



BOLNIŠNICA GOLNIK – KLINIČNI ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO

Golnik, 2. – 6. oktober 2007

Golniški simpozij 2007
Klinična
imunologija,
KOPB:
zbornik predavanj

} BOLNIŠNICA GOLNIK – KLINIČNI ODDELEK ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO

zbornik
predavanj
klinična imunologija,
KOPB

Golnik, Bled, 2. – 6. oktober 2007

Izdajatelj

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in
alergijo

Urednik zbornika

Mitja Košnik

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Naklada

170 izv.

Golnik, Bled, 2. - 6. oktober 2007

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-097(082)

GOLNIŠKI simpozij (2007 ; Golnik)

Klinična imunologija, KOPB : zbornik predavanj / Golniški
simpozij

2007, Golnik, Bled 2.-6. oktober 2007 ; [urednik Mitja Košnik]. –
Golnik: Bolnišnica, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo,
2007

ISBN 978-961-6633-11-6

1. Gl. stv. nasl. 2. Košnik, Mitja
235058176

kazalo

Jubilejno predavanje:

BILI SMO DEL REVOLUCIJE, AMPAK SE TEGA NISMO PRAV ZAVEDALI / Jurij Šorli 3

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE IMUNSKIH BOLEZNI I 7

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA (SCIT in SLIT) PRI ALERGIJSKIH BOLEZNIH DIHAL IN KOŽE / Ema Mušič 8

STRANSKI UČINKI SUBKUTANE SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE / Katja Adamič, Nissera Bajrovič, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik 14

ZDRAVSTVENA VZGOJA BOLNIKA NA IMUNOTERAPIJI / Natalija Edelbaher, Nissera Bajrovič, Karmen Česen 18

KAJ BOLNIKI Z ANAFILAKSIJO VEDO O IN KAKO UPORABLJAJO AVTOINJEKTORJE ADRENALINA / Nika Lalek, Nissera Bajrovič, Barbara Štalc, Irena Počvavšek, Mitja Košnik 26

PARTNERSKO VODENJE BOLNIKA Z ASTMO / Katja Mohorčič, Saša Kadivec, Sabina Škr gat Kristan 30

KAKO ZARES POTEKA ZDRAVLJENJE S KISIKOM NA DOMU / Marjana Bratkovič, Saša Kadivec, Marta Globočnik, Sabina Škr gat Kristan 33

KAKO SO BOLNIKI Z ASTMO IN KOPB POUČENI NA DAN ODPUSTA O ZDRAVILIH / Jurij Regvat, Tina Morgan, Barbara Benedik, Lea Knez, Ilonka Osrajnik, Stanislav Šuš kovič 38

VPLIV ANKSIOZNOSTI IN DEPRESIVNOSTI NA UMRLJIVOST BOLNIKOV S KOPB / Jurij Regvat, Stanislav Šuš kovič, Miljana Vegnuti 41

ELEKTRONSKO NAROČANJE IN ELEKTRONSKE KONZULTACIJE / Petra Svetina Šorli, Mojca Savinšek, Barbara Štalc, Saška Zdolšek 42

BIOPSIJA KOŽE PRI KRONIČNI URTIKARIJI / Irena Šarc, Nissera Bajrovič, Izidor Kern 47

IMUNSKÉ BOLEZNI PLJUČ (EBA, SBV, VASKULITISI) 50

DOPOLNJENA KLASIFIKACIJA IN NOVI PRISTOPI K DIFUZNIM INTERSTICIJSKIM PLJUČNIM BOLEZNIH (DIPB) / Ema Mušič 51

IMUNSKI MEHANIZMI BOLEZNI PLJUČ / Alenka Vizjak 63

NKT CELICE V PATOGENEZI EABA / Peter Korošec 67

IMUNSKÉ BOLEZNI PLJUČ - KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA / Katarina Osolnik 68

HRCT – KLJUČNA PREISKAVA V DIAGNOSTIKI IMUNSKIH BOLEZNI PLJUČ / Rok Cesar, Igor Požek 72

KORELACIJA HRCT S TESTI PLJUČNE FUNKCIJE PRI NEKATERIH INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNIH / Igor Požek, Aleksander Marin 75

SISTEMSKÉ VEZIVNOTKIVNE BOLEZNI S POGOSTO PRIZADETOSTJO PLJUČ / Alenka Šipek Dolničar 77

ZDRAVLJENJE DIPB NEZNANE ETIOLOGIJE / Ema Mušič, Katarina Osolnik 81

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE IMUNSKIH BOLEZNI II	85
SARKOIDOZA - KAJ JE NOVEGA V ZADNJEM LETU? / Katarina Osolnik	86
KLINIČNI POMEN SIGNIFIKANTNIH UČINKOV V ZNANSTVENIH ČLANKIH / Stanislav Šuškovič	90
STEROIDNA OSTEOPOROZA: PREVENTIVA, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE / Petra Svetina Šorli	95
OSTEOPOROZA PRI BOLNIKU S KOPB / Jure Šorli	98
REHABILITACIJA PLJUČNEGA BOLNIKA Z NAPREDOVALO PLJUČNO BOLEZNIJO IN V AKUTNEM POSLABŠANJU / Jure Šorli	99
REZULTATI RAZISKAVE CARED / Matjaž Fležar	101
ALI REZULTAT PREISKAVE SPUTUMA NA EOZINOFILCE VPLIVA NA ZDRAVLJENJE? / Mateja Marc Malovrh, Izidor Kern, Katja Adamič	103
PRIMERJAVA MED DUŠIKOVIM OKSIDOM V IZDIHANEM ZRAKU (eNO) IN ODS TOKOM EOZINOFILCEV V IDNUCIRANEM SPUTUMU PRI BOLNIKI H Z NAPOTNO DIAGNOZO ASTME / Eva Topole, Matjaž Fležar	104
ANGIOGENEZA PRI ASTMI / Sabina Škrgat Kristan	106
KAJ JE BILO NOVEGA PRI ASTMI V LETU 2007 / Mitja Košnik	108
AEKOPB / NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA	108
NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA NA NAVADNEM (NE INTENZIVNEM) PULMOLOŠKEM ODDELKU / Sabina Škrgat Kristan	117
IZKUŠNJE Z NEINVAZIVNO VENTILACIJO NA INTENZIVNEM ODDELKU BOLNIŠNICE GOLNIK / Darinka Trinkaus	122
ANALIZA UMRLIH ZA KOPB / Simona Slaček, Sabina Škrgat Kristan	127
KAJ JE BILO NOVEGA PRI KOPB V ZADNJEM LETU / Stanislav Šuškovič	129

JUBILEJNO PREDAVANJE

Prof. Jurij Šorli: BILI SMO DEL REVOLUCIJE, AMPAK SE TEGA NISMO PRAV ZAVEDALI

(pogled udeleženca na del zgodovine bronhologije v Sloveniji)

Marsikdo med nami se najbrž zelo dobro spominja, kako se je naučil voziti kolo, prvega pristopa na Triglav, kakšnega hudega izpita na Medicinski fakulteti, začetkov specializacije ali specialističnega izpita. Življenje po tistem dogodku je imelo drugo barvo in okus, osvojitve spretnosti, vrha, znanja nam je odprla drugačna obzorja in svetove.

Ne vem, ali lahko z enako gotovostjo trdimo, da se da določiti trenutek, ko smo se razvili v dobrega strokovnjaka, postali spoštovana oseba v svojem okolju ali, bolj vsakdanje, kdaj smo se pričeli starati? Če so najprej omenjani dogodki zlahka določljivi v času in prostoru, se do opredelitev slednjih lahko dokopljemo le tako, da se ozremo v preteklost.

Zato bi vam rad povedal zgodbo o tem, kakšna je v mojem spominu videti udeležba pri razvoju dela naše stroke z razdalje štiridesetih let. Pri tem bom skušal izluščiti nekaj resnic, ki mi jih je ta izkušnja dala.

1. Kadar je le mogoče, daj mladim priložnost, da se izkažejo, in sicer tako, da jim postaviš visoke cilje. Pri delu jim nakloni svoje zaupanje in pomoč pri težavah.

Razvoj pnevmologije je bil podobno kot večina drugih vej medicine tesno povezan z napredkom znanja o epidemiološko najbolj pomembnih boleznih dihal. V stroko sem prišel na prelomu med časom tuberkuloze in časom nespecifičnih boleznih dihal. Tuberkulozo so v diagnostičnem smislu označevali problemi, povezani s strukturo organa in z razlogom za njeno okvaro, zato je bila najbolj pogosti diagnostični metodi rentgenska slika pljuč in bakteriološka preiskava izmečka. Delovni vsakdanjik je predstavljal neskončno (včasih bi dejal celo sholastično) razpravljanje o podrobnostih sprememb v rentgenski sliki, saj je bilo potrebno na dokončni dokaz bolezni (kulturo bacila tuberkuloze) čakati nekaj tednov. Uspešno zdravljenje tuberkuloze z zdravili je v ospredje našega zanimanja postopoma pričelo postavljati druge bolezni: rak in obstruktivne bolezni pljuč. Slednje so nihalo diagnostičnih testov obrnile v raziskave funkcije. Struktura je postala relativno manj pomembna, še posebej zato, ker je bila pogostnost obstruktivnih boleznih pljuč v tistem času nekajkrat večja kot pogostnost pljučnega raka. A ta nihaj od strukture do funkcije je bil žal dokaj kratek. Število bolnikov s pljučnim rakom je pričelo naraščati. Pri tej diagnostiki je bilo rentgensko opredeljevanje sprememb v strukturi premalo natančno in določno. Potreben je bil neposreden dokaz, ki ga lahko da le pregled tkiva. Tu pa se je pojavila priložnost za bronhoskopijo.

V kasnih šestdeset letih prejšnjega stoletja je bila na voljo le takrat nekaj nad pol stoletja stara metoda preiskave dihal s togim bronhoskopom. Metoda je bila redko v rabi, saj smo na Golniku opravili manj kot 200 preiskav na leto, drugje po Sloveniji pa še bistveno manj.

Ko sem preiskavo prvič videl v živo, se mi je zdela še najbolj podobna cirkuški predstavi požiranja mečev. Instrumenti so bili zelo enostavni, optike slabe z majhnim vidnim poljem, odvzemni instrumenti za tkivo podobni običajnim kirurškim instrumentom. Pogled skozi cev bronhoskopa je bil v marsičem podoben iskanju rdečega gumba na rdečem žametu ob svetlobi majhne svečke, ki jo nekdo drži v rokah v drugem kotu sobe. Preiskava je potekala zelo dramatično, saj se je uporabljala le lokalna anestezija, pretežna večina bolnikov pa je »meč – bronhoskop« požirala prvič in edinkrat v svojem življenju. Preiskavo je bilo nujno opraviti v čim krajšem času, ob tem, da je bilo večjo skrb potrebno nameniti zobem kot pa spremembam v dihalih. Tehnične težave, kot sta razpok žarnice ob stiku s

sluzjo in pogosto slab stik napajanja z električnim tokom, kar je v obeh primerih imelo za posledico temo in optike, ki so že tako šibko svetlobo še zmanjšale, so celo preiskavo spreminjale v rokohitrično igro senc v megli.

V istem času se je pričela uveljavljati nova predstava o specialistu pnevmologu, ki naj bi zamenjal dotedanega ftiziologa. V tej predstavi je veliko vlogo igral bolj agresiven diagnostični pristop, zato naj bi bili vsi »novi pnevmologi« tudi veščji bronhoskopije. To je s seboj prineslo že skoraj tragikomične prizore poskusov uvajanja instrumenta, upiranje bolnikov in kmalu tudi zdravnikov. Postalo je jasno, da metode vsi ne bodo zmogli osvojiti. Posebej je to veljalo za nekatere starejše kolege in kolegice, ki so že bili specialisti ftiziologi. Ta okoliščina je bila v prid nam mlajšim, ki smo bili tedaj v prvem ali drugem letu specializacije. Dobili smo priložnost, da se izkažemo, in tako sva tukaj v dvorani vsaj dva, ki lahko pričava, da smo priložnost uspešno izkoristili. Seveda je bilo veliko negodovanja pri starejših kolegih, da negodnim mladeničem in mladenkam ne gre zaupati tako zahtevnih posegov, vendar se kaj hujšega ni zgodilo. Sam sem zahtevnost učenja in izvajanja bronhoskopije občutil bolj kot ne le kot tremo pred nastopom. Mehka kolena in trda kepa v epigastriju sta bili takojšnja posledica ukrepa prim. dr. Judite Mešič, moje mentorice, ko mi je nepričakovano porinila bronhoskop v roke in zahtevala, da naslednjo bronhoskopijo opravim sam. Po starem pravilu, da imajo začetniki srečo, sem preiskavo kot v nekakšnem transu uspešno opravil, resne težave so se začele šele po tretji ali četrti bronhoskopiji. To pa je že druga zgodba.

2. Ne glej svoje stroke preozko, bodi odprt do novosti in jih skušaj vključevati v svoje delo.

V začetku sedemdesetih let, točneje konec leta 1973, smo na Golniku dobili prvi upogljivi bronhoskop. Po mojem védenju ni bil prvi te vrste v Jugoslaviji, zagotovo pa je bil prvi, ki se je uporabljal. Zaradi njegove oblike in naše premajhne poučenosti smo ga uporabljali kot optiko za togi bronhoskop. Ni bilo potrebno dolgo časa in veliko posegov, da smo ga uspeli dokončno pokvariti. Zaključek starejših kolegov je bil: neuporaben inštrument, hitro pokvarljiv, predrag, predstavlja motnjo pri odvzemu materiala in upočasnjuje delo z bronhoskopom (v mislih so imeli togi bronhoskop kot edini »pravik« bronhoskop). Tako je bila uporaba upogljivega bronhoskopa skoraj zapečaten. Vendar je vse večje število bolnikov z rakom zahtevalo premislek. Sklenili smo napraviti odmik od dosedanje prakse, poskusiti uporabljati upogljivi bronhoskop kot samostojen instrument in glej ga, šmenta, šlo je celo bolje, kot smo si predstavljali. Število uspešnih bronhoskopij je poraslo in tudi bolniki, ki so že ob omembi bronhoskopije zagnano odklanjali vsako misel, da bi pri njih opravili to preiskavo, so se premislili. Seveda smo tudi pri razvoju bronhoskopije šli skozi obdobja iskanja najboljšega pristopa (obdobju »skozi nos« je sledilo obdobje »skozi usta in tubus«, nakar smo se zopet vrnili k izhodišču) in iskanja najboljšega instrumenta (velik, majhen delovni kanal). Iskanje najboljšega proizvajalca nam je bilo prihranjeno, saj je bil eden izmed njih nesporno boljši od vseh ostalih.

Iskanje najboljših odvzemnih metod se je pričelo z osvajanjem periferije pljuč z uvedbo transbronhialne biopsije in s kombiniranjem preiskave znotraj dihal z rentgenskim sledenjem odvzemnega inštrumenta na periferiji. Sledilo je izpiranje bronhijev, vse vrste krtačenja in poskusi kiretaže, ki pa nekako niso bili primerljivi z uspehi Japoncev. Zakaj je bilo tako, mi je postalo jasno šele nekaj let zatem, ko sem na Japonskem v živo spremljal tak poseg. Za razliko od naše bronhoskopije je tam poseg trajal več ur, ekipa je imela na voljo ducat enakih kiret in bolnik je stoično prenašal preiskavo v več različnih položajih. Končni rezultati, razen pri posameznih bolnikih, pa niso bili nič boljši kot pri nas. Komplikacij, posebno krvavitev, je bilo precej, a jih niso jemali preveč resno. Tudi pri nas so bile prve transbronhialne biopsije spremljane z velikim strahom, da bomo pri bolnikih množično povzročali pnevmotoraks, a se to seveda ni zgodilo. Je pa dokaz več, da je včasih potrebno skočiti, še preden rečeš hop.

3. Pravila imamo zato, da jih kršimo. Ampak s premislekom!

V sedemdesetih in osemdesetih letih prejšnjega stoletja je veljalo, da je aktivna tuberkuloza absolutna kontraindikacija za bronhoskopijo. Tako se je nemalokrat zgodilo, da je ugotovitev periferne zgotovitve v rentgenski sliki pljuč vodila do klinične diagnoze tuberkuloza in uvedbe zdravljenja. Šele po mesecu ali dveh, ko ni bilo pozitivnega izvida mikrobioloških preiskav, se je pričelo razmišljati, ali gre res za tuberkulozo. Po nekaj uspešnih bronhoskopijah z odvzemom materiala iz periferije se je razjasnilo, da je bila zgotovitev posledica razrasta malignoma. Tako smo kmalu uvedli novo »golniško« pravilo: pošlji bolnika, ki ima sumljivo zgotovitev in negativen izvid izmečka na BK, na zgodnjo bronhoskopijo. Pogosto se je izkazalo, da ne gre za tuberkulozo, ampak za malignom ali kaj drugega. Seveda pa smo v posameznih primerih tuberkulozo tudi potrdili.

Dojenčkov, kaj šele prezgodaj rojenih otrok, naj ne bi pošiljali na bronhoskopijo, razen v primerih skrajne nuje in upravičenega suma na zaporo v dihalih, največkrat tujka. Za metodo izbora se je priporočalo, če že ne odrejalo, togi bronhoskop, predvsem zaradi njegove lastnosti, da ohranja dihalno pot prosto. Te preiskave so opravljali le otorinolaringologi in včasih torakalni kirurgi. Pediatri – pnevmologi so želeli razširiti okvir svojih preiskav in so pritiskali na nas, pnevmologe za odrasle, da jim pri tem pomagamo. Bili so hudo vztrajni, saj smo se kar nekaj časa uspešno upirali. Nikjer v pisnih virih ali doktrinarnih navodilih ni bilo opore za uporabo upogljivega bronhoskopa, prej prepoved. Spremembi našega mnenja je botrovala tudi srečna okoliščina, zaradi katere je bil takrat na pediatriji kolega, ki je prej delal na kirurškem intenzivnem oddelku za otroke in je bil več ventilacije ogroženih otrok. Tako smo prve bronhoskopije pri otrocih delali v splošni anesteziji in skoraj v pogojih apneje. Bili smo uspešni do te mere, da smo morali potem bronhoskopirati celo prematuruse, rojene po 25 tednih gestacije. Pri njih smo bronhoskop tudi prvič uspešno uporabili kot aplikator za surfaktant. Upogljivi bronhoskop in izpirek bronhijev je omogočil dokaz perzistence adenovirusa v perifernih delih pljuč otrok s kronično obstrukcijo v dihalih, kar je bila takrat svetovna novost.

Vsega tega ne bi bilo, če bi togo upoštevali pravila. Morda se poskusi ne bi dobro končali, če ne bi do takrat že zelo dobro obvladovali tehnologije upogljivega instrumenta. Vendar sem kljub temu še danes prepričan, da je razen korajže, da poskusiš, potrebno tudi veliko sreče, da uspeš.

4. Stalno analiziraj svoje delo in svoje dosežke primerjaj z drugimi. Svoje znanje in dosežke deli z drugimi tako, da jih učiš.

Po nekaj letih uporabe upogljivega bronhoskopa je število opravljenih preiskav zraslo v tisoče. Ekipa bronhoskopistov in medicinskih sester se je stabilizirala. Naši rezultati so postajali vse boljši in v celoti primerljivi s tistimi v najboljših svetovnih centrih. Pogosto so nas vabili, da naj jim poročamo ali demonstriramo naš način dela. Pri tem delu se je porodila misel, da bi ustanovili redno bronhološko šolo. Zamislili smo si jo kot kombinacijo teoretičnega uvoda in prikaza prakse, povezane z vadbo »učencev« na modelih z inštrumenti, ki so jih morali prinesiti s seboj ali ki so pri nas že odslužili svoje. Bila je to prva takšna šola upogljive bronhoskopije v tedanji Jugoslaviji, verjetno pa tudi v Evropi. Uspeh šole je presegel vsa naša pričakovanja in do razpada prejšnje države smo imeli štirinajst ponovitev, včasih celo dvakrat letno. Nekaj let po začetku so nas posnemali tudi v drugih centrih po državi. Vpliv šole je bil obojestranski. Res smo velikemu številu kolegov približali in pojasnili možnosti upogljive bronhoskopije, smo pa rasli tudi sami, saj je bilo vedno znova za vsako prihodnjo šolo pokazati nekaj novega, analizirati nove rezultate, osvojiti novo tehniko. Izkazalo se je, da mora dober učitelj lastno dejavnost poznati in razumeti v podrobnostih, da jo lahko uspešno posreduje drugim. Še več, odkrili smo, da se mora celotna ekipa izobraževati skupaj, da morata biti bronhoskopist – zdravnik

in njegova asistenca – medicinska sestra usklajena, če hočemo res dobre rezultate. Tako smo razvili še šolo za medicinske sestre – bronhološke asistentke.

5. Človek mora v svojem življenju zaploditi otroka, napisati knjigo, posaditi drevo.

Armenski pregovor naj bi poudaril pomen prenosa naših lastnosti, znanja in spretnosti na naše potomce. Meni pomeni simboličen prikaz življenjskega kroga. Tisto, kar smo dobili od svojih staršev in kar smo spoznali sami, moramo prenesti tudi na potomce. Pri tem jim moramo razen znanja zagotoviti tudi realno podlago za nadaljevanje življenja - zato drevo. Kar velja za ožji krog naših družin, v nekem smislu velja tudi v delovnem okolju. Morda je ta način še posebej primeren za medicino, ki še vedno združuje znanost in umetnost strokovnega dela.

Seveda je za vsa na začetku omenjena dejanja potreben čas, celo veliko časa, da se vidijo rezultati. Ves ta čas je obvezno imeti dovolj poguma in vztrajnosti, da se premagajo težave, da se ohrani smer poti in da po vsakem padcu zopet vstanemo.

Pogled na bronhologijo na Golniku danes, po 40 letih, je kot zadovoljstvo na vrhu gore. Lahko ga delimo z nekom, ki je pred nami prehodil vso pot do vrha, ni pa ga mogoče v celoti opisati. Otrok je zrasel v odličnega odraslega, knjiga je vse bolj obsežna in zanimiva in drevo je košato in bogato obrodi. Zato gre hvala in čast vsem, ki vztrajajo, in ne tistemu, ki je začel!

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE IMUNSKIH BOLEZNI I

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA (SCIT in SLIT) PRI ALERGIJSKIH BOLEZNIH DIHAL IN KOŽE

Emu Mušič

Bolnišnica Golnik- Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Specifična imunoterapija-SIT je vzročno zdravljenje alergijskega rinokonjunktivitisa, astme in redkeje dugih alergij takojšnjega tipa, pri čemer bolniku vnašamo v telo vedno večje odmerke specifičnega alergena, ki povzroča njegove simptome. Želimo doseči, da bi postal toleranten za alergen. SIT zmanjša ali ustavi alergijske simptome, zmanjša ali ustavi porabo zdravil proti alergiji, preprečuje poslabšanje alergijskega rinitisa in prehod v astmo, preprečuje nastanek novih senzibilizacij.

KAJ JE SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA (SIT)

V zdravljenju alergij so na mestu trije postopki, za katere se odloča dober poznavalec alergijskih bolezni. To so:

- izogibanje dokazanemu kritičnemu alergenu
- farmakološka terapija
- **specifična imunoterapija (SIT)**

Za SIT se odločamo v primerih, kjer prva dva postopka nista možna, ali pa sta se izkazala za neučinkovita in kadar so združeni kriteriji alergijske bolezni, ki predstavljajo priznano indikacijo za SIT. Slednje postavi specialist alergolog ali pa širši konzilij specialistov alergologov.

SIT so prvič izvajali l.1911, ko so opazili umiritev alergije po vnosu stopnjujočih se količin alergena v telo. Tedaj mehanizmi tega procesa še niso bili proučeni in vnešeni alergeni ne standardizirani. Danes razpolagamo z optimalno čistimi alergeni v različnih oblikah pripravkov in v definiranih koncentracijah. Po individualno izbranih shemah jih vnašamo v telo od najmanjših začetnih do vzdrževalnih koncentracij v določenih časovnih razmakih. Uvedeni postopek traja najmanj 3 leta, skoraj praviloma pa 5 let in izjemoma tudi dlje. Postopek vodi specialist alergolog, ki je usposobljen za tako terapijo, spremlja in rešuje ev. sopojava in beleži pozitivne učinke SIT.

MEHANIZMI SIT

SIT je edina vzročna terapija alergije, pri kateri je osrednji proces reakcija med protitelesi IgE v bolniku in vnešenim alergenom. S postopnim vnašanjem vedno več alergena v telo pod zdravnikovo kontrolo skušamo doseči tako stanje imunskih celic v telesu, to so predvsem limfociti T, da bodo celice alergen prepoznale in ga tolerirale. To pomeni, da bo sporočilo iz celic v koži in sluznicah, ki se posreduje limfocitom T in ga izvajajo tkivni makrofagi (antigen prezentirajoče celice), naletelo na neodzivnost, na odsotnost imunskega vzburljenja, to bo torej toleranca alergena. Pred postopkom SIT pa je alergen sprožil burno reakcijo v telesu alergika prisotnih protiteles IgE z vnešenim alergenom, v čemer se je pričel sproščati v tkivih in v cirkulacijo histamin z vsemi posledicami. Dogajanja so poznana kot aktivnosti subpopulacije limfocitov T_{H2} . S SIT želimo torej pomnožiti in utrditi populacijo T limfocitov, ki regulira imunski odziv tako, da se alergijski proces ne aktivira, da telo tolerira alergen, da se umirijo aktivnosti limfocitov T_{H2} , ki so izvajalci alergije.. Limfociti T s funkcijo vzdrževanja tolerance oz. prenašanja alergena brez alergijske reakcije se imenujejo **regulatorni limfociti T. Označujemo jih z limfociti T_{reg}** . Ker SIT ustvari pogoje za pomnožitev takih celic, je priznana kot edina specifična

vzročna terapija alergije. S SIT moduliramo odzivanje limfocitov T in po njih posledično tudi limfocitov B, ki so producenti specifičnih protiteles IgE. V alergiji je prevlada produkcije IgE v specifično vzburljivih limfocitih B in njihovih reakcij z alergeni. Med SIT pa prevladajo pomnoženi in aktivni specifični limfociti T_{reg}, ki vzdržujejo imunsko ravnotežje in mir v tkivih. To smo dosegli z vnašanjem specifičnega alergena v telo v postopkih SIT.

SUBKUTANA SIT ALI SCIT

Dolgo obdobje smo alergen vnašali v telo s subkutanimi injekcijami v naraščajočih odmerkih, kar je bila uvodna faza SIT in jo nato nadaljevali z vzdrževalnimi odmerki v določenih daljših časovnih intervalih. Praviloma je uvodna faza krajša, intervali aplikacij kratki, lahko tudi zelo kratki (ultra-rush). Vzdrževalna faza pomeni aplikacijo individualno določene količine alergena večinoma 1x mesečno, v nadaljnjih letih tudi na 6 tednov ali na 2 meseca. Bolnik pred vsako aplikacijo poroča zdravniku o svojem počutju in simptomih. Zdravnik tekom vsega postopka bolnika nadzira in poučuje. V ordinaciji, kjer apliciramo SCIT, mora biti možnost aktivnih postopkov razpoznavne in urgentne terapije anafilaktične reakcije.

SUBLINGVALNA SIT ALI SLIT

V zadnjih letih se je uveljavila nova oblika SIT, pri kateri nanašamo alergen na ustno sluznico pod jezik. Zato se imenuje sublingvalna SIT ali **SLIT**. V obliki razprškov apliciramo pod jezik določeno količino alergena vsak dan ali vsak drugi dan oz po določeni shemi. Uvodni del prvega dne izvedemo v prisotnosti zdravnika, nadaljuje pa bolnik v naslednjih dneh doma in vzdržuje kontakt z našo ordinacijo. Dobro ga moramo poučiti o mehanizmih in logistiki postopka. V Sloveniji imamo prve izkušnje z nadzorovano SLIT iz leta 2006, kar nadaljujemo i v letu 2007 vključujemo nove bolnike, ki ustrezajo priznanim indikacijam za SLIT.

SHEME SIT

Vsaka SIT poteka v dveh delih: uvodna faza, ko začnemo vnašati v telo najmanjšo količino alergena in odmerke stopnjujemo do količine, ki bodo aplicirani v drugi-vzdrževalni fazi. Vzdrževalno fazo nadaljujemo 3-5 let, večinoma je to 5 let. Apliciramo jih kot subkutane injekcije v prisotnosti specialista alergologa pri SCIT. Pri SLIT odmerke nanašamo kot razpršek kapljic pod jezik, možne so tudi tablete pod jezik. Sheme so standardizirane in/ali izbrano prirejene za posameznika. Tudi pri SLIT je bolnik vsaj v telefonskem ali občasnem osebnem stiku s specialistom.

INDIKACIJE

Klinična indikacija za SLIT so naslednja stanja:

- celoletni alergijski rinitis
- sezonski alergijski rinitis
- celoletni alergijski rinitis in blaga astma
- sezonski alergijski rinitis in blaga astma

Bolnika vključimo po proučitvi in potrditvi potrebnih kriterijev za SIT. Dokumentacija vključitve vodenja in zaključka SIT je standardizirana in obvezna. V prilogi je prikazan ogradni obrazec dokumentacije za SLIT.

KONTRAINDIKACIJE

Kontraindikacija je aktivna astma, če je FEV1 kljub terapiji pod 70% norme. Prav tako tudi resnejše kardiovaskularne bolezni, zdravljenje s sistemskimi ali lokalnimi beta-blokerji, težke avtoimune bolezni in imunske deficiencie, maligne bolezni v določenih terapevtskih postopkih, neprimerno ali nemogoče sodelovanje bolnika.

S KATERIMI ALERGENI IZVAJAMO SIT

SIT izvajamo s specifičnimi alergeni pršic, mešanice drevesnih in travnih pelodov, posebej peloda breze, najpogosteje pa z alergeni v strupih os in čebel. Možnosti so tudi za SIT z alergeni nekaterih plesni, hranil, živalskih dlak, vendar v praksi pri teh problemih poskrbimo za izogib alergenu.

VLOGA IN NALOGE MEDICINSKE SESTRE

Medicinska sestra mora imeti sodobna znanja iz osnov klinične alergologije, tesno mora sodelovati s specialistom in razumeti postopke, ki jih izvaja. Predvsem pa je neposredna učiteljica alergijskih bolnikov, še posebej tistih na SIT. Biti mora komunikativna, ažurna in željna novih znanj in usposabljanj. Nobeno področje medicine ne vnaša tako izjemno hitro množice novih znanj kot alergologija danes. Z zdravnikom mora temu slediti medicinska sestra.

Osrednji del njene pozornosti je natančno izvajanje aplikacij po določeni shemi za vsakega bolnika. Verzirana mora biti v razpoznavi že blagih in vse do težjih stopenj anafilakse. Znati mora smernice ravnanja pri anafilaksi. Skrbeti mora za tkzv. antianafilaktični komplet pripravkov in materialov, vključno kisika, ki morajo biti vselej pri roki tam, kjer se izvaja SCIT. Skrbeti mora za natančno beleženje vseh dogodkov in izvršenih ukrepov. Znano je, da je anafilaksa pogostejša pri SCIT. Pri SLIT so neprijetnosti omejene pretežno le na ustno sluznico (srbenje).

DOKUMENTACIJA O VODENJU SIT

Poleg osnovnega obrazca s podatki vključenem bolniku vodita zdravnik in sestra delovno listo aplikacij s točnimi datumi, apliciranimi količinami, redno dopolnilno anamnezo in datumom naslednje doze SCIT, pri SLIT pa tak delovni protokol vodi bolnik sam, ob dogovorjenih terminih pa se nam javlja telefonsko.

ZAPLETI SIT

Med SCIT so možne lokalne reakcije na mestu injekcije, kar ublažimo z lokalno terapijo. Možna pa je sistemska anafilaksa vseh stopenj. Zato se SCIT izvaja le v zdravstveni ustanovi, kjer je možna oskrba anafilakse po predpisani doktrini. Anafilakse doživljamo pri SCIT za žuželke v blagi stopnji pri povprečno 8% vključenih bolnikov. težje stopnje pa pri < 1%. Tak zaplet in težje stopnje je pogostejši po čebeljem strupu kot po osjem. Anafilakse pri alergiji za pelode in pršice so manj pogoste in pretežno niso težjih stopenj.

