

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE INTERNISTOV
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

STROKOVNI SESTANEK

ZBORNİK PREDAVANJ

Ljubljana, 18. in 19. september 1998

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE INTERNISTOV
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

STROKOVNI SESTANEK

ZBORNİK PREDAVANJ

Ljubljana, 18. in 19. september 1998

ZDRUŽENJE INTERNISTOV IN
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
PRI SLOVENSKEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

IZVRŠILNI ODBOR ZDRUŽENJA INTERNISTOV

Predsednik: prim. mag. Primož Vidali, dr. med.
Podpredsednika: prof. dr. Igor Križman, dr. med.
Karl Pečovnik, dr. med.
Tajnik: Franc Šolar, dr. med.
Blagajnik: prim. Boris Cibic, dr. med.
Člani: spec. akad. stopnje Andrej Bručan, , dr. med.
Ana Hauzer-Petrovič, dr. med.
prim. dr. Franc Fazarinc, dr. med.
Radovan Seljak, dr. med.
Sonja Cimerman-Steklasa, dr. med.
Ivo Šoda, dr. med.
prof. dr. Bojan Varl, dr. med.
mag. Franc Verovnik, dr. med.
Samo Zver, dr. med.

IZVRŠILNI ODBOR SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

Predsednik: doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
Podpredsednik: prim. Borut Kolšek, dr. med.
Tajnik: mag. Primož Dolenc, dr. med.
Blagajnik: mag. Barbara Salobir, dr. med.
Člani: Ludvik Čepar, dr. med.
Ljubica Gašparac, dr. med.
Daroslav Ivaškovič, dr. med.
Igor Praznik, dr. med.
Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.
mag. Leopold Zonik, dr. med.

ORGANIZATORJA

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.
prim. mag. Primož Vidali, dr. med.

UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

SPONZORJI SREČANJA

Bayer Pharma
Belupo
Boehringer Ingelheim
Byk Gulen
Eli Lilly
Glaxo Welcome
Hoechst
Hoffmann-La Roche Ltd.
Jansen Cilag Ag Specia
JDC
Johnson & Johnson E.E.
Knoll, BASF Pharma, podružnica Knoll Ljubljana
Konim Ljubljana
Krka, d.d.
Lek, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.
Medicofarmis
MSD Idea Inc.
Novartis
Pfizer International Corporation, podružnica Ljubljana
Pliva Ljubljana, d.o.o.
Schering AG, podružnica za Slovenijo
Zeneca International Ltd.

TISK

Planprint d.o.o., Ljubljana

Udeležbo na strokovnem sestanku Združenja internistov in Sekcije za arterijsko hipertenzijo
Zdravniška zbornica Slovenije priznava kot strokovno izpopolnjevanje zdravnikov in jo upošteva pri
podaljševanju licence

STROKOVNI SESTANEK

PROGRAM

Petek, 18. september

- 8.00 – 9.00 *Registracija*
9.00 Odprtje sestanka in poročilo (P. Vidali)
10.00 Etiopatogeneza, opredelitev, diagnoza in razvrstitev sladkorne bolezni tipa 2
 (M. Ravnik-Oblak)
 Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 z zdravili (F. Mrevlje)
 Ambulantna oskrba bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (M. Medvešček)
 Razpravljanje
- Premor*
- 11.30 Beta-blockers in 1998 (J. M. Cruickshank)
 Blokatorji β in srčno popuščanje (P. Rakovec)
 Bisoprolol - an optimized β -blocker for the cardiovascular therapy (W. Meyer)
 Razpravljanje
- 13.30 – 15.00 *Kosilo*
- 15.00 Patofiziologija povezave hiperaktivnosti simpatičnega živčevja, tveganja za koronarno bolezen in hipertenzijo (S. Julius)
 Arterijska hipertenzija in diastolična funkcija levega prekata (J. Dobovišek)
 Hipotirotična arterijska hipertenzija (B. Varl)
 Današnji pogledi na preprečevanje in razvoj hipertenzivne okvare ledvic – vpliv strukturnih in funkcionalnih sprememb ledvic na izbiro antihipertenzivov (Fazarinc J.)
 Razpravljanje
- 19.00 Podelitev diplom častnim članom Združenja internistov Slovenskega zdravniškega društva
- 20.30 *Slavnostna večerja*

Sobota, 19. september

- 9.00 Diagnostični postopek pri sumu na vensko trombozo (V. Videčnik)
 Zdravljenje venske tromboze (P. Peternel)
 Zdravljenje periferne arterijske okluzivne bolezni (A. Blinc)
 Razpravljanje
- Premor*
- 10.30 Društvene informacije in problematika

ABECEDNI SEZNAM AVTORJEV

doc. dr. Aleš Blinc, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

prof. John Malcolm Cruickshank, M.D.

Withington Hospital, Manchester, U.K.

prim. doc. dr. Jurij Dobovišek, dr.med.

Klinični oddelek za hipertenzijo, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

prim. dr. Franc Fazarinc, dr. med.

Center za nefrologijo in dializo Nefrodial, Cesta na Roglo 15, 3214 Zreče

prof. Stevo Julius, M.D.

University of Michigan, Medical Center, Department of Medicine, Division of Hypertension, 3918 Taubman center, Ann Arbor, MI 48109, USA

doc. dr. Marko Medvešček, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Wilfried Meyer, M.D.

Merck KgaA, Frankfurter Str. 250, 64271 Darmstadt, Germany

prim. Franc Mrevlje, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

doc. dr. Polona Peternel, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

prof. dr. Peter Rakovec, dr. med.

Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

doc. dr. Maja Ravnik-Oblak, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

prof. dr. Bojan Varl, dr. med.

Pod vrbami 9, 1000 Ljubljana

mag. Viktor Videčnik, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

SEZNAM KRATIC

ACE – konvertaza angiotenzina
ADA – Ameriško diabetološko združenje
AH – arterijska hipertenzija
AMI – akutni miokardni infarkt
APTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas
BEST – raziskava The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
CAD – bolezen venčnih arterij
CHF – kongestivno srčno popuščanje
CIBIS – raziskava The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CVI - cerebrovaskularni inzulit
FDA – Food and Drug Administration
GITS – gastrointestinalni terapevtski sistem
GK – glukoza v venski plazmi
HbA_{1c} – glikozilirani hemoglobin
HDL – lipoprotein velike gostote
HH – hiperholesterolemija
HT – hipotiroidizem
INR – mednarodno umerjeno razmerje (protrombinski čas)
ISA – intrinzična simpatikomimetična aktivnost
ITM – indeks telesne mase
IVR – izovolumetrična relaksacija
LDL – lipoprotein nizke gostote
MBG – mejna bazalna glikemija
MDC – raziskava Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy
MERIT-HF – raziskava Metoprolol CR Randomised Intervention Trial in Heart Failure
MRC – raziskava Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults
MTG – motena toleranca za glukozo
NIDDM – sladkorna bolezen neodvisna od insulina
NO – dušikov oksid
NYHA razred – razvrstitev srčnih bolnikov po New York Heart Association
PAOB – periferna arterijska okluzivna bolezen
PE – pljučna embolija
PG – prostaglandin
PTA – perkutana transluminalna angioplastika
PŽB - periferna žilna bolezen
S/D – razmerje med sistolo in diastolo
SB 2 – sladkorna bolezen tipa 2
SHEP – raziskava Systolic Hypertension in the Elderly Program
T3 – trijodtironin
TG – trigliceridi
TH – tiroidni hormon
TIBBS – raziskava The Total Ischemic Burden Bisoprolol Study
TMP – transmitralni pretok
UZ – ultrazvok
VT – venska tromboza

ETIOPATOGENEZA, OPREDELITEV, DIAGNOZA IN RAZVRSTITEV SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Maja Ravnik-Oblak

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525
Ljubljana

Izveček. Sladkorna bolezen je ena najbolj razširjenih kroničnih bolezni s prevalenco 3,5-6,5 % in incidenco 0,2-0,4 %. Diagnozo ugotovimo na osnovi klinične slike in laboratorijskega določanja koncentracije glukoze v krvi, ki mora biti nad referenčno vrednostjo vsaj dvakrat. Klinična slika je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pogosto odsotna. Od leta 1997 uporabljamo novo razvrstitev sladkorne bolezni v štiri osnovne oblike (sladkorna bolezen tip 1, sladkorna bolezen tip 2, drugi tipi sladkorne bolezni, nosečnostna sladkorna bolezen) in dve vmesni kategoriji nenormalne glukoregulacije (motena toleranca za glukozo, mejna bazalna glikemija). Okrog 96% je bolnikov s tipom 2 sladkorne bolezni in moteno toleranco za glukozo. Sladkorna bolezen tip 2 je glede na patofiziološke mehanizme nastanka heterogena skupina, pri kateri je genetična osnova za razvoj bolezni zelo močna. Genetična osnova še ni znana, dejavniki okolja, ki so soudeleženi pri nastanku bolezni, pa so poznani le deloma. Mehanizem za nastanek sladkorne bolezni je pomanjkanje insulina v kombinaciji z zmanjšano odzivnostjo na delovanje insulina v perifernih tkivih, povečana pa je tudi tvorba glukoze v jetrih v procesu glukoneogeneze. Kronična hiperglikemija je verjetno vzrok za pojav kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je pogost sindrom insulinske rezistence (sindrom X), ki je pomemben dejavnik tveganja za kardiovaskularno bolezen.

Uvod

Sladkorna bolezen spremlja človeštvo že tisočletja. Je kronična bolezen, ki traja do smrti in postaja vedno večji zdravstveni problem. Število bolnikov naglo raste, kar je posledica boljše detekcije, daljše povprečne življenjske dobe in daljšega preživetja bolnikov s sladkorno boleznijo. S trajanjem sladkorne bolezni narašča število bolnikov s kroničnimi zapleti sladkorne bolezni in z njimi povezanih številnih zdravstvenih, socialnih in finančnih problemov.

Opredelitev

Sladkorna bolezen je motnja presnove, ki nastane zaradi absolutnega ali relativnega pomanjkanja insulina ali neodzivnosti tkiv na njegovo delovanje. Posledica je stalna hiperglikemija z motnjami presnove ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin, ki povzročijo trajno okvaro malih žil ledvic in oči, velikih žil v smislu ateroskleroze, ter drugih organskih sistemov, npr. živcev, očesne leče, itd. Sladkorna bolezen je rezultat medsebojnega delovanja dejavnikov dednosti in okolja.

Epidemiologija

Prevalenca registriranih sladkornih bolnikov v svetu je okrog 3,5%, glede na rezultate obsežnih študij pa celo okrog 6,5%. Ocenjujejo, da je na svetu okrog 200 milijonov sladkornih bolnikov, v Evropi 15 milijonov. Prevalenca v Sloveniji je bila v letu 1996 3,85% (76.480 registriranih bolnikov), incidenca pa 0,27% (5274 novih bolnikov). Od teh bolnikov jih ima sladkorna bolezen 75% (okrog 96% bolnikov ima sladkorno bolezen tipa 2), moteno toleranco za glukozo pa 25%. Število bolnikov močno naraste po 40. letu starosti, prevladujejo ženske (55%).

Diagnoza

Sladkorna bolezen je etiološko heterogena bolezen z raznoliko klinično sliko, pogosto pa je asimptomatična. Kljub klinični heterogenosti so diagnostična merila enotna. Diagnozo postavimo na

osnovi klinične slike in laboratorijskega določanja glukoze v krvi. Po merilih, sprejetih v Svetovni zdravstveni organizaciji, gre za sladkorno bolezen, če je glukoza v krvi na tešče 7 mmol/l ali več, oziroma kadarkoli 11,1 mmol/l ali več. Za sladkorno bolezen gre tudi, kadar je glukoza v krvi 2 uri po obremenitvi s 75 g glukoze 11,1 mmol/l ali več. Zgornja meja normalne glukoze v krvi na tešče je 6,0 mmol/l, vrednosti med 6,1 in 6,9 mmol/l pa so mejne. Tu je za opredelitev potrebno narediti obremenilni test z glukozo. Normalno je glukoza 2 uri po zaužitju glukoze pod 7,8 mmol/l, bolniki z vrednosti med 7,8 in 11,1 mmol/l pa imajo moteno toleranco za glukozo in povečano tveganje za razvoj ateroskleroze. Za postavitev diagnoze sta potrebni dve izmerjeni patološki vrednosti glukoze v krvi (tabela 1).

Tabela 1. Diagnostične vrednosti glukoze v krvi.

	Diabetes zanesljiv	Diabetes ni verjeten	MTG	MBG
GK na tešče	≥ 7,0	< 6,1		6,1-6,9
GK kadarkoli	≥ 11,1	< 6,1		
GK v 2. uri OGTT	≥ 11,1		7,8-11,0	

GK - glukoza v venski plazmi (mmol/l), MTG - motena toleranca za glukozo, MBG - mejna bazalna glikemija (na tešče).

Razvrstitev

Sladkorna bolezen je razvrščena v štiri osnovne skupine in vmesni kategoriji nenormalne glukoregulacije (tabela 2).

Tabela 2. Razvrstitev sladkorne boleznin in drugih motenj tolerance za glukozo

1. sladkorna bolezen tip 1
 - imunsko povzročena
 - idiopatična
2. sladkorna bolezen tip 2
3. drugi tipi sladkorne boleznin
4. nosečnostna sladkorna bolezen (gestacijski diabetes)

motena toleranca za glukozo (MTG)

mejna bazalna glikemija (MBG)

Sladkorna bolezen tip 1

Verjetno gre pri tej obliki za imunski propad celic B, zaradi česar pride do hudega pomanjkanja insulina. Bolezen se navadno pojavi v mladosti.

Sladkorna bolezen tip 2

Nastane verjetno zaradi kombinacije pomanjkanja insulina (relativnega ali absolutnega) in zmanjšane odzivnosti tkiv na delovanje insulina. Pogosteje se pojavi v starosti.

Drugi tipi sladkorne boleznin

V to skupino uvrščamo stanja hiperglikemije, ki nastanejo iz znanih vzrokov oziroma se pogosteje pojavljajo pri določenih boleznih in stanjih (npr. kronični pankreatitis, zdravljenje s kortikosteroidi, boleznin nekaterih endokrinih žlez).

Nosečnostna sladkorna bolezen

Ta oblika sladkorne boleznin se pojavi med nosečnostjo in po porodu oziroma končani laktaciji izzveni, tako da je diagnoza retrogradna.

Klinična slika

Klinična slika nastane zaradi presnovne motnje (funkcionalni sindrom) in kroničnih zapletov sladkorne bolezni (organski sindrom).

Funkcionalni sindrom

Izrazit je predvsem pri odkritju sladkorne bolezni tip 1. Pri tipu 2 je blago izražen, mnogi bolniki pa so asimptomatski. Značilni so: povečana žeja, pogosto uriniranje (tudi ponoči), hujšanje, utrujenost, genitalni pruritus, motnje vida.

Organski sindrom

Pri sladkorni bolezni tipa 2 so pogosto že ob odkritju bolezni prisotni kronični zapleti sladkorne bolezni, kar pomeni, da je bolezen potekala asimptomatsko že nekaj let. Diabetična retinopatija je prisotna pri 5-10 %, periferna polinevropatija pa pri 10%. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo pogosto izraženo makroangiopatijo, ki se kaže v obliki klavdikacij ali gangrene spodnjih okončin, srčnega infarkta ali možganske kapi. Številni bolniki imajo tudi arterijsko hipertenzijo in dislipidemijo. Več kot 80% bolnikov je prekomerno hranjenih s centripetalno razporeditvijo maščevja.

Etiopatogeneza

Sladkorna bolezen tip 2 je glede na patofiziološke mehanizme nastanka heterogena skupina, pri kateri je genetična osnova za razvoj bolezni precej močna. Verjetnost sopojavnosti pri enojajčnih dvojčkih je več kot 90%, pri sorodnikih v prvem kolenu med 20 in 40 %, 90 % bolnikov ima sorodnike s sladkorno boleznijo tipa 2. Genetična osnova še ni poznana. Pri nastanku te oblike sladkorne bolezni so soudeleženi tudi dejavniki okolja: debelost, prehrana, telesna neaktivnost, zdravila. Mehanizem za nastanek bolezni je kombinacija nezadostnega izločanja insulina iz celic B trebušne slinavke, zmanjšana odzivnost perifernih tkiv (predvsem mišic) na delovanje insulina in nastanek glukoze v jetrih v procesu glukoneogeneze. Neodzivnost na delovanje insulina je verjetno začetna motnja v razvoju sladkorne bolezni tipa 2, ki jo spremlja hiperinsulinemija. Postopoma se izločanje insulina zmanjšuje preko normoinsulinemije do hipoinsulinemije. Istočasno raven glukoze v krvi raste. Kronična hiperglikemija še dodatno zavira izločanje insulina, vzpostavi se začaran krog. Prevladuje hipoteza, da je kronična hiperglikemija vzrok za pojav kasnih zapletov sladkorne bolezni, vendar mehanizmi, ki vodijo do bolezenskih sprememb, še niso poznani. Največkrat omenjajo poliolno pot presnove glukoze in glikacijo beljakovin. Obstaja tudi hipoteza o dednosti pri nastanku kasnih zapletov sladkorne bolezni.

Sindrom insulinske rezistence (sindrom X, plurimetabolni sindrom)

Sindrom obsega poleg motene tolerance za glukozo oziroma hiperglikemije še hiperinsulinemijo, dislipidemijo (zvečano koncentracijo trigliceridov in LDL holesterola, spremenjeno sestavo LDL delcev, zmanjšano koncentracijo HDL holesterola), visceralno debelost in arterijsko hipertenzijo. Ta kombinacija je močno aterogena in vodi v pospešeno aterosklerozo in njene posledične zaplete.

Literatura

1. Kocijančič A, Mrevlje F. *Ierna medicina*. EWO d.o.o., Ljubljana in DZS d.d., Ljubljana, 1998: 545-555.
2. Koselj M, Mrevlje F. *Sladkorna bolezen tip 2*. Podiplomska šola za zdravnike. Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni. Klinični center Ljubljana. Ljubljana, 1997.
3. Wier GC, Leahy JL. Pathogenesis of non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus. In Kahn Cr, Wier GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1994: 240-264.
4. Committee Report. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.

ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2 Z ZDRAVILI

Franc Mrevlje

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček. Farmakološko zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 potrebuje dobra polovica bolnikov s to boleznijo. Pred tem moramo izkoristiti vse nefarmakološke metode. Zdravljenje sladkorne bolezni začnemo z izobraževanjem in vzgojo. Osnovni način zdravljenja je zdrava prehrana, ki je pri debelih hipoenergijska. Temu pridružimo redno telesno dejavnost, pri motiviranih bolnikih tudi samokontrolo. Bolnika zdravimo tako najmanj nekaj tednov. Ko to zdravljenje ni več učinkovito, uporabimo oralne antidiabetike. Pri normalno težkih ali malo debelih začnemo s pripravki sulfoniluree, pri debelih pa z metforminom ali akarbozo. Če monoterapija ni uspešna, kombiniramo dva oralna antidiabetika. Kombinacije več zdravil še niso temeljito preizkušene. Ko oralno zdravljenje ni več uspešno, uvedemo insulinsko zdravljenje. Samo insulin dajemo bolnikom, ki imajo normalno telesno maso, hudo neurejeno sladkorno bolezen in ketonurijo. Pri srednje in hudo debelih osebah z zmerno neurejeno presnovo kombiniramo insulinsko-oralno zdravljenje. Umestnost uporabe vsakega zdravila moramo občasno preverjati tako glede vrste kot glede odmerka zdravila.

