zdravnika družinske medicine. Vprašalnik IPSS je zanesljiv in uporaben pripomoček za merjenje simptomov BHP. Seštevek točk vprašalnika relativno dobro napoveduje velikost prostate. Bolnikova ocena kakovosti življenja napoveduje zastanek urina in težave, ki so s tem povezane. Z vprašalnikom je moč ugotoviti kakovost bolnikovega življenja, vendar bi jo bilo potrebno natančneje raziskati ob vključitvi še drugih domen kakovosti življenja. Da bi potrdili rezultate študije, bi bila potrebna raziskava na večjem vzorcu bolnikov z BHP, predvsem na vzorcu bolnikov z blagimi mikcijskimi težavami.

## Zahvala

Najlepše se zahvaljujeva bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi in brez katerih raziskave ne bi bilo. Zahvaljujeva se Tanji Pečnik-Štefe, dr. med., spec. radiologije za opravljene ultrazvočne preiskave.

---

## Literatura

1. Bečan F. Vodenje bolnika z boleznijo prostate. In: Švab I. Vodenje kroničnega bolnika v družinski medicini (zbornik). Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske/splošne medicine SZD, 1999: 69 – 75.
2. Kind P, Dolan P, Gudes ., Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 736-41.
3. Pro prostata 7. Bilten Sveta za bolezni prostate, september 1997: 3-18.
4. Pro prostata 8. Bilten Sveta za bolezni prostate, maj 1998: 3-22.
5. Schroder L. Issues Pertinent to PSA and Screening for Prostate Cancer, University of Cincinnati College of Medicine, 1998: 59-68.
6. Smrkolj V. Kirurgija. Ljubljana: Tiskarna Ljudske pravice, 1995: 477-482.
7. Ruchle HC, Elee RG, Osterling JE. Prostate Specific Antigen: critical issues for the practising physician. *Mayo Clin Proc*, 1994; 68: 59-68.