ZAKLJUČEK

SIT v obeh oblikah je visoko specifična vzročna terapija izolirane alergijske senzibilizacije za določen alergen. Terapija je vzročna, zelo odgovorna ves čas trajanja, to je večinoma 3-5 let. SIT je uspešna terapija. Poznati in obvladati moramo morebitne zaplete. S SCIT imamo bogate lastne izkušnje, s SLIT pa jih tudi že pridobivamo in so zelo obetavne.

LITERATURA

1. Kraft DD, Jutel M EDS: Specific Immunotherapy: The Why, the How, the Wherefore. Allergologie2005, Suppl 1:S21-S40.
2. Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Jung K, Klimek L, Kühr J, Lässig W, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow C, Worm M: Die spezifische Immuntherapie bei IgE vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J 2006;15:56-74.
3. Bousquet J: Sublingula Immunotherapy: Validated. Allergy 2006;61, Suppl 81:5-31
4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica W, Durham R, Malling HJ, Valovirta E: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy2006;61, Suppl 82:1-20.

PRILOGA

Ime in priimek bolnika _____
Datum rojstva _____
Starost ob pričetku SLIT _____
Naslov bolnika _____
Telefonska številka bolnika _____

Ime in priimek zdravnika, ki vodi bolnika

Alergenski pripravek

Zaporedna št.v registru :
Datum začetka SLIT:
Datum zaključka SLIT:

Klinična indikacija za SLIT:

- celoletni alergijski rinitis
- sezonski alergijski rinitis
- celoletni alergijski rinitis in blaga astma
- sezonski alergijski rinitis in blaga astma

Razlog za uvedbo SLIT:

- nezadovoljiv odziv na farmakoterapijo predpisano po smernicah
- zapleti pri SCIT
- bolnik ne želi SCIT

Farmakoterapija, ki jo prejema bolnik:

	po potrebi	redno v sezoni	redno celo leto
<input type="checkbox"/> nosni glukokortikoid	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> nosni antihistaminik	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> antihistaminik	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> antihistaminik kapljice za oči	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> inhalacijski glukokortikoid	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> antilevkotrien	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> beta2 agonist	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> sistemski glukokortikoid	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> drugo _____	_____	_____	_____

Senzibilizacija z alergeni:

- pršica
- trave
- leska
- breza
- zeli
- drugo _____

Senzibilizacija potrjena, dne _____

Težave intenzivne:

- celo leto brez sezonskega poslabšanja
- celo leto s pomembnim sezonskim poslabšanjem, najhujše v (mesec) _____
- izrazito sezonske, najhujše v (mesec) _____

Klinično najpomembnejši alergen:

- pršica
- trave
- leska
- breza

Pljučna funkcija

- ni opravljena
- je opravljena, zadnja dne: _____

VC % :

FEV1% :

Metaholinski test

- ni opravljen
- je opravljen dne: _____
- pozitiven
- negativen

Čas trajanja bolezni: Do 2 leti, od 2-5 let, Od 5-10 let, nad 10 let.

Teža rinokonjunktivitisa v zadnji sezoni:

	ni težav 0	malo težav 1	zmerne težave 2	veliko težav 3	ekstremne težave 4
Kihanje					
Zamašenost nosu					
Izcedek iz nosu					
Srbeče oči					
Vodene oči					
Srbenje v v ustni votlini					
Srbenje v sluhovodih					
Kašelj					
Dušenje					
Urtikarija					
Utrujenost					

Izbor alergena za SLIT:

- pršica
- trave
- breza

Primer predstavljen na alergološkem konziliju, dne _____

- KOPA Golnik
- Pediatrična klinika Ljubljana

Zdravljenje odobreno, dne _____

Predviden pričetek SLIT, dne _____

Bolnik prejme Rp. za _____, dne _____

Bolnik seznanjen z načinom zdravljenja in možnimi zapleti: dne

Podpis bolnika

Podpis zdravnika

- Priloga:
- navodila o shranjevanju in aplikaciji alergena
 - predpisana shema z datumom pričetka in datumi rednega kontakta z bolnikom
 - opis vseh možnih zapletov, ustreznih ukrepov in kontaktnih tel.številk v takih primerih
 - opis vseh stanj, ki absolutno izključujejo aplikacijo alergena
 - po en izvod bolniku, po en izvod v njegov karton

Bolnik klican in opozorjen na pričetek SLIT (ponovitev vseh navodil)

Predviden datum

Oseba zadolžena za klic

Datum klica

Oseba ki je bolnika obvestila

Vnos podatkov v register, dne: _____

Odrasli – KOPA Golnik

Otroci - Pediatrična klinika

Vodenje bolnika :

-predpisana shema

-prvi kontakt ob pričetku SLIT, nato 3. dan, 7. dan, nato enkrat tedensko

dokumentirajo se vsi redni in izredni kontakti, eventualni zapleti, navodila, ki so bila dana
ocena uspešnosti zdravljenja vsako leto (točkovanje simptomov), po dveh letih poročanje konziliju

Zaključek SLIT, datum :

- po 3-5 letih zdravljenja

prej:

- zaradi slabega sodelovanja bolnika
- pojav kontraindikacij za SLIT
- trdovratni lokalni stranski učinki
- ponavljajoči se sistemski zapleti
- ni pričakovanega učinka po 2 letih zdravljenja

STRANSKI UČINKI SUBKUTANE SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE

Katja Adamič, Nissera Bajrovič, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Subkutano specifično imunoterapijo (SCIT) izvajamo z inhalacijskimi alergeni ter s strupom kožekrilcev. Imunoterapijo z inhalacijskimi alergeni uvajamo ambulantno, medtem ko imunoterapijo s strupom kožekrilcev praviloma uvajamo v bolnišnici in nato nadaljujemo ambulantno. SCIT je povezana s stranskimi učinki, zato je pomembno upoštevati indikacije in kontraindikacije za njeno uvedbo pri vsakem posamezniku. Ločimo lokalne reakcije (LR) in sistemske reakcije (SR). Pogostost stranskih učinkov je podobna pri imunoterapiji z inhalacijskimi alergeni in strupom kožekrilcev. SCIT se izvaja le v specializiranih alergoloških ambulantah v bližini ali v samih bolnišnicah, kjer je možna takojšnja oskrba bolnika s hudo sistemsko alergijsko reakcijo. Priporočena oprema v ambulanti, kjer se izvaja SIT je stetoskop, merilec krvnega tlaka, antihistaminik in glukokortikoid v tabletah, glukokortikoid v mazilu, adrenalin, oprema za kisikovo masko s kisikom, oprema za intravenozno nadomeščanje tekočin, antihistaminik za i.v. uporabo, kortikosteroid za i.v. uporabo, vazopresorji in oprema za intubacijo in oživljanje.

LOKALNE REAKCIJE

LR se pojavljajo na mestu vnosa alergena. Takoj po aplikaciji ali pa zapoznelo (tudi po več urah) se lahko pojavi lokalno srbenje, rdečina in oteklina. Omenjene težave običajno spontano izzvenijo v nekaj urah do nekaj dneh in ne potrebujejo sistemskega ali lokalnega zdravljenja. Občasno se opaža pojav podkožnih vozličev, še posebno, če preparat vsebuje aluminij kot adjuvans. Pri večini bolnikov ta pojav sčasoma izzveni, pomagamo jim lahko z obkladki ali lokalnim glukokortikoidom v mazilu; v kolikor pa bolniku povzroča neprijetne občutke lahko zamenjamo proizvajalca alergena ali prekinemo zdravljenje. Študije kažejo pogostnost velike LR pri od 26% do 86% aplikacij injekcij. LR ne napoveduje SR pri posamezniku.(1,2,3)

SISTEMSKE REAKCIJE

Za SR smatramo vsako reakcijo ali simptom, ki se pojavi na mestu, ki je oddaljeno od mesta aplikacije alergena. SR je lahko le blaga ali fulminantna z anafilaktičnim šokom. Stopnja reakcije je običajno težja, čim hitreje po aplikaciji alergena se pojavi. Srbenje dlani in stopal, eritem, urtikarija, rinitis, astma, bolečine v trebuhu in slabost, ki se pojavi v nekaj minutah po aplikaciji alergena napoveduje hitrejši in težji potek reakcije, zato je potrebno hitro ukrepanje in zdravljenje. Sistemske reakcije lahko delimo v takojšnje (do 30 minut) ali pozne (več kot 30 minut). Pomembno je, da zabeležimo čas pojava reakcije glede na čas aplikacije alergena, ter stopnjo reakcije in njen potek.

Klasifikacija sistemskih alergijskih reakcij:

Brez simptomov oz. prisotnost nespecifičnih simptomov.

I. Blaga sistemska reakcija kot je lokalizirana urtikarija, rinitis, blaga astma (manj kot 20% padec PEF pod normalo).

II. Zmerna sistemska reakcija. Počasen začetek generalizirane urtikarije in/ali zmerno poslabšanje astme (padec PEF do 40% pod normalo).

III. Huda sistemska reakcija. Hiter razvoj generalizirane urtikarije, angioedem, huda astma (več kot 40% padec PEF pod normalo).

IV. Anafilaktični šok. Hiter pojav srbenja, rdečice, vročine, generalizirane urtikarije, stridor (angioedem), hudo poslabšanje astme, hipotenzija, trebušni krči, motnje zavesti.

Incidenca nepričakovanih skoraj smrtnih reakcij v ZDA med letoma 1990 in 2001 na SCIT z inhalacijskimi alergeni je bila 23 primerov na leto ali 5.4 primerov na milijon injekcij. Najpomembnejša dejavnika tveganja sta bila predpisovanje v vrhu sezone cvetenja (46%) in napaka pri predpisovanju odmerka (25%). Incidenca smrtnih primerov je bila 3.4 primeri na leto ali 1 primer na 2.5 milijonov injekcij. 15 od skupno 17 smrtnih primerov bolnikov je imelo astmo, ki je bila ocenjena kot pomemben dejavnik tveganja za smrt. Ostali dejavniki tveganja za smrt so bili predpisovanje SIT med sezonskim izbruhom alergijske bolezni pri simptomatskih bolnikih, sočasno prejemanje beta-blokatorjev, predhodna SR in na novo pripravljen preparat alergena.(5,6,7,8,9,10,11,12,13)

V Multicentrični študiji EAACI o stranskih učinkih SCIT s strupom kožekrilcev pri 840 bolnikih so ugotovili, da je imelo sistemske stranske učinke 20% zdravljenih bolnikov, kar je bilo enakovredno 1,9% injekcij med začetno fazo in 0,5% med vzdrževalno. Večina reakcij je bila blagih, le pri eni tretjini reakcij je bila potrebna terapija. Adrenalin so aplicirali pri šestih bolnikih, le enkrat je prišlo do padca krvnega tlaka in kolapsa. Dejavniki tveganja za SR so bili ženski spol, zdravljenje s strupom čebele, hitro poviševanje odmerka. (14) SCIT s strupom čebele povzroča več SR kot SCIT s strupom ose. Možen razlog je različna kvaliteta izvlečkov strupa. V pripravkih osjega strupa je več primesi nealergogenih proteinov, medtem, ko je pripravek čebeljega strupa bolj prečiščen z manj primesi ostalih proteinov.

Uporaba antihistaminikov pred aplikacijo alergena v uvodni oz. indukcijski fazi SCIT s strupom kožekrilcev zmanjša pogostnost ter stopnjo sistemskih alergijskih reakcij.(4) Antihistaminska zaščita lahko prekrije blažje alergijske reakcije, ki bi sicer morda vplivale na modifikacijo vzdrževalnega odmerka. Pri bolnikih, ki so med SIT s strupom žuželk utrpeli SR, shemo nadaljevanja SIT individualno prilagodimo in se eventualno odločimo za povišanje vzdrževalnega odmerka alergena. Pri ostalih SIT pa je SR indikacija za prenehanje imunoterapije.

Pomemben dejavnik tveganja za zaplet med SCIT je simptomatska astma in ostali simptomi alergijske bolezni. Bolniki z astmo naj bi pred vsakokratno SCIT opravili meritev PEFa. Ocena bolnikovega trenutnega zdravstvenega stanja je pomembna vsakokrat pred aplikacijo alergena.

Najhujše SR po SCIT se pojavijo znotraj 30 minut po aplikaciji SCIT, opisani so posamezni primeri do 40 minut po aplikaciji SCIT. Bolnika zato v ambulantni opazujemo vsaj 30 minut po aplikaciji. Bolniki z večjim tveganjem za SR naj ostanejo na opazovanju po SCIT daj časa, oziroma naj s seboj vedno nosijo avtoinjektor adrenalina.(7,8,9,15,16)

Relativna kontraindikacija za izvajanje SCIT je prejemanje beta-blokatorjev, saj eventualni zapleti SCIT pri bolnikih, ki prejema beta-blokatorje, potekajo podaljšano in težje, predvsem pa je oteženo njihovo zdravljenje. SCIT z inhalacijskimi alergeni ne izvajamo, če ima bolnik pomembno indikacijo za zdravljenje z beta-blokatorji. Pri SCIT s strupom kožekrilcev je potrebno individualno odločanje. V primeru zdravljenja arterijske hipertenzije z beta-blokatorjem se odločimo za drug antihipertenziv, težje pa je presoditi tveganje ukinitve beta-blokatorja pri ishemični bolezni srca. Študij, ki bi nam lahko pomagale pri tej odločitvi zaenkrat ni. V primeru, da se odločimo za uvedbo SCIT ob prejemanju beta-blokatorjev, mora biti bolnik med uvodno fazo SCIT pod posebnim nadzorom, vključno z monitoringom

krvnega tlaka in elektrokardiograma. Poleg ostalih zdravil za zdravljenje anafilakse moramo imeti pripravljen tudi glukagon.

STRANSKI UČINKI SCIT NA KOPA GOLNIK

Analizirali smo stranske učinke SCIT s strupom kožekrilcev pri bolnikih zdravljenih v naši ustanovi med letom 2000 in 2006. V tem času smo s SCIT s strupom kožekrilcev zdravili 875 bolnikov (534 SCIT s strupom ose in 341 SCIT s strupom čebele). 6 bolnikov je prejelo SCIT s strupoma ose in čebele hkrati. V uvodni fazi smo beležili 18.3% SR pri SCIT čebele in 7.9% SR pri SCIT ose. Pri 25 bolnikih je zaradi SR povišan vzdrževalni odmerek na 120-200 μ g. Smrtnih primerov ni bilo. LR je bila zabeležena pri 8%. Pri 8 bolnikih na SCIT je bila ugotovljena povišana vrednost bazalne triptaze. Najhujši zaplet je bila preobčutljivostna reakcija IV. stopnje s pljučnim edemom. Bolnica sedaj mesečno prejema 200 μ g strupa čebele, predvidena je doživljenjska SIT.(17,18)

V letu 2004 je bilo s SCIT zdravljenih 484 bolnikov s strupom kožekrilcev (207 čebela, 277 osa), 174 s pelodi in 46 s pršico. Analizirali smo naključnih 244 bolnikov.

SR so bile pri zabeležene v 24,6% pri čebeli, v 2,2 % pri osi, v 13,3% pri pelodih in 0 pri pršici. Pri SCIT z žuželkami je bil glavni zaplet srbež, redko pridružen tudi izpuščaj. Pri dveh od analiziranih bolnikov je vztrajal blag srbež kože po aplikaciji alergena več let. SR med imunoterapijo s strupom kožekrilcev je posredni znak neuspešnosti terapije, zaradi tega so ti bolniki opremljeni tudi z adrenalinom v avtoinjektorju. Imunoterapijo v teh primerih podaljšamo ali izvajamo doživljenjsko. Najpogostejše SR med SCIT s pelodi so bile: srbenje oči in kihanje, redko tudi srbež kože. Praviloma smo SCIT z inhalacijskimi alergeni ukiniti v primeru pojava SR.

LR so bile pri zabeležene v 24,6% pri čebeli, v 18% pri osi, v 24,1% pri pelodih in 9,1% pri pršici. Blažili smo jih z lokalnim glukokortikoidom v mazilu in pri večini bolnikov so se sčasoma umirjale. Enkrat smo morali zaradi LR SCIT s pelodom ukiniti.

Kot stranski učinek imunoterapije bolniki navajajo tudi splošno utrujenost po prejetju odmerka alergena, ki lahko traja do nekaj dni. Utrujenost je navajalo 11,2% bolnikov zdravljenih s strupom ose, 9,8% bolnikov zdravljenih s strupom čebele in 4,8% bolnikov zdravljenih s pelodom.

Pri 3 bolnicah smo izvajali SCIT tudi med nosečnostjo, zapletov ni bilo.

ZAKLJUČEK

LR pri SCIT so relativno pogoste. Če bolnika ciljano vprašamo o njih, dobimo podatke, sicer pa jih bolniki navadno ne omenijo. LR ni napovedni dejavnik za kasnejšo SR.

SR so redke, opisani so tudi smrtni primeri, predvsem pri bolnikih z neurejeno astmo in bolnikih z akutno alergijsko simptomatiko. Dejavnik tveganja je tudi prejetje beta blokatorjev, visoka stopnja preobčutljivosti, injekcija iz nove stekleničke alergena in napaka pri odmerjanju.

Pred vsako aplikacijo SCIT preverimo identiteto bolnika in alergen, ki ga prejema, povprašajmo ga o trenutnem zdravstvenem stanju, o simptomih eventualne astme, o prejemanju beta-blokatorjev in o prejšnjih reakcijah na aplikacijo SIT. Glede na vse opisano se odločimo o aplikaciji alergena, odmerku in času opazovanja bolnika.

V primeru zapleta SCIT bolnika takoj zdravimo po smernicah, dogodek dokumentirajmo in se nato odločimo o nadaljevanju SCIT.

LITERATURA

1. Tankersley MS. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 840-3.
2. Kelso IM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:225-7.
3. Roy SR. Increased frequency of large local reactions in patients who experience systemic reactions on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:82-6.
4. Nielsen L. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind placebo controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1207-13.
5. Lockey RF. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 47-55.
6. Malling HJ. Minimising the risks of allergen specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000; 23:323-32.
7. Amin HS. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:169-75.
8. Ragusa FV. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7:151-4.
9. Ragusa VF. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *Allergo Immunol* 2004; 36:52-5.
10. Moreno C. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:527-31.
11. Bernstein DI. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129-36.
12. Lockey RF. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:660-77.
13. Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:797-802.
14. H Mosbech, U Muller Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000; 55:1005-1010
15. Greenberg MA. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:865-70.
16. Matloff SM. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993; 14:347-50.
17. Music E, Bajrivic N, Erzen R, Kecelj P. Six-year analysis of venom immunotherapy and its side effects, Poster Group-Allergen Specific Immunotherapy, 2007.
18. Žitnik SE, Bajrović N. Zapleti vzdrževalne imunoterapije pri žuželkah, Alergološka in imunološka sekcija, 2006.
19. Bonifazi F. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy, EAACI position paper, 2005
20. Lieberman Ph. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115; 3:483-523.
21. Cox L. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 25-85.

ZDRAVSTVENA VZGOJA BOLNIKA NA IMUNOTERAPIJI

Natalija Edelbaher, Nissera Bajrovič, Karmen Česen

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Specifična imunoterapija (SIT) je metoda zdravljenja pri kateri z vnosom alergena v telo zmanjšamo imunsko in klinično odzivnost ob stiku z alergenom in tako zmanjšamo simptome alergijske bolezni (1). Postopek je podoben vakcinaciji, izvajamo jo s podkožnimi injekcijami alergena, SIT za pelode pa tudi kot sublingvalno aplikacijo alergena. SIT začnemo z majhnimi odmerki alergena, ki jih nato v dnevni ali tedenskih intervalih povečujemo do vzdrževalnega odmerka. Vzdrževalni odmerki vsebujejo večjo količino alergena, kot ji je bolnik normalno izpostavljen. Izvajamo jo 3-5 let. Njen učinek pa spremljamo s kliničnimi parametri. Indicirana je za zdravljenje bolnikov z alergijskim rinokonjunktivitisom, ki imajo, kljub rednemu jemanju terapije in izogibanju alergenom, še vedno težave, ob pridruženih blagi astmi, ob anafilaktični reakciji 3. in 4. stopnje po Muellerju po piku žuželke, izjemoma pri posebnih skupinah bolnikov tudi pri blažji sistemski reakciji.

Zdravljenje z imunoterapijo je dokazano učinkovito in varno, vendar pa moramo biti zaradi možnih zapletov in stranskih učinkov zdravljenja previdni. Zapleti SIT so: utrujenost, lokalna oteklina, redkejši zaplet pa je anafilaksa (večina v 30 min po injekciji, vsi v 2 urah). V literaturi so opisni tudi smrtni primeri. Večina smrti je posledica nepravilnega izvajanja SIT. Kasni zapleti SIT so običajno blagi (lokalne reakcije). Zaradi dolgotrajnosti zdravljenja in možnih zapletov je pomembno, da je bolnik dobro seznanjen z zdravljenjem in da zna v primeru zapletov primerno ukrepati. Pred uvedbo zdravljenja s SIT zdravnik bolniku pojasni kaj je SIT, kako bo potekala, kakšna je njena uspešnost in možni zapleti. Bolnik prejme tudi pisna navodila, podpisati mora obrazec, da se strinja s predvideno terapijo. Izobraževanje bolnika pa se s tem ne sme zaključiti, potekati mora kontinuirano, poleg zdravnika pa je tu izredno pomembna tudi vloga medicinske sestre. Približno 0.5% ljudi ima po piku žuželk iz reda kožekrilcev sistemsko preobčutljivostno reakcijo (3). SIT za strupe žuželk uvajamo v bolnišnici, v Sloveniji na KOPA Golnik. 90% bolnikov po imunoterapiji nima več anafilaktične reakcije po piku kožekrilca, pri ostalih pa je reakcija blažja kot pred imunoterapijo (2). Kljub temu je še vedno pomembno, da se bolnik izogiba aktivnostim, ki povečujejo tveganje za ponoven pik žuželke, da ima pri sebi set tablet za samopomoč pri anafilaksi in adrenalin v avtoinjektorju.

Želeli smo preveriti kako smo bili uspešni pri izobraževanju naših bolnikov. Zato smo opravili anonimno anketo, ki smo jo poslali na dom 100 bolnikom, ki prejemajo SIT za strupe žuželk. Poslali smo jo 40 bolnikom, ki SIT prejemajo v alergološki ambulanti Pljučnega oddelka UKC Maribor in 60 bolnikom, ki prejemajo SIT v alergološki ambulanti na KOPA Golnik. V anketi smo bolnike prosili, da nam odgovorijo na 15 vprašanj (Priloga 1). Do 12.9.07 smo prejeli 57 odgovorov. Odgovorilo nam je 27 žensk in 30 moških (Graf 1). Povprečna starost anketirancev je bila 48,2 let (od 18 do 76 let). 24 jih je utrpelo anafilaktično reakcijo po piku čebele, 24 po piku ose in 6 po piku sršena in 3 bolniki po piku ose in po piku čebele (Graf 2). SIT prejema 8 bolnikov manj kot 1 leto, 11 bolnikov 1-2 leti, 17 bolnikov 2-3 leta, 13 bolnikov 3-4 leta, 4 bolniki 4-5 let in 4 bolniki več kot 5 let (Graf 3). Ugotovili smo, da smo ob prvem pregledu v alergološki ambulanti 86 odstotkov (49) bolnikov opremili s setom za samopomoč (Medrol 64 mg in 2 tbl antihistaminika), le 37 odstotkov (21) bolnikov pa je prejelo tudi recept za adrenalinski avtoinjektor (grafikon 4).

Na vprašanje kaj bi naredili ob ponovnem piku žuželke po piku katere so utrpeli anafilaktično reakcijo, so samo trije bolniki odgovorili, da bi najprej opazovali kaj se bo zgodilo nato pa bi v primeru reakcije vzeli tablete iz seta za samopomoč in poiskali zdravniško pomoč. Večina bolnikov bi takoj ob piku vzela set za samopomoč, vendar pa jih bi le polovica od teh nato poiskala zdravniško pomoč (tabela

1). 33 % (19) bolnikov meni da je SIT vedno učinkovita, 5 odstotkov je odgovorilo da ne ve, 62 odstotkov pa meni da SIT ni vedno učinkovita.

Prav tako 33 odstotkov bolnikov meni da ob aplikaciji SIT prejmejo manj strupa, kot ga dobijo ob piku ene ose ali čebele, 10 odstotkov ni vedelo odgovora na to vprašanje, 5 odstotkov pa na vprašanje ni odgovorilo (Graf 6).

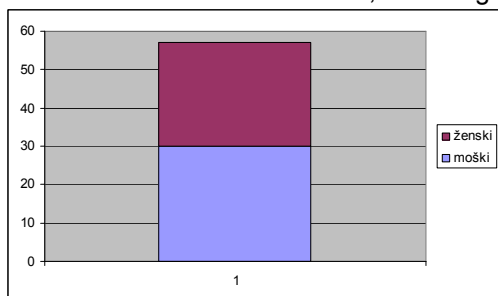
Na vprašanje zakaj SIT ne zaključimo že po 1 letu, je 39 anketirancev odgovorilo, da terapija v tem primeru ne bi bila učinkovita (tabela 2).

93 odstotkov bolnikov ve, da v primeru znakov okužbe ne sme prejeti injekcije. Večina bolnikov se zaveda, da je potrebno SIT prejemati na redne razmake in da razmakov ne smemo podaljševati. Le 4 bolniki so imeli v tem času predpisano dodatno terapijo, nihče o tem ni informiral alergologa. Trije so prejeli antidepresive, eden zdravilo za zdravljenje hipertrofije prostate.

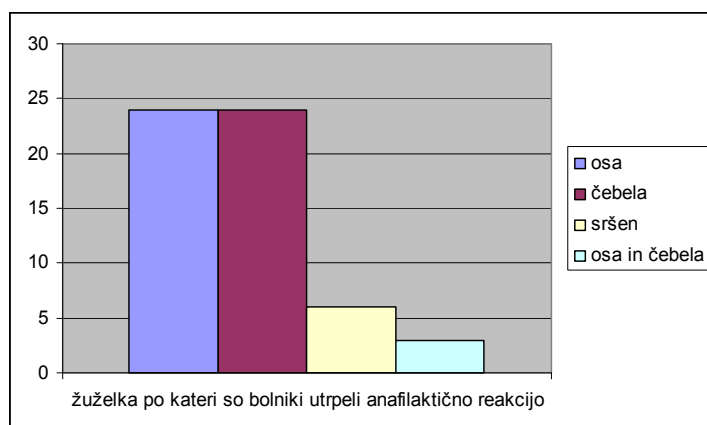
ZAKLJUČEK

Z analizo ankete ugotavljamo, da so naši bolniki dokaj dobro seznanjeni s SIT. Zelo smo zadovoljni, da so naši bolniki v tako velikem odstotku odgovorili na poslani vprašalnik. To govori v prid visoki motiviranosti teh bolnikov za zdravljenje. Analiza pa je pokazala tudi nekaj pomanjkljivosti v vzgoji naših bolnikov. Menimo, da smo bili nekoliko manj uspešni pri podajanju navodil o ukrepanju ob ponovnem piku žuželke, saj se premalo bolnikov zaveda, da zaradi visoke uspešnosti SIT ni potrebno, da nujno takoj vzamejo tablete iz seta za samopomoč. Prav tako je nenavadno visok odstotek anketiranih prepričan, da ob imunoterapiji prejme manj strupa kot ob piku žuželke. Večina bolnikov ve, da je terapija dolgotrajna in da je pomembno da se jo prejema na predpisane datume. Več bolnikov bi morali že ob prvem pregledu opremiti z adrenalinom v avtoinjektorju.

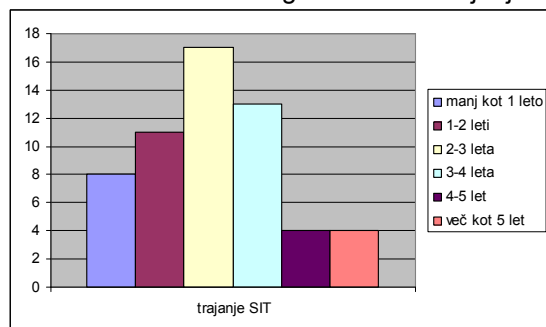
Graf 1: Število žensk in moških, ki so odgovorili na anketo



Graf 2:



Graf 3: število bolnikov glede na čas trajanja SIT



Graf 4: prikaz števila bolnikov, ki so ob prvem obisku v alergološki ambulanti prejeli saet tablet za samopomoč oziroma adrenalin v avtoinjektorju

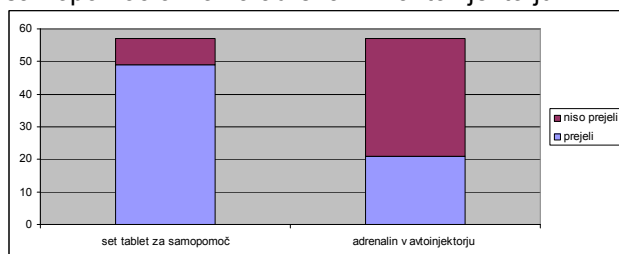
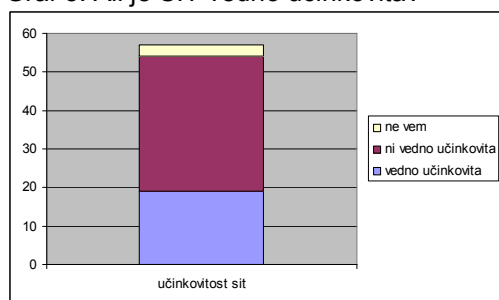


Tabela 1: Kaj bi storili ob piku žuželke po kateri ste utrpeli reakcijo

Vzel bi zdravila iz seta za samopomoč	23
Vzel bi zdravila iz seta za samopomoč in poiskal zdravniško pomoč	23
Opazoval bi in v primeru reakcije vzel zdravila in šel k zdravniku	3
Vzel bi zdravila iz seta, v primeru poslabšanja bi si apliciral adrenalin	3
Vzel bi zdravila iz seta, v primeru poslabšanja bi si apliciral adrenalin in šel k zdravniku	2
Vzel bi zdravila iz seta za samopomoč in opazoval	2
Na mesto pika bi dal obkladek	1

Graf 5: Ali je SIT vedno učinkovita?



Graf 6: Koliko strupa prejmem z eno injekcijo?