Uvod

Bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki jih je več kot 90 %, zdravimo sprva z nefarmakološkimi metodami (edukacija, zdrava prehrana, telesna dejavnost, samokontrola). Redno farmakološko zdravljenje potrebuje več kot polovica teh bolnikov. V farmakološkem zdravljenju uporabljamo oralna zdravila in insuline.

Oralni antidiabetiki

Poznamo 4 skupine: spodbujevalce izločanja insulina (sulfoniluree in meglitinidi), bigvanide, zaviralce alfa-glukozidaz v črvesu in tiazolidindione.

Spodbujevalci izločanja insulina

Sulfoniluree spodbujajo izločanje insulina z delovanjem na celice B, ki postanejo občutljivejše za naravno spodbujanje insulina z glukozo, zato se bolje odzovejo na ta naravni dražljaj.

S temi zdravili zdravimo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so suhi, normalno hranjeni ali imajo blago čezmerno telesno maso. Uporabljamo jih kot samostojno zdravilo, ali jih kombiniramo z bigvanidi, akarbozo ali z insulinom (tabela 1).

Za vse sulfoniluree velja, da začnemo zdravljenje z nizkim odmerkom (npr. 25 % največjega odmerka) in ga brez naglice povečujemo. Pri 15 % bolnikov je zdravljenje primarno neučinkovito. Zdravljenje lahko začnemo s katerikoli od navedenih zdravil. Zdravljenje s sulfonilureami je uspešno le določen čas. Temu sledi sekundarna odpoved zdravila. Takrat uvedemo kombinacijo z drugimi oralnimi zdravili ali insulinsko zdravljenje. Letno odpovedo ta zdravila pri 5 do 10 % bolnikov; po 10 letih oralnega zdravljenja so neučinkovita pri več kot 85 % bolnikov.

Kontraindikacije: ledvično popuščanje (ne velja za glikvidon), huda jetrna okvara, neprenašanje zdravila, akutni zapleti sladkorne bolezni, daljša vročinska stanja, večji kirurški posegi, hujše poškodbe in drugi stres, sladkorna bolezen tipa 2 ob sekundarni odpovedi oralnih zdravil, nosečnost in dojenje.

Neželeni učinki so pri 1,5 % do 6 % bolnikov. Najnevarnejša je hipoglikemija. Praviloma je podaljšana in se rada ponovi, zato sodi tak bolnik v bolnišnico. Nevarnejši so starejši pripravki z

Tabela 1. Pregled zdravil iz skupine sulfonilurea, ki so registrirana pri nas.

Zdravilo (generično)	Zdravilo (tovarniško ime)	Količina zdravila v enoti (mg)	Število odmerkov na dan	Dnevni odmerek (mg)	Izločanje
glibenklamid	Daonil [®] - Hoechst, Euglucon [®] - Pliva, Glibenklamid [®] - Lek	5	1-2	2,5-20	ledvice 50%
gliklazid	Diaprel [®] - JDC, Servier	80	1-2	80-240	ledvice 70%
glimepirid	Amaryl [®] - Hoechst	1, 2, 3	1	1-6	ledvice 58%
glipizid (R)	Antidiab [®] - Krka	5	1-3	2,5-20	ledvice do 90%
glipizid (GITS)	Glucotrol XL [®] - Pfizer	5, 10	1	5-20	ledvice do 90%
glikvidon	Glurenorm [®] - Boehringer Ingelheim	30	1-2	15-120	jetra 95%
klorpropamid*	Adiaben [®] - Belupo, Diabinese [®] - Alkaloid, Meldian [®] - Pliva	250	1	150-500	ledvice 90%
tolbutamid	Tolbusal [®] - Krka	500	2-3	500-3000	ledvice 100%

(R) = kratko delujoča oblika; GITS – gastrointestinalni terapevtski sistem; * še registrirano zdravilo, a ga praktično ne uporabljamo več.

Komentar: Glikvidon se izloča skozi jetra oz. z blatom, zato je varen pri ledvični odpovedi, kjer so drugi pripravki kontraindicirani. Glipizid (R) in gliklazid imata kratko razpolovno dobo, njuna dobra lastnost je, da pri hipoglikemiji ogrožata bolnika krajši čas kot drugi pripravki. Glimepirid ali glipizid GITS zaradi dolgega učinka dajemo samo enkrat dnevno (boljše sodelovanje bolnika).

dolgim delovanjem (klorpropamid, glibenklamid). Hipoglikemija je pogosta pri starejših bolnikih, ki se neenakomerno in nezadostno hranijo, ob tem pa jemljejo nespremenjen odmerek zdravila.

Drugi stranski učinki. Prebavne težave (trebušne bolečine, driska, slabost in bruhanje) so navadno prehodne. Alergija je redka. Vročinski obliv (flush sindrom) je možen pri sočasnem zaužitju klorpropamida in žgane pijače. Učinke teh zdravil povečujejo sulfonamidi, salicilati, pirazoloni, klofibrat, alkohol, zmanjšujejo pa diuretiki, fenotiazini, rifampicin, izoniazid, estrogeni itd.

Meglitinidi. Trenutno uporaben je *repaglinid* (pri nas ga še ni, v kratkem bo na voljo kot *Novonorm[®] - Novo Nordisk*). Spodbuja izločanje insulina z delovanjem na druge receptorje celic B pankreasa. Njegov učinek je hiter in kratak, primeren bo za jemanje pred obroki hrane z namenom uravnavanja hiperglikemije po obroku.

Bigvanidi (zaviralci glukoneogeneze in spodbujevalci občutljivosti za insulin)

Bigvanidi dosežejo hipoglikemični učinek z zaviranjem nastajanja glukoze v jetrih in njenega sproščanja v kri ter s spodbujanjem porabe glukoze v tkivih ob prisotnosti insulina. Bigvanidi ne spodbujajo izločanja insulina, zato sami ne povzročajo hipoglikemij in so v tem pogledu varnejši od sulfoniluree. Posredno zvišujejo nastanek laktata v organizmu.

Pri nas je na tržišču *metformin* (*Aglurab[®] in Aglurab 850[®] - Medis, Glucophage 850[®] - Merck*). Ta ima od vseh bigvanidov najmanj stranskih učinkov. Dnevni odmerek je od 500 do 3000 mg (v nekaterih državah do 2550 mg). Izloča se skozi ledvice. Učinkovit je pri 70 do 80 % bolnikov. Zmanjša glikemijo na tešče in po obroku za 20 do 30 % in glikohemoglobin za 1 %.

Indikacije: monoterapija sladkorne bolezni tipa 2, če ima bolnik prekomerno telesno maso; kombinacija s sulfonilureo ali kombinacija z insulinom.

Neželeni učinki: najnevarnejša je laktacidoza. Nastane zaradi neupoštevanja kontraindikacij oz. zaradi sočasnih drugih laktacidogenih stanj. Prebavne motnje niso redke, npr. anoreksija, bolečine, driske, slabost in bruhanje, kovinski okus v ustih.

Kontraindikacije: kronična ledvična okvara (že pri začetnem popuščanju ledvic), huda jetrna okvara, kronični alkoholizem, stanja s tkivno hipoksijo (popuščanje srca, kronična respiratorna odpoved,

hipotenzija in šok, huda anemija, huda okužba, obliterativna angiopatija), pre- in pooperativna stanja, akutni zapleti sladkorne bolezni, starost več kot 70 let, stroga shujševalna dieta, nosečnost in dojenje.

Zaviralci glukozidaz alfa v črevesu

Značilen in trenutno edini uporaben predstavnik je **akarboza** (*Glucobay 50[®] in Glucobay 100[®] - Bayer*). V črevesu zavira razgradnjo sestavljenih ogljikovih hidratov v enostavne sladkorje, upočasni njihov priliv v kri po obroku hrane in tako zmanjšuje hiperglikemijo po obroku. Malo učinkuje na glikemijo na tešče. Deluje na prisotno črevesno vsebino, zato je smiselno jemanje akarboze hkrati z obrokom hrane. Učinkovita je tudi v kombinaciji z drugimi oralnimi zdravili in z insulinom. Zdravljenje začnemo z najmanjšim odmerkom (50 mg 1-krat) in ga počasi (na 1 do 2 tedna) večamo do učinka ali do stranskih učinkov. S počasnim večanjem odmerka se lažje izognemo stranskim učinkom. Največji dnevni odmerek akarboze je 3-krat 100 mg.

Stranski učinki so pogostni v prebavilih: flatulenca, napenjanje in kolike, driske so redke. Akarboza sama ne povzroči hipoglikemije. V kombinaciji z insulinom je treba bolnika opozoriti naj pri hipoglikemiji zaužije čisto glukozo, saj mu škrobna živila zaradi zaviralnega učinka akarboze ne morejo hitro in učinkovito pomagati.

Tiazolidindioni (spodbujevalci občutljivosti za insulin in zaviralci glukoneogeneze)

Značilen predstavnik je **troglitazon**, ki ga pri nas še ni. Poveča občutljivosti tkiv za insulin, s čimer zveča porabo glukoze v mišicah in zavira tvorbo glukoze v jetrih. Troglitazon spodbuja insulinov učinek in ne deluje samostojno. Izloča se z blatom, zato pri ledvičnem popuščanju ni treba zmanjševati odmerka. Primeren je za debele bolnike oz. za tiste, pri katerih utemeljeno sumimo na povečano odpornost tkiv za insulin.

Indikacije: monoterapija sladkornih bolnikov s prekomerno telesno maso in znaki tkivne odpornosti za insulin; kombinacija z insulinom, zlasti za debele bolnike, ki potrebujejo velik odmerek insulina. Zdravljenje začnemo z enim odmerkom 200 mg, značilen odmerek je 400 mg, maksimalni pa 600 mg na dan.

Neželeni učinki. Sočasno jemanje troglitazona in nekaterih oralnih kontraceptivov zmanjša serumsko koncentracij slednjih za 30 % in poveča tveganje za nezaželeno nosečnost. Troglitazon ne vpliva na izločanje insulina, zato sam ne povzroča hipoglikemije. Troglitazon lahko povzroči jetrno okvaro.

Kontraindikacije. Ne dajemo ga pri jetrni okvari, nosečnicam in doječim materam.

Zdravljenje z insulinom

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 z insulinom je potrebno le v nekaterih fazah bolezni. V bistvu gre za nadomestno zdravljenje, saj z eksogenim insulinom nadomeščamo delno pomanjkanje endogenega insulina.

Pregled insulinov

Po delovanju jih delimo na **kratko-, srednjedolgo- in dolgodelujoče insuline** ter tovarniško pripravljene **mešanice**, ki vsebujejo od 10 do 50 % kratkodelujočega insulina (tabela 2). Prvi delujejo 6 do 8 ur, drugi 18 do 22 ur in tretji več kot 24 ur (pri nas teh ni). Mešanice delujejo enako hitro kot kratki insulini in enako dolgo kot srednje dolgi insulini. V zadnjih letih imamo tudi **analoge insulinov**. Pri nas je to analog kratkodelujočih insulinov (*lispro oz. Humalog[®] - Lilly*), ki začne delovati hitreje in deluje krajši čas od standardnih kratkodelujočih insulinov, zaradi česar je primernejši za dajanje tik pred obroki hrane ali celo po njih. Razvijajo tudi dolgodelujoče analoge, ki naj bi delovali 24 ur in bolj enakomerno kot sedanji. Analogi delujejo tudi bolj predvidljivo.

Tabela 2. Pregled insulinov, ki jih redno uporabljamo pri nas

Naziv insulina	Delovanje v urah po vbrizgu podkožno			E/ml
	Začetek	Vrh	Konec	
Kratko delovanje				
Actrapid HM Penfill 3 ml	0,5	1 – 3	6 – 8	100
Actrapid HM NovoLet 1,5 in 3 ml	0,5	1 – 3	6 – 8	100
Homorap 40	0,5	1 – 3	6 – 8	40
Homorap 100 vložek	0,5	1 – 3	6 – 8	100
Humalog	0,15	0,5 – 2	do 4	100
Humulin R 1,5 ml	0,5	1 – 3	do 6	100
Insulrap SPP	0,5	1 – 3	6 – 8	40
Srednje dolgo delovanje				
Homofan 100 vložek	1,5	4 – 12	do 22	100
Homolong	1,5	5 - 12	do 22	40
Humulin N	1,5	2 - 6	do 22	100
Insulatard Penfill 3 ml	1,5	4 - 12	do 22	100
Insulatard NovoLet 1,5 in 3 ml	1,5	4 - 12	do 22	100
Insulong SPP	1,5	6 - 10	do 18	40
Bifazični insulin (kratki in srednje dolgi insulin v enem pripravku, v različnih razmerjih, od 10 : 90 do 50 : 50)				
Mixtard 10 (10 : 90)	0,5	2 - 12	do 22	100
Mixtard 20 (20 : 80)	0,5	2 - 12	do 22	100
Mixtard 30 (30 : 70)	0,5	2 - 12	do 22	100
Mixtard 40 (40 : 60)	0,5	2 - 12	do 22	100
Mixtard 50 (50 : 50)	0,5	2 - 12	do 22	100
Humulin M1* (10 : 90)	0,5	1 - 8	do 18	100
Humulin M2 (20 : 80)	0,5	1 - 8	do 18	100
Humulin M3 (30 : 70)	0,5	1 - 8	do 15	100
Humulin M4 (40 : 60)	0,25	1 - 7	do 14	100

E/ml - enot v ml; SPP - svinjski prečiščeni; HM - humani insulin; * pri nas ga ni.

Pojasnilo: Insulini Mixtard so v obliki vložka Penfill po 3 ml in injektorja NovoLet po 3 ml. Insulini Humulin so v obliki vložka po 1,5 in 3 ml ter injektorja Humaject po 3 ml.

Opombe: Čase delovanja smo povzeli po podatkih proizvajalcev in so le približni. Navajam insuline, ki so pri nas v redni uporabi.

Začasno zdravljenje z insulinom

Izvajamo ga pri hospitaliziranih bolnikih (akutni zapleti sladkorne bolezni, okužbe, kirurški posegi, hujše poškodbe, itd). Uporabljamo kratkodelujoče insuline v infuziji ali v več odmerkih podkožno. Po odstranitvi vzroka poslabšanja preidemo na prejšnje zdravljenje.

Trajno zdravljenje z insulinom

Za trajno zdravljenje z insulinom se odločimo pri sladkorni bolezni tipa 2 takrat, ko je zdravljenje z oralnimi zdravili neuspešno ali jih bolnik ne prenaša. Uporabljamo kombinacijo kratkega in srednjedelgega insulina v dveh ali več odmerkih na dan. Samo en odmerek dolgodelujočega insulina na dan (zvečer) uporabljamo, kadar so oralna zdravila še delno učinkovita. Povprečni bolnik potrebuje od 0,6 do 0,7 enote insulina na kilogram telesne mase na dan. Hujša debelost in druga stanja odpornosti tkiv proti insulinu lahko odmerek povečajo tudi za 2- do 3-krat. Povprečni odmerek je 50 do 60 E/dan. Jutranji odmerek naj ne presega 40 E in naj vsebuje 20 do 30 % kratkega insulina. Pri dveh odmerkih na dan je razmerje med jutranjim in večernim najpogosteje 3 do 4:1. Odmerke je treba vedno prilagoditi povsem individualno.

Če dajemo dolgodelujoči insulin samo zvečer pred spanjem, so odmerki bistveno manjši, med 8 in 20 E/dan.

Najboljše rezultate dosežemo z dajanjem dolgodelujočega insulina 1- do 2-krat dnevno in kratkega insulina pred glavnimi obroki hrane. Zdravljenje je prilagojeno bolnikovim potrebam, ne terja togega režima prehrane, bolnik lahko spreminja ali spusti katerega od obrokov, čemur sproti prilagodi odmerek insulina. Akutna poslabšanja so redka, saj jih bolnik pravočasno ugotovi in prepreči. Zaradi približevanja normoglikemiji je povečano tveganje za hipoglikemije, ki so pogostejše, navadno niso hude in redko privedejo do kome. Pri starejših bolnikih ta način zaradi zahtevnosti le redko uporabljamo. Odmerek insulina določimo okvirno tako, da od dnevnega odmerka uporabimo 40 % kot dolgodelujoči insulin, 60 % pa kot kratki insulin; tega razdelimo na 50 % pred zajtrkom, 30 % pred kosilom in 20 % pred večerjo. Navedena razmerja so okvirna.

Kombinirano zdravljenje

Nekatere bolnike zdravimo hkrati z insulinom in z oralnimi zdravili. Insulin lahko kombiniramo z vsemi oralnimi antidiabetiki. Kombinacija teh zdravil z insulinom je učinkovita pri debelih bolnikih s povečano odpornostjo za insulin. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo boljšo urejenost presnove ali nižji odmerek insulina ali oboje hkrati. Ta način zdravljenja ni uspešen pri vseh bolnikih.

Tehnični pripomočki za vbrizgavanje insulina

Do leta 1985 so bolniki vbrizgavali insulin s klasičnimi insulinskimi brizgami za enkratno uporabo. Od takrat dalje uporabljamo različne injektorje, ki imajo videz nalivnih peres (insulin vlagamo v posebnih vložkih-karpulah ali je že tovarniško vstavljen). Za injektorje uporabljajo bolniki posebne insulinske igle, ki so netravmatične in praktično neboleče.

Neželeni učinki insulinskega zdravljenja

Najpogostejša je hipoglikemija. Vzroki zanjo so lahko nepravilen odmerek insulina, izpustitev ali nezadostna količina hrane, nenačrtovana telesna dejavnost, bruhanje, hude motnje v absorpciji hrane v črevesu, alkoholne pijače itd. Preobčutljivost za insulin je zelo redka. Odpornost proti insulinu se kaže s potrebo po nenavadno visokem odmerku insulina. Nanjo moramo misliti pri porabi več kot 100 E insulina na dan oz. pri več kot 1,5 E/kg telesne mase na dan. Insulinski edemi se lahko pojavijo na začetku zdravljenja z insulinom. So posledica zastajanja soli in vode v telesu kot neposredni učinek insulina, ki pa je prehodne narave in kmalu spontano izzveni. Redko je potrebno prehodno diuretično zdravljenje.

Uvajanje insulinskega zdravljenja

Insulinsko zdravljenje uvajamo ambulantno in v bolnišnici. Ambulantno uvajanje je pridržano za specializirane diabetološke ambulante.

Načrt zdravljenja

Zdravljenje sladkorne bolezni začnemo vedno z izobraževanjem in vzgojo bolnika. Osnovni način zdravljenja je zdrava prehrana, ki je pri debelih hipoenergijska. Bolnika zdravimo tako najmanj nekaj tednov, temu obvezno pridružimo redno telesno dejavnost. Ko to zdravljenje ni več učinkovito, sežemo po oralnih antidiabetikih.

Tabela 3. Merila za urejenost presnove in za ukrepanje (po Ameriškem diabetološkem združenju)

Kazalec	Terapevtski cilj	Razmisli o spremembi zdravljenja
GK na tešče (mmol/l)	4,4 do 6,7	< 4,4 ali > 7,8
GK pred spanjem	5,6 do 7,8	< 5,6 ali > 8,9
GK po obroku	4,4 do 10	< 4,4 ali > 10
HbA _{1c}	< 7 %	> 8 %

Opomba: Merila ne veljajo za nosečnice. Pri vrednotenju HbA_{1c} upoštevajte referenčne vrednosti vašega laboratorija (navedena merila veljajo, če je normalni HbA_{1c} 4,0 do 6,0 %). GK = glukoza v krvi.

Za informacijo navajam poenostavljeno in modificirano tabelo 3, ki jo priporoča Ameriško diabetološko združenje (ADA) in služi kot vodilo pri zdravljenju.

Normalno težke ali malo debele bolnike začnemo zdraviti s sulfonilureo, debele pa z metforminom ali akarbozo, v prihodnosti tudi s tiazolidinioni (troglitazon). Če monoterapija ni uspešna, kombiniramo dva oralna antidiabetika. Kombinacije več zdravil zaenkrat še niso temeljiteje preizkušene, niso pa izključene. Ko oralno zdravljenje ni uspešno, uvedemo insulin. Samo insulin dajemo bolnikom z normalno telesno maso, hudo neurejeno sladkorno bolezen in ketonurijo. Srednje in hudo debelim bolnikom z zmerno neurejeno presnovo kombiniramo insulin z oralnimi zdravili. Umestnost vsakega zdravila moramo občasno preverjati tako glede vrste kot glede odmerka.

Literatura

1. Anon. The Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in NIDDM. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998. *Diabetes Care* 21 1998; (Suppl. 1). (<http://www.diabetes.org/diabetescare/Supplement/s54.htm>)
2. Anon. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1995; 18 (Suppl. 1): 8-15.
3. Chiasson JL, et al. The efficacy acarbose in the treatment of patients with NIDDM: A multicenter trial. *Ann Intern Med.* 1996; 121:928-35.
4. Groop LC: Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:737-54.
5. Iwamoto Y, et al. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 1996; 19:151-6.
6. Mrevlje F. Zdravljenje sladkorne bolezni. V: Kocijančič A in Mrevlje F. *Interna medicina*, 2. dopolnjena izdaja. EWO in DZS, Ljubljana 1998, 556-563.

AMBULANTNA OSKRBA BOLNIKOV S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Marko Medvešček

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7,
1525 Ljubljana

Izyleček. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 predstavljajo veliko večino vseh bolnikov s sladkorno boleznijo, ki jih zdravstveno oskrbujemo ambulantno. Zaradi kompleksne patologije, ki se kaže kot klinični sindrom insulinske rezistence, za katero je poleg sladkorne bolezni tipa 2 značilen skupek dejavnikov tveganja za arteriosklerozo (debelost visceralnega tipa, dislipidemija, hipertenzija) je pristop k zdravljenju celosten. Optimalna ureditev hiperglikemije in odstranitev dejavnikov tveganja daje pri bolniku brez kroničnih okvar upanje, da do njih ne bo prišlo. Kakovostna oskrba obsega strokovno zdravljenje, sistematsko spremljanje njegovih učinkov, odkrivanje in odstranjevanje dejavnikov tveganja za arteriosklerozo ter pravočasno odkrivanje kroničnih ničnih okvar in njihovo zdravljenje. Zdravstveno izobraževanje bolnika in njegovo tvorno sodelovanje pri zdravljenju je temelj učinkovitega zdravljenja sladkorne bolezni.

Uvod

Sladkorna bolezen tipa 2 (SB 2) je genetsko zasnovana presnovna motnja za katero je značilna trajna hiperglikemija. Ta nastane zaradi nezadostnega delovanja insulina in odpora na njegovo delovanje v perifernih tkivih (insulinske rezistence). Klinično sliko "sindroma insulinske rezistence" sestavljajo poleg SB 2 še debelost s centralno razporejenim maščevjem, arterijska hipertenzija in dislipidemija (zvečana raven trigliceridov, zmanjšana HDL holesterola). Vsi sestavni deli tega sindroma so tudi dejavniki tveganja za arteriosklerozo.

Glavna bolezenska grožnja SB 2 so kronične okvare žilja. Diabetična makroangiopatija je okluzivna arteriopatija in je najpomebnejši vzrok zbolelosti in večje umrljivosti pri bolnikih s SB 2. Klinično se kaže kot periferna angiopatija spodnjih okončin, koronarna in cerebrovaskularna bolezen. Kardiovaskularne bolezni so 2- do 4-krat pogostejše, ker imajo bolniki s SB 2 pogosto več dejavnikov tveganja za arteriosklerozo. Diabetična mikroangiopatija se kaže z okvaro oči in ledvic je posledica trajne hiperglikemije. Ta povzroča tudi nevropatijo, ki skupaj s periferno žilno boleznijo vodi do nastanka diabetičnega stopala. Ko SB 2 odkrijemo, je praviloma prisotna že vrsto let. Kronične okvare so zato lahko prisotne že pri odkritju bolezni.

Daleč najpomebnejši namen zdravljenja sladkorne bolezni je preprečevanje organskih okvar. Cilj zdravljenja je zmanjšanje hiperglikemije na tako raven, da ne povzroča mikroangiopatskih okvar in odstranitev dejavnikov tveganja za arteriosklerozo.

Zdravljenje

Bolnika s SB 2 kakovostno zdravimo tako, da se ne omejimo samo na zdravljenje "sladkorne bolezni" v smislu hiperglikemije, temveč ga obravnavamo celostno s stališča žilne ogroženosti. Sočasno je treba zdraviti hiperglikemijo, hipertenzijo, dislipidemijo, debelost in se zavzemati za opustitev kajenja pri kadilcih. Kriteriji dobre urejenosti so v tabeli 1.

Zdravljenje hiperglikemije

Z zelo dobro urejenostjo glikemije lahko odložimo, morda tudi preprečimo mikroangiopatske in nevropatske okvare. Neurejena sladkorna bolezen je povezana z arteriosklerozo, zato je povsem

verjetno, da trajna dobra urejenost glikemije lahko zmanjša zaplete arterioskleroze. Zanesljive intervencijske študije, ki bi to potrdila, še ni, so pa omejeni klinični podatki v ta prid.

Tabela 1. Merila urejenosti, ki jih želimo doseči pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Kazalci	Enota	Dobro	Sprejemljivo	Slabo
glikemija na tešče	mmol/l	4,0 - 6,1	6,2 - 7,8	> 7,8
glikemija po obroku	mmol/l	4,4 - 8,0	8,1 - 10,0	> 10,0
HbA _{1c}	%	<6,5	< 7,5	> 7,5
glikozurija	%	0	< 0,5	> 0,5
celotni holesterol	mmol/l	< 5,2	5,2 - 6,5	> 6,5
HDL-holesterol	mmol/l	> 1,1	0,9 - 1,1	< 0,9
trigliceridi	mmol/l	< 1,7	1,8 - 2,2	> 2,2
ITM moški	kg/m ²	< 25	25 - 27	> 27
ITM ženske	kg/m ²	< 24	24 - 26	> 26
krvni tlak	mm Hg	< 140/90	< 160/95	> 160/95

N. B.: odsotnost kajenja.

HbA₁ - glikohemoglobini; ITM - indeks telesne mase

Sredstva zdravljenja hiperglikemije so:

- zdravstvena vzgoja (edukacija),
- dietna prehrana,
- hujšanje pri debelosti,
- telesna dejavnost,
- zdravila,
- samokontrola.

Dieta je nemerjena. Pomembna sta izbor hrane (z veliko vlaknin, malo zasičenih maščob in holesterola, škrobne jedi s kompleksnimi ogljikovimi hidrati, omejitev soli posebno pri hipertenziji) in način prehranjevanja (več obrokov dnevno, sprememba postopkov priprave hrane). Upoštevanje dietnih navodil je sorazmerno slabo. Hujšanje ima izredno ugoden metabolni učinek na celoten sindrom insulinske rezistence, vendar je skoraj vedno neuspešno. Podobno je stelesno dejavnostjo, ki jo izvaja zelo majhen del bolnikov. Kljub temu svetujemo zdrav način življenja z zdravo prehrano, mnogo gibanja in nadzor nad telesno težo, ker znaten del bolnikov izvaja vsaj nekaj od predlaganih zdravilnih ukrepov.

Samokontrola je izredno koristna in premalo uporabljana pri bolnikih s SB 2. Z izvidi se bolnik prepriča v pravilnost dietne prehrane, oziroma škodljivost "prekrškov", dobijo vtis o učinku telesne dejavnosti na krvni sladkor, včasih sami urejajo odmerke peroralnega antidiabetika. Določanje glukoze v krvi ima prednost pred določanjem glukoze v urinu, če je cilj zelo dobra urejenost glukoze v krvi.

Zdravljenje z zdravili pride v poštev, ko običajni ukrepi niso dovolj za doseganje željene ravni urejenosti glikemije. To se zgodi pri veliki večini bolnikov. Na razpolago imamo več vrst zdravil z različnimi mehanizmi delovanja (tabela 2), ki se med zdravili precej prekrivajo. Edino zdravila iz

Tabela 2. Vrste antidiabetičnih peroralnih zdravil.

Skupina	Glavni mehanizem delovanja	Učinek
akarboza	kompeticija z α -glukozidazo	znižanje postprandialne glikemije v črevesju za disaharide
metformin	zmanjšanje produkcije	znižanje glikemije na tešče glukoze v jetrih
repaglinid	zvečanje izločanja insulina	znižanje postprandialne glikemije po obroku hrane
sulfonilureja	zvečanje izločanja insulina	splošno znižanje glikemije
troglitazon	povečanje občutljivosti na insulin	splošno znižanje glikemije

skupine sulfonilureje pojačajo izločanje insulina in zato tudi delujejo hipoglikemizantno oziroma lahko povzročijo hipoglikemijo.

Stalno poslabševanje metabolne kontrole je lastnost SB 2, ki vodi v uporabo več vrst zdravil K temu lahko pripomore bolnik, ki ne upošteva priporočil za temeljno zdravljenje. Pri debelih je prvo zdravilo metformin, pri suhih sulfonilureja. Med slednjimi je moderna uporaba zdravil s podaljšanim delovanjem (glimepirid) ali počasnim sproščanjem (glipizid GIT), kjer zadošča en odmerek dnevno in manj je hipoglikemij. Akarboza je indicirana pri velikem postprandialnem dvigu glukoze. Podoben namen ima repaglinid, ki pojača izločanje insulina posprandialno in posnema naravno izločanje insulina. Zdravilo se vzame pred obrokom. Izkkušeni z njim še nimamo, zdravilo je pred registracijo. Prihajajoča novost so proizvodi glitazona, ki povečajo občutljivost na insulin. Pri uporabi zdravil je treba nujno upoštevati kontraindikacije in možnost neželenih pojavov.

Glavno merilo za kakovost urejenosti glikemije je glikoziliran hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) in izvidi samokontrole. Več o tej temi je v predavanju prim. dr. Franca Mrevljeta »Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 z zdravili«.

Odstranjevanje dejavnikov tveganja za arteriosklerozo

Organizem bolnika s SB 2 je posebno občutljivo za druge dejavnike tveganja. Če jih odstranimo, so učinki večji kot pri ljudeh brez sladkorne bolezni. To potrjujejo klinične študije zmanjšanja hiperlipidemije s statini pri koronarnih bolnikih s SB 2 (študija 4 S) in zdravljenja sistolne hipertenzije (študija SHEP). Interventnih študij pri SB 2 je nasploh zelo malo in za nekatere dejavnike (še) nimamo podatkov o podobnih ugodnih učinkih.

Hiperlipidemija: tveganje za arteriosklerozo prinaša predvsem LDL holesterol, pa tudi trigliceridi (tabela 3). Zdrav način življenja, kjer je na prvem mestu dietna prehrana, temeljno zdravljenje za SB 2 in diabetično dislipidemijo. Če ne zadošča, uporabimo zdravila - fibrate v primeru hipertrigliceridemije in statine v primeru zvečanega LDL holesterola (tabela 4). Znižan HDL holesterol je slabo dostopen terapevtskim ukrepom.

Tabela 3. Ocena tveganja po vrednosti lipidov v krvi (mmol/l).

Tveganje	LDL holesterol	HDL holesterol	Trigliceridi
visoko	$\geq 3,35$	$< 0,9$	$\geq 4,5$
srednje	2,6 - 3,35	0,9 - 1,15	2,3 - 4,5
nizko	$< 2,6$	$> 1,15$	$< 2,3$

Tabela 4. Odločanje o zdravljenju po vrednosti LDL holesterola v krvi (mmol/l).

Okluzivna arteriosklerozna klinično prisotna	Temeljno zdravljenje		Zdravila	
	začeti pri	cilj	začeti pri	cilj
da	$> 2,6$	$\leq 2,6$	$> 2,6$	$\leq 2,6$
ne	$> 2,6$	$\leq 2,6$	$\geq 3,35$	$< 3,35$

Hipertenzija: ciljna vrednost krvnega tlaka je zgornje področje normalnosti (130 – 140 sistolnega in 85 mmHg ali manj diastolnega tlaka). antihipertonična terapija ugodno učinkuje na arteriosklerozo in zaščitno deluje na delovanje ledvic. Največ uporabljamo ACE inhibitorje.

Kajenje: opustitvi posvečamo daleč premalo pozornosti. Dokaza o pozitivnem učinku opustitve kajenja pri SB 2 sicer nimamo, ker ni tovrstne intervencijske študije, vendar se zdi ugoden učinek neizbežen.

Velika interventna moč več terapevtskih ukrepov in zaostritev indikacij zanje pri mnogih bolnikih zahtevajo polimedikamentozno zdravljenje.

Odkrivanje kroničnih okvar

Pravočasno odkrivanje okvara, kjer je možna zaustavitev ali upočasnitev njihovega razvoja (diabetična retinopatija, nefropatija, diabetično stopalo) je nujno. Dokler okvar ni, so potrebni sistematski pregledi enkrat letno. Ti obsegajo:

- slikanje očesnega ozadja s fotokamero ali fundoskopski pregled,
- določanje proteinurije v vzorcu celodnevne ali jutranjega urina, pri mlajših ljudeh brez proteinurije določanje mikroalbuminurije),
- presejalni pregled stopal (obsega inspekcijo stopala, testiranje protektivne senzibilitete z 10-g Semmes Weinsteinovim monofilamentom, palpacijo pulza a. dorsalis pedis in a.tibialis posterior)

Ob internističnem pregledu, ki ga napravimo enkrat letno, z usmerjeno anamnezo (angina pectoris, tranzitorne ishemične atake, klavdikacije) in pregledom iščemo kardiovaskularne bolezni. Praviloma enkrat letno ocenimo skupno žilno ogroženost posameznega bolnika (tabela 5).

Tabela 5. Ocena žilne ogroženosti (po European Arterial Risk Policy Group 1997).

Dejavnik tveganja	Tveganje		
	nizko	srednje	visoko
celokupni holesterol (mmol/l)	< 5,2	5,2 – 6,5	> 6,5
trigliceridi (mmol/l)	< 2,3	2,3 – 4,0	> 4,0
krvni tlak (mmHg)	< 140/90	140/90 - 160/95	> 160/95
HbA _{1c} (%)	< 6,0	6,0 – 8,5	> 8,5
ITM (kg/m ²)	< 25,0	25,0 – 30,0	> 30,0
mikroalbuminurija			
- albuminurija (mg/l)	< 15,0	-	> 15,0
- albumini/kreatinin v urinu	< 2,5 (Ž)	-	< 2,5 (Ž)
	< 3,5 (M)	-	> 3,5 (M)
kajenje št. cigaret/dan	0	1 – 10	> 10
žilna anamneza	nič	AMI/CVI v rodbini	AMI/CVI/PŽB

AMI - akutni miokardni infarkt, CVI - cerebrovaskularni inzult, PŽB - periferna žilna bolezen, ITM - indeks telesne mase, M - moški, Ž - ženska.

Vsaka od kroničnih okvar je lahko prisotna že pri odkritju bolezni, zato so ti pregledi potrebni pri novo odkritih bolnikih. Diagnostična in terapevtska obravnava klinično pomebno izraženih okvar spada k specialistu ustrezne stroke.

Usposabljanje bolnika za samooskrbo

Ustrezno vezivo za učinkovito delovanje svežnja ukrepov je zdravstvena vzgoja, ki usposobi bolnika, da osveščeno sodeluje pri zdravljenju. Sladkorna bolezen je tipična kronična bolezen, pri kateri bolnik sam izvaja zdravljenje, zato potrebuje sistematično uvodno, nadaljevalno in obnavljalno strukturirano zdravstveno izobraževanje. Najučinkovitejše je individualno svetovanje, ki pa ga lahko nudi samo za to usposobljeno zdravstveno osebje.

Novije spremembe organizacije ambulantne oskrbe

Do pred kratkim smo vse bolnike s sladkorno boleznijo oskrbovali v diabetoloških ambulantah, kjer delovni tim vodi diabetološko usmerjen internist. Oskrba bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se ne zdravijo z insulinom in ki nimajo napredovalih kroničnih okvar zaradi sladkorne bolezni, prehaja v roke zdravnika splošne medicine, ki pa ima možnost dodatne izobrazbe za prevzem te vloge. Nujno je ustvariti povezava med njim in področnim diabetologom za delitev dela po strokovnih merilih.

V zadnjih letih smo pričali napredku pri oskrbi bolnikov z diabetičnim stopalom, kar je posledica dela v na novo ustanovljenih ambulantah za diabetično stopalo.

V diabetološki stroki poskušamo uvajati spremljanje kakovosti dela pri ambulantni obravnavi sladkornih bolnikov. Kriteriji za kakovost pri posameznem bolniku so npr. v kolikšni meri smo dosegli dobro urejenost sladkorne bolezni in dejavnikov tveganja, ali smo napravili vse potrebne preiskave, ali so se pojavili znaki kroničnih okvar, oziroma njihove posledice.

Literatura

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 1).
2. Bettridge DJ. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *IDF Bulletin* 1997; 42:37-41.
3. Medvešček M (ed). *Strokovna izhodišča za Nacionalni načrt zdravstvenega varstva bolnikov s sladkorno boleznijo*, Ljubljana 1995.
4. Mrevlje F. Bolezni presnove. V: Kocijančič A, Mrevlje F (eds): *Interna medicina*. Ljubljana, EWO, Državna založba Slovenije 1998:545-582.
5. Mrevlje F. Sladkorna bolezen tipa 2. 37. Tavčarjevi dnevi. *Obravnava bolnika s kronično internistično boleznijo v ambulanti zdravnika splošne medicine*, Bled 1995: 32- 38.
6. Ohkubo Y et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995; 25:103-17.

BETA-BLOCKERS IN 1998

John M. Cruickshank
Withington Hospital, Manchester, U.K.