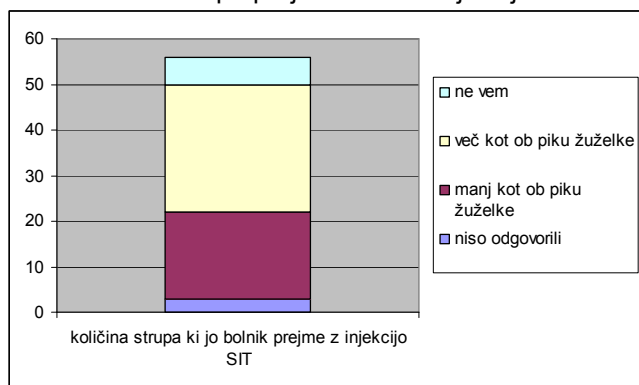


Tabela 2: Zakaj SIT ne končamo že po enem letu

Ker ne bi bila učinkovita	39
Ker telo v tem času ne tvori dovolj protiteles	2
Ker v tem času prejmem premalo protistrupa	5
Ne vem	7
Niso odgovorili	3

PRILOGA 1

ANKETA O POUČENOSTI BOLNIKOV NA SPECIFIČNI IMUNOTERPIJI

1. SPOL M Ž
2. starost _____ let
3. Po piku katere žuželke ste utrpeli alergijsko reakcijo?
 - a) ose
 - b) čebele
 - c) sršena
4. Koliko časa že prejimate imunoterpijo?
 - a) manj kot 1 leto
 - b) 1-2 leti
 - c) 2-3 leta
 - d) 3-4 leta
 - e) 4-5 let
 - f) več kot 5 let
5. Ali ste ob prvem pregledu v alergološki ambulanti (pred začetkom imunoterpije) prejeli set tablet za samopomoč (Medrol 64 mg in 2 tbl antihistaminika)?
 - a) da
 - b) ne
6. Ali ste ob prvem pregledu v alergološki ambulanti prejeli recept za adrenalinski avtoinjektor (Fastject, EpiPen)?
 - a) da
 - b) ne

7. Kaj bi storili, če bi vas danes pičila žuželka za katero ste na imunoterapiji?

8. Ali je specifična imunoterapija vedno učinkovita?

- a) da
- b) ne

9. Koliko strupa prejmete z injekcijo imunoterapije?

- a) manj kot ga dobite pri piku ene ose ali čebele
- b) več kot ga dobite pri piku ene ose ali čebele

10. Zakaj imunoterapije ne končamo že po enem letu?

11. Ali lahko dobite injekcijo alergena, če ste prehlajeni ali imate vročino?

- a) da
- b) ne

12. Če imam za dan, ko bi moral prejeti injekcijo v načrtu dopust na morju:

- a) pridem po injekcijo pred dopustom (teden ali dva pred rokom)
- b) pridem po injekcijo po dopustu (npr. teden ali dva zamudim)
- c) moram prestaviti dopust

13. Ali so vam v obdobju, ko pri nas prejimate imunoterapijo pri drugem zdravniku predpisali kakšno novo zdravilo?

- a) da
- b) ne

14. Če so vam v predpisali novo zdravilo ali ste nas o tem obvestili?

- a) da
- b) ne

15. Katero zdravilo so vam predpisali?

Hvala za vaše sodelovanje.

LITERATURA

1. A. Kocijančič: Interna medicina
2. M. Košnik: Alergijske reakcije po piku žuželk, Zdrav. Vestnik 1995; 64: 137-9
3. M. Košnik, E. Mušič, S. Šuškovič, J. Šorli: Smernice za imunoterapijo alergije za strup žuželk iz reda kožekrilcev; Zdrav. Vestnik 1998; 67: 441-4

VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI IZVAJANJU SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE

Izobraževanje bolnika z alergijo na strup kožokrilca je odločilnega pomena pri zdravljenju njegove bolezni, kajti za uspešno zdravljenje si mora bolnik znati prilagoditi okolje in navade, da se bo izognil alergenu oziroma znal ukrepati tudi v primeru pika.

Pomembno je bolnika:

- seznaniti s potekom SIT (potek zdravljenja, pomen zdravja za uspešno SIT)
- ga naučiti samoopazovanja – morebitna anafilaktična reakcija med izvajanjem SIT in ob piku,
- poučiti o pomenu izogibanja pikom,
- poučiti bolnika in svojce o samopomoči pri alergijski reakciji (opremljenost s setom za samopomoč in injekcijo adrenalina) in pravilni uporabi zdravil pri alergijski reakciji

Navodila, ki jih dobi bolnik so v pisni in ustni obliki. Pisna navodila so namenjena tudi bolnikovim sorodnikom, svojcem ali znancem, ki so v stalnem kontaktu z bolnikom (Peternelj, 2000). Vedenje o možnosti nastanka anafilaktične reakcije se ob vsakem kontaktu z bolnikom preverja in nanjo opozarja.

Medicinska sestra (MS) pred pričetkom izvajanja SIT preveri predpisane odmerke alergena in vrsto alergena za vsakega bolnika posebej. Nato pripravi določen odmerek in vsako aplikacijo sproti dokumentira v knjižico za hiposenzibilizacijo, ki jo ima vsak bolnik, ki se zdravi s SIT. Odmerki si sledijo na 15 minut, če ni zapletov. Opazovati je potrebno celoten izgled bolnika, spremljati njegovo počutje in opazovati mesto aplikacije. MS mora ločiti reakcije po aplikaciji alergena in ob tem pravilno ukrepati; lokalna reakcija, velika lokalna reakcija in sistemska preobčutljivostna reakcija – anafilaksija.

Za zagotavljanje varnosti bolnika mora MS paziti, da pripravi pravilni odmerek (glede na proizvajalca, vrsto imunoterapije in količino odmerka) in, da ga aplicira pravemu bolniku. V nadaljnjem zdravljenju, zagotavljamo varnost bolniku s stalnim opazovanjem in s takojšnjim ukrepanjem v primeru zapletov. Ob življenjski ogroženosti (anafilaksija) mora medicinska sestra presoditi trenutno počutje bolnika, njegovo psihično in fizično stanje, ugotoviti potrebe po zdravstveni negi in sproti obveščati zdravnika. Pri izvajanju aktivnosti izhaja iz bolnikovega trenutnega zdravstvenega stanja in upošteva nujnost diagnostično – terapevtskih postopkov.

Vloga MS pri bolniku z anafilaksijo

- prepoznavanje znakov sistemske preobčutljivostne reakcije ,
- hitro in pravilno ukrepanje (obvestiti zdravnika, vzpostaviti i.v. pot, pripraviti zdravila),
- spremljanje vitalnih funkcij (RR, pulz, dihanje, saturacija, PEF),
- apliciranje predpisane terapije (kortikosteroidi, antihistaminiki, adrenalin, bronhodilatator, infuzija, kisik),
- dokumentiranje (vitalne funkcije, terapija).

Pri tovrstnem zdravljenju je izrednega pomena dobro sodelovanje bolnika, ki ga zagotovimo tako, da je bolnik dobro poučen o poteku zdravljenja. Naloga medicinske sestre je kontinuirno zdravstveno

vzgojno delo. Bolnika je potrebno redno poučevati in preverjati njihovo znanje glede zdravljenja s SIT, pomenu poznavanja znakov pri zapletih in pravočasnega ukrepanja. Bolniki se morajo časovno prilagoditi terminom, ki so namenjeni vzdrževalnim odmerkom in morajo biti v tem času v dobri zdravstveni kondiciji (zdravi). Vedno morajo imeti pri sebi zdravila namenjena za samopomoč, o njihovi preobčutljivosti in ukrepnju ob morebitnem piku žuželke pa morajo biti poučeni tudi njihovi svojci.

Bolnikom, ki so preobčutljivi za pik kožokrilca je na voljo pisno gradivo, v obliki zloženek ali letakov, v ambulantah in čakalnicah kjer se izvaja SIT pa so vidni tudi plakati ki so namenjeni tovrstnim bolnikom.

Pisni viri informacij za bolnike:

- Alergija za pike žuželk
- Ko piči žuželka
- Kako se znebite alergije...za vedno?
- Alergološke tablice z razlago in nasveti
- Živimo z alergijo (knjiga)

Vedno pogosteje, še posebej v poletnih mesecih pa je mogoče v medijih (različne revije, oddaje) zaslediti članke in prispevke na temo preobčutljivosti za pike žuželk, kjer zdravniki svetujejo in informirajo širšo javnost o tovrstni problematiki.

UKREPI, KI ZMANJŠAJO MOŽNOST PIKA ŽUŽELKE

Bolniki, ki so preobčutljivi za strup žuželke, se morajo izogibati situacijam, v katerih je velika možnost ponovnega pika. Bolnikom se svetuje:

- Izogibanje nenadnih kretenj, ko se približa osa ali čebela.
- Previdnost pri športu, ker znoj privablja žuželke.
- Kadar uživajo hrano na prostem, naj ne puščajo ostankov jedi (meso, slaščice, pijača).
- Izogibanje nabiranja cvetja in naj ne pobirajo prezrelega sadja.
- Pri delu na vrtu naj se oblačijo v dolge hlače, srajco z dolgimi rokavi, kapo in rokavice.
- Odsvetuje se uporaba parfumov in dišečih krem za sončenje.
- Odsvetuje se nošnja sandal in lahkih oblačil črne barve ali pisanih vzorcev, oblačila naj bodo bele, zelene ali svetlorjave barve.
- Naj ne hodijo bos po travi ali z odprtimi čevlji.
- Posode za odpadke v hiši ali zunaj naj bodo pokrite.
- Čez dan naj bodo okna zaprta ali namestite mrežo proti žuželkam.
- Izogibanje mest, kjer žuželke gnezdijo (ne prijemajte odpadnih vej, hlodov ali skladovnic drv).
- Izogibanje prostorov, kjer krmijo živali.
- V avtu naj bodo okna zaprta.
- Pri vožnji z motornim kolesom nosite zaprto čelado in rokavice.
- Ne podite žuželk od virov hrane, premikajte se mirno in počasi.
- Če je napad žuželk neizogiben, si pokrijte glavo z rokami ali kosom oblačila in se počasi brez naglih kretenj odstranite.
- Alergičnemu čebelarju se svetuje opustitev reje čebel.
- Vedno je potrebno imeti pri sebi set zdravil za samopomoč.

NAVODILA ZA SAMOPOMOČ V PRIMERU PIKA ŽUŽELKE

- Pri sebi je potrebno stalno nositi SET ZA SAMOPOMOČ (antihistaminik, kortikosteroid); injekcijo adrenalina
- Takoj po piku je potrebno odstraniti želo in pri tem paziti, da ne stisnete strupnega mešička
- Takoj po piku je potrebno vzeti tudi tablete iz seta za samopomoč
- Adrenalin pripravijo bolniki pri katerih se začne razvijati težka reakcija (težko dihanje, občutek kaljenja zavesti, nezavest) in si ga aplicirajo v podkožje stegna
- Potrebno je tudi poiskati najbližjo zdravniško pomoč

LITERATURA

1. Alergija. Vita 1996;2: št.7.
2. Antonic M, Rentshlater G. Alergije. (prevod Saje L.) Ljubljana: Slovenska knjiga, 1999.
3. Rakoski J. Alergije. (prevod Ajster J.) Logatec: Kele & Kele, 1998.
4. Mušič E.: Živimo z alergijo; Mladinska knjiga-Ljubljana,2006
5. Mivšek-Mušič E., Mušič P.: Alergološke tablice z razlago in nasveti. Schering-Plough 2005, Ljubljana
6. Peternelj A. Astma - Vloga medicinske sestre pri anafilaktični reakciji. Golnik: Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2000.

VIRI

1. Košnik M. Alergija na strupe kožokrilcev. Golnik 1998: 1-5 (osebno poročilo)
2. Bolnišnica Golnik, Navodila bolniku z alergijsko boleznijo.
3. Peternelj A. Vloga medicinske sestre pri anafilaktični reakciji. Tečaj za voditelje šole za pouk bolnika z astmo. Kranjska Gora: Bolnišnica Golnik, 1996.

KAJ BOLNIKI Z ANAFILAKSIJO VEDO O IN KAKO UPORABLJAJO AVTOINJEKTORJE ADRENALINA

Nika Lalek, Nissera Bajrovič, Barbara Štalc, Irena Počvavšek, Mitja Košnik

Bolnišnica Topolšičica

Anafilaksija je beseda grškega izvora skovana iz besed ana - brez in phylaxos – zaščita. V klasičnem pomenu nastopi pri bolnikih z reakcijami takojšne hipersenzitivnosti, ko kritični alergen hitro in v zadostni količini vstopi v krvni obtok. Tovrstni primeri vključujejo vbode kožekrilcev, intravenozne uporabe antibiotikov in nenazadnje aplikacije alergenov ob desenzibilizaciji (1). Podobno klinično sliko dajejo anafilaktoidne reakcije, ki pa nimajo patofiziološke osnove z IgE posredovane imunosti. V zadnjem času se zato v strokovnih alergoloških krogih nagibajo k spremenjeni klasifikaciji t.j. delitev na imunološko anafilaksijo (z IgE in nelge posredovano) ter neimunološko anafilaksijo.

V Sloveniji imamo malo epidemioloških podatkov o vzročnih alergenih. Statistične analize hospitalnih sprejemov zaradi sistemskih anafilaktičnih reakcij na državnem nivoju še nismo izvedli. V Veliki Britaniji od začetka 90. let prejšnjega stoletja beležijo vsakoletni porast sprejemov zaradi anafilaktičnih reakcij. Pri polovici vzročni antigen ni ugotovljen (idiopatska anafilaksa), pri 30% gre za preobčutljivost za zdravila, pri 10% za pike žuželk, pri 10% pa za ostale definirane alergene. Istočasno je opazujejo porast izdanih receptov za avtoinjektorje, ne pa tudi sorazmerne porast uporabe slednjega. Prav gotovo bi takšno sistematično vodenje bolnikov z anafilakso tudi v Sloveniji bilo dobrodošlo.

Proces degranulacije mastocita in sprostitvev mediatorjev 1. faze (histamin, heparin, triptaza...) se začne s povezavo sosednjih visokoafinitetnih receptorjev FcεR1 na membrani mastocita. Obenem vezava alergena sproži de novo sintezo mediatorjev pozne faze (metabolite arahidonske kisline, levkotrien D4, prostaglandin D2, TNFα, IL-4...). Sproščanje histamina spožijo tudi anafilaktoidi (opiat, kontrastna sredstva, vankomicin, C3a, C5a), a preko drugih receptorjev na membrani mastocita (3). Klinična slika sistemske anafilaktične reakcije je dramatična. Hitro, lahko že v nekaj minutah, se zaradi vazodilatacije in povečane premeabilnosti kapilar razvije huda hipotenzija. Prisotnost generaliziranega bronhospazma, otekanja sluznice zgornjih dihal, jezika še dodatno ogrozi življenje bolnika. Nemudoma je potrebno pričeti z zdravljenjem. Bolnikom z anafilaktično reakcijo III., IV., pri katerih anamnestični podatki govore za motnjo zavesti, predpišemo avtoinjektor adrenalina. Adrenalin je zdravilo prvega izbora, saj preko intracelularnega povišanja koncentracije cAMP, stabilizira membrano mastocita in preprečuje nadaljne sproščanje mediatorjev. Je močan vazokonstriktor, deluje pozitivno inotropno, s tem zviša krvni pritisk. Preko β2 adrenergičnih receptorjev deluje bronhodilatatorno. S samoaplikacijo adrenalina želimo preprečiti razvoja šoka in podaljšati interval do prihoda zdravniške oskrbe.

Avtoinjektorji adrenalina (EpiPen®, FastJect®) so pripravljene injekcije običajno po 0.3 mg adrenalina (1:1000; 0.3 mL). Oblika naj bi omogočala enostavno uporabo, hkrati pa nemotečo nošnjo (navodila o uporabi so opisana v prispevku medicinske sestre ga. Barbare Štalc v nadaljevanju tega prispevka).

V letošnjem poletju smo na KOPA Golnik in v Bolnišnici Topolšičica izvedli anketo o uporabi avtoinjektorjev adrenalina (priloga 1) med bolniki, ki so doživeli anafilaktično reakcijo III. ali IV. stopnje, obenem pa so bili opremljeni z avtoinjektorjem ali jim je bil predpisan recept za avtoinjektor. Anketo je pravilno izpolnilo 143 bolnikov. Povprečna starost je znašala 53.8 let (najmlajši 28, najstarejši 84 let). Vsi anketiranci so avtoinjektor dobili zaradi anafilaksije ob preobčutljivosti za strupe kožekrilcev (čebela, osa, sršen). Le dva bolnika sta poleg kožekrilcev navedla reakcijo tudi po piku druge žuželke. Tretjina bolnikov je morala po avtoinjektor v tujino, saj zadnjih nekaj let zdravilo v Sloveniji ni več registrirano. Anketiranci so bili o uporabi avtoinjektorja dobro poučeni. 85% jih meni, da je zdravilo

varno, 15% pa zdravilo ne bi upalo uporabiti. Večino slednjih je strah stranskih učinkov adrenalina, menijo pa tudi, da ob piku žuželke to zdravilo ne zadostuje.

Avtoinjektor s sabo vedno nosi le 26.6% bolnikov, čeprav jih večina meni, da je primerne velikosti in da ga ni neugodno nositi s sabo. 17 bolnikov (12%) je pičila žuželka, takrat ko avtoinjektorja niso imeli pri sebi. 6 bolnikov od omenjenih 17ih je sicer pri predhodnem vprašanju zatrdilo, da ima adrenalin vedno s sabo. Do sedaj je avtoinjektor uporabilo 10.5% oz. 15 bolnikov, od teh jih 9 nosi avtoinjektor vedno s sabo. Nekaj teh bolnikov smo naknadno še povprašali o izkušnji ob aplikaciji. V splošnem je bilo injekcijo lahko uporabiti, stranski učinki niso bili pretirano izraženi, nihče ni imel hujše anafilaktične reakcije. Večina je istočasno prejela še zdravila iz seta za samopomoč (Medrol 2x 32 mg, Flonidan 2 tbl). Obremenjeni so s težko dostopnostjo EpiPena® oz. FastJecta®, nihče ne bi okleval o ponovni uporabi adrenalina ob kritičnem dogodku.

Večina bolnikov z anafilaksijo še vedno ni ustrezno poučena niti o svoji bolezni niti o uporabi avtoinjektorjev adrenalina. Bolniki doma še vedno hranijo avtoinjektorje več let po preteku datuma uporabe. Zdravilo je sicer zaželeno, a težko dostopno. Predvsem starejši ne morejo po nakup v tujino. Od teh jih mnogo prejema β -blokatorje za zdravljenje ishemijske miokarda oz. arterijske hipertenzije. Omenimo naj, da se zdi pomankljiva tudi seznanjenost zdravnikov na primarnem nivoju tako s predpisovanjem adrenalina, uporabe kot interakcijah z drugimi učinkovinami.

VPRAŠALNIK ZA UPORABO avtoinjektorja adrenalina

Priimek in ime: _____ Leto rojstva: _____

Zaradi kakšne alergije imate smo vam svetovali avtoinjektor adrenalina (FASTJEKT ali EpiPen):

- osa / čebela / sršen
- druge žuželke
- hrana
- drugo (Prosim, napišite): _____

Ali EpiPen / Fast Jekt še vedno nosite s sabo? DA NE

Ali se je kdaj zgodilo, da bi potrebovali EpiPen / Fast Jekt, pa ga niste imeli pri sebi?

DA NE

Ali ste kdaj uporabili EpiPen / Fast Jekt? DA NE

Če ste uporabili EpiPen / Fast Jekt, prosimo da nam zaupate vašo telefonsko številko. Radi bi vas poklicali, da nam zaupate vaše praktične izkušnje: _____

Kaj si mislite o naslednjih trditvah:

Ko imam adrenalin (FASTJEKA ali EpiPen) pri sebi, mi to daje občutek varnosti.	DA	NE
FASTJEKT/ EpiPen (popolnoma) zadostuje za zdravljenje alergijskih reakcij.	DA	NE
FASTJEKT/ EpiPen je vreden svojega denarja (500 E).	DA	NE
FASTJEKT/ EpiPen je bolniku prijazna oblika zdravljenja.	DA	NE

Avtoinjektor FASTJEKT/ EpiPen je primerne velikosti, da se ga lahko nosi s sabo.	DA	NE
FASTJEKT/EpiPen je zelo neugodno nositi s seboj.	DA	NE
Bojim se, da en sam FASTJEKT/EpiPen ne bo zadoščal, ko bo prišlo do alergijske reakcije.	DA	NE
Mislím, da si ne bi upal uporabiti FASTJEKTa/EpiPena, ko bi bilo to potrebno.	DA	NE
Bojim se stranskih učinkov FASTJEKTa/EpiPena.	DA	NE

ZDRAVSTVENA VZGOJA BOLNIKA PO ANAFILAKTIČNI REAKCIJI

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

- seznanjenost s povzročiteljem anafilaktične reakcije,
- ukrepi za preprečevanje anafilaktične reakcije,
- ukrepanje ob anafilaktični reakciji (poznavanje, opremljenost s SETOM ZA SAMOPOMOČ, aplikacija avtoinjektorja adrenalina)
- pisna, ustna navodila o izogibanju alergenom,
- informiranje o navzkrižnih alergijah,
- bolniku ponuditi možnost posvetovanja z zdravnikom, medicinsko sestro v alergološki ambulanti ali v bolnišnici.

SET ZA SAMOPOMOČ VSEBUJE

2 tableti ANTIHISTAMINIKA in

2 tableti GLUKOKORTIKOIDA (2x32 mg Medrola) v posebni škatlici.

Bolnike, ki so življenjsko ogroženi zaradi izpostavljenosti alergenom ali pa so doživeli III. ali IV. stopnjo anafilaktične reakcije po Müllerju po presoji zdravnika specialista alergologa opremimo in naučimo aplikacije adrenalina, ki je lahko v obliki avtoinjektorja ali pa ima bolnik pri sebi ampulo adrenalina.

Avtoinjektor – adrenalin v pripravljénem setu za podkožno uporabo
(Fastjekt, Epipen, Anakit, Anahelp)

Dostopnost – zdravnik napiše recept, nato pa mora bolnik po zdravilo v Avstrijo oz. Italijo, cena je približno 100 evrov. Zavarovalnica bolniku povrne del stroškov ob predložitvi izvida zdravnika specialista alergologa, ki je indiciral avtoinjektor.

Kadar damo bolniku adrenalin v obliki ampule, ne smemo pozabiti tudi na brizgalke in igle. Bolnika je potrebno naučiti ne samo intramuskularne aplikacije zdravila ampak tudi odpiranja ampule, koliko adrenalina si naj aplicira, in priprave zdravila v brizgalko.

Iz priprave in uporabe zdravila je razvidno, da je avtoinjektor adrenalina za bolnika bolj praktičen pri zdravljenju anafilaktične reakcije.

NAVODILA, KI JIH POSREDUJEMO BOLNIKU, KI DOBI ADRENALIN V PRIPRAVI ZA SAMOINJICIRANJE:

- avtoinjektor vsebuje 0,3 mg ADRENALINA,
- indikacija za uporabo je III. in VI. stopnja anafilaktične reakcije po Müllerju (občutek težkega dihanja, občutek, da boste izgubili zavest, nezavest), zato bolniku razložimo, da najprej vzame SET ZA SAMOPOMOČ, če se anafilaktična reakcija stopnjuje in ima občutek da bo vsak trenutek izgubil zavest, takrat naj se odloči za aplikacijo avtoinjektorja
- avtoinjektor imejte vedno pri sebi,
- bodite pozorni na rok trajanja,
- hranite ga pri temp. od 15 – 30 C (ne v hladilniku, ne smete ga izpostavljati svetlobi ali visoki temp.),
- če opazite, da se je raztopina obarvala ali postala motna, je potrebno avtoinjektor zamenjati.
- priporočamo, da svojci bolnika poznajo uporabo avtoinjektorja
- vedno je potrebno prebrati priložena navodila avtoinjektorju
- po uporabi SETA ZA SAMOPOMOČ in avtoinjektorja vas mora videti zdravnik, vendar sami ne smete voziti in s seboj k zdravniku je priporočljivo če vzamete prazne embalaže zdravil, ki ste jih uporabili
- po uporabi avtoinjektorja se pojavi lahko hitro bitje srca in nekontrolirano tresenje celega telesa

NAČIN UPORABE

- odstranite varnostni zamašek, ki je pri avtoinjektorjih, ki so trenutno na tržišču , sive barve
- primete ga v pest
- črni konec avtoinjektorja postavite pravokotno na stegno (lahko tudi preko obleke)
- avtoinjektor močno pritisnite proti stegnu in zadržite nekaj sekund, po navodilih proizvajalca 10 sekund
- po uporabi zdravila vas mora videti zdravnik
- po uporabi avtoinjektor zavržete in si priskrbite novega.

PARTNERSKO VODENJE BOLNIKA Z ASTMO

Katja Mohorčič, Saša Kadivec, Sabina Škrjat Kristan

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Astma je ena najpogostejših kroničnih bolezni, prevalenca med svetovnim prebivalstvom je več kot 5% (1), med adolescenti celo 11%. Glede na smernice za zdravljenje astme GINA je glavni cilj zdravljenja doseči optimalno urejeno astmo, ki bi zmanjšala število akutnih poslabšanj. (1) Dobre urejenosti samo s predpisom zdravil ne moremo doseči. Rezultati raziskav so pokazali, da inhalacijska preprečevalna zdravila redno jemlje le polovica bolnikov (2, 3) in tudi odmerjanje je drugačno kot ga je priporočil zdravnik (4). Ko se bolnikovo stanje izboljša, bolnik nemalokrat opusti preprečevalno zdravilo in uporablja le olajševalec po potrebi zaradi hitrega učinka. Astmatsko vnetje napreduje, kar vodi v poslabšanja astme. Če želimo obdržati astmo pod nadzorom, moramo odmerjanje preprečevalnih zdravil prilagoditi aktivnosti bolezni, kar je v klinični praksi problematično. Raziskave potrjujejo, da se št. hospitalizacij zaradi poslabšanja astme zmanjša vsaj za 40%, če bolnik zna sam sebi prilagajati terapijo(5). Bolnika moramo zato a)redno izobraževati, b)ga naučiti rednega spremljanja PEF, c)mu nuditi redne preglede pri specialistu in d)podati načrt za samozdravljenje astme ob poslabšanjih. (6) Za uspešno spremljanje bolezni je potrebno ustvariti partnerski odnos med bolnikom in zdravstvenim timom, ki s pogostimi kontakti pomaga bolniku slediti načrtu zdravljenja (z različnimi možnimi načini komunikacije - preko telefona, sms sporočil, interneta.). Bolnik lahko v primeru težav ali dvoma kontaktira zdravstveni tim in dobi ustrezne informacije. Ta način poveča tudi zavzetost za zdravljenje.(7)

Zaradi omejenih finančnih virov in pomanjkanja kadra se je pojavila potreba po razvoju preproste metode, s katero bi dosegli boljši nadzor nad astmo. Tako je leta 2004 skupina ameriških zdravnikov razvila ACT (astma control test) vprašalnik (1)

ACT VPRAŠALNIK:

Gre za 5 vprašanj, ki zajemajo simptome astme, porabo zdravil in vpliv astme na vsakodnevne aktivnosti v zadnjih 4 tednih (PRILOGA). Bolnik pri vsakem vprašanju izbere odgovor, ki je ocenjen med 1 in 5 točkami. Vsota 19 točk ali manj (od skupno 25 točk) pomeni slab nadzor nad astmo. Za bolnika to pomeni, da naj prilagodi zdravljenje v skladu z navodili za samozdravljenje, ki jih je dobil pri zdravniku, ali pa se posvetuje z medicinsko sestro ali celo z zdravnikom. Če pa je astma pod nadzorom, nadaljuje zdravljenje astme po ustaljenih navodilih.

Raziskovalci so ugotovili večjo korelacijo med točkami po ACT vprašalniku in specialistovim mnenjem o urejenosti astme kot med FEV1 in specialistovim mnenjem, vendar so dosegli najboljšo korelacijo, če so upoštevali FEV1 in ACT hkrati. (1) V nedavni raziskavi so tudi potrdili, da je ACT uporabno orodje za opredelitev bolnikov z urejeno oz. neurejeno astmo (8).

NAČRT SAMOZDRAVLJENJA ASTME

Za dober nadzor nad simptomi astme je bil nujen tudi razvoj individualnega »plana zdravljenja, ki ga bolnik uporabi ob poslabšanjih astme«. To pomeni, da bolnik prepozna že prve simptome poslabšanja bolezni in pojača zdravljenje glede na plan, ki mu ga napiše zdravnik. (1) Načrt mora vsebovati naslednje informacije: kdaj povečati terapijo (glede na simptome ali na PEF), kako in za koliko časa povečati odmerek IGK ali peroralnega GK ter kdaj obiskati strokovno pomoč.

PARTNERSKO VODENJE ASTME NA GOLNIKU

S projektom smo pričeli v septembru 2005 v Pulmološki ambulanti v Ljubljani, na Golniku pa oktobra 2006. Zdravnik oceni, kateri bolniki so primerni za partnersko vodenje. Vsak bolnik mora opraviti astma šolo, se spoznati z ACT vprašalnikom in obvladati meritve PEF (ga dobi na naročilnico). Zdravnik bolniku napiše pisni načrt samozdravljenja astme, ki ga mora bolnik razumeti ter postavi ciljno število točk na ACT. Medicinska sestra nato vsak mesec pokliče bolnika po telefonu, da skupaj rešita ACT vprašalnik. Če bolnik dosega zanj predpisano ciljno število točk, nadaljuje zdravljenje po enakih navodilih, sicer pa medicinska sestra kontaktira zdravnika, ki bolnika vodi. Bolnik lahko ob nastopu problema, ki ga sam ne zna rešiti, kadarkoli pokliče v ambulanto.

REZULTATI

V Ljubljani je vključenih 12 bolnikov, 10 na Golniku. Skupno je vključenih 9 moških in 13 žensk, starih od 17 - 67 let (povprečna starost 38 let). Ena bolnica ni želela sodelovati pri vključitvi v raziskavo, 2 bolnika (ki sta vključena v analizo) pa se tekom raziskave nista več javljala na telefon (eden po 3 mesecih od vključitve, eden pa po desetih mesecih).

Do sedaj je bilo opravljenih 214 testov.

Vzroki vključitve v projekt niso zabeleženi v dokumentaciji. Vključitev je vedno predlagal zdravnik.

Lahko bi jih razdelili v naslednje sklope:

- 3 bolniki zaradi pogostih poslabšanj, ki so tudi že zahtevala hospitalizacijo
- 2 bolnika zaradi težko vodljive astme s pogostimi subjektivnimi poslabšanji
- 4 bolniki zato, ker po nekaj let niso prišli na kontrolo; za bolj redno spremljanje
- 1 bolnik zato, ker mu je bil uvede namesto fiksne kombinacije le preprečevalec, pa se s tem ni strinjal; za spremljanje odgovora na novo terapijo
- 6 bolnikov takoj ob prvem odkritju astme
- Pri 6 bolnikih se vzroka vključitve ne da razbrati

Najvišji ciljni rezultat za bolnika je 25. Samo pri treh bolnikih so bile njihove ciljne vrednosti v času spremljanja spremenjene-popravljene navzgor.

Povprečni odstotek realizacije ciljnih rezultatov je nižji od 90% (89,7%). Trinajst bolnikov je vsaj enkrat doseglo ciljno vrednost, štirje bolniki so imeli začetni ACT test enak ciljnemu rezultatu. Povprečni čas za doseg ciljnega rezultata za preostale bolnike iz te skupine je 41 dni (41,1), standardna deviacija povprečja pa 23,6 dneva.

Ker je vključena skupina bolnikov zelo heterogena, enostavnega povprečnega časa, ko bolnik doseže ciljni rezultat, ni mogoče izračunati. Nekateri imajo prvi rezultat enak ciljnemu, drugi svojega ciljnega rezultata nikoli ne dosežejo.

Analiza dokumentacije pokaže, da je bila ena bolnica pred vključitvijo 2x v enem letu hospitalizirana zaradi poslabšanja astme, 1 leto po vključitvi pa nikoli.

Pri osmih bolnikih, ki so bili dobro vodeni, je bila svetovana step down terapija. (pri 7 bolnikih je bila uvedena ob kontrolnih pregledih - vedno je bila pomerjena tudi pljučna funkcija - pri enem bolniku pa po telefonu glede na ACT test.) Pri dveh bolnikih ni bila svetovana sprememba terapije, čeprav so imeli že večkrat zaporedoma dosežene ciljne vrednosti ACT.

.Nobenega bolnika nismo izključili iz raziskave zaradi dobrega vodenja.

Pri treh bolnikih je bila ob poslabšanju vrednosti ACT narejena tudi dodatna ambulantna kontrola. Pri dveh bolnikih je bila ob tem izmerjena stabilna pljučna funkcija, zato terapije nismo spreminjali, pri enem bolniku pa smo dejansko dokazali poslabšanje astme in pojačali terapijo.

DISKUSIJA

Pokazali smo, da je možno uvesti partnersko vodenje astme. Bolniki in medicinske sestre precej redno in tudi dolgoročno (dlje kot leto dni) evidentirajo stopnjo urejenosti astme. Rezultati nas ohrabrujejo, da koncept partnerskega vodenja standardiziramo in vpeljemo v širšo uporabo. Ker je zaradi omejenih virov v ta način vodenja sprejeti le omejeno število bolnikov, je potrebna selekcija bolnikov, ki imajo problematično astmo. Bolnike, ki so vključeni ob postavitvi diagnoze in so nekaj mesecev povsem urejeni, je verjetno smotno izključiti iz procesa partnerskega vodenja. Zdravniki bi morali pogosteje prilagoditi ciljne vrednosti. Če bolnik ciljne vrednosti ne doseže, je ta bodisi previsoko postavljena, bodisi so potrebni dodatni terapevtski ukrepi, ki jih zdravnik predvidi ob pregledu. Zaradi boljšega vpogleda v bolnikovo dejansko stanje astme in boljšega prilagajanja terapije menimo, da je smiselno v protokol vključiti tudi meritve PEF, ki jo bolnik lahko naredi na svojem elektronskem PEF metru.

LITERATURA

1. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
 2. Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW, Raaijmakers JA, Herings RM. Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respir Med.* 2004 Aug;98(8):752-9.
 3. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugam A, Hill P, Rand CS. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Dec 15;170(12):1281-5.
 4. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802±807
 5. Partridge MR. Written asthma action plans. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):87-8..
 6. Van der Meer V, van Stel HF, Detmar SB, Otten W, Sterk PJ, Sont JK. Internet-based self-management offers an opportunity to achieve better asthma control in adolescent. *Chest.* 2007 Jul;132(1):112-9. Epub 2007 Mar 30.
 7. Geppert E, Collazo S. Establishing a partnership with the patient with asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 26-36.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
8. Schatz M et al. Asthma control test: reliability, validity and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialist. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):549-56.
 9. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):94-9. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):87-8.

Vprašalnik o nadzoru nad astmo (ACT™)

Naslednji vprašalnik lahko izjem z astmo (starejšim od 12 let) pomaga ugotoviti, kakšen nadzor nad astmo imajo.

Prosimo vas, da pri vsakem od petih vprašanj obkrožite ustrezno število.

Rezultat o stopaji nadzora nad astmo brucanate tako, da seštejete števila, ki ste jih obkrožili pri vsakem od vprašanj. Rezultate pregledajte skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Obrnite list in poglejte, kaj pomeni vaš rezultat.

Izmerite svoj nadzor nad astmo



Izmerite svoj nadzor nad astmo

Korak 1: Obkrožite število pri vsakem vprašanju in jo prepisite v kvadratek na desni na koncu vrstice. Prosimo vas, da odgovarjate, kar se da odkrito. To bo pomagalo vam in vašemu zdravniku pri ocenitvi vaše astme.



Vprašanje 1

Koliko časa vam je v zadnjih 4 tednih astma onemogočala, da bi v službi, šoli, univerzi ali doma izvajali svoje običajne aktivnosti?

Več časa	1	Večkrat časa	2	Več časa	3	Več časa	4	Več časa	5	TOČKE
----------	---	--------------	---	----------	---	----------	---	----------	---	-------

Vprašanje 2

Kolikokrat ste v zadnjih 4 tednih imeli kratko sapo?

Nikoli večkrat na dan	1	Enkrat na dan	2	2 do 6 krat na teden	3	Enkrat na teden ali večkrat na teden	4	Nikoli	5	TOČKE
-----------------------	---	---------------	---	----------------------	---	--------------------------------------	---	--------	---	-------

Vprašanje 3

Kolikokrat v zadnjih 4 tednih so vas ponovi ali zgodaj zjutraj zbudili simptomi astme (piskanje, kašelj, dušenje, stiskanje ali bolečina v prsih)?

4 ali več noči na teden	1	3 do 3 noči na teden	2	Enkrat na teden	3	Enkrat ali dvakrat na teden	4	Nikoli	5	TOČKE
-------------------------	---	----------------------	---	-----------------	---	-----------------------------	---	--------	---	-------

Vprašanje 4

Kolikokrat ste v zadnjih 4 tednih uporabili olajševalec v prsih ali inhalacijo (kot so Ventolin®, Berotec® in Berodual®)?

3 krat ali večkrat na dan	1	1 ali 2 krat na dan	2	2 ali 3 krat na teden	3	Enkrat na teden ali manj	4	Nikoli	5	TOČKE
---------------------------	---	---------------------	---	-----------------------	---	--------------------------	---	--------	---	-------

Vprašanje 5

Kako bi ocenili vaš nadzor nad astmo v zadnjih 4 tednih?

Sploh nikoli imel nadzora	1	Slab nadzor	2	Kakaj dober nadzor	3	Dobro nadzor	4	Popoln nadzor	5	TOČKE
---------------------------	---	-------------	---	--------------------	---	--------------	---	---------------	---	-------

Korak 2: Seštejete točke v ravnih kvadratih.

Korak 3: Obrnite list in poglejte, kaj pomeni vaš rezultat.

SKUPEN REZULTAT

KAKO ZARES POTEKA ZDRAVLJENJE S KISIKOM NA DOMU

Marjana Bratkovič, Saša Kadivec, Marta Globočnik, Sabina Škrbat Kristan

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Za kakovostnejšo obravnavo bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo KOPB so potrebne naslednje dejavnosti: jasna opredelitev bolezni, epidemiološke raziskave prevalence, diagnostični algoritem, multidisciplinarna doživljenjska terapevtska obravnava ali rehabilitacija in aktivno ukrepanje v preventivi kajenja. (4)

V slovenski epidemiološki raziskavi, ki jo je leta 2005 izvedla medijska hiša CATI, imajo zdravniki družinske medicine med svojimi bolniki evidentiranih 5 % bolnikov z diagnozo KOPB. Zaradi KOPB umre letno v Sloveniji 500–600 oseb. (3)

Tako v bolnišnici kot tudi v ambulanti lečečega zdravnika pulmologa in lečečega zdravnika mora biti posebna pozornost posvečena bolniku, ki je na trajnem zdravljenju s kisikom na domu. V programu dela skupine, ki se v Bolnišnici Golnik – KOPA ukvarja s KOPB, je oblikovanje predloga za enotno obravnavo bolnika s KOPB, ki je na trajnem zdravljenju s kisikom na domu. V ta program bosta vključena zdravnik in medicinska sestra. Cilj programa je izboljšanje vodenja te ranljive skupine bolnikov. To pa je možno le z vključevanjem bolnišnične in ambulantne ravni obravnave teh bolnikov (3).

PRIPRAVA BOLNIKA S TRAJNIM ZDRAVLJENJEM S KISIKOM NA DOMU NA ODPUST

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) je trajno dodajanje kisika vdihanemu zraku, ki traja več kot 30 dni izven bolnišnice. Tovrstno zdravljenje se je močno razširilo na podlagi študij, ki so potrdile uspešnost TZKD pri bolnikih s KOPB. Dajanje kisika v ustrezni koncentraciji 24 ur ali vsaj več kot 17 ur dnevno bistveno vpliva na kakovost in dolžino preživetja bolnikov s KOPB. V Sloveniji smo s tem načinom zdravljenja pričeli leta 1978 (2).

V Bolnišnici Golnik – KOPA smo v obdobju 2006 do februarja 2007 podali 155 predlogov za TZKD. Bolniki so bili stari povprečno 76 let. Med predlaganimi za tovrstno zdravljenje so tudi bolniki s KOPB. Pred odpustom v domačo oskrbo so bolniki in svojci vključeni v zdravstvenovzgojni program.. Namen pouka je boljša poučenost bolnika in svojcev, da bi jih tako pridobili za sodelovanje pri zdravljenju in rehabilitaciji ter enoten pristop pri vodenju teh bolnikov.

Z organiziranim in evidentiranim poučevanjem bolnikov, ki so kandidati za TZKD smo v bolnišnici pričeli leta 1991 (80 bolnikov). Število bolnikov, ki so se udeležili pouka je znašalo letno med 50 do 100 v letih 1992 do 2001. Po tem letu je število naraslo in znaša okrog 130. Leta 2006 je šolo obiskalo 176 bolnikov, v letošnjem letu pa že 138 samo do konca avgusta. Število bolnikov se je v veliki meri povečalo tudi zaradi spremenjene zakonodaje, v skladu s katero Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) predvideva tovrstno zdravljenje tudi za bolnike z napredovalim pljučnim rakom in kronično respiracijsko insuficienco zaradi spremljajoče KOPB.

Pouk bolnika s KOPB smo pričeli julija 2005. Leta 2006 ga je obiskovalo 94 udeležencev.

Ko so bolniki in svojci poučeni o skrbi za vir kisika in prejmejo koncentrator kisika, ki ga odobri pooblaščen zdravnik pri območni ZZZS, odidejo v domače okolje. Pred odobritvijo večina bolnikov koncentrator najame.

Poleg poučenosti bolnikov in svojcev o življenju z boleznijo in zdravljenju s kisikom doma je pomemben tudi nadzor nad zdravljenjem s kisikom na bolnikovem domu. Zdravstveno osebje mora tako pomagati pri premostitvi vsakodnevnih težav in izvajati poleg tega tudi medicinski nadzor.

Namen medicinskega nadzora bolnika na TZKD so ocenjevanje bolnikove zavzetosti za zdravljenje, iskanje morebitnih zapletov zdravljenja, ter stalna zdravstvena vzgoja bolnika in njegovega okolja. Dolžnost zdravnika je, da skrbi za uspešnost in varnost zdravljenja. Poleg zdravnika pa mora za bolnika skrbeti še ekipa drugih zdravstvenih delavcev: respiratorni fizioterapevt, patronažna medicinska sestra, socialna delavka ... (1)

RAZISKOVALNI DEL

Avgusta in septembra 2007 smo pri 31 bolnikih izvedli anketo s pomočjo strukturiranega intervjuja. Zajeti so bolniki, ki prejemajo kisik zaradi kronične respiracijske insuficience kot posledico KOPB. Pred obiskom na domu smo bolnike povabili k sodelovanju. Čas obiska ni bil napovedan.

Vprašanja so bila razdeljena v več sklopov. Poleg podatkov o starosti in spolu je pomembno, kateri vir kisika ima bolnik, koliko časa je že na TZKD, pretok kisika v litrih na minuto, koliko ur dnevno je priklopljen na vir kisika in ali prejema kisik v času našega obiska.

Sledijo vprašanja, ki primerjajo obdobje pred in po uvedbi TZKD :

- rangiranje vsakodnevnih aktivnosti glede na stopnjo dispneje pred in po uvedbi TZKD,
- izraženost znakov bolezni kot so: kašelj, izkašljevanje in težka sapa,
- fizične in psihične spremembe (sposobnost koncentracije, spomina, apetit, spanje),
- število poslabšanj KOPB, trajanje hospitalizacije, obiski patronažne medicinske sestre in serviserja letno,
- kje bolnik išče pomoč ob težavah v zvezi z boleznijo in virom kisika, urejanjem vsakodnevnih zadev,
- finančni status,
- kajenje,
- kako prenaša kisik,
- bolnikovo mnenje o poučenosti glede bolezni in rokovanja z virom kisika,
- test znanja v zvezi s poznavanjem znakov poslabšanja bolezni in skrbi za koncentrator kisika.

REZULTATI

Vključeni bolniki so bili v povprečju stari 74 let, 54% je moških, Kisik prejemajo 21 ur na dan s pretokom 1,7 litra na minuto. S kisikom na domu se zdravijo 27 mesecev. Vsi prejemajo kisik preko koncentratorja, slabih 40% ima doma še prenosno bombico. 75% bolnikov je imelo apliciran kisik tudi ob času obiska.

Pri primerjanju izboljšanja aktivnosti po uvedbi kisika, se je pokazalo, da bolniki po uvedbi kisika največje olajšanje čutijo pri hranjenju, hoji na prostem brez pomoči, hoji v stanovanju in pri hoji po ravnem 10 metrov. Pri vseh aktivnostih je v razmerju 5 stopenjske lestvice razlika skoraj za 1 stopnjo. Nobene razlike ni pri občasnem opravljanju težjih gospodinjskih del. Bolniki edino možnosti letovanja ocenjujejo slabše v primerjavi s stanjem pred uvedbo TZKD.

Po uvedbi TZKD se je število hospitalizacij v primerjavi z letom pred uvedbo TZKD zmanjšalo za 10x, povprečno število dni, preživetih v bolnišnici je padlo iz 11 na 2 dni.

Dva bolnika še kadita. Zdravljenje s kisikom večina prenaša brez težav (65%), 20 % ima probleme s spanjem. Večina bolnikov (80%) ocenjuje, da so dovolj poučeni o svoji bolezni, 90% jih meni, da imajo dovolj znanja o ravnanju s koncentratorjem. Na šoli za vodenje bolnikov s TZKD je bilo 87% bolnikov. Izmed znakov kdaj poklicati zdravnika so se vsi odločili za težko dihanje, gnojni izmeček (84%) in visoka telesna temperatura ter zmedenost (v 61%). Slabše bi klicali ob znakih poslabšanja kot so: vznemirjenje (23%), zmanjšana moč presojanja (26%) in modrikavost (v 32%). Bolniki imajo več znanja o pogojih za namestitev in vzdrževanje koncentratorja. Več kot $\frac{3}{4}$ jih ve kako ravnati če aparat

ne dela v redu, Poznajo postopke, ki zagotavljajo nemoteno delo koncentratorja in so poučeni o čiščenju in vzdrževanju aparata in nosnih katetrov.

Vodenje bolnikov na domu ni zadovoljivo, saj 23% bolnikov patronažna medicinska sestra ni obiskala nikoli, 55% bolnikov pa je obiskala patronažna medicinska sestra enkrat v letu oziroma nikoli.

RAZPRAVA

Raziskava med 200 bolniki na TZKD leta 2002 (6) je pokazala, da se je po ukinitvi centralnega registriranja spremljanja bolnikov s TZKD strokovni nadzor na domu poslabšal. V članku so navedeni sledeči zaključki:

- usposobljenost bolnikov z viri kisika je dobra,
- zgledno je vzdrževanje koncentratorjev s strani servisne službe,
- patronažna služba redno obiskuje le 50 % bolnikov s kisikom na domu,
- zdravniški nadzor nad bolniki s kisikom na domu je slab,
- bolniki izražajo željo po dodatnem prenosnem viru kisika in plačilu porabljene električne energije,
- s to obliko zdravljenja so bolniki v večji meri zadovoljni.

Iz raziskave sledi, da 26 % bolnikov patronažna medicinska sestra ni nikoli obiskala, 43 % enkrat mesečno in četrtno občasno. Eden od vzrokov za to bi lahko bila restriktivna zakonska omejitev (5), ki dovoljuje le dva obiska patronažne medicinske sestre pri bolniku na TZKD na leto, če izbrani zdravnik ne odredi drugače. Na drugi strani pa to verjetno kaže tudi na slabo komunikacijo med medicinskimi sestrami bolnišnic, patronažno službo in izbranimi zdravniki.

Naša raziskava pokaže, da so bolniki po uvedbi TZKD manjkraj v bolnišnici, tam preživijo manj dni in so v nekaterih aktivnostih bolj zmogljivi. Vežanost na koncentrator, v kolikor nimajo dodatnega vira kisika jih omejuje pri gibanju izven stanovanja in jim odvzame možnost izletov in letovanja. S tem v zvezi se zato pri nekaterih pojavlja občutek osamljenosti in izolacije. Sprememba dopolnil obveznega zdravstvenega stanja, ki predvideva zdravljenje s tekočim kisikom tudi za odrasle osebe po letu 2008 bo izboljšala tudi te pogoje pri fizično dovolj zmogljivih,

Naši bolniki dobro obvladajo ravnanje z aparatom in nimajo problemov z njihovim servisiranjem. Znakov, ki kažejo na hipoksijo in hiperkapnijo večinoma ne poznajo, bi pa ustrezno ukrepali ob stopnjevanju dispneje, kašlja, povečanju količine ali gnojnosti izmečka ter pojavu povišane telesne temperature. V poučevanju bolnikov imamo torej še priložnosti za izboljšanje.

Bolniki so bili obiska na domu veseli, izrazili so se pohvalno, da se zanimamo za njihovo stanje in nanje nismo pozabili. Imeli so kar nekaj vprašanj v zvezi z dodatnim virom kisika in ureditvijo finančne pomoči.

Zdravstveno osebje mora tudi z ustreznimi splošnimi navodili, razgovorom in spodbudo spremljati bolnika na TZKD. Težje vzdrževanja fizične zmogljivosti pri bolniku pa bi moral nositi respiratorni fizioterapevt.

Problem na katerega smo naleteli pri iskanju bolnikov s KOPB, ki so na TZKD je bil zaradi omejitev dostopnosti do seznama bolnikov na TZKD. Podatke smo pridobili iz naših evidenc o podanih predlogih za TZKD in evidenc poučevanja bolnikov. V kolikor želimo spremljati bolnike na domu, potrebujemo centralno registriranje (6). Veliko pa je priložnosti na področju zagotavljanja kontinuitete zdravstvene oskrbe, tako glede vodenja obiskov, kot enotnega pristopa k vodenju bolnikov v bolnišnici in doma.

LITERATURA

1. Latkovič B. Organizacija zdravljenja s kisikom na domu. *Zdrav Obzor* 1992, 26: 129–256
2. Šifrer F. Respiracijska insuficienca – zdravljenje s kisikom. V: Zbornik predavanj 1. Slovenski internistični kongres medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov z mednarodno udeležbo. 2002: 219–224.
3. Škrbat Kristan S. Kronična obstruktivna pljučna bolezen. *Obzor Zdr N* 2006; 40: 242.
4. Šorli J. KOPB – oris problema. V: Eržen D, Eržen R, Fležar M in sod. Kronična obstruktivna pljučna bolezen. Portorož: Združenje pnevmologov Slovenije, 2001: 2–3.
5. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja (prečiščeno besedilo): 27 člen. *Uradni list Republike Slovenije* 2003: 30: 3679–3698.
6. Kajba S. Zdravljenje s kisikom na domu v Sloveniji – trenutno zadovoljstvo? *Zdrav dih za navdih* 2003, 13(1): 10–12.

KAKO SO BOLNIKI Z ASTMO IN KOPB POUČENI NA DAN ODPUSTA O ZDRAVILIH

Jurij Regvat, Tina Morgan, Barbara Benedik, Lea Knez, Ilonka Osrajnik, Stanislav Šuškovič
Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Izobraževanje bolnikov velja za pomemben del zdravljenja bolnikov z različnimi kroničnimi obolenji.(1) Študije bolnikov s KOPB in astmo, ki so bile opravljene, nakazujejo, da samo izobraževanje ne izboljša telesne zmogljivosti ali pljučne funkcije(2-4), ima pa vlogo pri izboljšanju spretnosti (npr. pri rokovanju z vdihovalniki), sposobnosti shajanja z boleznijo in pri izboljšanju splošnega zdravstvenega stanja.(5). Ponavadi omenjene parametre ocenjujemo redkeje, so pa za bolnika s KOPB zelo pomembni. Glede na to, da tudi farmakološko zdravljenje večinoma nima velikega vpliva na upad pljučne funkcije.

Teme, ki bi jih izobraževalni program moral vsebovati, so sledeče: prepoznavanje in zmanjšanje dejavnikov tveganja (kajenje!), osnovni podatki o razvoju in poteku bolezni, pravilna uporaba vdihovalnikov, prepoznavanje in začetno zdravljenje poslabšanj ter ukrepi za zmanjšanje dispneje.(1) Hesselink s sod. (6), je ugotovil, da so bolniki (z astmo in KOPB) s posebnim izobraževalnim programom sicer bolj obvladali tehniko uporabe vdihovalnikov, ni pa bilo razlike glede simptomov, kvalitete življenja, sodelovanja pri zdravljenju, prenehanja kajenja in shajanja z boleznijo glede na kontrolno skupino in je zaključil, da je potrebno zato, da bodo bolniki lažje shajali s svojo boleznijo, iskati nove, učinkovitejše načine izobraževanja. Pravilno izbran vdihovalnik (enostavnost uporabe, osebne želje bolnika) ne vpliva samo na uspešnost aplikacije zdravila, ampak tudi na bolnikovo vztrajanje pri zdravljenju.(7)

Okoli 50% bolnikov na trajnem zdravljenju z vdihovalniki vsaj nekaj časa ne jemlje zdravil tako, kot so bila predpisana.(8) Vzroki za to so različni in so lahko posledica zdravil (težave z vdihovalnikom, doziranje večkrat dnevno, uporaba več različnih vdihovalnikov, stranski učinki, neodobranje zdravila, oddaljenost zdravnika oz. lekarne) ali ostalih dejavnikov (nerazumevanje, pomanjkanje navodil za pravilno uporabo vdihovalnikov, strah pred stranskimi učinki, nezadovoljstvo z zdravstvenim osebjem, previsoka pričakovanja, slab nadzor, vaja ali sledenje, nezadovoljstvo in jeza zaradi prisotne bolezni, kulturološke lastnosti, stigmatizacija, podcenjevanje bolezni, pozabljivost, odnos do zdravja, religiozni vzroki). V farmacevtski študiji (9) so ugotovili, da je bilo v enem letu izdanih inhalacijskih zdravil za le 22,2 % dni, ko bi bolniki ta zdravila sicer morali jemati. V raziskavi bolnic z astmo je bilo nesodelovanje pri zdravljenju oz. večje odstopanje od smernic pri bolnicah s težko astmo, pri starejših in pri tistih z več pridruženimi boleznimi.(10)

Ob odpustu iz bolnišnice je bolniku potrebno predstaviti načine za zmanjšanje števila hudih poslabšanj (prenehanje kajenja, cepljenje, prepoznavanje in zdravljenje začetni poslabšanj, redna telesna aktivnost, dihalne vaje, izogibanje onesnaženemu zraku, redno jemanje zdravil), ker le-ta zmanjšujejo kvaliteto življenja in slabšajo prognozo bolnikov s KOPB.(11,12) Izobraževanje ima vpliv na bolnikovo ukrepanje ob poslabšanju (13,14), bolniki z blago in zmerno KOPB so po programu izobraževanja bolj obvladali uporabo vdihovalnikov in imeli manj poslabšanj.(15) V raziskavi, opravljeni v Kanadi, so bolniki, ki so opravili obsežno izobraževanje, prav tako imeli manj poslabšanj in so manjkrat koristili zdravstvene usluge.(16)

Izobraževanje je najbolj uspešno v malih interaktivnih skupinah, pri čemer se izboljša znanje in spretnosti bolnikov.(4) Na naravni potek KOPB pa najbolj vpliva izobraževanje glede prenehanja kajenja.(17)

NAMEN RAZISKAVE

Zanimalo nas je, kako so o svoji bolezni (KOPB in astma), zdravljenju in preventivnih ter nefarmakoloških ukrepih poučeni bolniki, ko so odpuščeni iz bolnišnice.

PREISKOVANCI, MATERIALI IN METODE

Vključeni so bili zaporedni bolniki, zdravljeni v mesecu avgustu 2007 na KOPA Golnik in Oddelku za pljučne bolezni UKC Maribor zaradi poslabšanja KOPB ali astme.

Zanimalo nas je, ali sploh vedo, zaradi česa se zdravijo in kaj najpogosteje povzroča KOPB, ali poznajo svoja inhalacijska zdravila po imenih in ali jih znajo pravilno uporabiti, kakšni so znaki poslabšanja in kako je takrat potrebno ukrepati, če so bili v astma/KOPB šoli in če vedo, kaj narediti za izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja doma.

REZULTATI

V študijo smo vključili 30 bolnikov, od katerih 2 nista želela ali mogla sodelovati. Končno število vključenih bolnikov je torej 28, od tega 18 žensk in 10 moških. Štiriindvajset bolnikov je imelo postavljeno diagnozo KOPB, 8 pa astmo. Pri štirih bolnikih so ugotavljali soobstoj astme in KOPB. Le 17 bolnikov (61 %) je poznalo svojo diagnozo, 11 (39%) pa ne. S poznavanjem diagnoze so imeli predvsem težave bolniki s KOPB, ki niso znali povedati imena svoje bolezni. Dvanajst bolnikov s KOPB od skupno 16 je poznalo poglavitni razlog za nastanek KOPB- kajenje (67%), 4 bolniki navajajo poklicne razloge za njihovo bolezen. Enainsedemdeset odstotkov bolnikov pozna svoja zdravila po imenih, 18% jih zna opisati (izgled, oblika) oz. jih pokaže, 11% bolnikov pa zdravil ne pozna. Enainsedemdeset odstotkov bolnikov zna vzeti svoja zdravila (vse stopnje jemanja zdravila pravilno izvedene), 29 % pa jih ne zna. Dvainosemdeset odstotkov bolnikov prepozna poslabšanje bolezni po težki sapi, enak odstotek jih tedaj vzame več bronhodilatatorja. Le 50 % bolnikov s KOPB ve, da k izboljšanju bolezni pomembno prispeva opustitev kajenja in le 42% odstotkov jih pozna ugodne učinke telesne vadbe. Trije od štirih bolnikov z astmo vedo, da je za izboljšanje svoje bolezni potrebno redno jemanje zdravil.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Anketo smo izvajali pri naših rednih bolnikih, v realnem življenju. Izpraševalci so bili različni, zato dopuščamo možnost, da so ti rezultate opisnih odgovorov nekoliko drugače ovrednotili. Bolnike smo skušali spraševati tako, da so kar največ povedali sami in jim pravilnih oz. napačnih odgovorov nismo ponujali na izbiro. Predvsem ugotavljamo, da bolniki s KOPB ne poznajo natančnega imena svoje bolezni, najpogosteje jo zamenjujejo z astmo. Preseneča nas nizek odstotek bolnikov, ki so med razlogi za KOPB navedli kajenje. Rezultat o poznavanju imen zdravil se nam zdi nekoliko preveč optimističen, pri teh odgovorih namreč obstaja največja možnost, da je spraševalec pomagal bolniku, npr. s ponavljanjem imena zdravila, ponujanjem možnosti,...

Nizek se nam zdi tudi odstotek odgovorov o poznavanju ukrepov za izboljšanje zdravja, predvsem poznavanje pozitivnih učinkov prenehanja kajenja in telesne vadbe.

Zaključujemo, da je v pouk bolnikov potrebno vložiti še več truda in morda spremeniti metode poučevanja, predvsem morda poenostaviti izrazoslovje ob razlagi ter upoštevati medicinsko predznanje bolnika. Dejstvo, da se strokovnjaki nenehno ukvarjamo z boleznimi in zdravljenjem, nas najverjetneje zavede pri oceni znanja bolnikov, saj imamo občutek, da ponavljamo vedno ista dejstva.

LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006: www.goldcopd.org.
- 2 Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs*. 1991; 16: 199-202.
- 3 Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil*. 1980; 46: 23-7.
- 4 Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in COPD: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol*. 1990; 9: 237-52.
- 5 Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 816-4.
- 6 Hesselink AE, Penninx BW, van der Windt DA, van Duin BJ, de Vries P, Twisk JW et al. Effectiveness of an education programme by a general practice assistant for asthma and COPD patients: results from a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2004; 55: 121-8.
- 7 Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2006: www.ginasthma.com.
- 8 Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 332-3.
- 9 Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 899-904.
- 10 Barr RG, Somers SC, Speizer FE, Camargo CA. Patient factors and medication guideline adherence among older women with asthma
- 12.
- 11 Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am*. 1998; 4: 425-38.
- 12 Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. 1981; 36: 585-9.
13. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ*. 1995; 152: 1423-33.
14. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman La, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med*. 1995; 70: 957-9.
15. Worth H, Dhein Y. Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns*. 2004; 52: 267-70.
16. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beaupre A, Begin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with COPD: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 585-91.
17. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272: 1497-505.

VPLIV ANKSIOZNOSTI IN DEPRESIVNOSTI NA UMRLJIVOST BOLNIKOV S KOPB

Jurij Regvat, Stanislav Šuškovič, Miljana Vegnuti

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Anksioznost in depresivnost sta pri bolnikih s KOPB pogosti (1). Več avtorjev ugotavlja, da vplivata na umrljivost bolnikov s KOPB (2-6), nekateri pa tega niso mogli potrditi (7,8). Kot napovedni dejavnik za prognozo KOPB se je izkazal BODE indeks (9).

NAMEN RAZISKAVE

Zanimalo nas je, ali sta v naši skupini bolnikov anksioznost in depresivnost imeli vpliv na preživetje.

PREISKOVANCI, MATERIALI IN METODE

V centralnem registru prebivalstva smo preverili, koliko bolnikov iz raziskave (1) leta 2005 (Anksiozne in depresivne motnje pri bolnišnično zdravljenih bolnikih s KOPB) je v dveh letih umrlo (iz kateregakoli razloga) in kdaj. Za izračun preživetja smo uporabili metodo Kaplan-Meier, primerjavo preživetij obeh skupin pa smo izračunali z Log-rank (Mantel-Cox) testom in Gehan-Breslow testom. Preverili smo tudi v katerih parametrih (meritve, anamneza) so se umrli in preživeli med seboj pomembno razlikovali (χ^2 test, Mann-Whitneyev test). Kot statistično pomemben rezultat smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Od 50 sodelujočih bolnikov jih je umrlo 29 (58 %). Med skupinama z in brez duševne motnje nismo zasledili pomembne razlike v starosti ob smrti. Bolniki, ki so umrli, so bili v teku raziskave leta 2005 starejši ($p=0,047$), imeli so nižji ITM ($p=0,035$), težjo stopnjo KOPB ($p=0,009$) in slabšo telesno vzdržljivost ($p=0,002$) kot preživeli. Glede dispneje so se vrednosti približale statistično pomembni razliki (dispneja ob sprejemu: $p=0,055$; dispneja ob odpustu: $p=0,064$).

ZAKLJUČEK

Med bolniki z in brez anksioznosti in/ali depresivnosti nismo zaznali pomembne razlike glede umrljivosti. Kot dejavnik tveganja za smrt smo potrdili, kar so dokazovali že drugi: komponente indeksa BODE. Pomemben vzrok visoki umrljivosti v naši skupini bolnikov je poleg omenjenih dejavnikov najverjetneje še visoka povprečna starost ob vključitvi v raziskavo.

O vplivu duševnih motenj na umrljivost bodo potrebne še dodatne raziskave na večjih skupinah bolnikov, vsekakor pa je anksioznost in depresivnost pri bolnikih s KOPB že zaradi njenega vpliva na kvaliteto življenja potrebno iskati in zdraviti.

LITERATURA

1. Regvat J. Anksiozne in depresivne motnje pri bolnišnično zdravljenih bolnikih s KOPB (magistrsko delo). Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2007.
2. Almagro P, Calbo E, de Echaguen AO, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. Chest. 2002; 121: 1441-8.
3. Ashutosh K, Haldipur C, Boucher ML. Clinical and personality profiles and survival in patients with COPD. Chest 1997; 111: 95-8.
4. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Predictors of 1-year mortality in patients discharged from hospital following acute exacerbation of COPD. Age Ageing. 2005; 34: 491-6.
5. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. The impact of anxiety, depression and living alone in COPD. Qual Life Res. 2002; 11: 309-16.
6. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and COPD: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. Arch Intern Med. 2007; 167: 60-7.
7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. Respir Med. 2007; 101: 146-53.
8. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. Age&Ageing. 2002; 31: 137-40.
9. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006: www.goldcopd.org.

ELEKTRONSKO NAROČANJE IN ELEKTRONSKE KONZULTACIJE: PREDSTAVITEV DELOVANJA E-APLIKACIJE IN DOSEDANJE IZKUŠNJE

Petra Svetina Šorli, Mojca Savinšek, Barbara Štalc, Saška Zdolšek

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

V prispevku se bomo osredotočili na prenos dela komuniciranja med pacientom in zdravnikom v področje elektronskega komuniciranja. Zanimalo nas bodo predvsem, kakšne so značilnosti e-komuniciranja in v katerih primerih komunikacijskega procesa med zdravstvenim osebjem (zdravnikom ali medicinsko sestro) in pacientom je ta komunikacija najbolj primerna. Osredotočili se bomo na predstavitev internetne aplikacije e-naročanje in delovanja le te na podlagi osemmesečnih izkušenj.