Forty years have passed since Prof. Sir James Black first conceived the notion that blocking the cardiac effects of adrenaline and noradrenaline should benefit patients with angina pectoris and prevent heart attacks. He duly received the Nobel Prize for medicine for these concepts.

We know that there are 2 principle types of adrenal receptors – alpha and beta. The main subtypes of the beta receptor are beta-1 and beta-2; beta-1 predominates in the heart and beta-2 predominates in smooth muscle and peripheral tissues. Stimulation of the beta-1 receptor increases heart rate and the force of cardiac contraction – thus increasing the work of the heart and, in the presence of coronary artery disease (CAD), precipitating angina. Stimulation of the beta-2 receptor causes vasodilation and bronchodilatation, as well as various metabolic changes e.g. increases insulin release, lowers triglyceride (TG) levels and increases HDL concentration. Non selective beta-blockade reverses these changes. Beta-1 blockade is the active ingredient for anti-anginal activity, heart-attack prevention, anti-arrhythmia activity and anti-hypertensive action. Beta-2 blockade increases the risk of adverse reactions such as broncho-constriction, hypertensive reactions in the presence of high adrenaline concentrations (that occur with hypoglycaemia and cigarette smoking) due to unbridled alpha-constriction, and adverse metabolic changes such as hyperglycaemia, raised TG and decreased HDL levels. Thus high Beta-1 selectivity is desirable for optimal efficacy and minimal adverse reactions. Bisoprolol is the most highly beta-1 selective beta-blocker and also possesses pharmacokinetic properties that permit once daily dosing and balanced clearance (50% liver and 50% renal).

Beta-blockers have a firm place in the treatment of hypertension, angina, heart-attack prevention, arrhythmia prevention and (surprisingly) prevention and treatment of heart-failure. The large MRC study of middle-aged, mild hypertensives showed that propranolol, in contrast to a thiazide diuretic and placebo, reduced the risk of heart-attacks and sudden death but that these benefits (including stroke-prevention) were abolished by cigarette smoking. However in elderly hypertension low dose diuretics are the drugs of choice as they reduce the frequency of both stroke and heart-attacks by about 30%.

The peak period for heart attacks, strokes and ventricular arrhythmias is between 7-10 AM, when sympathetic nervous activity is maximal – the so-called arousal response. Beta-blockers, in contrast to calcium antagonists, abolish these peaks and inhibit catecholamine-induced cardiac necrosis. Beta-blockers are highly effective in the early and late secondary prevention of heart-attacks; beta-1 Blockade is the essential ingredient and intrinsic sympathomimetic activity (ISA) diminishes efficacy. The benefits of beta-1 blockade are particularly apparent in the presence of poor left ventricular function (in contrast to calcium antagonists) and bisoprolol has been shown to benefit patients with stabilised heart failure of both ischaemic and non-ischaemic origin. Quality of life with beta-1 selective blockers like bisoprolol is similar to that with ACE inhibitors like enalapril and superior to non-selective agents like propranolol.

BLOKATORJI β IN SRČNO POPUŠČANJE

Peter Rakovec

Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izyleček. Z novimi spoznanji o patogenezi srčnega popuščanja, izkušnjami pri zdravljenju in velikimi multicentričnimi raziskavami se je doktrina o vlogi blokatorjev β pri srčnem popuščanju temeljito spremenila. Čeprav se ne bi mogli pridružiti skrajnemu mnenju, da je potrebno vsakega bolnika s srčno insuficienco zdraviti z blokatorji β , pa lahko trdimo, da bi velikemu delu teh bolnikov tako zdravljenje koristilo. Blokatorji β so še vedno kontraindicirani med poslabšanji srčne dekompenzacije. Njihova vloga torej ni zdravljenje simptomov in znakov očitnega srčnega popuščanja, temveč zmanjšanje smrtnosti bolnikov s srčno insuficienco in izboljšanje njihove prognoze. Dodatno vazodilatacijsko delovanje, kot ga imajo nekateri blokatorji β , ni bistveno za primernost zdravila za zdravljenje dekompenzacije. Pač pa je po dosedanjih ugotovitvah koristno, da zdravilo selektivno blokira receptorje β_1 in nujno, da zdravilo nima intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja. Najbolje je uporabljati tista zdravila, za katere je bilo delovanje nedvomno potrjeno z velikimi multicentričnimi raziskavami. Blokatorje β dajemo skupaj z običajnimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja (zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti receptorjev za angiotenzin II, diuretiki in kardiotoniki). Zdravljenje je treba začeti z zelo nizkimi odmerki in jih povečevati ob skrbnem spremljanju bolnikovega stanja.

Razmeroma pogosto se dogaja, da ugotovimo, da ima zdravilo, ki je že nekaj let v uporabi, še dodatne zdravilne učinke, ki jih spočetka nismo poznali. Tako se je npr. pokazalo, da acetilsalicilna kislina ni samo analgetik in antipiretik, ampak tudi antiagregacijsko zdravilo, nekateri lokalni anestetiki so tudi antiaritmiki, podobno se je izkazalo za amiodaron, ki je bil prvotno zdravilo zoper angino pektoris. Takih primerov je še veliko. Nenavadna sprememba pa je, če prvotna kontraindikacija sčasoma postane indikacija. In ravno to se je zgodilo z blokatorji β in srčnim popuščanjem.

Seveda bi bilo napačno misliti, da so se načela zdravljenja kar nenadoma postavila na glavo. Še vedno velja, da ne gre dajati blokatorjev β bolnikom med hudim in očitnim srčnim popuščanjem, npr. med akutnimi poslabšanji boleznimi. Tedaj moramo večkrat celo poseči po inotropnih zdravilih, čeprav je sicer znano, da ta (z izjemo pripravkov digitalisa) pri daljšem dajanju povzročajo večjo smrtnost. Blokatorje β dajemo bolnikom, ki že prejemajo zdravila zoper srčno popuščanje, v času, ko je bolnikovo stanje ustaljeno. Če bolnikovo stanje ni takšno, ga najprej uredimo z drugimi zdravili in šele nato dodamo blokator β .

Prvi je uporabil blokator β za zdravljenje srčne dekompenzacije Waagstein s sodelavci leta 1975 (1). S tem zdravilom so zdravili bolnike s kongestivno kardiomiopatijo, kot so takrat imenovali (idiopatično) dilatacijsko kardiomiopatijo. Ker je to razmeroma redka bolezen, so se tudi izkušnje s tovrstnim zdravljenjem nabirale počasi. Pozneje so pričeli dajati blokatorje β tudi drugim bolnikom s srčnim popuščanjem. Ker so bili uspehi spodbudni, so se lotili velikih multicentričnih raziskav.

Raziskava CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) je zajela 641 bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem v funkcionalnem razredu III in IV z iztisnim deležem levega prekata pod 40 % (2). Bolniki so imeli že prej uvedeno zdravljenje z diuretiki in vazodilatatorji. Poprečno trajanje zdravljenja je bilo 1,9 let. Tiste bolnike, ki so prejeli bisoprolol, je bilo potrebno manjkrat sprejeti v bolnišnico kot bolnike, ki so prejeli placebo. Razlika je bila statistično pomembna. Prav tako pomembna je bila razlika pri spremembi funkcijskega razreda in ehokardiografsko ocenjeni sistolični funkciji levega prekata v prid zdravljenih bolnikov (3). Smrtnost je bila pri z bisoprololom zdravljenih bolnikov sicer za 20 % manjša, vendar razlika ni bila statistično pomembna, verjetno zaradi premajhnega števila vključenih bolnikov. Zato so izvedli raziskavo CIBIS II na več kot 2600 bolnikih, ki je bila marca 1998 predčasno prekinjena zaradi bistveno manjše smrtnosti z bisoprololom zdravljenih bolnikov.

Podobni raziskavi z metoprololom (MERIT-HF) in bucindololom (BEST) sta še v teku. Zmanjšano smrtnost (kar za 65 %) so že prej ugotovili pri ameriških raziskavah s carvedilolom na 1041 bolnikih, vendar je bilo število vseh smrtnih primerov razmeroma majhno. Pri podobni avstralsko-novozelandski raziskavi z istim zdravilom in skoraj enakim številom smrtnih primerov pa je bila smrtnost pri zdravljenih bolnikih za 24 % manjša, kar ni doseglo statistične pomembnosti. Raziskava z metoprololom MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) je pokazala mejno statistično pomembnost pri kombiniranem ciljnem vprašanju preiskave, t.j. smrtnosti in potrebi po transplantaciji srca.

Blokatorji β so za zdravljenje srčnega popuščanja primerni zaradi tega, ker podobno kot inhibitorji konvertaze in antagonisti receptorjev za angiotenzin II (a seveda na povsem drug način) zmanjšujejo pretirane in škodljive učinke kompenzacijskih mehanizmov organizma. Če naštejemo samo glavne posledice delovanja blokatorjev β , ta zdravila zmanjšujejo porabo kisika v miokardu, preprečujejo, da bi se pod kateholaminskim vplivom zmanjšala podajnost levega prekata, zmanjšujejo neposredni toksični vpliv noradrenalina na miocite, popravljajo abnormalno intracelularno presnovo kalcija v miokardu in vzpostavljajo normalno stanje adrenoreceptorjev. Zmanjšana smrtnost ob zdravljenju z blokatorji β gre v manjšem delu verjetno tudi na rovaš antiaritmičnega delovanja teh zdravil. Za bisoprolol so ugotovili, da povečuje variabilnost srčnega ritma, kar je dober prognostični znak.

Za zdravljenje srčnega popuščanja verjetno niso vsi blokatorji enako primerni. V glavnem dajejo prednost zdravilom, ki selektivno blokirajo adrenergične receptorje β_1 (bisoprolol, metoprolol) (4). Ta zdravila med drugim ponovno uravnajo adrenergične receptorje β_1 navzgor, potem ko so med srčnim popuščanjem uravnani navzdol. Nekateri menijo, da imajo prednost blokatorji β z vazodilatacijskim delovanjem (celiprolol, labetalol, carvedilol), vendar danes prevladuje mnenje, da to ni pomembno (4,5). Bolniki namreč praviloma prejemajo tudi vazodilatatorje in je razmeroma šibko dodatno vazodilatacijsko delovanje blokatorja β nepomembno. Ali ima antioksidacijsko delovanje carvedilola kak praktičen pomen, še ni dokazano. Slednjič je treba upoštevati tudi to, ali se je zdravilo v praksi, torej v kaki večji raziskavi, izkazalo kot koristno za zdravljenje srčne insuficience. To lahko trdimo za bisoprolol, metoprolol in carvedilol, deloma morda tudi za bucindolol.

Zdravljenje moramo začeti z zelo nizkimi odmerki in nato ob skrbnem spremljanju bolnikovega stanja odmerke večati do odmerka, ki ga bolnik še dobro prenaša. Seveda je za to potrebno kar nekaj znanja. Verjetno ravno to zavira večjo uporabo blokatorjev β pri srčni insuficienci. Prve znake izboljšanja bolnikovega stanja lahko pričakujemo šele čez kaka dva meseca. Višja začetna srčna frekvenca napoveduje večji uspeh zdravljenja z blokatorji β , za druge spremenljivke se je izkazalo, da nimajo napovedne vrednosti.

Literatura

1. Waagstein F, Hjalmarson Å, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
2. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
3. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel J-P, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197-205.
4. Hjalmarson Å, Kneider M, Waagstein F. The role of β -blockers in left ventricular dysfunction and heart failure. *Drugs* 1997; 54: 501-10.
5. Sanderson JE, Chan SK, Yu CM, Yeung LY, Chan WM, Raymond K, Chan KW, Woo KS. Beta blockers in heart failure: a comparison of a vasodilating beta blocker with metoprolol. *Heart* 1998; 79: 86-92.

BISOPROLOL - AN OPTIMIZED β -BLOCKER FOR THE CARDIOVASCULAR THERAPY

Wilfried Meyer

Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, 64271 Darmstadt, Germany

β -Blockers are widely used in cardiovascular medicine. They are well established in the treatment of patients with hypertension, angina pectoris, tachycardiac arrhythmias, and in the prevention of cardiovascular events following acute myocardial infarction. Apart from a few exceptions, e. g. β -blockers with intrinsic sympathomimetic activity (ISA) are not indicated for secondary prevention, all β -blockers may be used more or less in all mentioned indications. However, selecting an "ideal" β -blocker can substantially optimize the therapeutic success because of a higher efficacy and safety of such a drug in these indications leading also to a better compliance of the patients. An "ideal" β -blocker could be defined as having a high β_1 -selectivity but no ISA, and possessing an advantageous pharmacokinetic profile. The advantages of these characteristics will be discussed in detail considering bisoprolol as an optimized β -blocker coming very close to this profile of an ideal beta-blocking drug.

Bisoprolol is a β_1 -adrenoceptor antagonist, which due to its high β_1 -selectivity was developed primarily for the treatment of hypertension and coronary artery disease by Merck KGaA, Darmstadt. It is approved in nearly all European countries as well as in USA, South Africa, the Middle East, and in Asia including Japan. Bisoprolol is devoid of any ISA and does not possess membrane stabilizing activity in the dose range relevant for β -adrenoceptor blockade. Bisoprolol proved to be the β -blocker with the highest β_1 -selectivity, and a highly advantageous β_1/β_2 adrenoceptor antagonistic ratio could be shown. In the therapeutic dose range bisoprolol exhibits pure β_1 -selectivity. It could be demonstrated in clinical investigations that with bisoprolol as compared to nonselective β -blockers or compounds with a lower β_1 -selectivity β_2 -mediated adverse effects are unlikely to occur. The risk of peripheral vasoconstriction or of bronchoconstriction in predisposed patients (asthma bronchiale, chronic obstructive lung disease) is greatly reduced under bisoprolol, and β_2 -sympathomimetics remain effective in the latter patients. Changes of serum lipids are minimal, only initially a slight increase in triglycerides was seen, or absent. Also the carbohydrate metabolism is not affected by bisoprolol, in particular the insulin-induced hypoglycaemia is not prolonged. Thus, no additional monitoring and no adjustments of oral anti-diabetic drugs are necessary in NIDDM.

Pharmacokinetically, bisoprolol is characterized by two desirable properties: a long elimination half-life of 10 to 12 hours compatible with a once-a-day administration thus optimizing the patient's compliance, and a "balanced" clearance that provides advantages in the treatment of patients with concomitant impairment of liver or renal function. The drug is cleared via two equally effective routes - half of the dose is metabolised to inactive metabolites in the liver and the other half is excreted as unchanged substance via the kidneys. Therefore, no dose adjustment of bisoprolol is generally necessary in mild to moderate functional impairment of the liver or kidney. Bisoprolol is almost totally (>90%) absorbed and undergoes practically no first-pass effect ($\leq 10\%$), thus showing a high and constant bioavailability of about 90%. Since the drug has only a low protein binding of about 30%, interactions with other drugs by displacement from plasma protein bond have not to be anticipated. According to this optimized pharmacokinetic profile, bisoprolol shows only small inter- and intra-subject variability of the pharmacokinetic parameters leading to a constant efficacy and high therapeutic reliability.

In the treatment of hypertension, dose-dependent blood pressure and heart rate reductions were observed with 5-20 mg bisoprolol for resting and exercise blood pressure leading to responder rates (diastolic blood pressure ≤ 90 mmHg) between 60% and 88% during long-term treatment. The results obtained with ambulatory 24-h blood pressure monitoring showed that the circadian pattern of blood pressure was preserved and confirmed that bisoprolol given once daily is really effective over 24

hours. In addition, a reduction of left ventricular hypertrophy ranging between 10% and 14.5% was observed. In comparative studies, bisoprolol was at least as effective as other antihypertensive agents, but frequently proved to be more effective or better tolerated. For instance, bisoprolol demonstrated advantages in 24-h efficacy over other once-daily agents, such as the β -blocker atenolol or the calcium channel antagonist nitrendipine. Bisoprolol also compares favourably with the ACE inhibitors captopril and enalapril regarding blood pressure reduction and/or regression of left ventricular hypertrophy.

In numerous controlled, randomized, double-blind studies in patients with stable angina pectoris, the efficacy of bisoprolol in reducing anginal attacks and improving exercise tolerance could be demonstrated. A single daily dose of 5 to 10 mg bisoprolol showed a full anti-ischemic and anti-anginal effect over 24 hours. As compared with other anti-anginal drugs, bisoprolol proved to be equally or more effective. Bisoprolol 5-10 mg was equivalent to 50-100 mg atenolol, and bisoprolol 10-20 mg was similarly effective as 3 \times 40 mg to 3 \times 80 mg verapamil. However, bisoprolol 5-10 mg proved to be superior to nifedipine slow release 2 \times 20 mg to 2 \times 40 mg, and bisoprolol 10 mg to isosorbide dinitrate 3 \times 20 mg. The Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), aiming at reducing transient episodes of ischaemia, showed bisoprolol to be very effective in the reduction of ischaemia, and significantly superior to nifedipine slow release. Follow-up data demonstrated that the reduction in total ischaemic burden translates into an improved prognosis. Also in this respect bisoprolol was significantly superior to nifedipine.

In general, bisoprolol is very well tolerated. The number of undesirable adverse effects was low and the spectrum of the effects is similar to that of other β -adrenoceptor antagonists. No new, for β -blockers unknown adverse effects were observed. The events were mild-to-moderate in intensity and consisted primarily of symptoms which reflect exaggerated pharmacodynamic effects, such as reduction in heart rate (bradycardia) and of blood pressure (hypotension with appropriate subjective complaints such as tiredness, weakness, headaches, dizziness, nausea, cold extremities).

Neurohormonal activation in heart failure, which initially serves as a compensatory mechanism, contributes to the disease progression. There is now accumulating evidence that β -adrenoceptor antagonists, which have traditionally been regarded as a class of drugs that have the potential to cause, not cure, congestive heart failure (CHF), are of benefit in the treatment of CHF by antagonizing many of the adverse effects of chronic sympathetic stimulation. Bisoprolol was investigated in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) in patients with CHF with total mortality as primary endpoint. There was a 21% reduction in mortality in the bisoprolol-treated group, though this did not reach statistical significance. However, certain subgroups (patients without a history of myocardial infarction, with dilated cardiomyopathy, and with a heart rate >80 beats/min) benefited significantly from bisoprolol, and additionally a significant improvement in functional status (NYHA class and a reduction in hospitalization for cardiac decompensation) was observed. These results prompted the initiation of the higher powered CIBIS II trial in NYHA class III-IV patients to demonstrate clearly the benefit of bisoprolol. Due to a significant mortality reduction in the bisoprolol treated patients as shown in the second interim analysis in early March 1998, the study was terminated prematurely for ethical reasons.