UVOD

Prebivalci iz različnih okolij, ljudje kot pacienti se vse bolj prepoznavno »prebujajo« in različno sporočajo, da nameravajo prestopiti iz tradicionalno pasivne vloge v bolj aktivno.

Raziskava iz leta 2004, v kateri je sodelovalo osem tisoč pacientov oziroma prebivalcev iz osmih evropskih držav, koordinirali pa so jo strokovnjaki inštituta Picker Europe je namreč pokazala, da želijo pacienti imeti boljše stike s svojimi zdravniki, več informacij o zdravljenju in zdravstveni oskrbi ter intenzivnejše sodelovanje pri sprejemanju odločitev, ki zadevajo njihovo zdravstveno varstvo. V vseh državah je raziskava pokazala nezadovoljstvo z dostopnostjo zdravstvenega varstva, številni sodelujoči pa so omenjali dolge čakalne dobe in premalo časa, ki so jim ga namenili zdravniki: zato ne preseneča, da so pesimistični glede prihodnosti. Približno 74 odstotkov v anketi sodelujočih je menilo, da bi pacienti morali sodelovati pri odločitvah glede zdravljenja, bodisi kot glavni akterji bodisi v sodelovanju z izvajalcem zdravstvenih storitev. Po drugi strani pa jih je samo 36 odstotkov menilo, da si njihovi zdravniki prizadevajo vzpostaviti primeren dialog, in 45 odstotkov je bilo prepričanih, da nimajo zadostnih informacij o novih načinih zdravljenja. Poleg tega je več kot polovica anketiranih – 57 odstotkov – menila, da so njihove možnosti izbire srednje ali slabe (1).

Komuniciranje zdravnik–pacient pa je toliko pomembnejši za zdravljenje, kolikor daljša je zdravstvena obravnava pacienta in prav astma in nekatere druge kronične (pljučne) bolezni so tak primer, saj terjajo dolgotrajno zdravljenje. Iskanje informacij je bolj prisotno pri kroničnih pacientih, pacientih z rakom itd. Njihove bojazni so bolj konkretne in vodijo v odvisnost od zdravnikovih informacij. Pacienti iščejo informacije in želijo čim več informacij o najučinkovitejšem zdravljenju, o stranskih učinkih zdravljenja (2).

Zdi se, da smo priča splošni kulturni spremembi, kjer so ljudje vse manj pripravljeni sprejeti položaj, v katerem se jih obravnava kot pasivne prejemnike zdravstvenega varstva. Ker se zaradi naraščajočih zahtev, omejenih virov in uvajanja novih tehnologij okolje zdravstvenega varstva spreminja, se pacienti vidijo kot aktivni udeleženci v sistemu (1).

Toda kako? Vdor interneta in sodobne informacijske tehnologije v naše življenje je tudi v zdravstvu močno spremenil delovanje dosedanjih komunikacijskih poti. Dostop do zdravstvenih storitev prek elektronskih medijev je čedalje pogostejši in čedalje pomembnejši. Komuniciranje po elektronskih medijih pa med drugimi postaja velik izziv tudi tradicionalnemu odnosu med zdravstvenim osebjem in pacientom in se še razvija.

ALI JE ELEKTRONSKO PODPRTO KOMUNICIRANJE (=POSREDOVANO KOMUNICIRANJE) PRIMERNO ZA KOMUNICIRANJE O KOMPLEKSNIH ZDRAVSTVENIH PROBLEMIH?

Neka samoumevna domneva je, da takšno komuniciranje ne bi bilo primerno za uspešno komuniciranje predvsem odnosnih in čustveno kompleksnih problemov. Vendar empirični rezultati niso povsem nedvoumno potrdili teh na videz samoumevnih domnev. Nekatere raziskave komunikacijskega vedenja kažejo, da ljudje pogosto zelo uspešno uporabljajo informacijsko skope medije za izvršitev kompleksnih komunikacijskih nalog (3).

Prve raziskave posredovanega komuniciranja kažejo, da odsotnost neverbalnih znakov v posredovanem komuniciranju potisne v ozadje vlogo sporočevalca in omeji čustveno toplino in prijaznost interakcije, v ospredje pa stopi na vsebino in aktivnost usmerjeno komuniciranje. Zato je posredovano medosebno komuniciranje bolj **storilnostno usmerjeno** kot neposredno komuniciranje. Zgodnje raziskave posredovanega komuniciranja so pripeljale do domneve, da nekateri mediji posredovanega komuniciranja lažje prenašajo določene vrste sporočil. Tako je na primer elektronsko posredovano komuniciranje bolj primerno komuniciranju, ki je namenjeno vsebinskemu dogovarjanju, nadzorovanju. Na splošno naj bi veljalo, da elektronski mediji, ki so neverbalno revnejši, prenašajo manj odnosnih in podpornih sporočil in več storilnostnih in ciljno ter delovno usmerjenih sporočil. Glede na te značilnosti tudi izbiramo medije komuniciranja (3).

UPORABA INTERNETA V ZDRAVSTVU

Najpogostejša področja uporabe interneta v zdravstvu (4):

1. uporaba sistemov kot so elektronske baze podatkov (npr. PubMed);
2. uporaba računalniško podprtih sistemov za izmenjavo zdravstvenih informacij (npr. teleradiologija);
3. računalniško podprte oblike komuniciranja med zdravstvenim osebjem (zlasti zdravnikom) in pacientom (e-pošta, e-aplikacije).

Po svetu so se že uveljavile elektronske aplikacije za naročanje, ki pa lahko pomagajo tudi pri diagnostiki, zdravljenju oziroma svetovanju. Z letošnjim letom smo tudi v Bolnišnici Golnik – KOPA uvedli nov sistem naročanja t.i. e-naročanja, ki omogoča specialistu družinske medicine, pa tudi drugim specialistom, da prek spletnega mesta za svojega pacienta uredijo pregled v naši ambulanti in se s specialistom predhodno posvetujejo. V nadaljevanju opisujemo postopek naročila in nadaljnje komunikacije med pacientovim osebnim zdravnikom, zdravnikom specialistom in pacientom.

DELOVANJE APLIKACIJE E-NAROČANJE

V sistemu e-naročanja sodelujejo zdravnik specialist, ki pacienta naroča na ambulantni pregled, pacient, bolnišnični koordinator (medicinska sestra) in izbrani specialist.

Zdravnik specialist družinske medicine, oziroma zdravnik, ki pacienta naroča na ambulantni pregled, se registrira v sistem. Na svoj e-naslov nato prejme potrditveno povezavo in geslo za vstop v sistem. Pri naročanju pacienta na pregled, zdravnik posreduje vse podatke o pacientu, opiše pacientov problem, morebitne že opravljene preiskave. Ob naročilu izpolni rubrike kot so napotna diagnoza, opis problema in želeni napotki, dosedanja ukrepi in zdravljenje, spremljajoče bolezni, stalna terapija, dieta, alergije in razvade. Sistem mu nato omogoča spremljanje statusa naročila in komunikacijo s specialistom v Bolnišnici Golnik - KOPA, pacientom (pacienti) in bolnišničnim koordinatorjem (s slednjim predvsem o datumih naročila). Za vse paciente, ki jih specialist družinske medicine naroči preko sistema, lahko spremlja zgodovino obravnav v bolnišnici in dobi hitre povratne informacije o ugotovitvah specialistov.

Pacientu sistem omogoča, da uskladi najprimernejši datum obiska ter komunicira s svojim osebnim zdravnikom in/ali s specialistom glede njegovega zdravstvenega stanja in stanja zdravnikovega

naročila. Pri oddaji prvega naročila mora izpolniti obrazec z svojimi osebnimi podatki ter opisati svoje zdravstveno stanje. Na svoj e-naslov nato prejme potrditveno povezavo in geslo za vstop v sistem. Ko je informacija o pacientu s strani specialista družinske medicine oddana in poslana v Bolnišnico Golnik – KOPA, je funkcija **bolnišničnega koordinatorja**, da sprejema takšna naročila in pacientom poišče najboljši možen datum za obisk pri primernemu specialistu, ki ga nato s pacientom ali osebnim zdravnikom preko aplikacije uskladita. Naročanje vodita **koordinator – medicinska sestra** in **koordinator – zdravnik**. Koordinator - medicinska sestra ureja in potrjuje datume kontrolnih obiskov, pacienta naroči v elektronski čakalni knjigi, mu tudi po pošti pošlje vnaprej pripravljena navodila, kako se pripraviti na pregled, dodeljuje uporabniška imena in gesla in v aplikaciji ves čas nadzira in sledi nezaključenim primerom. Zahtevnejša naročila seveda trižira **koordinator zdravnik**, ki presodi nujnost obravnave in možnost hospitalizacije. V izogib motnjam, da se npr. novo naročilo ne bi spregledalo, poleg sporočila o novih naročilih v aplikaciji koordinatorja čaka obvestilo tudi na osebni elektronskem naslovu. Prav tako je o vsaki novi aktivnosti, ki je izvedena na obravnavi posameznika, koordinator obveščen s sporočilom na osebni elektronski naslov.

Ko je datum dokončno določen, **izbrani specialist** pregleda podatke - napotno diagnozo in/ali pacientov opis težav - in pacientu ali osebnemu zdravniku zastavi dodatna vprašanja v zvezi z pacientovimi simptomi. Specialist veliko dela opravi že pred prihodom pacienta na ambulantni pregled v bolnišnico, po končanem obisku pa specialist v aplikacijo za naročanje vpiše svoje ugotovitve in predlaga kontrolni pregled ali pa zaključi naročilo. Vsi pretekli obiski in informacije povezane z pacientom so osebnemu zdravniku in specialistu vedno na voljo. Lahko pa osebni zdravnik in specialist opravita elektronsko konzultacijo in morda rešita problem celo brez tega, da bi moral pacient priti na pregled k specialistu.

ANALIZA DELA PO OSMIH MESECIH

V osmih mesecih, odkar aplikacija e-naročanja in e-konzultacij deluje, je v sistemu prijavljenih 32 napotnih zdravnikov od tega 25 specialistov družinske medicine, 4 specialisti interne medicine, 2 specialista medicine dela, prometa in športa in 1 specialist pediater. 19 zdravnikov je v aplikacijo le prijavljenih, 13 zdravnikov je aktivnih, od tega ima 8 zdravnikov vpisanih 2 ali več pacientov.

V aplikacijo je vpisanih 16 specialistov Bolnišnice Golnik, to so zdravniki, ki opravljajo ambulantno dejavnost v Pulmološko-alergoloških ambulantah (Golnik, Ljubljana, Jesenice).

Najpogosteje obiskovalci do aplikacije vstopajo direktno, torej preko spletnega naslova aplikacije ali iz spletne strani bolnišnice. Največ uporabnikov vstopa iz Slovenije, nekaj pa jih je vstopilo tudi že iz tujine, zlasti iz bivših držav Jugoslavije. Večina pacientov še vedno koristi sistem zgolj za naročanje na pregled in manj za nadaljnji posvet oz. elektronske konzultacije. V tabeli so prikazane vsebine, prednosti in pomanjkljivosti.

Tabela 1: Prednosti in pomanjkljivosti e-naročanja in konzultacij

	Pacient	Napotni zdravnik (specialist družinske medicine, medicine dela, prometa in športa itd.)	Medicinska sestra - koordinator	Zdravnik (specialist pulmolog)
Naloge, ki jih opravlja	- opis težav - opis dosedanjega zdravljenja - naročilo za pregled	- diagnoza - opis opravljenih preiskav dosedanjega zdravljenja - naročilo za pregled - komuniciranje s specialistom	- triaža - skrb za potek naročanja in konzultacij	- priprava na pregled - naročilo predhodnih preiskav
Število vpisanih	175	32	2	16
Koristi	+ pri naročilu ni potrebno čakati na prosto telefonsko linijo, + ni se potrebno prilagajati času telefonskega naročanja v specialistični ambulanti + brez motenj iz okolice opiše svoje težave + aplikacija ga vodi skozi nabor vprašanj + predhodno opravi morebitne preiskave + pripravljen na specialistični pregled + ne pride na pregled zamanj + ima občutek sodelovanja v procesu zdravljenja	+ ureditev pregleda preko spleta (hitro, enostavno, planirano) + natančen opis pacientovih težav, predhodnih pregledov in izvidov že opravljenih preiskav pred pregledom v KOPA + aplikacija ga vodi skozi nabor vprašanj + spremljanje statusa naročila + spremljanje zgodovine obravnave za posamezne paciente + omogočena komunikacija z bolnišničnim specialistom	+ dobra organizacija dela + sama organizira čas pregledov prijav + prejme natančnejše opise + lažja triaža + prihranek časa (povprečni čas telefonskega naročanja 5 min, e-naročanja 2,5 min)	+ predhodna priprava na pregled in načrtovanje obravnave (planiranje preiskav) + komunikacija s pacientom in/ali napotnim zdravnikom + naročila preiskav, ki jih lahko pacient opravi pred samim pregledom + spremljanje zgodovine preiskav (pacienti na kontrolnih pregledih)
Pomanjkljivosti	- če napotni zdravnik ne sodeluje, ni mogoče komunikacija med njim, in specialistom - možna prijava samo za pulmološko-alergološko ambulanto KOPA	- slaba opremljenost ambulant z IK tehnologijo - preobremenjenost ob že takem navalu v ambulante	- v fazi implementacije precej dodatne telefonske komunikacije	- kadar je naročnik pacientov napotni zdravnik, je lahko nemogoča direktno komuniciranje s pacientom (pacient nima e-naslova)

Poleg najpogostejših navedb o prednosti kot sta enostavnost uporabe in dobra organizacija dela, je gotovo eden izmed najpomembnejših pridobitev prav časovni prihranek na vseh straneh. Argument podkrepimo z naslednjimi primeri:

- V vsaj štirih primerih je pacient po našem naročilu opravil potrebne predhodne preiskave že pred prihodom na Golnik;
- v enajstih primerih smo na podlagi opisa in oddanega naročila presodili, da pacient ni potreboval pregleda;
- v petih primerih je bil pacient napoten na pregled k drugim specialistom;
- v štirih primerih je zdravnik - koordinator ocenil, da je potrebna hospitalizacija;

- v dveh primerih je bil potreben le posvet napotnega zdravnika s specialistom iz KOPA Golnik.

Ker aplikacija pacienta in zdravnika vodi skozi nabor vprašanj, ki ju morata izpolniti ter skozi priporočila o nujnosti obravnave za posamezen simptom, se posledično ob oddanem naročilu generira vrsta koristnih informacij, ki omogočajo a.) sestri koordinatoriki v pol krajšem času oddati (ali potrditi) termin pregleda v primerjavi s sprejemanjem naročila prek telefona (razmerje e-naročilo povprečno 2,5 minuti proti telefonsko naročilo povprečno 5 minut),

b.) specialistu pa omogoči pripravo na pregled v miru in to še preden spozna pacienta osebno. Na ta račun pridobi specialist čas za pogovor o kompleksnejših zadevah, povezanih s pacientovimi težavami.

Izkazalo se je, da je elektronsko podprto komuniciranje primerno za dogovarjanje o bolj tehničnih podrobnostih v zvezi z zdravstveno obravnavo. Najpogosteje se aplikacijo uporablja za dogovarjanje o terminu pregleda, že opravljenih preiskavah, naročilo za dodatne preiskave, napotitve k drugemu specialistu, skratka za storilnostno usmerjene aktivnosti, ki tako pacientu kot specialistu olajšajo delo in preprečijo nepotrebne obiske v ambulanti.

Pri analizi komuniciranja prek aplikacije nismo zaznali teženj po kompleksnejšem pogovoru o značilnostih bolezni, po komuniciranju o čustveno odnosnih temah, o doživljanju bolezni ali strahu, kar pomeni, da smo uporabnike dobro informirali o vlogi aplikacije in da so zaznali njen pravi namen.

ZAKLJUČEK

Prenos dela komuniciranja med zdravnik in pacientom v področje elektronskega komuniciranja zmanjša števila nepotrebnih obiskov pri zdravniku ter posledično skrajšuje čakalne vrste, olajša delo zdravniku in pripomore k večjemu zadovoljstvu tako pri pacientih kot pri zdravstvenih delavcih. Na podlagi spletne ankete, ki smo jo opravili med aktivnimi uporabniki sistema e-naročanja – pacienti in zdravniki, pa je pri obeh straneh (torej tistih, ki aplikacijo dejansko uporabljajo) opaziti pozitiven odnos do takšne vrste komuniciranja, ki je nadzorovano in ki ne pomeni dodatnega bremena.

V bodoče bomo v aplikacijo vključili preostale ambulante naše bolnišnice. Opravili smo dve promocijski aktivnosti zdravstveni javnosti (kliničnemu oddelku in predstavnikom iz tujine), kjer so aplikacijo prepoznali kot koristno orodje in pripomoček. Prepričani smo, da se bo ta pot sporazumevanja sčasoma razvila v standardno obliko komunikacije.

LITERATURA

1. Bošnjak D. Zdravnik mora postati sogovornik. Delo (Znanost), 30.6.2003.
2. Ule M (2003). Spregledana razmerja. Maribor: Aristej.
3. Ule, M (2005). Psihologija komuniciranja. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede.
4. Baur C (2000). Limiting factors on the transformative powers of e-mail in patient-physician relationships: a critical analysis. Health Commun. 2000;12(3):239-59.

BIOPSIJA KOŽE PRI KRONIČNI URTIKARIJI (KU)

Irena Šarc, Nissera Bajrović, Izidor Kern

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Urtikarija je bolezen, za katero je značilna razširitev in povečana prepustnost žilja kože (urtikarija) ali podkožnega tkiva (angioedem). Lahko je izolirana oblika kožne takojšnje preobčutljivosti, lahko pa je eden od pojavov sistemske takojšnje preobčutljivosti (anafilakse). Kožne spremembe so srbeče, ne bolijo in na pritisk pobledijo. Običajno spontano izginejo v 24 urah in ne puščajo sledi na koži.

Pri kronični urtikariji so kožne spremembe prisotne vsaj 6 tednov večino dni. Naraven potek nezdravljene KU z angioedemom ali brez njega je največkrat spontana ozdravitev, lahko se ponavlja čez mesece ali leta.

Vzroki KU in angioedema so lahko različna zdravila, endokrine motnje (tiroiditis), sistemske bolezni veziva, limfoproliferativne bolezni, v 50 do 70% pa vzrok kronične urtikarije ostane nepojasnen, takrat govorimo o kronični idiopatski urtikariji.

V diferencialni diagnozi v našem okolju upoštevamo urtikarijski vaskulitis, fizikalno urtikarijo in hereditarni angioedem.

Pri urtikarielnem vaskulitisu so kožne spremembe drugačne kot pri urtikariji: trajajo dlje kot 24h, ne pobledijo na pritisk, za seboj puščajo sledi – hiperpigmentacije; bolniki jih opisujejo kot boleče.

Diagnozo potrdimo s kožno biopsijo. Fizikalno urtikarijo potrdimo s provokacijskimi testi. Diagnoza hereditarnega edema temelji na serološki preiskavi (pomanjkanje inhibitorja C1 esteraze).

V diagnostičnem postopku sta zelo pomembna anamneza in klinični status. Preiskave, ki jih rutinsko opravimo v alergološki obravnavi so:

- kožni vbodni testi s standardno serijo alergenov
- krvna slika z diferencialno krvno sliko
- SR
- osnovne biokemične preiskave s hepatogramom
- analiza urina
- ščitnični hormoni in protitelesa
- osnovne imunoserološke preiskave (ANA, RF)
- komponente komplekta (v primeru, da je angioedem v klinični sliki prevladujoč)
- test z avtolognim serumom (v primeru, da KU poteka s težjo klinično sliko oz. je slabo odzivna na terapijo (antihistaminiki).

Kadar so kožne spremembe boleče, trajajo dlje kot 48 ur ali ob prisotnosti sistemskih simptomov ali simptomov mastocitoze opravimo biopsijo kožnih sprememb.

NAMEN

Namen analize je bil ugotoviti, kako pogosto izvid biopsije kože v diagnostičnem postopku kronične urtikarije poda pomembno novo informacijo.

METODE

V retrospektivni analizi smo zbrali podatke o bolnikih, ki smo jim v naši ustanovi v času od maja 2005 do julija 2007 opravili kožno biopsijo in so bili vodeni pod šifro bolezni kronična urtikarija (L.50 po MKB). Izključili smo bolnike z izolirano fizikalno urtikarijo, z zdravili povzročeno urtikarijo in

dermografizmom. Iz računalniško dostopne medicinske dokumentacije v programu BIRPIS smo zbrali klinične in laboratorijske parametre, ki so nas zanimali.

REZULTATI

V analizo smo vključili 18 bolnikov. Pri vseh je šlo za kronično urtikarijo, vsi so bili v času kožne biopsije (in kožne simptomatike) zdravljeni vsaj z antihistaminiki. V tabeli 1 so zbrani epidemiološki podatki analizirane skupine in najpomembnejši klinični in laboratorijski parametri s pripadajočimi deleži bolnikov.

Tabela 1:

PODATEK	ŠTEVILO BOLNIKOV	
Spol	14 Ž, 4 M 77%Ž, 26%M	
Starost	43 +/- 12 (22-67let)	
Atopija (+ kožni testi)	7/17 41%	
Angioedem	15/18 83%	
Trajanje bolezni pred obravnavo	1-6 mes	10/18 55%
	> 1 leto	6/18 33%
	akutno	1/18 5%
Trajanje obravnave pred biopsijo	Prvi obisk	6/18 33%
	< 1 leto	8/18 44%
	> 1 leto	4/18 22%
Pozitivna ANA	8/18 44%	
Komplement (C3, C4 znižana)	2/18 11%	
Tiroiditisi	8/18 44%	
Sistemske znaki (vročina, artralgije)	5/18 27%	
Test z avtolognim serumom	opravljen 8/18	44%
	pozitiven 4/8	50%
Kožne spremembe sumljive za vaskulitis	4/18 22%	

Končna diagnoza (tabela 2) v analizirani skupini je bila v 44% KIU, v 44% KU v sklopu avtoimunega tiroiditisa, 1 primer KU (6%) je bil pripisan osnovnemu limfoproliferativnemu obolenju, v 1 primeru pa smo z biopsijo dokazali urtikarielni vaskulitis.

Tabela 2.:

Histologija	Bolniki	Delež vseh
Normalna slika	4/18	22%
Urtikarielni vaskulitis	1/18	6%
Suspekten vaskulitis	1/18	6%
Mononuklearni perivaskularni	7/18	38%

vnetni infiltrat		
imunofluorescenca	neznačilna	14/18 78%
	normalna	2/18 11%
	imunski kompleksi	1/18 6%
končna diagnoza		
KIU	8/18	44%
KU ob tiroiditisu	8/18	44%
Urtikarielni vaskulitis	1/18	6%
KU ob MLG	1/18	6%

*imunohistologija: pri 1 bolniku perivaskularen dermatitis z eozinofilci(akutna urtikarija , pri 1 elastoza, pri 1 minimalne perivaskularne vnetne spremembe, pri 1 slabo reprezentativen vzorec, v enem primeru imunohistologija ni bila opravljena

ZAKLJUČKI

Diagnostični izplen biopsije kože pri KU je v celotni skupini analiziranih bolnikov, ki so bili hkrati tudi vsi neodzivni na antihistaminike, razmeroma majhen (6%). Znotraj skupine tistih bolnikov, ki so imeli sistemske znake bolezni oz. kožne spremembe, ki so bile neznačilne za KU, je bil delež povednih kožnih biopsij večji (20 oz 25%).

Iz rezultatov analize je možno zaključiti, da v veliki večini primerov urtikarielnega izpuščaja biopsija kože ne potrdi druge etiologije izpuščaja. V naši analizi je le pri enem bolniku (6% bolnikov) biopsija potrdila sum na vaskulitis, ki je bil v tem primeru tudi klinično zelo verjeten. Glede na rezultate analize je izvid kožne biopsije KU pri tiroiditisu neznačilen, izvid imunofluorescence se ne razlikuje od izvida imunofluorescence pri KIU.

Biopsija kože se zdi smiselna pri atipičnih kožnih spremembah, prisotnosti sistemskih znakov, manj smiselna pa se zdi pri vsakem bolniku, pri katerem so antihistaminiki neučinkoviti oz. pri že ugotovljenem tiroiditisu.

LITERATURA

1. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy. 2007 May;37(5):631-50.
2. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schafer T, Simon D, Vena GA, Wedi B; EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy. 2006 Mar;61(3):316-20.
3. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. Arch Dermatol. 1998 Jan;134(1):41-6.

IMUNSKÉ BOLEZNI PLJUČ (EBA, SBV, VASKULITISI)

DOPOLNJENA KLASIFIKACIJA IN NOVI PRISTOPI K DIFUZNIM INTERSTICIJSKIM PLJUČNIM BOLEZNIM (DIPB)

Ema Mušič

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Difuzne intersticijske pljučne bolezni (DIPB) so samostojna skupina pljučnih bolezni, ki zajamejo alveolarno ostenje pljuč in terminalna dihalna pota. Povzročajo jih zunanji, genetski in endogeni dejavniki, spremljajo pa tudi sistemske bolezni veziva. DIPB so po definiciji imunološko pogojena vnetja s tendenco h fibroziranju. Kljub heterogenosti vzrokov teh bolezni jih označuje precej podobna klinična slika, podobna diagnostika, zdravljenje pa se zadnja leta prilagaja stadiju bolezni in novim spoznanjem o imunopatogenezi DIPB, zlasti o fibroplaziji.

Uporabna klinična klasifikacija jih deli na **DIPB znane etiologije, neznane etiologije, na granulomatoze in na skupino redkih DIPB**. Med prvo skupino je ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis (EABA), v drugi skupini idiopatska pljučna fibroza (IPF), ki se spogleduje še s 6 drugimi DIPB po novi histološki klasifikaciji iz 1998. Osrednji predstavnik granulomatoz je sarkoidoza. Izven navedenih skupin bolezni pa so **redke** DIPB: histiocitoza Langerhansovih celic, limfangioleiomiomatoza, alveolarna mikrolitiaz, alveolarna proteinoza in DIPB pri vaskulitisih. Leta 2007 predlagajo določene **prerazporede v klinični klasifikaciji** po ATS/ERS iz leta 2001, pri čemer so DIPB zaradi zdravlil, DIPB pri SBV in DIPB v zvezi s kajenjem razvrščene v grupo znane etiologije. Kronična organizirajoča pljučnica (COP) in limfocitna intersticijska pljučnica (LIP) sta tudi podskupini redkih DIPB.

Diagnostika vključuje klinično sliko, slikovne metode, zlasti HRCT, teste pljučne funkcije, bronhoalveolarno lavažo (BAL) in ne vselej obligatno biopsijo pljuč, preferira se kirurška biopsija. Laboratorijske analize krvi so razen pri DIPB ob sistemskih boleznih veziva manj povedne, saj je pljučni parenhim v imunološkem smislu dokaj samostojen imunološki kompartment, kjer vse bolj v ospredje stopajo epitelno-endotelne interakcije alveolarnih sten. Največje pozornosti so sedaj deležni mehanizmi indukcije in vzdrževanja fibroplazije pljučnega intersticija.

Sodobno zdravljenje odraža bistven preobrat v poznavanju patogeneze DIPB v zadnjih letih. Namreč hipoteza vnetja/alveolitisa vzdrži le še pri znanih vzrokih DIPB, kjer je osrednji ukrep odstranitev vzroka in preprečitev vnetja. Pri skupini DIPB neznanih etiologij pa nova fibroproliferativna hipoteza narekuje predvsem čim zgodnejšo razpoznavo DIPB, kjer je okvara alveolarnega pitela privedla do vznurjenja in pomnoževanja fibroblastov in miofibroblastov, kar naj z zgodnjo in antifibroproduktivno terapijo zaviramo. Tako se protivnetna terapija umika in podreja novim pristopom, s katerimi želimo zaustaviti tisto citokinsko ekspresijo, ki stimulira fibroblaste.

V zgodnjem odkrivanju DIPB je ključnega pomena splošni zdravnik. V rokah ima enostavna orodja diagnostike: anamnezo ekspozicij in kašlja, posluš za dispnejo pri naporu in avskultacijo pljuč. S tem prispevkom želimo vzbuditi občutljivost za zgodnje znake DIPB, za čimprejšnjo usmeritev bolnika v pulmološko diagnostiko in sodobno terapijo. Zato predstavljamo tudi sodobno hipotezo fibroproliferativne patogeneze DIPB.

DIPB NEZNANE ETIOLOGIJE

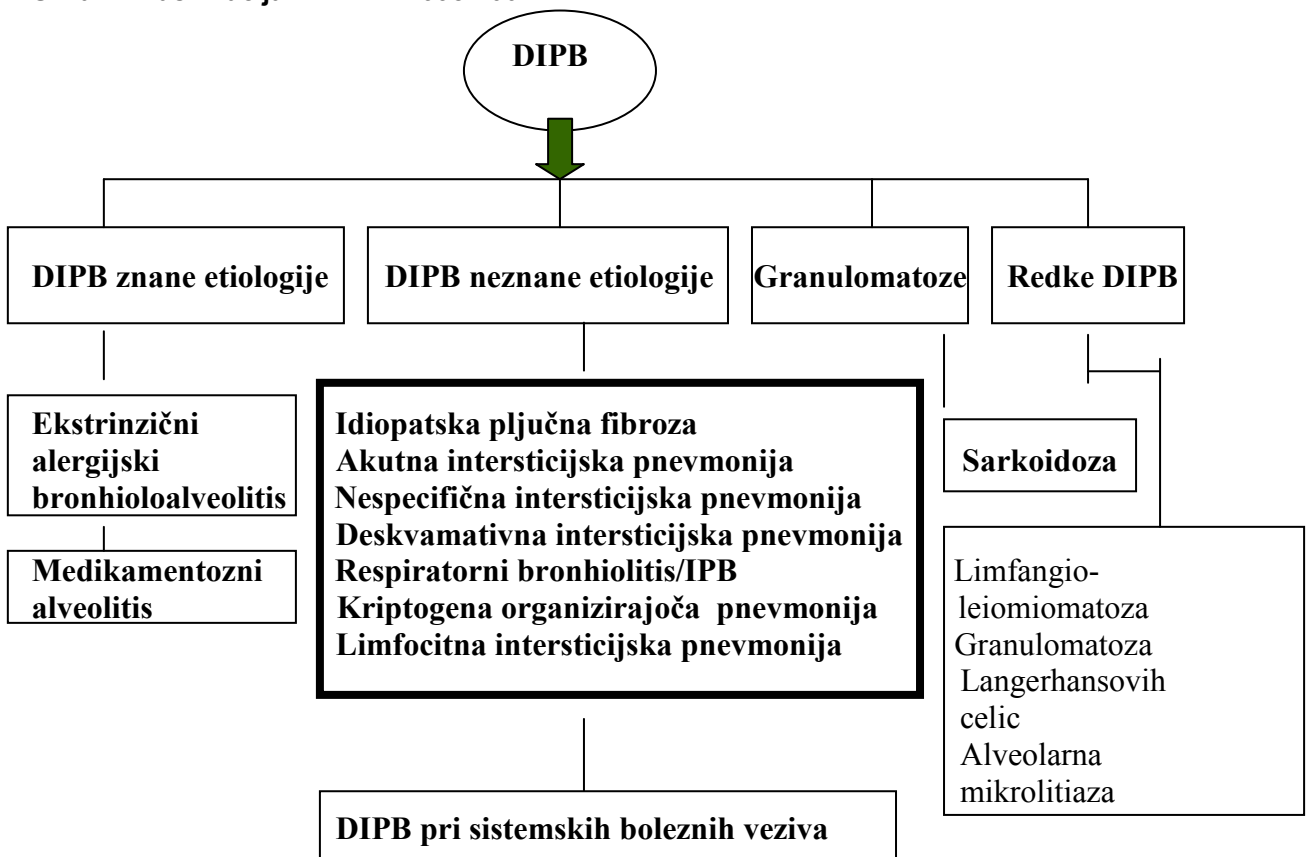
DIPB neznane etiologije niso vsakodnevna pogostnost, vendar ocenjujemo incidenco na cca 7/100 000 prebivalcev, prevalenco pa na 14/100.000 (1). Nižja incidenca v preteklosti je bila posledica manj senzitivnih diagnostičnih metod. Polovico DIPB vseh skupin in etiologij predstavljajo DIPB neznane etiologije (2,3), katerim bo posvečena večina tega sestavka.