In conclusion, bisoprolol, due to its favourable pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, can be considered as an optimized β -blocker offering a substantial improvement in the treatment of patients with cardiovascular diseases, in particular hypertension, angina pectoris and congestive heart failure.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN DIASTOLIČNA FUNKCIJA LEVEGA PREKATA

Jurij Dobovišek

Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Klinični center, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

Izleček. Diastolična disfunkcija je časovno prva sprememba v srcu pri arterijski hipertenziji. Kaže se v podaljšanju prekatne relaksacije in poslabšanju njegove popustljivosti. Klinično postane pomembna navadno z nastankom hipertrofije levega prekata. Pri hipertenziji je pogosta srčna odpoved zaradi diastolične disfunkcije ob ohranjeni sistolični funkciji levega prekata. Za klinično prakso je najprimernejša metoda odkrivanja nenormalnosti v diastoli ehokardiografija s pulznim Dopplerjem. Poleg transmitralnega pretoka, ki daje osnovne kazalce, nam v nekaterih primerih pomaga tudi merjenje vtoka iz pljučne vene v levi preddvor.

Uvod

Neposredne posledice kroničnega zvišanja arterijskega tlaka na srcu so: **diastolična disfunkcija levega prekata** kot najzgodnejša, **hipertrofija levega prekata** kot klinično najpomembnejša in **zmanjšana koronarna rezerva** ob normalnih epikardialnih koronarnih debljih kot patogenetsko najbolj nejasna. Po drugi strani pa tako arterijska hipertenzija (AH) kot hipertrofija levega prekata sama po sebi kot dejavnika tveganja vplivata na nastanek in razvoj **koronarne bolezni**.

Kaj je diastolična disfunkcija levega prekata?

Diastola levega prekata, ki sledi zapori aortne zaklopke, se časovno sestoji iz izovolumetrične relaksacije (IVR) prekata, ki traja do odprtja mitralne zaklopke, faze hitre polnitve prekata, ki doprinaša do 80% polnitvenega volumna, diastaze ali faze počasne polnitve, katere doprinos k polnitvi prekata je zanemarljiv in atrijske sistole, ki normalno vsebuje 15-20% polnitvenega volumna. Diastolična funkcija je medsebojno delovanje prekatne relaksacije, popustljivosti in polnitvene obremenitve. Hitra (zgodnja) polnitev prekata je odvisna od prekatne relaksacije, ki je energetske aktiven proces. Dogodki v pozni diastoli so pasivni in odvisni od popustljivosti prekata. Ni povsem jasno, kako AH sproži biološke osnove, ki vplivajo na spremembo diastolične funkcije: prehajanje kalcija ter izmenjavo natrija in kalija v fazi relaksacije, stopnjo hipertrofije in fibrozo prekatne stene, koncentracijo izomiazina v preddvorni mišici in stopnjo relativne hipoksije pri srčni hipertrofiji (1). Nekateri so ugotovili, da zaviralci angiotenzinske konvertaze, možganski natriuretični peptid in natriuretični peptid tipa C tako akutno kot kronično ugodno vplivajo na podaljšano IVR. Učinkovali naj bi preko svojega učinka na fibrozo in aktivnost miofibroblastov (2-6). Med mehanizmi, ki sprožijo omenjene biološke posledice omenjajo hemodinamsko preobremenitev, regionalno ishemijo in spremembe v aktivnosti simpatičnega in renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (7-9). Zlasti slednji se v zvezi s fibrozo miokarda vedno pogosteje stopa v ospredje.

Klinični pomen diastolične disfunkcije

Čeprav so spremembe v diastolični funkciji levega prekata že posledica hipertenzije, pa je njihov klinični pomen brez sočasne hipertrofije prekata zelo verjetno majhen (7, 10). Klinično postane diastolična disfunkcija pomembna, ko se začnejo pojavljati simptomi in znaki srčne odpovedi ob iztisnem deležu levega prekata vsaj 45% (11). Gre za znake zvišanega tlaka v levem preddvoru: dispnejo pri naporu, ortopnejo, atrijski galop, zastoje poke nad pljuči in pljučni edem. Dispneja pri naporu je navadno prvi znak diastolične srčne odpovedi (12). Ta vrsta srčne odpovedi ne vključuje mišične utrujenosti pri naporu, ki je posledica okvarjene presnove v skeletnih mišicah in spremlja navadno sistolično srčno odpoved (13). Ker je relaksacija levega prekata odvisna od obremenitve in

volumna na koncu sistole, je treba le-to upoštevati, kadar sta končni diastolični premer oziroma volumen prekata normalna ($<3,2 \text{ cm}^2$ oz. $<102 \text{ ml/m}^2$), da bi izključili diastolično disfunkcijo levega prekata zaradi zvečane končne sistolične obremenitve oz. volumna. Nevarnost akutne levostranske srčne insuficience pri izolirani diastolični disfunkciji levega prekata obstaja pri akutnih zvišanih krvnega tlaka in pri čezmernih fizičnih obremenitvah in je tem večja, čim večja je votlina prekata.

Osnovna kazalca diastolične disfunkcije pri hipertenziji sta podaljšanje IVR in τ (časovna konstanta znižanja tlaka v levem prekatu), zlasti, kadar gre hkrati tudi za hujšo hipertrofijo prekata (14). Zgodnja polnitev levega prekata in razmerje E/A se zmanjšata. Za vzdrževanje sistolične funkcije se pri okvarjeni polnitvi nesorazmerno zveča končni diastolični volumen prekata (15). Končno pride ob hipertrofiji do zmanjšanja raztegljivosti in popustljivosti levega prekata, ta pa je diagnostični dokaz za diastolično disfunkcijo levega prekata. Končna diastolična raztegljivost levega prekata je zmanjšana, kadar je ob normalni velikosti in volumnu prekata končni diastolični tlak v levem prekatu večji kot 16 mm Hg (16) in srednji tlak v pljučni veni večji kot 12 mm Hg (17). Podobno diagnostično vrednost imajo skrajšanje deceleracijskega časa vala A transmitralnega pretoka (Doppler) (18) in hitrost retrogradnega toka v pljučne vene (pulmonalni A) večja kot 35 cm/s (20) ali če trajanje pulmonalnega A presega trajanje mitralnega za več kot 30 ms (21). Isto pomeni tudi, če višina vala A v apekskardiogramu v mirovanju presega 20% celokupne amplitude (21, 22).

Diagnostične metode

Natančneje diastolično funkcijo levega prekata ocenjujemo z invazivno preiskavo srca, ki pa seveda ni širše uporabna. Negativni dp/dt levega prekata odraža njegovo relaksacijo. Čim manjši je, tem počasnejša je relaksacija. Tudi τ se določa invazivno, starost pa nanj ne vpliva (16). Neinvazivna metodologija določanja še ni zanesljivo izdelana. Je najzanesljivejši kazalec motene relaksacije. Vsi drugi kazalci diastolične funkcije se namreč s starostjo spreminjajo podobno kot pri hipertenziji. Invazivno se določa tudi hitrost zgodnje polnitve prekata.

Radioizotopna metoda z eritrociti označenimi s Tc^{99} omogoča določanje volumnov polnitve, vendar se v klinični praksi redko uporablja.

Najširše se za ocenjevanje diastolične funkcije levega prekata uporablja ultrazvočna Dopplerska preiskava (pulzni Doppler), s katero prikažemo transmitralni pretok (TMP) in vtok iz desnega zgornje pljučne vene v levi preddvor. Za prikaz TMP je najbolje postaviti zbiralec na mesto, kjer je pretok najhitrejši, to pa je na koncu gibljivih listov mitralne zaklopke (23). S TMP lahko določimo zgodnjo (E) in pozno (A) hitrost pretoka, hitrostno časovni interval zgodnje in pozne polnitve ter deceleracijski čas E in A vala. Za določanje vtoka iz pljučne vene postavimo zbiralec na dno rdečega signala barvnega Dopplerja, ki poteka vzdolž interatrijskega septuma. Merimo hitrost vtoka v sistoli in diastoli ter hitrost in trajanje retrogradnega toka v času atrijske kontrakcije.

IVR neposredno določamo z merjenjem časovnega intervala med začetkom aortne komponente drugega srčnega tona v fonokardiogramu (ali koncem aortnega iztisa v Dopplerjevem zapisu) in začetkom TMP.

Razen τ so kazalci diastolične funkcije levega prekata zelo odvisni od starosti, manj od srčne frekvence, intervala PR, sistolične funkcije prekata in sistoličnega krvnega tlaka in spola, malo ali nič pa od indeksa telesne mase, velikosti levega preddvora ter geometrije levega prekata (24).

Normalne vrednosti kazalcev diastolične funkcije levega prekata

Gre za kazalce, ki jih prikažemo z ultrazvočno Dopplersko preiskavo razen τ (14) (tabela 1).

Tabela 1. Normalne vrednosti kazalcev diastolične funkcije levega prekata

Kazalec	Starost (leta)	Vrednost
val E	< 30	0,69 ± 0,12 m/s
	30 – 50	0,62 ± 0,14 m/s
	> 50	0,59 ± 0,14 m/s
E/A	< 30	2,7 ± 0,7
	30 – 50	2,0 ± 0,6
	> 50	1,2 ± 0,4
deceleracijski čas E	< 50	170 ± 20 ms
	> 50	210 ± 36 ms
trajanje IVR	< 30	72 ± 12 ms
	30 – 50	80 ± 12 ms
	> 50	84 ± 12 ms
zanesljivo podaljšana IVR	< 30	> 92 ms
	30 – 50	> 100 ms
	> 50	> 105 ms
pljučna vena S/D	< 30	1,0 ± 0,3
	> 50	1,7 ± 0,4
τ		33 ± 8 do 36 ± 6 ms

Sklep

Diastolična funkcija levega prekata je pri AH zelo pogosto spremenjena. Stopnja sprememb zlasti narašča s starostjo bolnika. Klinično pomembne postanejo spremembe diastolične funkcije, ko jih spremlja tudi hipertrofija levega prekata. Za klinično prakso zadošča, da poleg skrbne klinične preiskave srca (IV. srčni ton) in EKG (znaki obremenitve levega preddvora) napravimo ultrazvočno preiskavo srca. V TMP izmerimo zgodnjo (E) in pozno (A) hitrost, izračunamo indeks E/A, izmerno deceleracijski čas E in trajanje IVR. Če so ti kazalci normalni, ni potrebe po meritvah vtoka iz pljučnih ven v srce. Izjema je razmerje E/A večje kot 2,0 in skrajšan deceleracijski čas E na manj kot 140 ms. V takem primeru sumimo na psevdonormalizacijo TMP, zlasti če ugotavljamo tudi hipertrofijo levega prekata. Razmerje S/D vtoka iz pljučne vene manjše kot 0,75 govori v prid psevdonormalizaciji, za katero se navadno skriva restriktivni tip polnitve levega prekata.

Literatura

1. Swynghedauw B, Delcayre C, Cheav SL, Callens EL, Amrani F. Biological basis of diastolic dysfunction of the hypertensive heart. *Eur Heart J* 1992; 13: suppl D: 2-8.
2. Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload hypertrophy. Effects on coronary resistance, contractility and relaxation. *J Clin Invest* 1990; 86: 1913-20.
3. Clarkson PB, Wheelton NM, MacFayden RJ, Pringle SD, MacDonald TM. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2037-42.
4. Yamamoto K, Burnett JC, Redfield MM. Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997; 273: H2406-14.
5. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
6. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96: 4065-82.
7. Devereux RB. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 337-9.
8. Douglas PS, Berko B, Lesh M, Reichek N. Alterations in diastolic function in response to progressive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 461-7.
9. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 461-6.

10. Shepperd RFJ, Zachariach PK, Shub C. Hypertension and left ventricular diastolic function. *Mayo Clin Proc* 1989; 1521-32.
11. Cohn JN, Johnson G. heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. *Circulation* 1990; 81: III-48-III-53.
12. Packer M. Abnormalities of diastolic function as potential cause for exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81: III-78-III-86.
13. Brutsaert DL, Sys SU. Diastolic dysfunction in heart failure. *J Cardiac Failure* 1997; 3: 225-42.
14. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
15. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 978-86.
16. Yamakado T, Takagi E, Okubo S et al. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. *Circulation* 1997; 95: 917-23.
17. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-90.
18. Tenenbaum A, Motro M, Hod H, Kaplinsky E, Vered Z. Shoretend Doppler-derived mitral A-wave deceleration time: an important predictor of elevated left ventricular filling pressure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 700-5.
19. Appleton C. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1697-700.
20. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-96.
21. Benchimol A, Dimond EG. The apexcardiogram in ischemic heart disease. *Br Heart J* 1962; 24: 581-94.
22. Manolas J. Patterns of diastolic abnormalities during isometric stress in patients with systemic hypertension. *Cardiology* 1997; 88: 36-47.
23. Gardin JM, Dabestini A, Takenaka K et al. Effect of imaging view and sample volume location on evaluation of mitral flow velocity by pulse Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1335-9.
24. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic functions in normal subjects (Framingham study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 508-13.

HIPOTIROTIČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Bojan Varl
Pod vrbami 9, 1000 Ljubljana

Izvleček. Po podatkih v tuji literaturi je krvni tlak povišan pri 15-28% hipotirotičnih bolnikov, kar je trikrat več kot pri evitirotični populaciji.

Hipotirotični arterijski hipertenziji se kot dejavnik tveganja za aterosklerozo pridružuje tudi hipotirotična hiperholesterolemija.

Na mednarodnem nivoju so mnenja o prevalenci hipotirotične hipertenzije deljena. Bürgi navaja 50% prevalenco hipertenzije in dodaja, da mnogo učbenikov niti ne omenja te sekundarne hipertenzije.

Hipotirotična arterijska hipertenzija je diastolična zaradi povečanega perifernega žilnega upora in je hiporeninemična.

V strokovnih krogih so še živahne razprave ali zdraviti subklinični hipotiroidizem.

Hipotiroza z arterijsko hipertenzijo in hiperholesterolemijo nedvomno poveča verjetnost razvoja ateroskleroze in koronarne srčne bolezni.

Uvod

Zadnji dve desetletji se je povečalo znanstveno in klinično zanimanje za klinični in subklinični hipotiroidizem, za zadnjega tudi zaradi razprav o indikaciji za substitucijsko terapijo. Namen tega kompilacijskega poročila je opozoriti na možnost nastanka sekundarne arterijske hipertenzije (AH) in sekundarne hiperholesterolemije (HH), ki je možen sodejavnik pri razvoju AH. Navajanje prevalenc hipotiroidizma (HT) pri HH in prevalenc AH pri HT naj bi bilo v oporo ugotovitvam o povezavi AH s HT.

Hipotireotična hiperholesterinemija

Hipotirotična hiperholesterolemija (HH) je posledica počasnega odstranjevanja holesterola iz cirkulacije zaradi redukcije receptorjev LDL (1). Aplikacija tiroksina pomembno zmanjša koncentracijo HH pri bolnikih s klinično in subklinično hipotirozo, pri zadnji le, če so v krvi prisotna tudi ščitnična protitelesa v relevantnem titru (2).

Prevalenca HT pri skupini HH bolnikov iz štirih mest v Združenem kraljestvu je bila 3,7 do 4,0 odstotna, subklinični HT pa je bil prisoten v 3,7 do 8,6 odstotka hiperholesterolemičnih bolnikov (3). Nizozemski raziskovalci so ugotovili subklinični HT pri 8,8 in 9,4% pacientih s koncentracijo serumskega holesterola nad 7,8 mmol/l (4).

Hipotirotična arterijska hipertenzija

Eden prvih odgovorov na aplikacijo tiroidnega hormona (TH) je zmanjšanje vaskularne rezistence. Trijodtironin (T3) povzroči hitro relaksacijo gladkih mišičnih celic v kulturi. Ker gladke mišice uporovnih arteriol določajo sistemsko žilno rezistenco, TH lahko neposredno regulira krvni tlak (5).

Hipotirotična arterijska hipertenzija je diastolična, periferna vaskularna upornost je povečana, hipertenzija je hiporeninemična (4).

Prevalenca zvišanega tlaka pri HT bolnikih je 15 - 28% (2) oz. 21% (4). Bürgi (1) navaja 50 odstotno prevalenco AH pri HT bolnikih. Podatkov o prevalenci hipotiroze na slovenskem nimamo, v populaciji odraslih žensk pa je približno 5 - 7% (4).

Odgovor na vprašanje ali deficit TH povzroči disfunkcijo endotelija in s tem zmanjša sproščanje vazodilatacijskih snovi je dala meritev toka krvi in premera arterije brahialis s pulzirajočo ehoarteriografijo pri skupinah bolnikov z normalno do "visoko normalno" koncentracijo TSH. Največja je bila dilatacija arterije pri normalni koncentraciji, pri skupini z normalno visoko koncentracijo TSH pa značilno manjša. Stopnja koncentracije TSH ni vplivala na dilatacijo po aplikaciji isosorbid dinitrata, ki deluje direktno na žilne mišice (6). Hipotirotična arterijska hipertenzija je torej v prvi stopnji posledica disfunkcije endotelija.

Zaključek

Prisotnost AH in HH nakazuje prisotnost kliničnega ali subkliničnega HT. Laboratorijska značilnost zadnjega je normalno visoka ali zvišana koncentracija TSH, rahlo zvišana koncentracija tiroglobulina, normalno nizka koncentracija tiroksina in normalna ali normalno visoka koncentracija trijodtironina. Če je prisoten pomemben titer ščitničnih protiteles, avtoimunski tiroiditis ali stanje po operativnem ali radiojodnem zdravljenju bazedovke obstoja indikacija za vzročno zdravljenje HH in AH.

Literatura

1. Bürgi H. Thyroid gland v: Labhart A.: Clinical endocrinology. Springer-Verlag 1986; :202-203
2. Michalopoulou G., Alevisake M, Piperinos G. et al: High serum cholesterol level in persons with "high normal" TSH level: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Europa J. Endocrinology* 138; 141-145
3. Ladenson P.W.: Cardiovascular consequences of clinical and subclinical hypothyroidism In: Braverman L.E., Eber O., Langsteger W. (eds) *Blockwell -MZ* 1994; 136-142
4. Tanis B.C., Westendorp R.G.J., Smelt A.H.M. Effect of thyroid substitution on hypercholesterinaemia in patient with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies *Clin. Endocrinol* 1996;44: 643-649
5. Klein I., Ojamaa K. Thyroid disease in the systemic vascular system In: Braverman L.E., Eber D., Langsteger W. *Blackwell MZV* 1994, 16-18
6. Lakakis J., Papamichael Ch., Alevizake M., Piperinos G., Marafelia P., Mantzos J., Stamatelopoulou S., Kountras D.A. Flow mediated endothelium dependet vasodilatation in impaired subjects with hypothyroidism and high-normal serum thyrotropin (TSH) value. *Thyroid* 1997;7:411-414

DANAŠNJI POGLEDI NA PREPREČEVANJE IN RAZVOJ HIPERTENZIVNE OKVARE LEDVIC - VPLIV STRUKTURNIH IN FUNKCIONALNIH SPREMEMB LEDVIC NA IZBIRO ANTIHIPERTENZIVOV

Franc Fazarinc

Center za nefrologijo in dializo Nefrodial, Cesta na Roglo 15, 3214 Zreče

Uvod

Cilj antihipertenzivne terapije je vzdrževanje bolnikovega krvnega tlaka na tisti višini, ki ne bo povzročila hipertenzivne nefropatije ali poslabšala že prej obstoječo bolezen ledvic. Po sedanjih pogledih to pomeni urejanje krvnega tlaka na največ 140/80 mm Hg, oz. še bolje na optimalnih 120/80 mm Hg (1, 2).

Pomemben napovedovalec prezgodnje umrljivosti dializnih bolnikov je hipertrofija miokarda levega srčnega prekata (3), katero povzročajo predvsem hipervolemija, povišani parathormon, plazmatski renin pospešen razvoj arterioskleroze in anemija. Z ustrezno antihipertenzivno terapijo in dializnim zdravljenjem lahko dosežemo nazadovanje miokardove hipertrofije in s te strani izboljšamo preživetje dializnih bolnikov (2). V Sloveniji ima 29.500 oseb hipertenzijo (4). Ker nastopa hipertenzivna nefropatija kar pri 15-20 % bolnikov s hipertenzijo, se iz leta v leto povečuje število tistih dializnih bolnikov, (10-15% vseh) pri katerih je hipertenzija in posledična nefroangioskleroza povzročila končno odpoved ledvic.

Razpravljanje

Klahr je l. 1998 zastavil, da je ledvični parenhim zaščiten pred škodljivim vplivom povišanega krvnega tlaka, če slednji ne presega 140/80. Rostand s sodelavci pa je mnenja, da je to mejo potrebno spremeniti navzdol (5). Sicer pa je ugotovljeno, da tudi kratkotrajni dvigi krvnega tlaka imajo zaradi mehanskega stresnega učinka na arteriole ledvic škodljiv učinek. Nenadno povečana mehanska sila namreč modulira vsebnost encima dušikovega oksida v endotelnih celicah. Temu sledi povečani oksidativni stres, ki s pomočjo rastnega in permeabilnega endotelovega faktorja poveča permeabilnost in modulira debelost žilne stene (6). Zavora delovanja oksidantov žilne stene je encim manganske superoksidne dismutase, ki ima izrazit antioksidantni učinek. Pri esencialni hipertenziji je ta encim v eritrocitih znižan. Povečanje superoksidnih anionov je prisotno pri s strani angiotensina II povzročeni hipertenziji, in ne pri kateholaminski. Vse kaže, da ima takšno moduliranje žilne stene pomembno vlogo pri pospeševanju arterioskleroze (6). Značilno spremembo v ledvicah pri esencialni hipertenziji predstavlja znižanje celokupnega renalnega krvnega pretoka ob istočasni normalno ohranjeni glomerularni filtraciji. Filtracijska frakcija je zaradi vazokonstrikcije eferentnih (v manjši meri tudi aferentnih) arteriol nefronov povečana. Ker to povzroči znižanje pretoka v postglomerularni cirkulaciji, prihaja do povečane reabsorpcije natrija. Pri maligni hipertenziji je zaradi hude okvare renalne mikrovaskulature zmanjšana glomerularna filtracija in funkcija drugih parenhimskih celic ledvic, kar privede do izgube soli. Z istočasnim zmanjšanjem vnosa soli se dodatno ojača Na-deficitna vazokonstrikcija in nastane uremija zaradi manjka soli (7).

Značilnost okvare ledvične funkcije pri starostnikih predstavlja znižanje renalnega krvnega pretoka, ki se slabše odziva na vazodilatacijo, zmanjšanje glomerularne filtracije, pretoka plazme in oslabitev tubularne funkcije z ozirom na natriurezo, kalijev promet ter regulacije koncentracije in acidifikacije urina. Povečana je tudi eliminacija fosfatov in zmanjšana aktivnost 1- α hidroksilaze (7). Navedeno, zlasti pa spremenjena kaliureza in natriureza, sta pomembni za izbiro antihipertenzivnega zdravila oziroma diuretika.

Današnje stanje v laboratorijski diagnostiki dopušča hkratno določanje krvnih in urinskih preiskav v obsegu, ki ustreza potrebi dobre diagnostike ledvic in oceni njune funkcije. Velja posebej omeniti določanje mikroalbuminurije in proteinurije, ki sta pomembni za zgodnje odkrivanje in zdravljenje hipertenzivne nefropatije (6). Prav mikroalbuminurija, če je povišana, pokaže na začetek glomerularne hipertenzije. Reninski profil, podprt z Na/kreatininskim indeksom je primeren ne samo kot diagnostičen postopek pri odkrivanju renovaskularne hipertenzije ampak tudi pri izbiri terapije za esencialno hipertenzijo. Če je nizek ($<0,65$ ng/ml/h) ob hipokaliemiji, velja določati aldosteron v 24 urnem urinu in v primeru, da je le-ta povišan, pristopiti k preiskavi nadledvičnih žlez s CT. V kolikor je reninska vrednost srednja ($0,65-3,2$ ng/ml/h) in ne presega $1,65$ ng/ml/h, nadaljnjih preiskav v smeri renovaskularne hipertenzije ne izvajamo. Če vrednost renina presega $1,65$ ng/ml/h, je priporočljivo pristopiti h kaptoprilskega reninskega testu, in če je pozitiven, je smotno preiskovanje z uporabo invazivne diagnostike. Ustrezno diagnostično težo kot kaptoprilskega reninski test ima tudi negativen kaptoprilskega renogram, ne pa pozitiven. Bolniki z nizkim profilom renina so oni, ki imajo hipertenzijo povezano z retenco natrija. V teh primerih se je zdravilo hipertenzijo z nizko natrijevo dieto in diuretiki, kar pa je neredko privedlo do hipotenzije in dehidracije ter z njima povezanih zapletov (7). Velja tudi omeniti, da uporaba kombinacij diuretikov, zlasti če je dolgotrajnejša, lahko sproži fokalno tubulointersticijalno lezijo, ki nastane v tistem delu tubularnega aparata, ki je izpostavljen delovanju uporabljene diuretike (8). Zadnja leta se je uveljavilo zdravljenje bolnikov s hipertenzijo z nizkim reninom (30% vseh z esencialno hipertenzijo) z uporabo blokatorjev kalcijevih kanalov in alfa-1 adrenergičnih blokatorjev. Vnos soli pri tej skupini bolnikov znižuje renin v plazmi in potiska hipertenzijo v natrijev-vazokonstriktorni tip in poveča učinkovitost navedenih zdravil. Ker imajo kalcijevi blokatorji tudi diuretični učinek, se lahko uporabijo kot nadomestilo za klasičen diuretik in s tem povečajo učinkovitost kombinirane terapije z beta blokatorji in ACE antagonisti. Kadar je indicirana kombinirana antireninska in diuretična terapija, pa lahko pride do znižanja Na v serumu, ki ob sočasni blokadi reninske aktivnosti privede do hipotenzije in nastanka uremije. V takšnih primerih torej, kadar sta potrebna antireninska terapija in diuretik, velja kot antireninsko sredstvo izbrati beta blokator, ki ima v antireninskem pogledu slabši učinek kot ga imajo ACE-inhibitorji. Pri zdravljenju nizkoreninskih bolnikov je primerna tudi uporaba blokatorjev alfa-receptorjev, na katere nizkoreninska hipertenzija ravno tako dobro reagira kot na kalcijeve antagoniste. Največ bolnikov z esencialno hipertenzijo (50%) vseh ima srednjo vrednost bazalnega renina, ki je v razponu med $0,65$ in $3,2$ ng/ml/h. Izbira ustreznega antihipertenzivnega zdravila je pri teh bolnikih težja. Ker se pri teh primerih prekrivata reninski in natrijev mehanizem hipertenzije, je za odpravo le te nujna večtira antihipertenzivna terapija. Ta skupina se z ozirom na reninsko vrednost v plazmi deli na nizko-normalno, normalno in visoko normalno. Izkušnje kažejo, da je pri nizkonormalnem reninu primerno pričeti zdravljenje z ACE -inhibitorjem.

Bolniki z srednjim in visokim reninom ne zmorejo ledvične avtoregulacije njegove aktivnosti kar ima za posledico, da je nivo le tega v plazmi z ozirom na krvni tlak in serumski natrij previsok. Ledvice teh bolnikov s hipertenzijo vsebujejo heterogenost nefronov, pri kateri je del le teh pomanjšan, ishemičen pa tudi fibrotiziran. Ker jukstaglomerularni aparat takšnih nefronov pretirano secernira renin, le ti retinirajo natrij. Ostali normalni nefroni zaradi premočne lokalne reninske aktivnosti ne zmorejo zadovoljivo pojačati natriurezo in nastane hipertenzija, ki je odpravljiva z ACE-inhibitorjem. V Sloveniji se je leta 1997 določilo pri 503 bolnikih renin in pri 480 bolnikih aldosteron, kar lahko pomeni, da se je premalo koristilo možnost monoterapije. Določanje endotelina in natriuretičnega polipeptida ni v rutinski praksi.

Pri akutni renalni odpovedi, ki je nastopila zaradi maligne oziroma pospešene hipertenzije je v ospredju poškodba preglomerularnih arteriol s poslabšanjem glomerularne funkcije. Če je akutna renalna odpoved združena s hipertenzijo, je nujna kombinirana terapija z diuretikom, če to ne zadošča, pa akutna dializa. Pri teh primerih naj poteka zniževanje krvnega tlaka previdno. Z angiotenzinom-II prožena vazokonstrikcija eferentne arteriole pomembno vpliva na glomerularno filtracijo in je prisotna tudi pri hujši kongestivni okvari srca in hipertenzivni nefrosklerozi. Uporaba ACE-inhibitorjev je lahko v takšnih primerih kočljiva in zahteva poostreni nadzor nad stanjem kreatinina in elektrolitov v serumu. Renalna kriza pri sklerodermiji s hipertenzijo zahteva aplikacijo ACE-inhibitorja. Enako velja tudi za vse druge glomerularne vaskularne bolezni, ki so povezane s hipertenzijo (vaskulitisi,

polyarteriitis nodosa, hemolitični sindrom, ateroembolična bolezen ledvic, akutni poststreptokokni glomerulonefritis in nekatere hereditarne bolezni ledvic.

Mehanizem hipertenzije je pri kronični bolezni ledvic praviloma povezan z zmanjšanjem glomerularne filtracije in z redukcijo natriureze, kar povzroča stimulirani simpatični živčni sistem (ki deluje na vas afferens glomerulov). Istočasno je prisotna pretirana stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in zmanjšani nitrovazodilatativni učinek v steni renalnega ožilja. Povečani izvencelični volumen tekočine se s pomočjo endogenega ouabainu podobnega faktorja, ki je možganskega izvora regulira in sicer z zmanjšanjem reabsorpcije NaCl. Ker je prisotno še zaviranje Na, K-ATPaze gladkih mišičnih celic žil, se zviša citosolni kalcij. Ta sproži vazokonstrikcijo in poveča občutljivost žil na druge vazoaaktivne substance. Nastala trajno povečana žilna rezistenca s pridruženim učinkom endotelno-muskularnega sistema v žilni steni povzročita zadebelitev stene in zožitev žilnega lumna (9). Temu mehanizmu se pridružuje še povečana insulinska rezistenca, delovanje povišanega parathormona (ki zvišuje intracelularni kalcij) ter retenca vode in soli. Intracelularni kalcij z svojim vazokonstriktornim učinkom pa še dodatno prispeva hipertrofiji gladkomišičnega sloja žilne stene. Zmanjšana je tudi supresija renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in je plazmatski renin v odnosu na volumen izvencelične tekočine ter natrija pretirano visok. Pri primarni renalni bolezni s hipertenzijo je aktiviran tudi simpatični živčni sistem, kar dokazujeta povišani noradrenalin v plazmi in povečana občutljivost na noradrenalin. Ojačitev simpatetičnega učinka poveča renalno retenco natrija in sistemsko ter renalno vazokonstrikcijo.

V tej zvezi je omeniti še hipotezo tim. iztirjenja endotelne regulacije tonusa žilnih sten, ki ga predstavljata kot endotelni faktor žilne relaksacije dušikov oksid (NO) in kot faktor vazokonstrikcije endotelin. Iz omenjenega je sklepati, da renalna in sistemska vazokonstrikcija z retenco natrija sledi zmanjšanju nastanka NO v žilni steni in povišanju plazmatskega endotelina.

Zaključek

Uspešnost antihipertenzivne terapije je potrebno soditi tudi z vidika zaščite ledvičnega ožilja in parenhima pred škodljivim učinkom hipertenzije. Zato velja vzdrževati krvni tlak do največ 140/80 mm Hg ali še bolje do največ 120/80 mm Hg. Ugotavljanje renina plazme, mikroalbuminurije, proteinurije in kemizma krvi je za varno zdravljenje bolnikov s hipertenzijo neizogibno (10). Dobro pa je upoštevati, da je vazodilatatorni učinek dihidropiridinskih blokatorjev kalcijevih kanalov usmerjen na vas afferens glomerulov kar ob istočasni vasokonstrikciji vas efferens poviša intraglomerularni tlak s povečanjem renalnega pretoka plazme in glomerularne filtracije. Ker takšna obremenitev lahko pospeši glomerulosklerozo, je priporočljivo opustiti tovrstne kalcijeve antagoniste in uporabiti, če je potrebno, diltiazem ali verapamil, ki takšnega učinka nimata. Ne nazadnje pa velja ob izbiri vrste in dnevne doze antihipertonika upoštevati tudi njegovo razpolovno dobo v organizmu, ki je pri kronični resnejši okvari ledvične funkcije praviloma spremenjena.

Literatura

1. Ruilope LM, Hanson L, Zanchetti A. What have we learned from the HOT (Hypertension Optimal Treatment) study? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2047-8.
2. Berthoux F, Tsakiris D. Figures from Annual Report on Management of Renal Failure in Europe, XXVIII, 1997.
3. Daugirdas JT, Todd S. Ing.: *Handbook of Dialysis*. 2nd Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1944: 433-44.
4. *Zdrav Var* 1997; 36 supplement 4
5. Maschio G. The kidney in essential hypertension : a Cinderella of hypertension research. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1987-8.
6. Gansevoort RT, Sluter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure - lowering agents: a meta analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.
7. Laragh JH, Blumenfeld JD. Essential hypertension. In: Brenner BM. *The Kidney*. 5th ed. Vol. II. Philadelphia: W. B. Saunders 1996: 2071-105.
8. Kaissling B.,J. Loffing: Cell growth and cell death in renal tubules, associated with diuretic treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 1998; : 1341-3.
9. Silacci P, Hayoz D. Oxidative stress as triggering event for vascular remodelling. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1343-6.
10. *Zdrav Var* 1998 ; 37 (suppl 7): 25-30.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI SUMU NA VENSKO TROMBOZO

Viktor Videčnik

Klinični center, Klinični oddelek za žilne bolezni, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

Izyleček. Predstavljena je sodobna doktrina obravnavanja bolnikov z vensko trombozo (VT). Klinična diagnoza VT je nezanesljiva, saj so posamezni simptomi in znaki slabi napovedniki VT. Z upoštevanjem kombinacij dejavnikov tveganja za VT in simptomov in znakov je mogoče bolnike s sumom na VT dokaj zanesljivo razvrstiti v skupine z majhno, zmerno ali veliko predestno verjetnostjo za VT. Takšno razvrščanje skupaj z neinvazivnimi preiskavami, npr. kompresijsko ultrasonografijo, poenostavi strategijo za obravnavo bolnikov s sumom na VT.

Uvod

Venska tromboza (VT) je delna ali popolna zamašitev globokih ven s trombi. Običajno prizadane vene v spodnjih okončinah, vse druge lokalizacije so redkejšje. Glede na klinični pomen delimo VT na "proksimalno" (tromboza femoralne in poplitealne vene) in "distalno" (tromboza golenskih ven). Nezdravljena proksimalna VT je smrtno nevarna bolezen, saj kar v 50 % privede do pljučne embolije (PE), okoli 10 % bolnikov s PE pa umre (1). Tudi potrombotični sindrom, ki je pozni zaplet VT, je pogostejši pri neustrezno zdravljenih bolnikih. Incidenca VT je 1,6/1000 oseb letno (1, 2), kar pomeni, da v Sloveniji utrpi VT okoli 3000 oseb letno.

Obravnava bolnikov z VT se je spričo novih spoznanj o etiologiji, diagnostiki in zdravljenju te bolezni v zadnjih letih pomembno spremenila. V prispevku želim predstaviti sodobno doktrino obravnavanja bolnikov z VT, kot jo uporabljamo na Kliničnem oddelku za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana (3).

Diagnostika VT

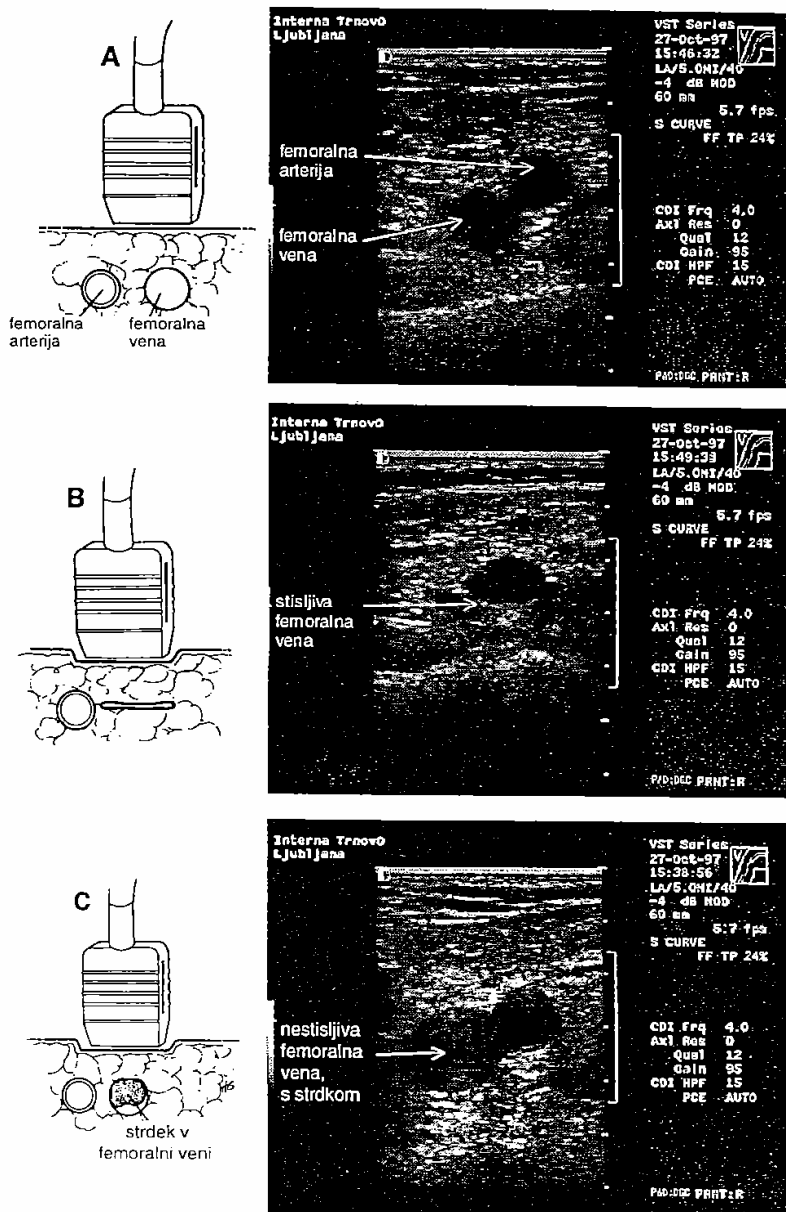
Klinična diagnostika

Dobro je znano, da je klinična diagnoza VT nezanesljiva. Podatki iz literature kažejo, da objektivna preiskava potrdi klinični sum na VT le v slabi polovici primerov (4, 5). Tudi v naših razmerah ugotavljamo majhno zanesljivost klinične diagnoze. Le pri 20 % bolnikov, napotenih iz zdravstvenih domov zaradi suma na VT, smo bolezen objektivno potrdili (6). Zanesljivost klinične diagnostike izboljšamo z ocenjevanjem klinične verjetnosti za VT. Opisanih je več pristopov, vsi temeljijo na ugotavljanju značilne klinične slike in upoštevanju dejavnikov tveganja. Na VT posumimo pri novo nastali, nepojasneni oteklini in/ali bolečini v okončini. Oteklina pri VT ni lokalizirana, ampak sega od stopala na golen ali stegno. Bolečina (spontana ali povzročena z blagim pritiskom) je prisotna le v mišicah stegna in/ali meč odnosno vzdolž poteka globokih ven. Lokalizirane ali kronične otekle, testaste otekle, bolečine v sklepih, stopalu ali gležnju niso značilne za VT. Tudi eritem in dilatirane podkožne vene niso značilne za VT.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za VT so (7): večja operacija ali poškodba v zadnjem mesecu, paraliza, pareza ali nedavna imobilizacija okončine, nedavna nepomičnost (več kot 3 dni), maligna bolezen, anamneza o že preboleli VT ter anamneza o družinskem pojavljanju VT (najmanj dva sorodnika v prvem kolenu). Med manj pomembne dejavnike tveganja, z majhno napovedno vrednostjo za VT, sodijo še starost, nosečnost, oralna kontracepcija, debelost in katetri v venah.