Zadnja leta so prinesla nova dejstva o patogenezi DIPB neznane etiologije, pri čemer je dosedanjo teorijo vnetja/alveolitisa zamenjala teorija aktivacije in proliferacije fibroblastov in miofibroblastov in vloga razmerja oksidantov/antioksidantov v pljučih (2,4,5,6). Inicialna noksa je povzročila motnjo v sintezi surfaktanta in po epitelni okvari so se aktivirali fibroblasti ter vzporedno tudi vnetje (7). Novim spoznanjem v slikovnih tehnikah najbolje sledi HRCT, ki lahko opredeli kompartmente bolezenskih dogajanj, kot tudi makroregionalno distribucijo sprememb, relativno značilnih za posamezne DIPB (6).

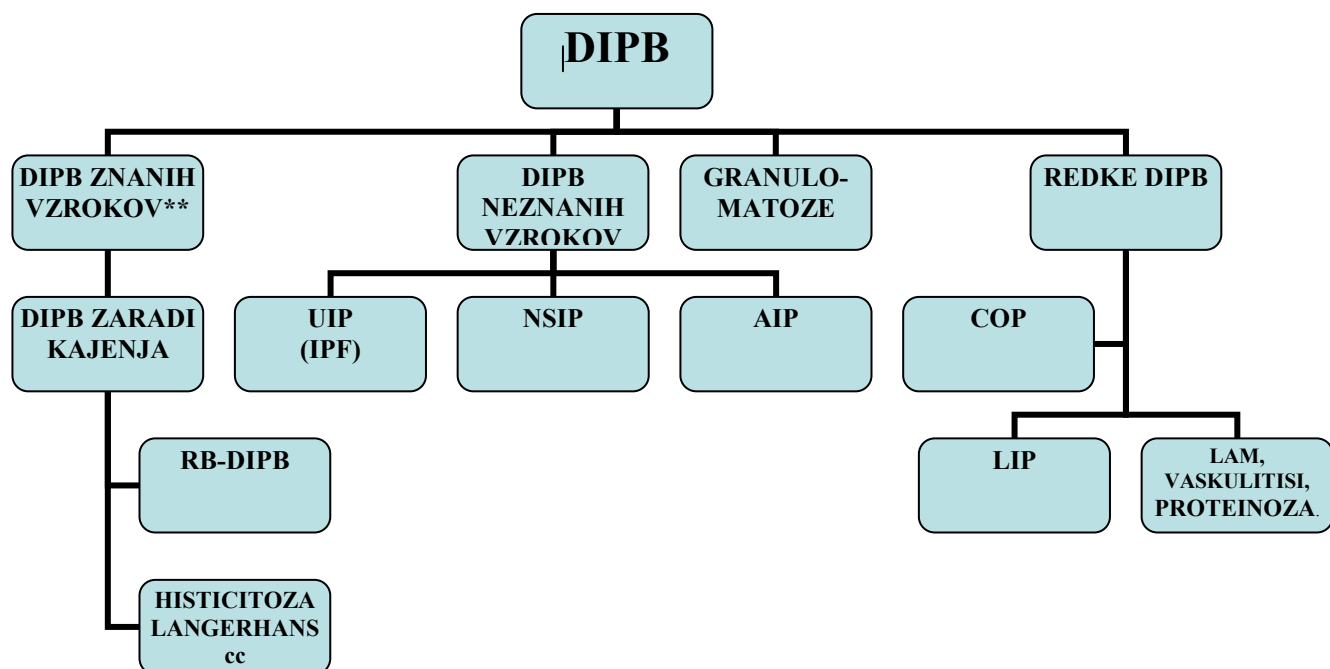
O ETIOLOGIJI

Čeprav etiologija ostaja nepoznana, se zbirajo dokazi o kumulativni škodljivosti kajenja in drugih vsebin v vdihanem zraku. Neredko je intenzivna virusna ali bakterijska okvara tako poškodovala alveolarni epitel, da restitucija ad integrum ob dani **genetski postavitvi** ni več mogoča. Zato se te bolezni pojavljajo tudi familiarno. Tudi DIPB pri sistemskih boleznih veziva zagovarjajo pomen genetike. Kljub neznanemu definiranemu dejavniku predpostavljamo določene rizičnosti iz okolja ob dani genetski konstelaciji.

Slika 1. Klasifikacija DIPB iz I.1998-2002.



Slika 2. Dopolnjena, preurejena klasifikacija leta 2007 (8).



** EABA, Medikamentozni alveolitis

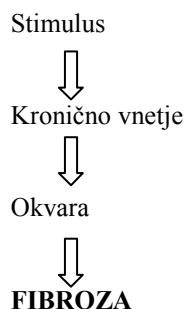
Med DIPB znanih vzrokov spadajo EABA in medikamentozne DIPB, sedaj pa uvrščajo mednje tudi intersticijske bolezni zaradi kajenja. Na drugi strani se uvrščajo med redke DIPB še kronična organizirajoča pljučnica (COP) z zelo ugodno prognozo in limfocitna intersticijska pljučnica (LIP), ki je patogenetično limfoproliferativna bolezen.

Sestavek bo v nadaljevanju obravnaval nove pristope k DIPB neznane etiologije po dopoljnjeni klasifikaciji 2007.

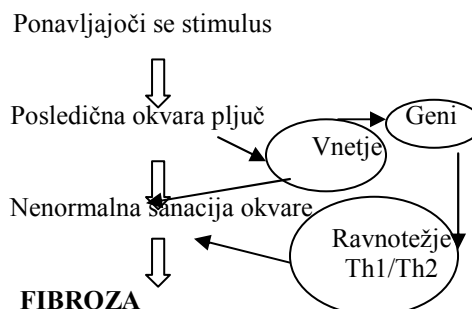
Dvajset let veljavno hipotezo o **alveolitisu**, ki je predhodnik fibroziranja je danes nadomestila **fibroproliferativna hipoteza**, ki razlaga imunsko vzburjenje fibroblastov že v začetnih procesih epitelijske lezije alveolnih sten (6), kar povzema slika 3. Osnove sta postavila Katzenstein in Myers l.1998, ki sta predlagala klasifikacijo na podlagi histoloških razlik med sedmimi entitetami DIPB neznane etiologije (7). Prva sta opozorila na značilna fibroblastna žarišča-popke fibroplazije že v zgodnjih stopnjah idiopatske pljučne fibroze, ob čemer ima vnetje manj pomembno vlogo (5). Fibroproliferativna reakcija na neko zunanjo noxo je torej osrednje dogajanje.

Slika 3. Nekdanja in sodobna hipoteza patogeneze DIPB.

HIPOTEZA ALVEOLITISA



FIBROPROLIFERATIVNA HIPOTEZA



Nova fibroproliferativna hipoteza je v soglasju s histološkimi ugotovki in razloži nastajanje fibroze v kompleksu dejavnikov pri disponirani osebi, usmerja pa tudi nove pristope v terapiji. Aktivacija **fibroblastov in miofibroblastov** ima osrednjo vlogo. Razloži nam tudi neuspeh antiinflamatorne terapije. V procesu fibroziranja ima vendar vlogo tudi povečana prisotnost **oksidantov in proteaz** ter pomankanje antioksidantov, zlasti glutationa. Oksidativni stres v vnetju ima vlogo v ekspresiji genov za profibrotične dejavnike, med katerimi je tudi rastni faktor za fibroblaste(4, 5, 9). Ta proces so uspeli zavreti tudi z zaviranjem proliferacije mezenhimskih celic, katero stimulira sicer dejavnik iz trombocitov. Izkustveno vemo, da pljučno fibrozo često spremlja trombocitoza . Cirkulirajoča mezenhimska celice naj bi dokazano sodelovala v razvoju pljučne fibroze in to pomebneje kot alveolarni makrofag, ki je bil do nedavnega v središču pozornosti.

Zelo nova je hipoteza o epiteljsko-mezenhimski tranziciji (EMT), ko alveolarna epiteljska celica po stimulaciji pod vplivom rastnega faktorja iz trombocitov zadobi lastnosti miofibroblasta (4). Tako tudi DIPB neznane etiologije verjetno začenjajo po nekaterih vplivih na alveolarni epitel, ki se odziva glede na genetso determinacijo.

NOVO V DIAGNOSTIKI IN TERAPIJI

Številne izkušnje smo pridobili v vrednotenju izvidov BAL, v določanju indikacij za kirirško biopsijo pljuč, v kritičnosti do bronhoskopske biopsije, v oceni HRCT pri posameznih stadijih različnih DIPB in uvajamo nove oblike terapije po spoznanjih o imunopatogenezi fibroplazije v pljučih. Teamsko se odločamo o zgodnjem začetku antifibroproliferativne terapije, o antioksidativni terapiji in ne nepomembno, tudi o prenehanju terapije DIPB, ko vodimo le še simptomatsko terapijo. V vseh stopnjah bolezni smo pozorni na razvoj pulmonalne hipertenzije, jo preprečujemo in posodobljeno zdravimo, tudi v napredovalih fibrotičnih stopnjah bolezni (10).

DIAGNOSTIČNA IN NESPECIFIČNA VREDNOST BAL PO 25 LETIH

Po vseh letih analiziranja BAL na terciarnem nivoju lahko trdimo, da z njo dobimo diagnostčne podatke pri naslednjih boleznih:

- Alveolarna proteinoza
- Histiocitoza Langerhansovih celic
- EABA, medikamentozni alveolitis
- Eozinofilna pneumonija
- Pljučna hemosideroza
- Izbrane poklicne DIPB
- Nekatere infekcije

Pri številnih drugih DIPB, zlasti iz skupine z neznano etiologijo, BAL omogoča podatke o patogenetičnem stadiju bolezni, kar je v pomoč pri terapiji in oceni napovedi prognoze. Pomaga tudi pri odločitvi o definitivni fibrozi pljuč, ko bi bili določeni posegi in terapija bolj rizični kot koristni (9,11).

Pomenbni kazalci diferencialnega celičnega izvida BAL so naslednji (6):

- **Limfocitoza nad 20%** kaže ob prevladi limfocitov CD4 na sarkoidozo, ob prevladi limfocitov CD8 pa na EABA, kjer je tudi skupno število limfocitov največkrat izredno visoko, to je nad 50%. Manj izrazita prevlada limfocitov CD8 je še pri obstruktivnem bronhialitisu, kronični organizirajoči pnevmoniji, tuberkulozi, virusni pljučnici.
- **Nevtrofilna granulocitoza nad 5-10%** kaže na idiopatsko pljučno fibrozo in druge DIPB neznane etiologije, sistemske bolezni veziva, pnevmokonioze, ARDS. Nevtrfilcem se v podobnem ali manjšem obsegu pridružujejo lahko tudi eozinofilci.
- **Eozinofilna granulocitoza nad 25%** spremlja eozinofilne pnevmonije, Churg-Straussov sindrom, alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo, parazitoze.

KLINIČNI POMEN FUNKCIJSKIH PREISKAV IN OCENA PULMONALNE HIPERTENZIJE (PH)

V **testih pljučne funkcije** se rutinsko ob prvem pregledu le pri 75% bolnikov odkriva restriktivna motnja ventilacije in difuzijska motnja. Pri četrtini se kombinirata restriktivna in obstruktivna motnja, nespecifične motnje npr. zmanjšani ekspiracijski pretoki v krivulji pretok/volumen, posebej značilno za kadilce. Posamič so testi pljučne funkcije celo normalni kljub spremembam v histološki sliki (6). Pri polovici primerov je prisotna hipoksemija že v miru, pri ostalih pa pri obremenitvi. Pri bolnikih z bronhitisom ali debelostjo obremenitev privede celo do normoksemije, do poglobljanja hipoksemije pa tekom napredovanja DIPB.

Spirometrija praviloma pokaže znižano vitalno kapaciteto in normalno razmerje FEV1/VC. S pletizmografijo izmerimo **znižano totalno pljučno kapaciteto**, ki je pod 90% norme. To nam pomaga ločiti DIPB od emfizema, kjer je znižana VC pri zvišanem rezidualnem volumnu, totalna pljučna kapaciteta pa je normalna ali celo zvišana.

Difuzijsko kapaciteto določamo z metodo enkratnega vdiha CO in Helija, pri čemer se CO veže na Hb. V standardiziranem postopku se nato meri vsebnost plina v izdihanem zraku. Preko razredčenja Helija se določi rezidualni volumen in ugotovi, koliko monoksida je difundiralo skozi alveole v kri. Pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo je difuzijska kapaciteta signifikantno znižana pod 80% norme že pri prvem pregledu.

Oceni pulmonalne hipertenzije, ki je neizogibna, smo v preteklosti posvečali premalo pozornosti in naj bo danes že del zgodnje diagnostike DIPB in terapije(10)

RENTGENSKA DIAGNOSTIKA DIPB IN KLINIČNA DIAGNOZA DIPB

Pregledna slika pljuč prikaže retikularni vzorec sprememb periferno, ki so izrazitejša bazalno in niso popolnoma simetrične. Za diferencialno diagnozo moramo oceniti, kakšen je izgled srca, ali so pleuralne spremembe in bezgavke v hilusih.

Vzorec mlečnega stekla je pri idiopatski pljučni fibrozi redko izražen. V napredovanju bolezni se razvijejo satasta pljuča, ki so najbolj razvita subpleuralno bazalno. Tedaj je opazno tudi zmanjšanje volumna pljuč, zato sta preponi ležeči višje.

Kadar se ob retikularnem vzorcu pljučni volumen ohranja ali celo povečuje, gre verjetno za respiratorni bronhiolitis z intersticijsko pljučno boleznijo (RB/ILD), deskvamativno intersticijsko pnevmonijo (DIP), granulomatozo Langerhansovih celic, to je nekdanje imenovano histiocytosis X, limfangioleiomiomatozo, lahko tudi kronično organizirajočo pnevmonijo z obstruktivnim bronhiolitisom. V takih primerih so možne še poklicne zaprašnosti pljuč. Torej se pljučni volumen krči predvsem pri idiopatski pljučni fibrozi. Pri njej ostaja pljučni volumen velik le pri kadilcih, ki imajo razvito tudi KOPB.

Na sliki pljuč ocenjujemo tudi srce, znake pulmonalne hipertenzije, kazalce kongestije v venskem delu malega krvnega obtoka in intersticija. Plevralni izliv ni značilen za DIPB in narekuje diferencialno diagnozo, podobno velja za zadebelitve plevre (1,3, 4,9).

DIPB ne spremljajo povečane bezgavke v hilusih, navzoče so pa pri sarkoidozi. Zahtevajo širšo diferencialno diagnozo, pri čemer je bolj poveden HRCT. HRCT razloči tudi med bronhektazijami in satastimi spremembami napredovale fibroze.

V pomoč je tudi regionalna distribucija retikularnih sprememb pljučnega intersticija. Idiopatska pljučna fibroza, druge DIPB neznane etiologije, DIPB pri sistemskih boleznih veziva zajamejo pretežno periferna bazalna področja pljuč. Spremembe s predilekcijo srednjih in zgornjih področij pa spremljajo posamič nespecifično intersticijsko pnevmonijo (NSIP), večkrat pa sarkoidozo in EABA (5, 6).

Metoda slikanja s **HRCT** je danes ključna v diagnostiki DIPB (3,4) in jo napravimo ob sumu take bolezni takoj in obilgato pred biopsijo pljuč. Ta metoda nam prikaže anatomsko lokalizacijo in vzorec intersticijskih sprememb. Njena senzitivnost je visoka in presega navadno rentgensko sliko, pa tudi teste pljučne funkcije. Za določene DIPB je to slikanje celo visoko specifično oz. kar diagnostično. To velja tudi za idiopatsko pljučno fibrozo. Posamezne druge DIPB neznane etiologije s HRCT potrdimo, ne moremo pa med njimi zanesljivo razlikovati brez dodatnih preiskav. HRCT nam dobro opredeljuje bolezni z bronhiolitisom. Ocena HRCT bazira na anatomski zgradbi alveolarnega dela pljuč, dihalnih poti in pljučnega ožilja. Pulmološko usmerjen rentgenolog opisuje intersticijske spremembe pljuč z nenormalnimi vzorci in njihovo razporeditvijo, kar neredko že sugerira diagnozo. Nekaj vzorcev in razporeditev sprememb, ki imajo klinično implikacijo, izkustveno navajamo:

- **Idiopatska pljučna fibroza:** retikularni vzorec, satje, bronhioloektazije bazalno, periferno. Mlečnega stekla je malo.
- **Deskvamativna intersticijska pnevmonija:** prevladuje mlečno steklo, predominanca spodnjih režnjev in v 60% periferno. Satje in bronhioloektazije redkeje.
- **Nespecifična intersticijska pnevmonija:** mlečno steklo v večini primerov prevladuje, spremembe simetrične, subpleuralno bazalno največ, možne pa še peribronhovaskularno.

Satje je redkost. Entiteta ni unimorfna in verjetno predstavlja l vzorec tkivnega odziva na različne nokse pri različnih boleznih.

- **Akutna intersticijska pnevmonija:** intenzivno mlečno steklo in žariščne zgostitve, raznolika kakost sprememb po lobulih ustvari vzorec mozaika. Trakcijske bronhektazije relativno zgodaj.
- **Kriptogena organizirajoča pnevmonija.** Areali zgoštitev razmetani subplevralno in peribronhovaskularno. V njih lahko viden zračni bronhogram. Mlečno steklo v 60%, noduli centrolobularno le v 30%. Dodatne iregularne linije. Ni standardnega vzorca.
- **Revmatoidna pljuča.** Mlečno steklo in linije v začetku, kasneje pa bronhioloektazije in redko retikularni vzorec ter satje. Noduli so navzoči v do 25%.
- **Progresivna sistemska skleroza.** Prevalenca pljučnih sprememb je v 60-90% primerov. Celo ob normalnem izvidu HRCT je patološka BAL, kar odraža sistemskost. Vzorec sprememb je podoben idiopatski pljučni fibrozi, lokalizacija pa še izraziteje bazalno.
- **Dermatomiozitis in polimiozitis.** Zgostitve kot mlečno steklo, iregularne linije, subplevralne spremembe, bronhiolitis, posamič progres do satja.
- **Sistemki lupus eritematosus.** Kombinacije sprememb od mlečnega stekla, linij, bronhioloektazij. Velika raznolikost. Možen tudi pojava akutnega alveolitisa s hemoragijami, tedaj so spremembe podobne akutni intersticijski pnevmoniji.
- **Sjögrenov sindrom.** Pri večini asimptomatskih bolnikov HRCT v do 10% prikaže bronhiolarne spremembe, redko retikularni vzorec in satje. Morebiten nodularni vzorec sugerira limfom ali psevdolimfom.

BRONHOSKOPSKA BIOPSIJA PLJUČ

Če klinični kriteriji dopuščajo bronhoskopski pristop, se po obvezno opravljeni HRCT odločimo za BAL in bronhoskopsko biopsijo (BB) s kleščnim odvzemom 3-5 koščkov s področij najintenzivnejših sprememb. Klinični pogoji za ta pristop so nanizani v tabeli 1 (6).

Tabela 1. Klinični pogoji za izvedbo BAL in BB.

-
- VC nad 50% norme
 - FEV1 nad 1000ml
 - Normoksemija pod inhaliranjem kisika 3L/min
 - Normokapnija
 - PČ nad 70%
 - Trombociti nad 100.000/mcl
 - Brez antikoagulantne in antiagregacijske terapije
 - Brez simptomatske koronarne bolezni
 - Brez motenj srčnega ritma
 - Brez motenj presnove in organskih funkcij, ki bi se med bronhoskopijo poslabšale.

KIRURŠKA BIOPSIJA

Če s kliničnimi in dodatnimi preiskavami, vključno BAL, nismo združili kriterijev za idiopatsko pljučno fibrozo ali drugo DIPB, potem indiciramo kirurško biopsijo pljuč, danes praviloma s pristopom VATS. Izvršimo jo torakoskopsko v področju, ki ga sugerira izvid HRCT. Histološka slika omogoča diagnozo

boleznini po novi klasifikaciji. Če se prikaže vzorec idiopatske pljučne fibroze (UIP), gre za to bolezen, ali pa za vzorec sprememb, ki tudi pri drugi DIPB nakazuje manj ugodno prognozo. Histološki izvid je ključnega pomena, ko na konziliju o DIPB opredeljujemo diagnozo in določamo terapijo ter način vodenja le-te.

Diagnostični kriteriji za IPF brez kirurške biopsije

Na tabeli 2 so navedeni kriteriji, ki omogočajo diagnozo IPF brez invazivne biopsije.

Tabela 2. Glavni in dodatni kriteriji za diagnozo IPF brez kirurške biopsije.

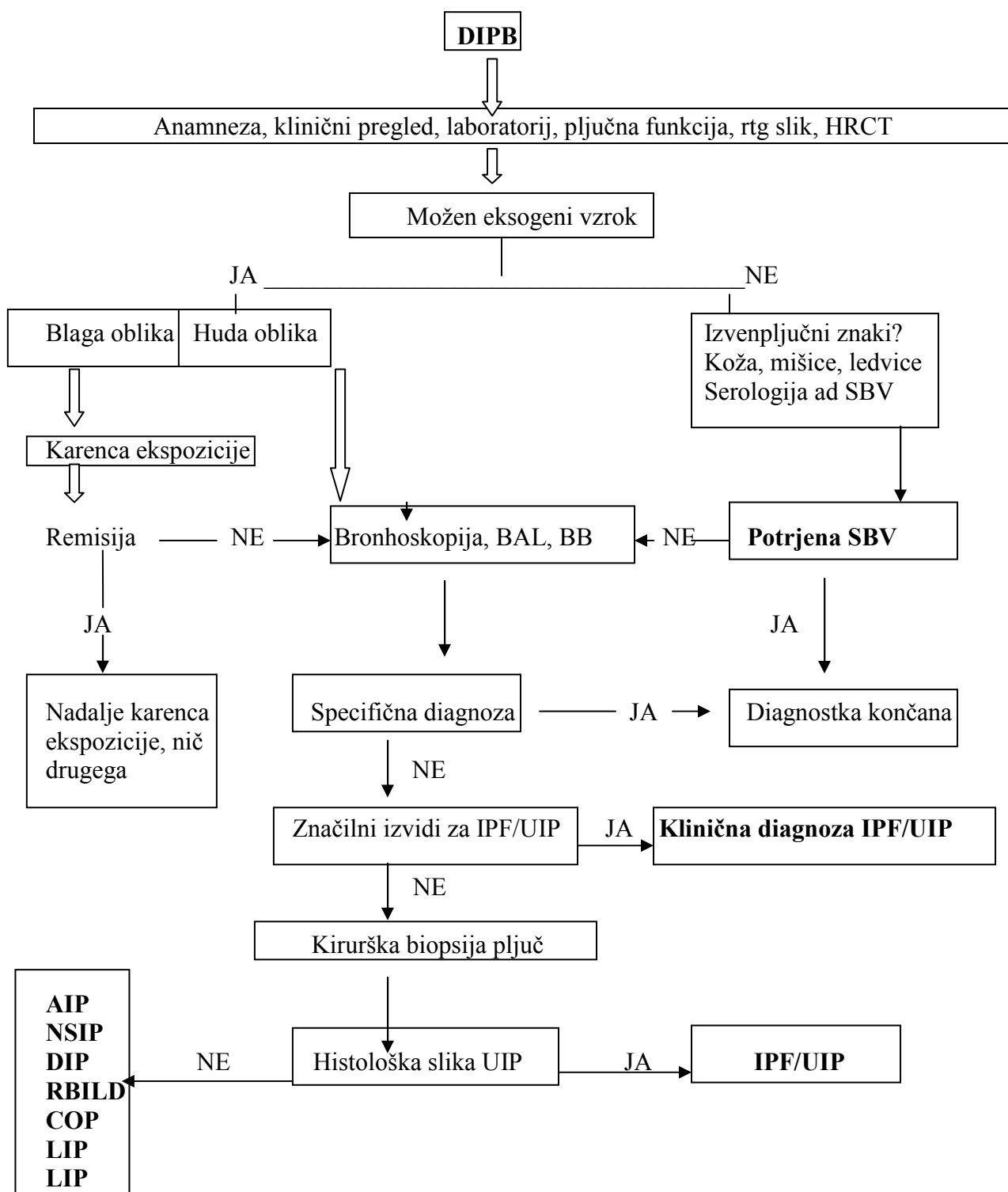
Glavni kriteriji so (2,6):

1. Izključitev znanega vzroka DIPB in sistemskih boleznih veziva
2. Restriktivne motnje in difuzijske motnje funkcije pljuč
3. Bilateralne bazalne subplevralne retikularne spremembe v HRCT, mlečno steklo manj od 30%
4. BAL ali transbronhialna biopsija ne kaže druge diagnoze

Dodatni kriteriji:

1. Starost nad 50 let
2. Počasi razvijajoča se dispneja pri naporu brez drugega vzroka
3. Prisotnost težav nad 3 mesece
4. Inspiratorno pokanje-sklerofonija obojestransko bazalno.

Slika 4. Diagnostični algoritem pri DIPB po ATS/ERS 2001 in 2007 (4, 8).



Legenda: BAL-bronhoalveolarna lavaža, BB-bronhoskopska biopsija IPF-idiopatska pljučna fibroza, UIP-»usual« intersticijska pnevmonija, AIP-akutna intersticijska pnevmonija, NSIP-nespecifična intersticijska pnevmonija, DIP-deskvamativna intersticijska pnevmonija, RBILD-respiratorni bronhiolitis z DIPB, COP-kriptogena organizirajoča pnevmonija, LIP-limfocitna intersticijska pnevmonija.

Opisali bomo še povzetke sedmih entitet iz histološke klasifikacije DIPB neznane etiologije (6,7).

IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA (IPF). Do nedavnega smo jo imenovali idiopatski fibrozirajoči alveolitis, ali pa običajna intersticijska pnevmonija, histološka oznaka zanjo pa je iz angleških virov UIP-»usual interstitial pneumonia«. Navedli smo že, kdaj je diagnoza možna brez biopsije po kliničnih kazalcih. V 2/3 primerov so bolniki stari nad 60 let., inspiratorno pokanje in betičasti prsti so dokaj značilni. Rentgenska slika z retikularnim intersticijskim vzorcem in postopnim krčenjem pljuč ter še bolj značilen retikularni do satast vzorec periferno subplevralno in pretežno bazalno sta skoraj diagnostična. Ni veliko vzorca mlečnega stekla, če pa je prisoten, bo bolezen uvrščena v druge DIPB z boljšo prognozo od IPF.

V BAL ni pomembne limfocitoze, pač pa so zmerno pomnoženi nevtrofilci in eozinofilci. Prognoza bolezni je neugodna, neizbežen je prehod v fibrozna, satasta, skrčena pljuča v nekaj letih. Danes se z novo terapijo dosega preživetje tudi nad 10 let. **AKUTNA INTERSTICIJSKA PNEUMONIJA (AIP).** Bolezen začne s hitro napredujočo dispnejo in kašljem, pri polovici primerov tudi s febrilnostjo. Ni časa za razvoj betičastih prstov, saj prevladuje izredno burno pomnoževanje fibroblastov in miofibroblastov, hkrati pa vnetna eksudacija in celična infiltracija. Spremembe spominjajo na ARDS. Difuzna alveolarna okvara vodi v smrt v do 6 mesecih. Rentgensko so vidne zgostitve pljuč z zračnim bronhogramom. V HRCT je vzorec mlečnega stekla, razširjeni bronhi in alveolarne zgostitve. Histološko se vidi vnetna infiltracija, fibroblastna proliferacija, mlado vezivo, v Alveolih Pa hialine membrane in organizacijsko tkivo.

NESPECIFIČNA INTERSTICIJSKA PNEUMONIJA (NSIP). Bolezen ima ugodnejšo prognozo. Poteka subakutno in kronično. Diagnoza je možna tudi brez kirurške biopsije. Febrilnost je prisotna v 30%, betičasti prsti so redkost, inspiratorno pokanje pa vselej. V rentgenski sliki so alveolarni in intersticijski infiltrati navzoči difuzno brez predilekcije za bazi. Najpogostejši v HRCT je vzorec mlečnega stekla, retikularnost pa redkeje in ne obsežno. Najvažnejši histološki kriterij NSIP je homogenost vnetja ali firoziranja alveolarnih pregraj za razliko od različnih patogenetičnih stadijev ističasno pri IPF. NSIP je tudi primer oz. vzorec sprememb, ki se lahko pojavljajo pri nekaterih drugih DIPB in zlasti pri sistemskih boleznih veziva. Z oceno sprememb v smisli NSIP napovedujemo boljši odziv na terapijo kot pri IPF.

DESKVAMATIVNA INTERSTICIJSKA PNEUMONIJA (DIP). Je pretežno bolezen kadilcev, lahko mlajših, starih okrog 40 let. V alveolih ni zares deskvamacije, pač pa obilica alveolarnih makrofagov. Alveolne stene se neznatno razširijo, fibroze je malo. Betičaste prste ima 40% bolnikov. Funkcijsk motnje so manše kot pri IPF. V BAL so značilni »kadilsk«i makrofagi, poleg pa zmerno pomnožene vse vrste vnetnic. V rentgenski sliki prevladuje mlečno steklo, več bazalno. Razporeditev sprememb je podobna kot pri IPF, prognoza pa znatno boljša s preživetjem nad 10 let. Za izboljšanje bolezni so potrebni GK, samo opustitev kajenja ni dovolj. Pljuča se ne krčijo.

RESPIRATORNI BRONHIOLITIS Z INTERSTICIJSKO PLJUČNO BOLEZNIJO (RB/DIPB). Bolezen mlajših kadilcev, kjer odkrivamo bronhiolitis, na DIPB pa dolgo nismo pozorni. Za razliko od DIP je tukaj manj »kadilskih« makrofagov, ki pa so vidni bronhiolocentrično. Vnetna infiltracija je žariščna submukozno in peribronhiolarno..

V pljučni funkciji je znižana VC in reverzibilna obstrukcija, totana kapaciteta pa normalna. V BAL so za razliko od IPF in DIP nevtrofilci komaaaj pomnoženi. Rentgensko o spremembe zelo diskretne, retikulonodularne, z možnimi areali mlečnega stekla. Razporeditev sprememb je povsod, ne bolj bazalno. Bronhialne stene so zadebeljene. Centrolobularne zgostitve in otočki nežnejših ali odsotnih sprememb naredijo videz mozaika. Prognoza je s prenehanjem kajenja dobra, predpišemo tudi GK za krajše obdobje.

KRONIČNA ORGANIZIRAJOČA PNEUMONIJA (COP). Imenovali smo jo BOOP ali bronhiolitis obliterans z organizirajočo pljučnico. Ločiti jo moramo od oblitranega bronhiolitisa brez intersticijskih

sprememb. Značilnost so otočki mladega veziva v alveolih, ki niso vselej vidno povezani z vezivno proliferacijo v bronhiolih. Pljučni volumen se ne zmanjšuje. Rentgensko vidimo iregularno razporejene zgostitve pljuč različnih vzorcev, tudi z alveolarnimi zgostitvami. Lezije leže bolj periferno v pljučih. Prognoza je ugodna, ne pride do ireverzibilnih sprememb. Zdravljenje z GK ne traja več od enega leta. **LIMFOCITNA INTERSTICIJSKA PNEVMONIJA (LIP).** Limfocitno infiltracijo pljučnega intersticija so v preteklosti uvrščali med limfoproliferativne bolezni, saj se iz nje neredko razvije limfom. Po nekaterih je že sama LIP zelo benigna oblika limfoma. Imunohistokemija danes more ločiti med tema stanjema. Večkrat zbolijo žene vseh starosti. Potek počasen s kašljem in dispnejo kar nekaj let do diagnoze. Nejasne temperature, artralgie, hujšanje, torakalne bolečine so tudi možne. Idiopatska LIP je redka. Ob navedenih znakih iščemo sistemske bolezni, limfoproliferativne bolezni, patoproteinemije. Bolnik ima dejansko lahko še eno teh bolezni, je anemičen, možen je tudi Sjögrenov sindrom, limfocitni tiroiditis, perniciozna anemija, kronični aktivni hepatitis. V BAL prevladujejo limfociti. HRCT prikaže dominantno mlečno steklo, vendar je v do 50% možen spremljajoč perivaskularni retikularni vzorec in mikrociste. Limfocitna infiltracija zajame zlasti alveolarna septa. Terapija z GK je lahko uspešna, v 1/3 primerov pa ne in se razvije fibroza.