Kadar je pri bolniku prisotna značilna oteklina in/ali bolečina ter eden ali več pomembnih dejavnikov tveganja je verjetnost za VT velika. Tudi prisotnost znakov, sumljivih za pljučno embolijo

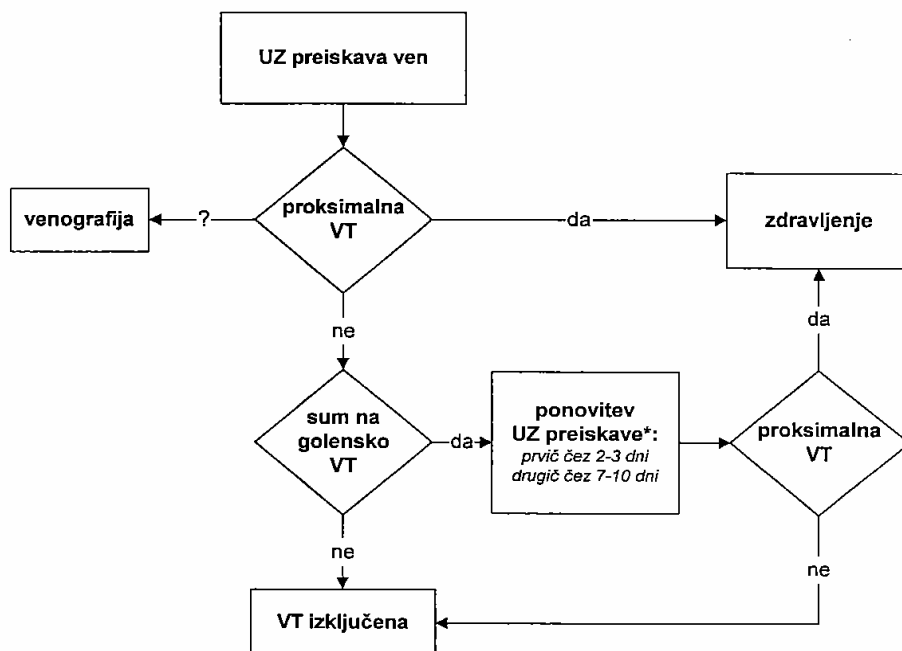
(nepojasnjena, novo nastala dispneja, tahipneja ali plevritična bolečina) bolnika z dejavniki tveganja uvrsti v skupino z veliko verjetnostjo za VT. Značilna klinična slika, brez prisotnosti dejavnikov tveganja kaže na srednjo veliko verjetnost VT; tudi v primeru prisotnosti dejavnikov tveganja in neznačilni klinični sliki je verjetnost za VT srednje velika. Neznačilna klinična slika ob odsotnosti dejavnikov tveganja pa pomeni majhno verjetnost za VT. Objektivno diagnostiko opravimo le pri bolnikih z veliko ali srednjo verjetnostjo za VT.



Slika 1. Shematski in ultrazvočni prikaz opazovanja stisljivosti femoralne vene. A: prehodna vena; B: stisljiva vena; C: nestisljiva vena, s strdkom v svetlini.

Objektivna diagnostika

Sum na VT moramo objektivno preveriti. Metoda izbora je ultrazvočna (UZ) preiskava, ki ima približno 95 % senzitivnost in specifičnost za proksimalno VT (8, 9). Preiskava temelji predvsem na opazovanju stisljivosti ven (slika 1). Za trombozo je značilna nestisljiva vena, v njeni svetlini je strdek pogosto dobro viden. Ob pregledu preverimo stisljivost v prečni ravnini v celotnem poteku femoralne in poplitealne vene. Golenskih ven običajno ne preiskujemo, ker so slabo pregledne in stisljive. Večna avtorjev meni, da tromboza omejena na golenske arterije, ne privede do PE. Pri 20 % bolnikov se tromboza iz golenskih ven v 7-10 dnevih razširi v poplitealno veno (10). Zato pri bolnikih s sumom na golensko VT večkrat ponovimo UZ preiskavo. Če v tem času ne ugotovimo širjenja v poplitealno veno ali klinični znaki izvenijo, nadaljnje opazovanje ni potrebno. Ponovitvam UZ preiskave se izognemo, če ob prvem pregledu ugotovimo normalne vrednosti D-dimerov, specifičnih razgradnih produktov fibrina (11). Algoritem diagnostičnega ukepanja je prikazan na sliki 2.



Slika 2. Diagnostični algoritem pri sumu na vensko trombozo (VT). * - ultrazvočne (UZ) preiskave ni potrebno ponavljati, če so plazemske vrednosti D-dimerov normalne; ? – nezanesljiv izvid.

UZ preiskava nam lahko odkrije tudi druga stanja, ki lahko dajejo simptome VT; kot so hematomi v mišicah, poplitealne ciste, tumorji ali povečane bezgavke, ki lahko pritiskajo na vene

Posebno diagnostično težavo predstavlja ponovitev tromboze v isti veni. Kadar ugotovimo trombozo v žilnem odseku, ki prej ni bil prizadet, je diagnoza jasna. Sicer pa nam pomaga določitev D-dimerov. V primeru, da so vrednosti D-dimerov normalne, ponovitev VT zanesljivo izključimo (12).

Referenčna metoda za diagnostiko VT je še vedno rentgenska venografija. Ker je preiskava invazivna in bolnika izpostavlja rentgenskemu sevanju, posežemo po njej le redko, ko izvid UZ preiskave ni zanesljiv, npr. pri veliki verjetnosti za VT. Ponekod še uporabljajo impedančno pletizmografijo in

radioizotopsko scintigrafijo, ki pa sta manj zanesljivi kot UZ preiskave, še zlasti, če gre za neokluzivne trombe v venah, kot tudi pri golenskih VT (13, 14).

Zaključek

Ker so posamezni simptomi nizko specifični in slabo občutljivi za VT, zanesljivost klinične slike izboljšamo z ocenjevanjem klinične verjetnosti za VT, ki temelji na ugotavljanju značilne klinične slike ob sočasnem upoštevanju dejavnikov tveganja. Uporabljeno skupaj z neinvazivnimi preiskavami, npr. kompresijsko ultrasonografijo, lahko poenostavimo in pocenijo obravnavo bolnikov s sumom na VT (15).

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Mišu Šaboviču za pomoč pri pripravi prispevka.

Literatura

1. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J* 1991; 302: 709-11.
2. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-60.
3. Šabovič M in sod. Navodila za obravnavo bolnikov z vensko trombozo. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 219-23.
4. Sandler A, Mitchell JRA. How do we know who has had deep vein thrombosis? *Postgrad Med J* 1989; 65: 16-9.
5. Hirsh J, Hull RD. Venous thromboembolism: natural history, diagnosis and management. In: *Diagnosis of venous thrombosis*. Boca Raton: CRC Press 1987: 23-8.
6. Kozak M. How reliable is the diagnosis of acute deep vein thrombosis? In: Balas P (ed.). *Progress in Angiology*. Milano: Edizioni Minerva Medica 1991: 221-2.
7. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-30.
8. Cronan JJ. Venous thromboembolic disease: the role of US. *Radiology* 1993; 186: 619-30.
9. Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
10. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep vein thrombosis in outpatients. *N Engl J Med* 1986; 314: 823-8.
11. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P et al. A novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2184-7.
12. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.
13. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasonography in outpatients with clinically suspected deep vein thrombosis: a two centre paired-design prospective trial. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1423-7.
14. The diagnostic approach to deep vein thrombosis - which technique? *Clin Chest Med* 1995; 16: 253-68.
15. Anand SS et al. Does this patients have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279: 1094-9.

ZDRAVLJENJE VENSKE TROMBOZE

Polona Peternel

Klinični center, Klinični oddelek za žilne bolezni, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana

Objektivno potrjena venska tromboza zahteva takojšnjo uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja. V večini primerov pričnemo sočasno zdravljenje s heparinom in kumarini, le v izjemnih okoliščinah, ko ima bolnikčasne ali trajne zadržke za zdravljenje s kumarini (npr. nujni invazivni posegi, velika nevarnost krvavitve, sepsa, nosečnost), zdravimo bolnike samo s heparinom.

Heparin

Najpogosteje uporabljamo standardni – nefrakcionirani heparin. Zdravljenje vedno pričnemo z bolusom 5.000 E i.v., nadaljujemo ga v obliki trajne i.v. infuzije ali v obliki podkožnih injekcij. Za podkožno aplikacijo heparina se odločimo v primeru, ko venska tromboza ni obsežna in ni kliničnih znakov za pljučno embolijo. Zdravljenje v obliki trajne i.v. infuzije pričnemo z odmerkom 1.250-1.300 E heparina/uro. Ker je antikoagulacijski učinek heparina nepredvidljiv, moramo zdravljenje nadzirati z laboratorijskimi preiskavami. Običajno merimo učinek heparina z aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom (APTČ), ki naj bo podaljšan na 1,5-2,5-kratno srednjo referenčno vrednost. APTČ prvič kontroliramo 4-6 ur po začetku zdravljenja, nato pa vsaj 1-krat dnevno. Ob neprekinjenem iv. dajanju odmerjamo heparin po normogramu, ki olajšuje doseganje optimalnega terapevtskega območja. Poudariti je treba, da je zadostni odmerek heparina v prvih 24. urah zdravljenja izjemno pomemben za preprečevanje pljučnih embolij. V primeru, ko APTČ ne odstopa od srednje terapevtske vrednosti za več kot $\pm 25\%$, odmerka heparina ne spreminjamo. Če antikoagulacijski učinek ni zadosten (odklon APTČ od srednje terapevtske vrednosti za 26-35 %), povečamo 24-urni odmerek heparina za 10%. Kadar je antikoagulacijski učinek še šibkejši (odklon APTČ od srednje terapevtske vrednosti za 35 % ali več), dodamo bolus 5.000 E heparina i.v. in povečamo 24-urni odmerek za 20%. Če meritev APTČ kaže na prekomerni antikoagulacijski učinek heparina (odklon APTČ od srednje terapevtske vrednosti za 26-35%), zdravljenje s heparinom prekinemo za 1 uro, 24-urni odmerek heparina pa zmanjšamo za 10%. Kadar je prekomerni antikoagulacijski učinek izrazitejši (odklon APTČ preko 35% od srednje terapevtske vrednosti) prekinemo infuzijo heparina za 1 uro in zmanjšamo 24-urni odmerek za 20% (1). Vedno, ko odmerek heparina spreminjamo, po 6 urah izmerimo APTČ.

Pri podkožnem dajanju heparina je celokupni dnevni odmerek običajno za 20% večji kot pri i.v. infuziji (2). Zdravljenje pričnemo s 35.000 E heparina dnevno, razdelimo ga v 2-3 dnevne odmerke. Laboratorijsko kontrolo APTČ opravimo 6 ur po aplikaciji heparina.

Pri bolnikih, ki potrebujejo velike odmerke heparina (preko 40.000 E/dan) APTČ ni ustrezno merilo za oceno antikoagulacijskega učinka heparina. V tem primeru merimo heparin v plazmi s testom inhibicije aktiviranega koagulacijskega faktorja X (terapevtsko območje 0,4 do 0,7 E heparina/ml), ali s protaminsko titracijo (terapevtsko območje 0,2 do 0,4 E heparina/ml).

Novost pri zdravljenju venske tromboze predstavlja uvajanje nizkomolekularnega heparina. Prednosti te oblike heparina so: ugodnejša biološka razpoložljivost, daljša razpolovna doba, dobra resorpcija iz podkožja. Nizkomolekularni heparin odmerjamo glede na telesno težo v enem do dveh dnevni odmerkih podkožno. Zdravljenje venske tromboze z nizkomolekularnim heparinom je enako varno in vsaj enako učinkovito kot zdravljenje s standardnim heparinom. Možnosti zapletov zdravljenja z nizkomolekularnim heparinom so v primerjavi s standardnim celo manjše. Pri večini bolnikov laboratorijska kontrola zdravljenja z nizkomolekularnim heparinom ni potrebna. Naštete lastnosti nizkomolekularnega heparina omogočajo zdravljenje venske tromboze na domu v primeru, ko bolnik

nima simptomatske pljučne embolije ali povečanega tveganja za krvavitev, je dobro sodelujoč in mu lahko nudimo kakovostno ambulantno oskrbo (3).

Kumarini

Varfarin je najpogosteje uporabljan kumarinski preparat, zdravilo predpisujemo v enem dnevnem odmerku. Priporočamo, da bolnik jemlje zdravilo zvečer, tako je mogoča morebitna sprememba odmerka zdravila še istega dne kot je opravljena laboratorijska kontrola. Zdravljenje s kumarini redno nadziramo z merjenjem protrombinskega časa, izražamo ga v mednarodnem umerjenem razmerju (INR). Zdravljenje s kumarini pričnemo pri večini bolnikov že prvega dne zdravljenja s heparinom. Heparin in kumarine dajemo hkrati najmanj 5 dni, heparin ukinemo, ko je INR >2,0 dva dni zapored (4). Izogibamo se visokim uvodnim odmerkom varfarina. Prvega dne predpišemo 6 mg varfarina, pri bolnikih z rakastimi obolenji ali v visoki starosti, pa se običajno odločimo še za manjši uvodni odmerek. Protrombinski čas na začetku zdravljenja nadziramo vsak dan, ko dosežemo terapevtsko območje in ga vzdržujemo vsaj 2 dni zapored, določamo INR 2-3-krat tedensko, zatem 1-krat tedensko. Ko se INR ustali v terapevtskem območju, merimo INR vsake 4 do 6 tednov. Ključnega pomena za kakovostno vodenje antikoagulacijskega zdravljenja s kumarini je ustrezna informiranost bolnika oz. njegovih svojcev.

Trajanje antikoagulacijskega zdravljenja s kumarini je odvisno od narave venske tromboze. Bolnika s prvo vensko trombozo zdravimo s kumarini 3-6 mesecev. Za 3-mesečno zdravljenje se odločamo redko, le v primeru, ko je sprožilni dejavnik za nastanek venske tromboze prehodni in odpravljen in gre za sicer povsem neogroženega bolnika (npr. imobilizacija uda pri mladi, sicer zdravi osebi). Če je sprožilni dejavnik stalno prisoten (nepokretnost) zdravimo vensko trombozo 6 mesecev. Za 6-mesečno zdravljenje se odločimo tudi pri bolnikih z idiopatsko vensko trombozo ali v primeru ko ima bolnik sočasno pljučno embolijo ali prirojeno trombofilijo. Bolnikom z maligno boleznijo ali antifosfolipidnim sindromom priporočamo dolgotrajno antikoagulacijsko zaščito. V primeru, da gre za drugo vensko trombozo, je potrebno 1-letno zdravljenje s kumarini, le pri bolnikih s prirojeno trombofilijo se odločimo za dolgotrajno zdravljenje. Bolnike, ki so utrpeli tri ali več venskih tromboz zdravimo s kumarini doživljenjsko (5).

Zapleti antikoagulacijskega zdravljenja

Med antikoagulacijskim zdravljenjem utrpi pomembno krvavitev 3-5 % bolnikov. Ob manjši krvavitvi antikoagulacijskega zdravljenja običajno ne prekinjamo. V primeru večjih krvavitev zdravljenje takoj prekinemo, nadomeščamo izgubljeni kri, morebitni pretirani antikoagulacijski učinek zdravil pa zmanjšamo ali izničimo z antidoti. Antidot za heparin je protamin sulfat, za kumarine vitamin K (6).

Heparinska imunska trombocitopenija je zaplet, ki ga doživi 3- 5% bolnikov. Nastopi 5 do 15 dan po pričetku zdravljenja s heparinom. Število trombocitov se zmanjša pod $100.000/\text{mm}^3$, ali za več kot 50% pod izhodno vrednostjo. V redkih primerih se trombocitopeniji pridružijo venske in arterijske tromboze, ki predstavljajo življenjsko nevaren zaplet. Ob nastopu trombocitopenije zdravljenja s heparinom takoj prekinemo, v vmesnem obdobju, ko kumarini še niso učinkoviti, uporabljamo druga zdravila z antikoagulacijskim učinkom kot je npr. hirudin. Osteoporoza je opisana pri 1 % bolnikov ob dolgotrajnem zdravljenju s heparinom. Kožna nekroza je redek zaplet zdravljenja s heparinom in kumarini.

Ponovitev venske tromboze med antikoagulacijskim zdravljenjem

Najpogostejši vzrok za ponovitev venske tromboze med antikoagulacijskim zdravljenjem, katero doživi 3-5 % bolnikov, je nezadostni antikoagulacijski učinek heparina ali kumarinov. Možen vzrok za ponovitev je tudi malignom, neredko še prikrit, prirojena trombofilija, antifosfolipidni sindrom. V primeru, da se med antikoagulacijskim zdravljenjem s kumarini venska tromboza ponovi, bolniku za

najmanj 5 dni uvedemo heparin v terapevtskem odmerku, v tem obdobju uravnavamo zdravljenje s kumarini tako, da je INR 2,0-3,0.

Trombolitično zdravljenje

Trombolitično zdravljenje venske tromboze je indicirano pri flegmaziji. Sicer se za trombolitično zdravljenje venske tromboze odločamo redko, v poštev prihaja le pri bolnikih do 60. leta starosti, ki imajo obsežno proksimalno vensko trombozo, ki ne traja dlje kot 7 dni. Običajno se odločimo za 48 do 72-urno zdravljenje s streptokinazo v odmerku 100.000 E/uro. Možna pa je uporaba različnih trombolitičnih zdravil in različnih shem zdravljenja (7).

Namestitev filtra v spodnjo veno kavo

Kadar antikoagulacijsko zdravljenje bolnika s proksimalno vensko trombozo ni možno (npr. neodložljiva večja operacija, hemoraška diateza), je indicirana vstavitev filtra v spodnjo veno kavo.

Fizikalno zdravljenje

Dolgotrajno ležanje bolnikov z vensko trombozo je opuščeno (8). Če precenimo, da je ob sprejemu tromboza starejša od 7 dni, bolniku hoje ne omejujemo. Tudi v primeru krajše anamneze, ko je bolnik pred sprejemom v bolnišnico hodil, mu krajše hoje po bolnišnici ne odtegujemo. Bolnika mobiliziramo vsaj 24 do 48 ur zatem, ko je antikoagulacijsko zdravljenje s heparinom v terapevtskem območju. Ležanje (5-dnevno) predpišemo le še tistim bolnikom z vensko trombozo, ki imajo simptomatsko pljučno embolijo. Ob mobilizaciji bolni ud povijamo z elastičnim povojem. Nošnja umerjene elastične nogavice priporočamo vsaj 6 mesecev po odpustu iz bolnišnice.

Literatura

1. Hull RD, Baskob GE, Rosenbloom D et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. Arch Intern Med 1992; 152: 1589-95.
2. Hommes DW, Bura A, Mazzolai I, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis a meta-analysis. Ann Intern Med 1992; 116: 279-84.
3. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996; 334: 682-7.
4. Hyers T, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1995; 108: 335S-51S.
5. Ginseberg JS. Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996; 335: 1816-28.
6. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1995; 108: 276S-90S.
7. Rogers LQ, Lutcher CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: a comprehensive review of the English literature. Am J Med 1990; 88: 389-95.
8. Partsch H, Oburger K, Mostbeck A, Konbig B, Kohn H. Frequency of pulmonary embolism in ambulant patients with pelvic vein thrombosis: a prospective study. J Vasc Surg 1992; 16: 715-22.

ZDRAVLJENJE PERIFERNE ARTERIJSKE OKLUZIVNE BOLEZNI

Aleš Blinc

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Klinični center Ljubljana

Izvleček. Periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB), ki je najpogosteje posledica napredovale ateroskleroze, prizadene vsaj 5% moških in 2,5% žensk starejših od 65 let. Po 5-10 letih le približno 10% bolnikov izgubi prizadeti ud zaradi gangrene, vendar je umrljivost bolnikov s PAOB na račun srčnožilne bolezni vsaj 3-krat večja od povprečja populacije enako starih oseb. PAOB v asimptomatski fazi zdravimo z zmanjševanjem reverzibilnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo in z antiagregacijsko terapijo. V stadiju intermitentne klavdikacije dodatno priporočamo intervalni mišični trening, v poštev pa prihaja tudi zdravljenje s hemoreološkim preparatom pentoksifilinom. Za revaskularizacijo se odločamo, kadar klavdikacija močno ovira bolnika pri vsakdanjem življenju. Pri kritični ishemiji uda, ki se kaže kot ishemična bolečina v mirovanju ali gangrena uda, so za reševanje uda potrebni revaskularizacijski postopki. Glede na obsežnost prizadetosti uda ter bolnikovo splošno stanje se odločamo med perkutano transluminalno angioplastiko, kirurško revaskularizacijo in lokalnim trombolitičnim zdravljenjem. Kadar revaskularizacijski postopki niso izvedljivi, je v nekaterih primerih mogoče ohraniti ud z infuzijami prostanooidov. Pri obsežni gangreni uda je potrebno napraviti amputacijo v predelu, ki še omogoča celjenje rane.

Uvod

Približno 5% moških starejših od 60 let in vsaj 2,5% žensk starejših od 60 let ima simptome intermitentne klavdikacije, t.j. periferno arterijsko okluzivno bolezen (PAOB) v stadiju II po Fontainu (1). Ocenjujejo, da je prevalenca asimptomatskih, a že napredovalih aterosklerotičnih naplasterov perifernih arterij - PAOB v stadiju I, vsaj 3-krat večja od prevalence intermitentne klavdikacije. Naravni potek PAOB je rezmeroma benignen, saj po 5-10 letih le četrtnina bolnikov s klavdikacijo doživi poslabšanje do kritične ishemije uda: bolečine v mirovanju ali gangrene uda, amputacija pa je potrebna pri manj kot 10% bolnikov (1, 2). Kljub razmeroma dobri prognozi za prizadeti ud, pa bolniki s PAOB umirajo na račun ishemične bolezni srca vsaj trikrat pogosteje kot enako stare osebe brez prizadetosti perifernega žilja. Po petih letih od revaskularizacijskega kirurškega posega na perifernem žilju preživi le približno 70% bolnikov (2). Zdravljenje PAOB je torej tesno povezano s preventivo in zdravljenjem srčnožilne bolezni, postopki pa so odvisni od stadija bolezni (1-3).

Zdravljenje bolnikov z napredovalo, a še asimptomatsko aterosklerozo perifernih arterij (stadij I)

Bolnike z asimptomatskimi naplasteritvami perifernih arterij, ki jih odkrijemo na podlagi arterijskega šuma ali morfološkega prikaza, najpogosteje z dvojnimi ultrazvočnimi prikazom žilja, zdravimo z izvajanjem sekundarne preventive ateroskleroze (1-3). Prvi terapevtski cilj je odpraviti reverzibilne dejavnike tveganja za aterosklerozo. Kajenje je najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za PAOB, saj imajo kadilci do 7-krat večje tveganje za razvoj intermitentne klavdikacije v primerjavi z nekadilci. Ženske s povišanim krvnim tlakom imajo približno 4-krat večje tveganje za razvoj simptomatske PAOB, moški pa 2-krat večje tveganje v primerjavi s kontrolno populacijo. Hiperholesterolemija s skupno vrednostjo serumskega holesterola 7 mmol/l ali več podvoji tveganje za razvoj simptomatske PAOB, še močneje pa povečuje tveganje srčnožilne bolezni. Sladkorna bolezen pospešuje razvoj PAOB in močno poslabšuje njeno prognozo, saj so amputacije pri diabetikih kar 7-krat pogostejše kot pri nediatetikih. V sekundarni preventivi ateroskleroze je torej uravnavanje metabolizma glukoze in lipidov z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi ključnega pomena. Zdravila izbora pri hiperholesterolemiji so statinski preparati, ki stabilizirajo aterosklerotične lehe (1). V prihodnosti pričakujemo podatke o uspešnosti zniževanja serumske koncentracije homocisteina z

dodatki folne kisline pri koronarni žilni bolezni in pri PAOB. Vsem bolnikom z asimptomatsko aterosklerozo predpišemo antiagregacijsko terapijo z aspirinom v odmerku 75-325 mg/dan - pri nas večinoma 100-250 mg/dan, če le nimajo kontraindikacij, kot je npr. aktivna ulkusna bolezen prebavil. Podatki o ugodnem učinku aspirina na potek PAOB so omejeni, nedvomno pa aspirin pri ogroženi populaciji zmanjšuje smrtnost zaradi miokardnega infarkta za vsaj 25% (4). Alternativno antiagregacijsko zdravilo pri bolnikih, ki ne prenašajo aspirina, je tienopiridinski preparat tiklopidin v odmerku 2x250 mg. Tiklopidin je učinkovitejše antiagregacijsko zdravilo od aspirina, pri približno 1% bolnikov pa povzroča hudo levkopenijo (5). Pričakujemo, da bo kmalu na voljo klopidogrel, novejši in varnejši tienopiridinski preparat.

Zdravljenje bolnikov z intermitentno klavdikacijo (stadij II)

Pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo prav tako kot pri asimptomatskih bolnikih poskušamo zmanjšati reverzibilne dejavnike tveganja za aterosklerozo in jim predpišemo antiagregacijsko terapijo (1-3). Dodano priporočimo intervalni mišični trening: hojo do razdalje, ki še ne povzroči polno izražene ishemične bolečine v udu, krajši počitek, med katerim mora klavdikacija popolnoma izzveneti, nato pa nadaljevanje hoje do ponovnega občutenja blage bolečine. Intervalni trening je učinkovit, če ga bolniki izvajajo vsaj 3-4-krat tedensko po 20-30 minut. Bolniki morajo nositi udobno obutev in skrbno negovati kožo stopal. Po treh mesecih intervalni mišični trening podaljša klavdikacijsko razdaljo za približno dvakrat v primerjavi z začetno vrednostjo. Mehanizmi učinkovanja intervalnega mišičnega treninga so pospeševanje razvoja kolateralnega žilja, izboljšanje učinkovitosti oksidativnega metabolizma v treniranih mišicah, prilagoditev tehnike hoje in tudi spremenjeno doživljanje klavdikacijske bolečine (1).

Pentoksifilin je edino hemoreološko zdravilo, ki ga je ameriška FDA odobrila za zdravljenje intermitentne klavdikacije. Pentoksifilin izboljšuje prožnost eritrocitne membrane, zmanjšuje viskoznost krvi in zavira reaktivnost trombocitov. Kljub temu so dodatni učinki pentoksifilina v primerjavi z intervalnim mišičnim treningom skromni. Pentoksifilin koristi predvsem bolnikom z intermitentno klavdikacijo, ki ne morejo redno izvajati intervalnega mišičnega treninga (1).

Kadar je klavdikacijska razdalja tako kratka, da bolnika močno ovira pri vsakodnevnem življenju, se odločamo za angiografsko diagnostiko in rekanalizacijske posege na perifernih arterijah. V praksi se redko odločamo za revaskularizacijske posege, če je klavdikacijska razdalja daljša od 200 m (1-3).

Zdravljenje bolnikov s kritično ishemijo uda (stadij III in IV)

Bolnikom z ishemično bolečino v mirovanju (stadij III) ali že razvito gangreno uda (stadij IV) grozi brez uspešnega revaskularizacijskega posega izguba uda ali celo smrt. Pri akutni zavori periferne arterije, ki je najpogosteje posledica embolije, je potrebno napraviti urgentno angiografijo in izpeljati kirurško zdravljenje. Pri kronični kritični ishemiji udov, ki je najpogosteje povzročena z zapleti ateroskleroze, revaskularizacijske posege prav tako načrtujemo na podlagi angiografske diagnostike, čedalje pogosteje pa nam je v pomoč tudi neinvazivna diagnostika z dvojnimi ultrazvočnimi prikazom perifernih arterij.

Pri zožitvah arterij in zavorah, ki so krajše od 10 cm, se največkrat odločamo za perkutano transluminalno angioplastiko (PTA) (1-3). Uspeh PTA je boljši pri zožitvah kot pri zavorah arterij. Uspeh je boljši v iliakalnem segmentu kot v femoropoplitealnem predelu, tam pa boljši kot pri golenskih arterijah. Distalna motnja arterijske prekrvitve poslabšuje uspešnost PTA na proksimalnem arterijskem segmentu.

Za kirurške posege se praviloma odločamo pri kritični ishemiji udov, ki jo povzročajo arterijske zapore daljše od 10 cm in pa pri žilnih lezijah, ki so vir ateroembolizmov, kot so delno trombozirane anevrizme in eksulcerirane aterosklerotične lehe (1-3). Pri obsežni okluzivni bolezni aortoiliakalnega arterijskega segmenta je najboljši revaskularizacijski poseg aorto(bi)femoralni obvod

s protezo iz dakrona ali politetrafluoroetilena. Izvenanatomski obvodi, kot sta aksilofemoralni ali femorofemoralni obvod, so indicirani pri močno ogroženih bolnikih, ki ne bi prenesli operativnega posega s pretisnjenjem aorte v trebušni votlini. Za žilne obvode pod ingvinalnim ligamentom je najboljši material avtologna vena saphena magna, bodisi obrnjena ali *in situ* po valvulotomiji. Rezultati kirurške revaskularizacije so boljši pri nadkolenskih anastomozah na poplitealno arterijo kot pri podkolenskih anastomozah, femorodistalni obvodi na eno od golenskih arterij pa se zapro pri tretjini bolnikov že po enem letu (1, 2).

Selektivno intraarterijsko trombolitično zdravljenje, ki ga praviloma kombiniramo s PTA, lahko izvajamo pri kroničnih arterijskih zaporah v iliačalnem segmentu, ki niso starejše kot eno leto, v femoropoplitealnem področju pa pri zaporah, ki niso starejše kot pol leta (1-3). Opisani so tudi dobri rezultati trombolitičnega zdravljenja pri svežih trombotičnih ali emboličnih zaporah perifernih arterij v kombinaciji z odloženo PTA ali kirurškim posegom (6).

Kadar markrocirkulacijski revaskularizacijski posegi pri bolnikih s kritično ishemijo uda niso izvedljivi, prihaja v poštev poskus izboljšanja mikrocirkulacije z infuzijo prostanoidov, najpogosteje iloprosta, ki je stabilnejši analog PGI₂. Nekatere evropske študije so pokazale izboljšano 6- mesečno preživetje in znižano incidenco visokih amputacij pri bolnikih, ki so dobivali intravenske infuzije iloprosta 2-4 tedne, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (7). Žal je uspešnost prostanoidov pri aterosklerotično pogojeni kritični ishemiji udov skromna in kratkotrajna. Pričakujemo, da bo v prihodnosti mogoče zdraviti bolnike z obsežnimi okvarami makrocirkulacije z gensko terapijo, ki bo spodbudila angiogenezo v ishemičnih tkivih (8).

Pri obsežni gangreni uda je potrebno napraviti amputacijo v predelu, ki še omogoča celjenje rane (1-3). Sodoben pristop k zdravljenju gangrenoznih udov je kombinacija revaskularizacijskih posegov, čim nižje amputacije in rekonstruktivne kirurgije. Po zaključenem kirurškem zdravljenju je pri večini amputirancev indicirana usmerjena rehabilitacija.

Literatura

1. Weitz JI, Byrne J, Clagett P, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
2. Dormandy JA, Stock G, eds. *Critical leg ischemia - its pathophysiology and management*. Berlin: Springer Verlag, 1990: 1-172.
3. Poredoš P, Kozak M, Videčnik V. Kronične in akutne motnje arterijske prekrvitve udov. V: Keber D, Fras Z, eds. *Zdravljenje notranjih bolezni - algoritmi odločanja in ukrepanja*. Ljubljana 1993, Med Razgl, pp 5-3-5-9.
4. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
5. Schror K. Antiplatelet drugs - a comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7-28.
6. Ouriel K, Shortell CK, De Weese JA, reen RM, Francis CW, Azodo MV, Guitierrez OH, Manzione JV, Cox C, Marder VJ. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1021-30.
7. Dormandy JA. Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease - the European experience. *Vasc Med* 1996, 1: 155-8.
8. Lee JS, Feldman AM. Gene therapy for therapeutic myocardial angiogenesis: a promising synthesis of two emerging technologies. *Nature Med* 1998; 4: 739-42.

PATOFIZIOLOGIJA POVEZAVE MED PRETIRANO SIMPATIČNO AKTIVNOSTJO, TVEGANJEM ZA KORONARNO OKLUZIJO IN HIPERTENZIJO

Stevo Julius, dr. med, dr. sci.

University of Michigan, Medical Center, Department of Medicine, Division of Hypertension, 3918
Taubman center, Ann Arbor, MI 48109, USA

Simpatični živčni sistem ima zgodnjo vlogo v patofiziologiji hipertenzije. Nevrogeno zvišanje srčne frekvence in zvišane ravni kateholaminov vidimo pri bolnikih z mejno hipertenzijo, pa tudi pri osebah z normalnim krvnim tlakom, pri katerih se kasneje pojavi hipertenzija. Pretirana aktivnost simpatičnega živčnega sistema je še posebej očitna pri hiperkinetičnih bolnikih, pri katerih je simpatična stimulacija srca in krvnih žil povečana, parasimpatična srčna inhibicija pa zmanjšana. Večji minutni srčni volumen, upornost žilja in krvni tlak lahko popolnoma normaliziramo z avtonomno blokado.

Vemo, da višji krvni tlak zviša tveganje za koronarno okluzijo, vendar je povezava med njima zapletena. V zgodnji fazi hipertenzije sta povečan simpatikotonus in blago zvišanje krvnega tlaka povezana z zvišanjem ravni insulina (znak rezistence na insulin), holesterola in trigliceridov v plazmi, medtem ko je raven HDL znižana. Dislipidemija je sekundarna in nastopi kot posledica visoke ravni insulina pri teh bolnikih. Pretirana stimulacija beta-adrenergičnih receptorjev v skeletnih mišicah lahko povzroči rezistenco na insulin, daljša beta-adrenergična stimulacija pa vodi do večjega deleža hitrih mišičnih vlaken, rezistentnih na insulin. Pokazali smo tudi, da lahko alfa-adrenergična vazokonstrikcija zmanjša prekrvavitev skeletnih mišic, s tem pa se zmanjša dotok glukoze in insulina v mišice, kar vodi do rezistence na insulin.

Poleg večjega tveganja za razvoj prezgodnje ateroskleroze obstaja pri bolnikih s hipertenzijo tudi večja nagnjenost h koronarnim zapletom. Pri takšnih bolnikih je tveganje za koronarno trombozo večje, hematokrit zvišan in razgradnja trombocitov povečana. Visok hematokrit je posledica alfa-adrenergične vazokonstrikcije. Podobno tudi adrenergična stimulacija povzroči večjo razgradnjo trombocitov. Tudi tveganje za pojav aritmije je večje. Pri hipertenziji je večja simpatična stimulacija povezana z zmanjšano parasimpatično inhibicijo, ta kombinacija pa pospeši pojav aritmije. Poleg tega vodi simpatična stimulacija preko svojega trofičnega vpliva do hipertrofije levega ventrikla, ki neodvisno od prejšnjega mehanizma tudi zviša tveganje za pojav aritmije. Zaradi trofičnega učinka simpatične stimulacije se poveča debelina stene arteriol in ko se te skrčijo, že sama stena močno zmanjša svetlino žile in povzroči, da se njena upornost pretoku krvi močno poveča. To vodi do vaskularne hipertrofije, ki poveča žilni spazem pri hipertenziji. To patološko dogajanje še stopnjuje poškodba endotelija zaradi hipertenzije, ki zmanjša sposobnost vazodilatacije.

Boljše razumevanje patofiziološke povezave med koronarnim tveganjem in preveliko simpatično stimulacijo pri hipertenziji bo verjetno vodilo do nadaljnjih izboljšav v klinični praksi. Trenutno je antihipertenzivno zdravljenje manj učinkovito pri zmanjševanju števila koronarnih zapletov pri hipertenziji, kot bi pričakovali. Preudarna raba ustreznih zdravil pa nam prinaša upanje za nadaljnje izboljšave antihipertenzivnega zdravljenja.