ZAKLJUČEK

DIPB povzročajo zunanji in endogeni dejavniki, spremljajo pa tudi sistemske bolezni veziva. Imajo tendenco h fibroziranju pljučnega intersticija, to je alveolarnega področja pljuč. Te bolezni označuje podobna klinična slika, podobna diagnostika in zdravljenje z zdravili, ki zavirajo fibroziranje in tudi vnetje. Uporabna klinična klasifikacija jih deli na **DIPB znane etiologije, neznane etiologije, na granulomatoze in redke DIPB.** Tudi DIPB, ki so v zvezi s kajenjem, uvrščamo sedaj med bolezni znane etiologije. COP in LIP pa se po zadnjem predlogu uvrščajo v grupo redkih DIPB, saj nimata tako neugodne prognoze kot ožja skupina neznanih etiologij z osrednjo predstavnico IPF.

Pljučni parenhim je v imunološkem smislu dokaj samostojen imunološki kompartment, kjer vse bolj v ospredje stopajo epitelno-endotelne interakcije alveolarnih sten, v katerih se po okvari vzburi fibroplazija. Pri skupini DIPB neznanih etiologij, zlasti pri IPF danes nova fibroproliferativna hipoteza narekuje predvsem čim zgodnejšo razpoznavo DIPB, ker je okvara alveolarnega pitela privedla do vznurjenja in pomnoževanja fibroblastov, kar z antifibroproduktivno terapijo laaahko zaviramo. Tako se stara samo protivnetna terapija umika in podreja novim pristopom. DIPB smo dolga leta odkrivali v preveč napredovanih stopnjah brez možnosti uspešne terapije (12,13,14). **V zgodnjem odkrivanju DIPB je danes poleg sodobnih diagnostičnih možnosti ključnega pomena splošni zdravnik,** ki ob dispneji in suhem kašlju, morda še betičastih prstih bolnika usmeri na preiskave. S tem prispevkom želimo vzbuditi pri njem občutljivost za zgodnje znake DIPB, za čimprejšnjo usmeritev bolnika v pulmološko diagnostiko in sodobno terapijo. Zato predstavljamo tudi sodobno hipotezo patogeneze DIPB. Podatke in rezultate diagnostike DIPB pri nas in v svetu obravnavajo izkušene posvetovalne skupine interdisciplinarnih specialistov.

LITERATURA

1. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G: Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810-816.
2. Behr J.:Lungenfibrose- Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie, UNI_MED 2003, 1-122.
3. Mušič E, Kern I: Pomen nove klasifikacije intersticijskih pljučnih bolezni neznane etiologije za klinično prakso, ZDRAV VESTN 2002; 71:555-60.
4. Martinez FJ, Keane MP: Update in Diffuse Parenchymal Lung Diseases 2005. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1066-1071.

5. Cool CD, Groshong SD, Rai PR, Henson PM, Stewart JS, Brown KK: Fibroblast Foci Are Discrete sites of Lung Injury or Repair. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 654-658.
6. Mušič E: Klasifikacija, diagnostika in načela zdravljenja difuznih intersticijskih pljučnih bolezni. 46. Tavčarjevi dnevi 2004: 31- 42.
7. ATS 2004-Orlando: Postgraduate course 21: The cutting edge of lung fibrosis: how our current understanding of pathogenesis is leading to new therapeutic approaches (Skripta)
8. Gomez AD, King Jr TE: Classification of Diffuse Parenchymal Lung Disease. V Costabel U, du Bois RM, Egan JJ Eds: *Diffuse parenchymal Lung Disease*. Karger 2007;36:2-10.
9. King Jr TE: Clinical Advances in the Diagnosis and Therapy of the Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-279.
10. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM: Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 875-880.
11. Drent M, Baughman RP, Meyer KC: Broncoalveolar Lavage. V Costabel U, du Bois RM, Egan JJ Eds: *Diffuse parenchymal Lung Disease*. Karger 2007;36:58-66.
12. Mušič E: Prispevek k diagnostiki in zdravljenju difuznih intersticijskih pljučnih bolezni. *ZDRAV Vestn* 1994; 63:461-466.
13. Mušič E, Osolnik K: New clinical approaches to interstitial lung diseases. Zbornik prispevkov 2. slovenski pnevmološki in alergološki kongres z mednarodno udeležbo, Portorož 2000, 43-48.
14. Mušič E, Debevec L, Kecelj P, Eržen R, Cesar R: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is mostly diagnosed in advanced staage. *Pneumologie* 2004; 58 (Suppl 1): S 49-50.

IMUNSKI MEHANIZMI BOLEZNI PLJUČ

Alenka Vizjak

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Imunsko povzročene bolezni pljuč so večinoma del avtoimunskih sistemskih bolezni, pri katerih gre za prizadetost več organov po istem patogenetskem mehanizmu. Zlasti pogosto so poleg pljuč pritadete ledvice in tedaj govorimo o pulmo-renalnem sindromu. Ločimo tri osnovne imunopatogenetske mehanizme, ki jih v biopsijskem vzorcu pljuč lahko razlikujemo glede na značilen imunofluorescenčni izvid:

1. Vezava protiteles, usmerjenih proti alveolni in glomerulni bazalni membrani pri Goodpasturejevem sindromu. Z imunofluorescenčno preiskavo ugotovimo značilne linearne depozite vzdolž alveolne bazalne membrane v pljučih in vzdolž bazalne membrane glomerulov in distalnih tubulov v ledvici.
2. Odlaganje imunskih kompleksov, najpogosteje pri sistemskem lupusu eritematozusu, redko pri mešani sistemski bolezni veziva, vaskulitisu v sklopu mešane krioglobulinemije (<5%) in vaskulitisu v sklopu anafilaktoidne purpore Henoch-Schönlein (<5%). Značilen imunofluorescenčni izvid so zrnčasti imunski depoziti v pljučih in drugih pritadetih organih.
3. ANCA-pozitivni vaskulitisi, povezani s pozitivnimi anti-nevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi (ANCA) z značilnim imunsko bornim imunofluorescenčnim izvidom.

GOODPASTUREJEV SINDROM

Goodpasturejev sindrom se običajno kaže kot pulmo-renalni sindrom s hitro napredujočim glomerulonefritisom in hudo prizadetostjo pljuč s kapilaritisom in hemoragijami. Bolezen redko prizadene izključno ledvico ali pa izključno pljuča.

Za Goodpasturejev sindrom so značilna pozitivna protitelesa proti glomerulni bazalni membrani (anti-GBM), ki jih dokažemo z indirektno imunofluorescenco in ELISA v serumu bolnikov. Le-ta so izjemno redko negativna v krvi bolnikov s prizadetostjo pljuč in ledvic, pogosteje pa pri tistih (celo do 40%) z izključno prizadetostjo pljuč. Specifičnost anti-GBM protiteles je blizu 100%, zato imajo pomembno diagnostično vrednost. Poleg tega je test anti-GBM protiteles koristen pri spremljanju uspeha zdravljenja. Vrednosti protiteles v serumu namreč dobro korelirajo s kliničnim izboljšanjem. Njihov ključni patogenetski pomen za nastanek Goodpasturejevega sindroma dokazujejo tudi aktivni in pasivni živalski modeli bolezni.

Anti-GBM-protitelesa so usmerjena proti epitopu na nekolagenskem delu $\alpha 3$ verige kolagena tipa IV. Poznano je, da je $\alpha 3$ veriga v protomeri $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ prisotna v bazalnih membranah alveolov v pljučih ter glomerulov in distalnih tubulov v ledvici. Anti-GBM protitelesa so praviloma razreda IgG, le redko razreda IgA in IgM.

Diagnostično pomembna preiskava za potrditev Goodpasturejevega sindroma, zlasti pri bolnikih z negativnimi anti-GBM protitelesi v serumu, je biopsija pljuč, pri kateri je nujno opraviti imunofluorescenčno preiskavo na zamrznjenem vzorcu tkiva. Le-ta prikaže značilne linearne depozite IgG in komplementa C3 vzdolž alveolne bazalne membrane. Vezava protiteles je lahko le žariščna, zato negativen izvid ne izključuje Goodpasturejevega sindroma. Za patogenezo bolezenskih sprememb je ključnega pomena, da protitelesa, vezana na antigene alveolne bazalne membrane aktivirajo komplement. Pri tem se sproščajo biološko aktivni peptidi, ki so pomembni mediatorji vnetja.

Huda poškodba stene glomerulnih in alveolnih kapilar je povezana predvsem z delovanjem proteolitičnih encimov in reaktivnih kisikovih presnovkov, ki jih sproščajo aktivirani nevtrofilni granulociti.

SISTEMSKI LUPUS ERITEMATOZUS

Sistemski lupus eritematozus (SLE) je avtoimunska bolezen vezivnega tkiva, pri kateri so prizadeti številni organi, med njimi pri 15-20 % bolnikov tudi pljuča. Bolezenske spremembe v prvi vrsti nastanejo zaradi odlaganja imunskih kompleksov, v katerih so številni lastni antigeni, zlasti sestavine celičnega jedra in citoplazme. Zdi se, da so v patogenezi nastanka tkivnih sprememb najpomembnejši imunski kompleksi DNA in anti-DNA protiteles. V tabeli 1 so prikazana poglavitna avtoprotitelesa, ki jih ugotavljamo pri bolnikih s SLE, vendar tudi pri tistih z drugimi sistemskimi avtoimunskimi boleznimi veziva.

Tabela 1. Prevalenca avtoprotiteles pri nekaterih avtoimunskih boleznih veziva

Protitelo	SLE	MCTD	SjS
ANA	95-100 %	100 %	58-100 %
dsDNA	70-95 %	20-50 %	0-56 %
Histoni	30-80 %		
U1-RNP	30-40 %	>95 %	7-23 %
Sm	5-30 %		2-3 %
SS-A Ro	30-40 %		42-62 %
SS-B-La	10-15 %		35-42 %
Kardiolipin	20-50 %		
LAC	10-20 %		
C1Q	20-45 %		

Okrajšave: MCTD – mešana sistemska bolezen veziva, SjS – Sjögrenov sindrom

S klasičnimi svetlobno mikroskopskimi preiskavami biopsije pljuč ni možno razlikovati SLE od ostalih drobnožilnih vaskulitsov. Značilen je imunofluorescenčni izvid, ki prikaže odlaganje imunskih kompleksov z zrnčastim vzorcem v steni žil v intersticiju in v steni alveolnih kapilar. V naši študiji, ki je zajela 25 biopsijskih in 33 avtopsijskih vzorcev pljuč smo imunske depozite v pljučih ugotovili pri 49% bolnikov s SLE. Pri eni bolnici smo jih dokazali v steni drobnih žil in vzdolž vezivnih vlakenc v plevri. Imunski depoziti pri SLE so značilno pestre sestave s pogosto pozitivnimi IgG, IgA in IgM ter komponentami komplementa C3, C1q in C4 («full-house» imunski depoziti). Poleg zrnčastih imunskih depozitov v pljučih bolnikov s SLE pogosto ugotovimo tudi pozitivno jedro reakcije pnevmocitov. Po novjših ugotovitvah naj bi šlo za *in vivo* vezavo protijedrnih protiteles. Patogenetski pomen tega pojava ni pojasnjen.

Za imunsko kompleksne bolezni velja, da je za nastanek poškodbe tkiva in vnetja ključnega pomena aktivacija komplementa. Pri SLE je komplement aktiviran predvsem po klasični, vendar tudi po alternativni poti. Končni učinek aktivacije komplementa je nastanek litičnega kompleksa C5b-9, ki povzroči lizo celic. Poleg tega se ob aktivaciji komplementa sprostijo biološko aktivni peptidi, kot so anafilatoksina (C3a, C5a), ki povzročata krče gladke miškulature, vazodilatacijo in sproščanje histamina iz mastocitov, opsonina (C3b, C4b), ki pospešujeta fagocitozo ter kemotaktični dejavnik (C5a), ki pritegne vnetne celice, zlasti

nevtrofilne granulocite. Posledica tega je poškodba tkiva in nastanek vnetja. Novejše ugotovitve kažejo, da pri nastanku patoloških sprememb pri SLE sodelujejo tudi celični imunski odziv in anti-fosfolipidna protitelesa.

ANCA-POZITIVNI VASKULITISI

Med ANCA-pozitivne vaskulitise drobnih žil, pri katerih je prizadetost pljuč pogosta, štejemo Wegenerjevo granulomatozo, mikroskopski poliangiitis in Churg-Straussin sindrom. Poleg klinične slike je pri diagnozi in klasifikaciji vaskulitisov v veliko pomoč biopsija prizadetih organov. Značilna žilna sprememba, skupna vsem ANCA-pozitivnim vaskulitisom, je nekrozantni vaskulitis kapilar, arteriol, venul ter malih arterij in ven. Imunofluorescenčni izvid je negativen ali pa le diskretno pozitiven - imunsko boren. Posebnost Wegenerjeve granulomatoze je nekrozantno granulomsko vnetje v zgornjih dihalnih poteh in v pljučih, posebnost Churg-Straussinega sindroma pa alergični rinitis in astma ter granulomsko vnetje z infiltracijo eozinofilnih granulocitov.

ANCA so usmerjena proti različnim citoplazemskim antigenom, večinoma encimom, nevtrofilnih granulocitov in monocitov. Najpogostejša in diagnostično najpomembnejša tarčna antigena sta proteinaza 3 (PR3) in mieloperoksidaza (MPO). Oba encima se nahajata v azurofilnih zrnih nevtrofilnih granulocitov in v lizosomih monocitov. Ostali poznani ANCA antigeni so katepsin G, elastaza, laktoferin, lizocim, α -enolaza, azurocidin, BPI (iz angl.: bactericidal permeability increasing protein), defenzin in lizosomski membranski protein 2. V naši študiji je bila prevalenca specifičnosti za druge ANCA antigene v 413 ANCA-pozitivnih serumih v razponu 1,4% za lizocim do 13,8% za BPI. ANCA testiramo z indirektno imunofluorescenco in ELISA. Slednja omogoča določitev njihove antigenske specifičnosti in kvantitativne vrednosti.

Tabela 2. Občutljivost in specifičnost ANCA testa (indirektna imunofluorescenca + ELISA)

Bolezen	Občutljivost ANCA
Omejena Wegenerjeva granulomatoza	50-66 %
Razširjena aktivna Wegenerjeva granulomatoza	80-98 %
Mikroskopski poliangiitis	82-95 %
Churg-Straussin sindrom	60-70 %
	Specifičnost ANCA
Ob kontrolni skupini bolnikov z različnimi boleznimi	76-91 %
Ob kontrolni skupini zdravih ljudi	94-99 %

Pri Wegenerjevi granulomatozi prevladuje PR3-ANCA, pri mikroskopskem poliangiitisu in Churg-Straussinem sindromu pa MPO-ANCA. Njihova pogostnost pri posameznih oblikah vaskulitisov se v različnih publikacijah znatno razlikuje, predvsem zaradi neenotnih diagnostičnih kriterijev, ki jih upoštevajo pri opredelitvi Wegenerjeve granulomatoze in mikroskopskega poliangiitisa. Glede na podatke v literaturi in naše lastne izkušnje velja tako za granulomsko vnetje kot tudi za vaskulitične spremembe v zgornjih dihalnih poteh in v pljučih, da so večinoma žariščne in v biopsijskem vzorcu pogosto niso zajete. Po drugi strani pa je vaskulitis lahko sekundaren in nastane kot posledica hudega vnetja, granulomsko vnetje pa je lahko povezano z različnimi drugimi bolezenskimi dogajanji, kot na primer glivično okužbo. Pozitiven oziroma negativen ANCA test nam nudi koristno pomoč pri postavitvi končne diagnoze.

Patogenetski mehanizem poškodbe tkiva, povzročene z ANCA, ni v celoti pojasnjen. Zdi se, da dogajanje prične z okužbo in sproščanjem citokinov, predvsem TNF- α , ki povzročijo izražanje ANCA antigenov na površini nevtrofilnih granulocitov. Pri genetsko predisponiranih osebkih, ki stvarjajo ANCA, se le-ta vežejo na površinsko izražene ANCA antigene in posledica tega je aktivacija nevtrofilnih granulocitov. Aktivirani nevtrofilni granulociti se lepijo na žilno steno ter s sproščanjem hidrolitskih encimov in kisikovih presnovkov poškodujejo žilne endotelne celice. Poškodovane in aktivirane endotelne celice stvarjajo pro-vnetne citokine in kemokine, ki pritegnejo vnetne celice, kot so monociti in limfociti T. Le-te povzročijo dodatno poškodbo tkiva in nastanek vnetja v žilni steni oz. glomerulu. Ugotovljeno je tudi, da se ANCA antigeni vežejo na električno negativno nabit endotelij žilja in posledična vezava ANCA dodatno prispeva k nastanku vnetja. Pri tem naj bi imela določeno vlogo tudi aktivacija kompleksa. Antigensko specifične spominske T celice tudi po uspešnem zdravljenju ostajajo v organizmu in omogočajo ponovne zagone bolezni.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Benz K, Amann K, Dittrich K et al. Patient with antibody-negative relapse of Goodpasture syndrome. *Clin Nephrol* 2007; 67:240-24
2. Collard HR, Schwartz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25:583-592.
3. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60:715-734.
4. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129:452-465.
5. Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al. Diagnostic value of standardized assay for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-753.
6. Hellmark T, Johansson C, Wieslander J. Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1994; 46:823-829.
7. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5:107-115.
8. Jennette C, Falk RJ. Diagnostic classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Am J Kid Dis* 1991; 18:184-187.
9. Jennette C, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *New Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523.
10. Jung C, Karpouzas G, Stringer WW. Dyspnea, hemoptysis, and perihilar infiltrates in a 35-year-old man. *Chest* 2005; 127:1437-1441.
11. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998; 7:238-258.
12. Sequential development of pulmonary hemorrhage with MPO-ANCA complicating anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 2000; 35:954-957.
13. Serisier DJ, Wong RCW, Armstrong JG. Alveolar haemorrhage in anti-glomerular basement membrane disease without detectable antibodies by conventional assays. *Thorax* 2006; 61:636-639.
14. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:12-17.

NKT CELICE V PATOGENEZI EABA

Peter Korošec

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Naravne T celice ubijalke (NKT) so pred kratkim odkrita skupina limfocitov, ki izraža T celične receptorje (TCR) in markerje, značilne za naravne celice ubijalke (NK; CD56 in/ali CD161). Opisana sta bila dva podtipa NKT celic. Prva podskupina so od CD1d odvisne celice (imenovane tudi V α 24 invariantne NKT celice), ki restriktivno izražajo T celični receptor z invariantno V α 24-J α verigo, vezano na V β 11 verigo. Za te celice je značilna aktivacija preko glikolipidnega antigena in CD1d predstavitevskih molekul, ki predstavlja nepolimorfno antigen predstavitevno molekulo tipa I. Drugo skupino predstavljajo od CD1d neodvisne celice, ki izražajo raznolik TCR $\alpha\beta$ repertoar. Posebnost NKT celic je, da ob aktivaciji lahko proizvedejo veliko količino tako Th1 kot tudi Th2 citokinov. Poleg tega izražajo antigen specifično (T celično) in prirojeno (NK celično) citolitično aktivnost. S to dvojno funkcijo NKT celice učinkovito povezujejo prirojeno in specifično imunost. Vloga NKT celic pri človeku ni dobro poznana in se večinoma navezuje na vzpodbujanje in regulacijo imunskega odziva. Njihovo nizko število oz. nefunkcionalnost lahko vodi do nastanka avtoimunskih bolezni (kot sta diabetes in ateroskleroza) in raka. Vendar je bila pred kratkim ugotovljena možna pomembna vloga NKT celic tudi v dveh pogostih pljučnih obolenjih, kot sta astma in sarkoidoza. Akbari in sod. (2006) so pokazali na povečano število invariantnih NKT (iNKT) celic v pljučih bolnikov z astmo, na živalskih modelih pa povezavo med iNKT celicami in bronhialno preodzivnostjo. Kljub temu pa nedavne ugotovitve Vijayanand in sod. (2007) ne potrjujejo podatkov Akbari in sod. Ho in sod. (2005) pa so predlagali, da iNKT celice sodelujejo pri regulaciji močno povečane CD4 T celične aktivnosti, ki opredeljuje sarkoidozo. Vendar so Ho in sod. te spremembe pokazali le na nivoju iNKT limfocitov periferne krvi in ne na nivoju pljučnih limfocitov.

Kot prva je pred kratkim naša raziskovalna skupina (Korošec in sod., 2007) pokazala na možen velik pomen NKT celic pri hipersenzitivnem pneumonitisu (HP). Za opredelitev te vloge smo pri večji skupini bolnikov z različnimi pljučnimi obolenji s pretočnim citometrom izvedli kvantifikacijo in imunofenotipizacijo NKT limfocitov v bronhoalveolarnem izpirku (BAI). Ugotovili smo, da je pri bolnikih z HP značilno povečan delež BAI limfocitov, ki istočasno izražajo TCR in NK markerje, torej NKT celic. Tako je bila srednja vrednost za CD3+CD56/16+ limfocite pri teh bolnikih kar 11% (razpon 3-38%), medtem ko je bila pri bolnikih s sarkoidozo le 3% (razpon 0-16%) ($P < 0,0001$; Mann-Whitney test). Nobenih značilnih razlik pa ni bilo opaziti na nivoju BAI NK celic. Natančna fenotipska analiza je pokazala, da ima večina teh celic CD8+CD56+CD161- fenotip, ki ne izraža restriktivno V α 24-J α verigo, torej so od CD1d neodvisne celice.

Lahko torej zaključimo, da najnovejši podatki kažejo na možno pomembno patogenetsko, pa tudi diagnostično vlogo NKT celic pri hipersenzitivnem pneumonitisu.

LITERATURA

Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med.* 2006 Mar 16;354(11):1117-29.

Ho LP, Urban BC, Thickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet.* 2005 Mar 19-25;365(9464):1062-72.

Korošec P, Osolnik K, Kern I, Šilar M, Mohorčič K, Košnik M. Expansion of Pulmonary CD8+CD56+ NKT Cells in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2007 Jul 23; [Epub ahead of print]

Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, Powell RM, Angco G, Sammut D, Gadola SD, Friedmann PS, Djukanovic R. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 Apr 5;356(14):1410-22.

IMUNSKÉ BOLEZNI PLJUČ - KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Katarina Osolnik

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Imunske bolezni pljuč predstavljajo raznoliko, po številu različnih bolezni veliko, po pogostnosti njihovega pojavljanja pa redko, skupino akutnih in kroničnih bolezni pljuč, ki prizadenejo pljučni parenhim in povzročijo motnje v izmenjavi plinov preko alveolarnih sept. V njihovem razvoju imajo pomembno vlogo tako celične kot necelične komponente v intersticijskem in alveolarnem prostoru, lahko zajemajo tudi distalne dele malih dihalnih poti, pljučno žilje in plevro (1). Najpogostejši in zanje značilni simptomi in znaki so: dispneja pri naporu, kašelj, obojestranske intersticijske zgostitve na rentgenogramu, restriktivne motnje ventilacije z zmanjšano difuzijsko kapaciteto za CO, hipoksemija ob napredovanju bolezni in histopatološke spremembe pljuč z različnimi deleži vnetja, fibroze in preustroja pljuč.

ANAMNEZA

Klinik, ki se sooči z imunskimi boleznimi pljuč pri imunokompetentnem bolniku, lahko le-te, po tem, ko z veliko verjetnostjo izključi njihovo infektivno in maligno naravo, prepozna kot klinični sindrom (dispneja pri naporu, kašelj, bilateralne zgostitve na rentgenogramu prsnih organov, patološki avskultatorni izvid nad pljuči...). Nekateri avtorji imenujejo to kot klinikov indeks suma na imunsko bolezen pljuč (Clinicians' index of suspicion for...) (2).

Za čim hitrejšo postavitve pravilne diagnoze je potrebna natančna anamneza s posebnim poudarkom na prejšnjih boleznih (sistemske bolezni veziva, maligne bolezni...), delovni (rudarji, kmetje...), družinski in socialni anamnezi, pritožbah (savna, kmetovanje, reja ptic...), razvadah (kajenje, inhaliranje opojnih substanc) ter natančen pregled jemanja zdravil, vključno z alternativnimi zdravili, rastlinskimi preparati in zdravili v prosti prodaji, citostatiki.

Čas in hitrost nastopa ter trajanje pljučnih simptomov

Akutna simptomatika (dnevi do nekaj tednov) kašlja, dispneje in vročine zahteva najprej izključevanje infektivne narave bolezni. V odsotnosti infekta se na tak način lahko pojavljajo akutni zagoni kriptogene organizirajoče pljučnice (KOP), akutne intersticijske pljučnice (AIP), akutne eozinofilne pljučnice (AEP), z zdravili povzročene pnevmonitise ali preobčutljivostnega pnevmonitisa na vdihane alergene. Akutna simptomatika, ki hitro napreduje do dihalne odpovedi nakazuje možnost AIP in AEP.

Subakutni nastop (tedni do meseci) je lahko značilen za KOP, akutni preobčutljivostni pnevmonitis, kronično eozinofilno pljučnico, z zdravili povzročene pnevmonitise ali prizadetost pljuč v sklopu nekaterih sistemskih bolezni veziva (SBV).

Kronični simptomi (meseci do leta) običajno govorijo za idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), nespecifično intersticijsko pljučnico (NSIP), kronični hipersenzitivni pnevmonitis, kronične poklicne bolezni (npr. azbestozo) in prizadetost pljuč v sklopu SBV.

Posebno pozornost je potrebno posvetiti oceni hitrosti napredovanja bolezni, ki je ob prvem kontaktu z bolnikom vedno retrogradna in v primerih akutno nastalih in hitro napredujočih simptomov lahko življenjsko pomembna.

Kašelj nakazuje možno sočasno prizadetost dihalnih poti, ki jo najdemo pri respiratornem bronhioalveolarnem intersticijski pljučni bolezni (RB-ILD), sarkoidozi, preobčutljivostnem pnevmonitisu. Če je

kašeljni produktiven-izmeček gnojav, te simptomatike pa ne spremljajo sistemski znaki vnetja (vročina) je v prvi vrsti potrebno iskati bronhiektazije, ki spremljajo napredovale stopnje pljučne fibroze.

Hemoptize so lahko posledica sindroma difuzne alveolarne hemoragije (DAH) v sklopu pljučnega kapilaritisa ali sistemaškega vaskulitisa (npr. Wegenerjeva granulomatoza, Goodpasturjev sindrom).

Odsotnost hemoptiz ne izključuje možne mikroskopske hemoragije npr. pri SLE.

Plevritične bolečine opazamo pri SLE-plevralni izlivi, kot posledico sekundarnih pnevmotoraksov pri limfangioleomiomatozi, granulomatozi Langerhansovih celic.

Piskanje se pojavlja pri boleznih, ki prizadanejo tudi dihalna pota: alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, Churg-Straussin sindrom, sarkoidoza z endobronhialno prizadetostjo, Wegenerjeva granulomatoza).

Izvenpljučni simptomi

Dispepsija z ali brez GERB in motnjami požiranja nakazuje možnost sistemaške skleroze, simptomi s strani spodnjih prebavil govorijo za možno vnetno črevesno bolezen.

Artritis opazamo pri SBV in sarkoidozi, pridružena mišična simptomatika govori za polimiozitis.

Betičasti prsti se razvijejo pri bolnikih z IPF, kroničnem preobčutljivostnem pnevmonitisu, redkeje pri azbestozi in DIP.

Kožne lezije so za določene bolezni precej značilne (lupus pernio in nodozni eritem za sarkoidozo), vaskulitične spremembe kože za SLE, vaskulitise.

Nevrološki simptomi so možni pri vaskulitidih in sarkoidozi s prizadetostjo CŽS.

Hematurija je lahko posledica pulmorenalnega sindroma.

Demografski dejavniki

Starost je pri bolnikih z IPF višja kot pri bolnikih z NSIP, pljučna sarkoidoza je pogostejša pri mladih in v srednjih letih, granulomatoza Langerhansovih celic se pojavlja pri mladih, moških, ki kadijo.

Kajenje: RB-ILD ugotavljamo samo pri kadilcih, deskvamativna intersticijska pljučnica (DIP) je največkrat najdena pri še aktivnih kadilcih.

Spol: LAM kot redko bolezen najdemo le pri ženskah.

Izpostavljenost

Nujna je natančna anamneza o **delovnem in domačem okolju**, pristočasnih aktivnostih.

Zdravila so možen vzrok pljučni prizadetosti, ki ga lahko kaj hitro spregledamo. V zadnjih 5 letih smo v KOPA obravnavali 25 bolnikov, ki smo jim postavili diagnozo z zdravili povzročene pnevmonitisa. V 60% je bil vzrok amjodaron, v 16% metotrexat, po 1 primer pa smo pripisali: sulfasalazinu, mesalazinu, bleomicinu, ribavarinu, telmisartanu in imatinibu (3).

FIZIKALNI PREGLED

Inspiratorni poki, predvsem bazalno so najpogosteje ugotavljan znak. **Poznoinspiratorne piske** ugotavljamo pri bronhiolitisu in boleznih, ki imajo izrazito na dihalna pota osredotočeno patologijo kot npr. preobčutljivostni pnevmonitis. V poznih stadijih ugotavljamo **znake pljučne hipertenzije**, ki je posledica napredovanja pljučne fibroze in alveolarne hipoksemije (večinoma pri mešanih vezivnotkivnih boleznih in pljučni veno-okluzivni bolezni).

Kožne spremembe so za posamezne bolezni značilne: subkutani noduli pri revmatoidnem artritisu, lupus pernio pri sarkoidozi, nodozni eritem pri Loefgrenovem sindromu.

Mišična oslabelost predvsem proksimalnih mišičnih skupin nakazuje možnost polimiozitisa.

Sklerodaktilija, Raynaudov fenomen in teleangiektazije so značilne za sistemsko sklerozo in CREST sindrom.

Iridociklitis, uveitis in konjunktivitis opažamo pri sarkoidozi, Behcetovi bolezni in nekaterih vnetnih črevesnih boleznih.

LABORATORIJSKI TESTI

Sami za sebe so laboratorijski testi le redko diagnostični, lahko pa podprejo klinično diagnozo. Pri vseh bolnikih je potreben osnoven laboratorij: **KKS, SR, CRP, elektroliti, retenti, hepatogram, kalcij**. Pri sumu na sistemsko bolezen še **ANA, RF, proteinogram**.

Pri sumu na sarkoidozo **ACE**, pri sumu na preobčutljivostni pnevmonitis **precipitini**, katerih izbor mora temeljiti na podatkih iz anamneze.

Pri sumu na vaskulitis **ANCA, anti-GBM in urinski sediment**, pri sumu na miozitis **CK, aldolaza, anti-Jo-1**.

TESTI PLJUČNE FUNKCIJE

Pri vseh bolnikih je potrebno opraviti **spirometrijo**, glede na rezultat tudi **bronhodilatatorni test** in meritev **difuzijske kapacitete za CO**, ki mora biti korigirana na vrednosti hemoglobina in **pletizmografijo**.

Meritev pljučne funkcije omogoča objektivizacijo respiratorne simptomatike, določitev napredovalosti bolezni, spremljanje napredovanja in učinek zdravljenja.

RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA

RTG prsnih organov je pogosto prva preiskava, ki zdravnika navede k razmišljanju o možnosti pljučne bolezni in posledično k temeljitejši anamnezi in kliničnem pregledu. Izrednega pomena so rentgenogrami starejšega datuma, ki omogočajo retrogradno oceno napredovanja novoodkrite bolezni, natančnejšo določitev časa pojavljanja ter stopnjo napredovanja ali stagnacije.

HRCT je standardna preiskava in omogoča, zaradi večje senzitivnosti v primerjavi z rentgenogramom prsnih organov, ugotavljanje mešanih vzorcev bolezni (npr. pridružen emfizem), dodatne plevralne, hilarne ali mediastinalne patologije. Poseben pomen ima HRCT za določitev optimalnega mesta vzorcev npr. BAL ali bronhoskopske pljučne biopsije med bronhoskopijo.

OBREMENTVENI TESTI

6 minutni test hoje je, poleg **ergospirometrije**, priporočen zaradi ocene izmenjave plinov med obremenitvijo, ob postavitvi diagnoze in kasneje v poteku bolezni kot vodilo za diagnostično in terapevtsko ukrepanje (tudi uvedbo trajnega zdravljenja s kisikom na domu).

BRONHOSKOPIJA

Z bronhoskopijo želimo potrditi diagnozo pljučne prizadetosti, ki smo jo postavili z vsemi do takrat opravljenimi preiskavami.

Med bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom pri sumu na imunsko ali katerokoli drugo bolezen pljučnega intersticija, opravimo bronhoalveolarni izpirek (BAL), bronhoskopsko pljučno biopsijo (BPB) (če zanjo ni kontraindikacij) in po potrebi še bronhialno biopsijo (BB) ali perbronhialno punkcijo (PBP).

Kako BAL interpretiramo?

Vedno v kontekstu kliničnih, rentgenskih in histoloških ugotovkov. BAL je redko diagnostičen (alveolarna proteinoza, eozinofilna pljučnica, alveolarna hemoragija, bronhioloalveolarni karcinom), v teh primerih lahko nadomesti biopsijo.

BAL lahko poveča ali zmanjša stopnjo zaupanja v določeno diagnozo.

BAL skupaj z radiološkimi in kliničnimi ugotovki lahko pomaga pri odločitvi o potrebnosti histološke potrditve diagnoze (4).

KIRURŠKA PLJUČNA BIOPSIJA

Kirurško pljučno biopsijo (KPB) indiciramo, če z neinvazivnimi preiskavami in bronhoskopsko diagnostiko (BAL, BPB, PBP) nismo uspeli opredeliti procesa (5). KPB je smiselna v zgodnji fazi razvoja bolezni, ker ima takrat pomembne terapevtske posledice. Pri dokončno spremenjenih pljučih npr. satasta pljuča, lahko s KPB ugotovimo le pljučno fibrozo. V takem primeru tudi etiopatogenetična opredelitev ni več mogoča, niti terapija ni uspešna. Pomembno je, da na podlagi HRCT opravljenega neposredno pred KPB določimo najprimernejše mesto (običajno vsaj dve mesti) in to sporočimo kirurgu, ki biopsijo opravi.

KPB je diagnostična pri idiopatskih intersticijskih pljučnicah, hipersenzitivnem pnevmonitisu, pnevmokoniozah, vaskulitisih, limfangioleiomiomatozi, podprta z imunohistološkim pregledom tudi pri SLE. Na uspešnost KPB ima pomemben vpliv izkušnost patologa, usmerjenega v pljučno patologijo (6).

INTERSTICIJSKI KONZILIJ

Najkasneje pred odločitvijo o kirurški pljučni biopsiji je potrebno do podrobnosti preučiti do tedaj znane ugotovitve (izvide opravljenih preiskav) in soočiti mnenja klinika, radiologa, patologa, funkcionalista in revmatologa.

Priložnost za to je Intersticijski konzilij, ki kliniku pomaga pri odločitvah o dodatnih preiskavah (kirurška pljučna biopsija, uz srca, D-kateter, biopsija mišice, slinavke), odločitvah o uvedbi, ukinitvi ali dodatnem zdravljenju, simptomatski terapiji, kliničnem spremljanju in pri oceni učinkovitosti terapije in njenih stranskih učinkov.

LITERATURA

- 1) Costabel U. et al: Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res. Basel, Karger 2007, vol 36.
- 2) Baughman P.R. et al: Diffuse Lung Disease, A practical approach. Oxford University Press Inc. New York 2004.
- 3) Birtič D.: BAL in drug – induced lung disease. Golniški simpozij 2007.
- 4) Costabel U.: BAL: What Does It Tell Us? PG Course ATS: Diagnostic and management dilemmas in diffuse interstitial lung disease, San Francisco 2007
- 5) Mušič E: Klasifikacija, diagnostika in načela zdravljenja difuznih intersticijskih pljučnih bolezni. 46. Tavčarjevi dnevi 2004: 31-43.
- 6) Nicholson A.G et al: Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. Thorax 2004;59:500-5.

HRCT – KLJUČNA PREISKAVA V DIAGNOSTIKI IMUNSKIH BOLEZNI PLJUČ

Rok Cesar, Igor Požek

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Računalniška tomografija z uporabo algoritma »visoke ločljivosti« je radiološka preiskovalna metoda, ki se je uveljavila konec osemdesetih in v začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja in je postala nepogrešljiva v diagnostiki intersticijskih bolezni pljuč.

Tehnično podlaga je tanek snop (kolimacija) rentgenskega žarka, debeline 1.5mm ali manj. Takšna tehnika je omogočila neposredno opazovanje sekundarnega pljučnega lobula, najmanjše anatomske enote, ki jo obdajajo vezivna septa, izhajajoča iz visceralne plevre.

Razvoj tehnike nam sedaj omogoča zajemanje podatkov na dva načina: s tankimi rezi in vmesnimi presledki (n.pr. rez debeline 1mm s pomikom preiskovalne mize 10mm), ali pa volumetrično zajemanje podatkov z več vrstičnimi CT aparati ob uporabi »spiralne« tehnike slikanja. Prednosti slednjega so hitro zajemanje podatkov (največkrat v enem samem vdihu) brez izgube ali podvajanja informacij, dobro obarvanje žilja pri uporabi kontrastnih sredstev ter možnost rekonstrukcij v različnih ravninah. Takšno slikanje pokaže največ prednosti pri iskanju žilne patologije (pljučni embolizmi) in pri odkrivanju začetnih sprememb v poteku dihalnih poti (bronhiektazije).

Slabost te metode je znatno višja doza sevanja v primerjavi z običajnim HRCT.

Po drugi strani je za odkrivanje procesa, ki difuzno prizadene pljučni intersticij, dovolj le nekaj rezin na tipičnih mestih.

Za lažje odkrivanje zgodnjih intersticijskih sprememb slikamo preiskovance leže na trebuhu, da odpravimo napake zaradi ortostatskih pojavov.

Običajno po slikanju v globokem vdihu opravimo še nekaj posnetkov v izdihu, kar nam omogoča oceno prizadetosti malih dihalnih poti.

HRCT se je izkazal za bistveno bolj občutljivo preiskovalno metodo pri odkrivanju zgodnjih patoloških sprememb ob normalni pregledni rentgenski sliki. Svojo učinkovitost dokaže pri ocenjevanju prizadetosti pljuč ob sistemski sklerozi, še bolj pa pri preobčutljivostnem pnevmonitisu (EABA) in pri cističnih spremembah oziroma prizadetosti bronhijev.

Včasih so spremembe, ki jih najdemo s HRCT značilne za določeno diagnozo. Bolezenska stanja, kjer lahko postavimo diagnozo zgolj s to slikovno metodo, so: UIP, histiocitoza Langerhansovih celic (histiocitoza X), lymphangitis carcinomatosa, subakutni EABA, sarkoidoza, limfangioleiomiomatoza (LAM), centrilobularni emfizem, alveolarna proteinoza, bronhiektazije, konstriktivni bronhiolitis obliterans in difuzni bronhiolitis.

Nekatere podobne patološke procese lahko najdemo sočasno, kar še zlasti velja za obolenja, povezana s sistemskimi boleznimi veziva.

Kjer specifična diagnoza zgolj s slikovno diagnostiko ni možna, nam je HRCT v pomoč pri določanju optimalnega mesta za odvzem vzorcev, bodisi s transbronhialno biopsijo (TBB) in bronhioalveolarno lavažo (BAL), bodisi z odprto biopsijo pljuč.

HRCT nam seveda omogoča sledenje poteka bolezni, učinka zdravljenja in morebitne reverzibilnosti procesa.

IDIOPATSKE INTERSTICIJSKE PNEVMONIJE IN IMUNOLOŠKE BOLEZNI PLJUČ

Od prve klasifikacije, ki jo je razvrstil Liebow leta 1975, je nastalo že več revizij in novih klasifikacij. Sedanja razvrstitev, ki pomeni soglasje mednarodne skupine pulmologov, radiologov in patologov in sta jo objavili American Thoracic Society (ATS) in European Respiratory Society (ERS), je v veljavi od leta 2002. Temelj te klasifikacije so histološki kriteriji, vendar upošteva tudi vzorec CT sprememb pri razvrščanju bolezni.

Vsak vzorec intersticijske pljučnice je lahko idiopatski ali pa je posledica znanega vzroka (kot so sistemske bolezni veziva, zdravila, vdihovanje škodljivosti...).

Zadnja klasifikacija tako obsega:

- 1.) običajna intersticijska pljučnica (UIP)
- 2.) nespecifična intersticijska pljučnica (NSIP)
- 3.) akutna intersticijska pljučnica (AIP)
- 4.) deskvamativna intersticijska pljučnica (DIP) in respiratorni bronhiolitis z intersticijsko prizadetostjo pljuč (RB-ILD)
- 5.) limfocitna intersticijska pljučnica (LIP)
- 6.) kriptogena organizirajoča pljučnica (COP) / (BOOP)

Najpogostejša idiopatska pljučnica je UIP, ki ima najslabše petletno preživetje (15-40%).

Še enkrat poudarjam, da moramo razločevati med idiopatskimi pljučnicami (torej brez znanega vzroka ali sprožilnega dejavnika) in prizadetostjo pljuč ob znanih dejavnikih, kamor štejemo tudi sistemske bolezni veziva.

Zato pri oceni slednjih govorimo o prizadetosti po tipu UIP, NSIP, LIP itd.

Zaradi slabe prognoze je pomembno, da ločimo UIP od ostalih prizadetosti pljuč. Na osnovi večjih študij lahko izluščimo nekatere glavne značilnosti, ki nam omogočajo postavitve diagnoze že s pomočjo HRCT in tako bolniku prihranimo odprto biopsijo pljuč.

CT znaki, ki kažejo na UIP:

- prizadetost spodnjih delov pljuč, spremembe ob straneh plezajo proti vrhu
- periferno
- satasta pljuča («honeycombing«)

CT znaki, ki kažejo, da verjetno ne gre za UIP:

- srednja ali zgornja pljučna polja
- peribronhovaskularno
- veliko mlečnega stekla
- centrilobularni noduli
- septalne odebelitve
- ciste, ki niso satasta pljuča
- ujetje zraka

Glavne histološke značilnosti UIP:

- 1.) žarišča fibroblastov
- 2.) gosta fibroza

- 3.) satasta pljuča
- 4.) redke vnetnice
- 5.) časovna in prostorska raznolikost

Pri sistemskih boleznih veziva najdemo najpogosteje prizadetost po tipu NSIP, nato OP in UIP, obliterativni bronhiolitis, bronhiektazije ter limfoproliferativna obolenja.

Sistemsko sklerozo največkrat spremlja vzorec NSIP z OP ali brez, lahko pa srečamo tudi vzorec UIP. NSIP z OP ali brez je še bolj pogosta pri polimiozitisu in dermatomiozitisu.

Limfoproliferativna obolenja so značilna za Sjögrenov sindrom, redkeje pa jih srečamo pri revmatoidnem artritisu.

Pri slednjem lahko najdemo tako prizadetost pljuč po tipu UIP, NSIP, OP, kot tudi znake obliterantnega bronhiolitisa in nekrobiotične nodule. Revmatoidni artritis daje najbolj pestro sliko pljučne prizadetosti.

HRCT se je uveljavila kot glavna slikovna metoda pri odkrivanju pljučne prizadetosti tako pri sistemskih boleznih veziva kot tudi pri ostalih obolenjih, ki prizadenejo intersticij.

Včasih nam lahko pomaga pri diagnozi do te mere, da odprta biopsija pljuč ni potrebna, drugič nas lahko usmerja pri iskanju najboljšega mesta za odvzem histološkega vzorca.

Zadnja klasifikacija intersticijskih pljučnic temelji predvsem na kliničnem pomenu te razvrstitve, torej nas usmerja k možnostim zdravljenja.

KORELACIJA HRCT S TESTI PLJUČNE FUNKCIJE PRI NEKATERIH INTERSTICIJSKIH PLJUČNIH BOLEZNIH

Igor Požek, Aleksander Marin

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Znano je, da obstaja močna povezava med strukturo/morfologijo in funkcijo pljuč. Normalna fiziologija običajno pomeni, da ni prisotnih pomembnih strukturnih sprememb. Obratno, spremenjena struktura pljuč se običajno odrazi tudi s spremenjeno fiziologijo. Študije, ki raziskujejo povezavo med strukturo in funkcijo pljuč običajno odkrivajo povezavo med posameznim testom pljučne funkcije in nekaterim indeksom spremenjene anatomije (npr. kirurško biopsijo, spremembami na RTG pc ali CT-ju). Slikovne metode, ki so lahko uporabljene za primerjavo med strukturo in funkcijo pljuč so: rentgenogram prsnih organov (RTG pc), scintigrafija, predvsem pa HRCT, ki ima najboljšo prostorsko ločljivost, ki je primerljiva z makroskopskimi patološkimi preparati. Vse bolj pomembne postajajo raziskave z MRI, ki omogoča raziskovanje regionalne ventilacije z uporabo nekaterih žlahtnih plinov.

Metode za kvantifikacijo CT sprememb pri pacientih s pljučno fibrozo

V osnovi obstajata dve metodi za kvantitativno analizo morfoloških sprememb vidnih na CT-ju: subjektivna in objektivna (računalniška). Cilj obeh je oceniti obsežnost in stopnjo posameznih CT vzorcev v vsakem režnju, na več rezih (nivojih) ali v celotnem volumnu pljuč. Prednosti vizualne, subjektivne ocene sta predvsem hitrost in enostavnost in je zato najbolj uporabljana. Obsežnost nenormalnih pljuč ocenimo kot delež (izražen v % na 5% ali 10 % natančno) na vsakem rezu. Običajno ocenjujemo spremembe na 4 ali 5 rezih. V prizadetih pljučih lahko ocenimo tudi delež različnih vzorcev: npr. delež zgostitev mlečnega stekla, delež mrežastih sprememb. Računalniška metoda temelji na merjenju CT gostote pljuč in teksture pljučnega parenhima, razvili so tudi modele s fraktalno analizo CT posnetkov, ki naj bi bili zelo natančni pri kvantifikaciji pljučne fibroze. Kljub temu metode za kvantifikacijo sprememb v pljučih niso standardizirane in splošno sprejete.

Specifični problemi primerjave strukture in funkcije pljuč

Velikost, pomembnost korelacije med dvema spremenljivkama je odvisna od prave, intrinzične povezave med njima in pridruženega šuma, ki ga vnesemo z meritvenimi napakami. Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na moč povezave med morfologijo in funkcijo pljuč so: Neujemanje HRCT sprememb in patologije (npr. zgotitve mlečnega stekla so lahko posledica različnih procesov in tudi slabega vdiha ali hipodenzna področja pljuč so lahko posledica tako emfizema kot bronhiolitisa), izbira skupine preiskovancev (zajemati mora ves spekter ene bolezni, brez drugih pridruženih bolezni), neprimeren sistem kvantifikacije (premalo natančen ali preveč zapleten sistem ni dober; objektivna, računalniška proti vizualni, subjektivni kvantifikaciji), meritvene napake, globalna narava testov pljučne funkcije (ne odraža regionalnih sprememb; različni patološki procesi, ki si nasprotujejo, npr. prisotnost pljučne fibroze in emfizema ima lahko za posledico normalne pljučne volumne), različen položaj pacienta pri slikanju s CT-jem in meritvami PFT, metode za analizo podatkov (multivariantna analiza je primernejša od univariantne, kadar gre za različne morfološke spremembe).

Povezava med CT spremembami in PFT pri pacientih z IPF

IPF je tipična predstavnica fibrozirajoče pljučne bolezni, ki se kaže z restriktivno motnjo ventilacije: spirometrični in pletizmografski pljučni volumni in difuzijska kapaciteta pljuč so zmanjšani.

Interpretacija PFT pri pacientih z IPF pa ni vedno lahka. Pomembno vprašanje je, kateri od testov PF najbolj natančno odraža obseg bolezni (ki je pomemben prognostični faktor). V študiji Wellsa in sod.(1), ki je zajela 68 pacientov z IPF, so ocenjevali stopnjo bolezni na CT-ju. Ugotovili so, da je difuzijska kapaciteta za CO (DL_{CO} % norme) najboljši samostojni marker za oceno obsega oz. napredovanja bolezni. Razširjenost bolezni na CT-ju, pa se je pokazala kot najpomembnejša determinanta funkcionalne prizadetosti. Pri pacientih z IPF pa je pogosto prisoten emfizem, ki lahko zabriše oceno napredovanja bolezni z DL_{CO} . Kasneje so zato odkrili sestavljen fiziološki indeks (CPI – composite physiologic index), sestavljen iz FEV_1 , FVC in DL_{CO} , ki še natančneje določa obseg bolezni vidne na CT-ju in s tem bolje napove prognozo bolezni (2).

Povezava med CT spremembami in PFT pri pacientih s SS

Pomembno razliko med pacienti z IPF in pacienti s fibrozirajočim alveolitisom v sklopu sistemske skleroze je odkrila CT-funkcionalna študija Wellsa (3), ki je pokazala, da imajo pri enaki stopnji fibroze vidne na CT-ju, pacienti s SS manj znižan PaO_2 , manjši arterio-alveolarni gradient kisika in manjšo desaturacijo krvi s kisikom pri obremenitvi. Kasnejša študija je ugotovila, da se fibrozirajoči alveolitis pri SS razlikuje od tistega pri IPF (UIP) in je morfološko (glede na CT značilnosti) močno podoben tistemu pri pacientih z idiopatskim NSIP (4), podobna je tudi prognoza.

Povezava med CT spremembami in PFT pri pacientih z EABA

Funkcionalna prizadetost pri pacientih z EABA je različna. Poleg znižane difuzije je pogosto vidna obstrukcija. V subakutni fazi so na HRCT –ju vidne neostro omejene centrilobularne nodularne zgostitve (ki kažejo na bronhiolocentričnost bolezni), zgostitve mlečnega stekla (domnevno posledica limfocitnega intersticijskega infiltrata) in lobularna področja z znižano atenuacijo (hipodenzna področja - značilnost bronhiolitisa). Obseg hipodenznih področij na HRCT-ju kaže dobro korelacijo s funkcionalnimi indeksi obstrukcije (5), in je torej posledica bronhiolitisa, ne pa z znižano diluzijsko kapaciteto (prvotno so domnevali, da je obstrukcija lahko posledica emfizema).

LITERATURA

1. Wells AU, King AD, Rubens MB et al. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on the extent of disease on thin-section CT. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, 155: 1367-1375.
2. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: composite physiologic index derived from disease extent observed by CT. *Am J Resp Crit Care Med* 2003, 167:962-969.
3. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB et al. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, 155: 1657-1664.
4. Desai SR, Hansell DM, Colby TV et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia.
5. Hansell DM, Wells AU, Padley SPG et al. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996, 199: 123-128.

PRIPOROČENA LITERATURA

Kauczor HU. *Functional imaging of the chest*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004.

SISTEMSKE VEZIVNOTKIVNE BOLEZNI S POGOSTO PRIZADETOSTJO PLJUČ

Alenka Šipek Dolničar

Bolnica dr. Petra Držaja, Revmatološka klinika

UVOD

Sistemske vezivno tkivne bolezni (SVTB), kamor prištevamo sistemski lupus eritematosus (SLE), mešano bolezen vezivnega tkiva (MCTD), Sjögrenov sindrom, polimiozitis/dermatomiozitis (PM/DM) in sistemska skleroza (SSc), lahko prizadenejo dihalna na različnih mestih: **dihalne poti, pljučni parenhim, žilje, plevra in dihalne mišice.**

Poleg imunske pogojene prizadetosti dihal so pri bolnikih s SVTB pogoste tudi bakterijske in oportunistične okužbe.

1. DIHALNE POTI

a. Zgornji del dihalne poti

Maloštevilni primeri hipofaringealnih razjed, imunske pogojenega laringitisa in epiglotitisa so opisani pri aktivnem SLE.

Pri bolnikih s Sjögrenovim sindromom se lahko pojavi imunske pogojeni traheitis s posledičnim suhim kašljem. Vnetje lahko v aktivnejših primerih povzroča zožitve v zgornjem delu dihalne poti.

b. Spodnji del dihalne poti

Obliterativni bronhiolitis z organizirajočo pljučnico (BOOP) se lahko pojavi pri bolnikih s SLE, PM/DM, in Sjögrenovim sindromom.

Histopatološko gre za razraščanje granulacijskega tkiva v malih dihalnih poteh in alveolarnih duktusih z vnetjem tako bronhiolov kot pljučnega parenhima. Bolniki s Sjögrenovim sindromom lahko imajo tudi imunske pogojeni bronhitis in fokalni bronhiolitis.

2. PLJUČNI PARENHIM

Vse SVTB lahko prizadenejo pljučni intersticij. Vnetje lahko poteka akutno ali kronično z različnimi kliničnimi in patohistološkimi slikami, ki imajo prognostični pomen.

a. Sistemski lupus eritematosus

Incidenca akutnega lopusnega pnevmonitisa je 1-2 %. Je resen zaplet bolezni in povzroča visoko smrtnost, če ni prepoznan hitro in ustrezno zdravljen.

Pojavi se lahko kadarkoli v poteku bolezni. Visoko rizična skupina so mlade ženske od nekaj dni do nekaj tednov po porodu.

Klinični znaki so: povišana telesna temperatura, suh kašelj, dispnea in hemoptize. Vodi lahko v respiratorno odpoved.

Rentgensko so, predvsem v spodnjih pljučnih poljih, vidni acinarni infiltrati. Patohistološko gre tako za alveolarno kot intersticijsko vnetje. Vidne so lahko tudi alveolarne nekroze, krvavitve in kapilarni trombi. V alveolarnem intersticiju se odlagajo imunoglobulini in komponente komplementa.

Ker so klinični in rentgenski znaki akutnega lopusnega pnevmonitisa nespecifični, je potrebno pred postavitvijo diagnoze vedno izključiti okužbo dihal.

Vnetje pljučnega intersticija lahko pri lupusu poteka tudi kot kronična imunske pogojena intersticijska bolezen. Lahko pa tudi akutni lupsni pnevmonitis, kljub zdravljenju, v nekaterih primerih preide v kroničnega. Patohistološki značilnosti kroničnega lopusnega pnevmonitisa sta: pomnoženi pnevmociti

tipa II in limfocitna infiltracija intersticija ob fibrozi različne stopnje. Ob kroničnem lupusnem pnevmonitisu pogosto vidimo: atelektaze v spodnjih pljučnih poljih, visoko položeno prepono in plevritis.

b. Mešana bolezen vezivnega tkiva

Pri bolnikih z MCTD se spremembe pljučnega intersticija najprej pojavijo na periferiji pljučnih baz in se počasi širijo apikalno. Lahko so asimetrične.

Patohistološko gre za limfoplazmocitno infiltracijo intersticija in alveolov ob fibrozi različne stopnje. Stopnja fibroze je običajno izrazitejša pri tistih bolnikih, pri katerih v klinični sliki izstopajo znaki SSc. Imunoglobulini in komponente komplemента se ne odlagajo.

V bronhoalveolarnem izpirku prevladujejo nevtrofilci. Znižano je razmerje CD4/CD8 limfocitov.

c. Sjögrenov sindrom

Če se, se spremembe pljučnega intersticija običajno pojavijo že zgodaj v poteku bolezni.

Patohistološko ločimo različne oblike: nespecifično intersticijsko pljučnico, kronično organizirajočo pljučnico, običajno intersticijsko pljučnico, limfocitno intersticijsko pljučnico, primarni pljučni limfom (običajno B celični MALT limfom) in difuzno intersticijsko amiloidozo. Histopatološke spremembe, ki imajo tudi prognostični pomen, v glavnem sovpadajo z rentgenskimi, vidnimi na HRCT pljuč. Zaradi boljše odzivnosti na zdravljenje imajo dobro prognozo: nespecifična intersticijska pljučnica, kronična organizirajoča pljučnica in limfocitna intersticijska pljučnica.

d. Polimiozitis/dermatomiozitis

Prizadetost pljučnega intersticija ima okoli 40% bolnikov s PM/DM. Pogostejša je pri ženskah in bolnikih s poliartritisom. Pojavi se lahko hkrati z mišično simptomatiko, lahko pa tudi dalj časa pred ali za njo. 70% bolnikov s prizadetostjo pljuč ima Jo-1 protitelesa (anti histidil t-RNA sintetaza). Pojavlja se lahko tudi pri bolnikih s paraneoplastičnim PM/DM.

Prizadetost pljučnega intersticija lahko poteka kot akutna ali kronična bolezen.

Patohistološko gre pri kronični obliki za limfocitno infiltracijo intersticija ob fibrozi različne stopnje.

Pomnoženi so tudi pnevmociti tipa II. Glede na celularnost vnetja in stopnjo fibroze ločimo: nespecifično intersticijsko pljučnico, običajno intersticijsko pljučnico in fibrozno preoblikovana satasta pljuča.

Za akutno obliko bolezni, imenovano difuzna alveolarna okvara-DAD, so značilne alveolarne nekroze, krvavitve, edem alveolarnih sept, depoziti fibrina in tvorba hialinih membran.

e. Sistemska skleroza

Za SSc je značilen fibrozirajoči alveolitis. 80-90% bolnikov s SSc ima pljučno fibrozo. Prizadetost pljučnega intersticija je pogostejša pri nosilcih Scl-70 protiteles (anti DNA topoizomeraza II) in genov HLA-DPB1*1301 in HLA-DRB1*11. Od vseh SVTB je fibrozacija intersticija pri SSc najizrazitejša in slabo odzivna na terapijo.

3. PLJUČNO ŽILJE

Kapilaritis s sindromom alveolarne krvavitve in pljučna arterijska hipertenzija sta najpogostejši obliki prizadetosti pljučnega žilja pri bolnikih s SVTB.

a. Sistemski lupus eritematozus

Sindrom alveolarne krvavitve se pojavi pri okoli 2 % bolnikov s SLE. Poteka lahko kot blaga kronična oblika ali kot akutna masivna alveolarna krvavitev z visoko smrtnostjo. Pogostejši je pri bolnikih s spremljajočim akutnim lupusnim nefritisom.

Patogeneza sindroma ni povsem pojasnjena. Gre za akutno okvaro alveolo- kapilarne enote, povezano z odlaganjem imunskih kompleksov, pri tretjini bolnikov pa tudi z virusno ali bakterijsko okužbo.

Patohistološko gre za vnetno celično infiltracijo intersticija in kapilaritis z alveolarnimi nekrozami. Pogoste so tudi mikrovaskularne tromboze. Tako v intersticiju kot v kapilarnih stenah se odlagajo imunoglobulini in komponente komplemeta.

Klinični znaki so: povišana telesna temperatura, dispnea, kašelj, hemoptize in respiratorna odpoved. Značilnost sindroma je izrazit padec hemoglobina in hematokrita v krvi.

Rentgensko so vidni difuzni, lahko pa tudi lokalizirani, simetrični, bilateralni acinarni infiltrati v spodnjih pljučnih poljih.

Bronhoalveolarni izpirek je pri akutni obliki boleznii krvav, pri kronični obliki pa so v izpirku hemosiderinski makrofagi.

Pljučno arterijsko hipertenzijo ima 5-14% bolnikov s SLE. Pogostejša je pri bolnikih z napredovalimi intersticijskimi pljučnimi spremembami, Raynaudovim fenomenom ter pri tistih, ki imajo antifosfolipidna in/ali antiendotelijska protitelesa.

Vzroki za nastanek so različni: napredovala kronična intersticijska pljučna bolezen, miointimalne proliferativne okluzivne spremembe drobnega mišičnega arterijskega žilja in ponavljajoči se tromboembolizmi.

b. Sistemska skleroza

Okoli 12% bolnikov s SSc ima pljučno arterijsko hipertenzijo. Pri bolnikih z difuzno kožno obliko boleznii je običajno blaga in v glavnem posledica fibroznega preoblikovanja intersticija. Pri bolnikih z omejeno kožno obliko boleznii, še zlasti pri nosilcih ACMA protiteles, pa je izrazitejša in v glavnem posledica okluzivno preoblikovanega manjšega mišičnega arterijskega žilja.

c. Mešana bolezen vezivnega tkiva in polimiozitis/dermatomiozitis

Pri bolnikih z MCTD in PM/DM se lahko pojavita tako sindrom alveolarne krvavitve kot pljučna arterijska hipertenzija. Vzroki za nastanek so podobni kot pri SLE in SSc.

4. PLEVRA

Plevritis je pogost pri SLE (75% bolnikov) in MCTD (50%), redkejši pri Sjögrenovem sindromu in neobičajen pri SSc in PM/DM.

a. Sistemski lupus eritematozus

Lupusni plevritis poteka z ali brez plevralnega izliva. Pogostejši je pri moških kot pri ženskah. Lahko se pojavi kadarkoli v poteku boleznii. Plevralni izliv je običajno zmeren in bilateralen.

Patohistološko gre za limfoplazmocitno infiltracijo plevre z vaskulitisom drobnega žilja. V plevri in žilnih stenah se odlagajo imunoglobulini in frakcije komplemeta.

Značilnosti plevralne tekočine pri lupusnem plevritisu so: visok titer ANA (višji od 1:320), znižani frakciji komplemeta, normalen pH, normalna koncentracija glukoze in povišana koncentracija LDH.

b. Mešana bolezen vezivnega tkiva

Plevralni izliv je pri bolnikih z MCTD bilateralen in običajno manjši. V plevralni tekočini prevladujejo granulociti.

c. Sjögrenov sindrom

V literaturi je opisanih le nekaj primerov plevritisa pri Sjögrenovem sindromu. Plevralni izliv je bilateralen. V plevralni tekočini prevladujejo limfociti. Prisotna so lahko Ro ali La protitelesa.

5. DIHALNE MIŠICE

Vnetna prizadetost dihalnih mišic lahko vodi pri bolnikih s PM/DM in MCTD do hipoventilacijske hiperkapnične respiratorne odpovedi.

Pri bolnikih s SLE se lahko razvije sindrom krčenja pljuč (shrinking lung). Vzrok za nastanek tega sindroma naj bi bila motena ventilacija zaradi postvnetnih zarastlin plevre.

Na ta sindrom je potrebno pomisliti pri vseh bolnikih, ki so brez jasno vidnih sprememb na pljučih dispnoični in ortopnoični. Rentgenske značilnosti sindroma so: zmanjšan volumen pljuč, visoko položena prepona in atelektaze v spodnjih pljučnih poljih.

Okužbe dihal

Zaradi bolezensko motenega imunskega odziva in iatrogene imunosupresije so pri bolnikih s SVTB pogoste bakterijske in oportunistične okužbe.

Vnetna prizadetost dihalnih mišic z okrnjenim refleksom izkašljevanja, motnje požiranja in refluksna bolezen požiralnika so pri bolnikih s PM/DM, MCTD in SSc vzrok za nastanek hipostatskih in aspiracijskih pljučnic.

LITERATURA

1. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjogren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol.* 2003 Dec;76(912):880-4.
2. Horita Y, Miyazaki M, Kadota J, Watanabe T, Yamashita M, Nishiura K, Taguchi T, Matsuo T, Ozono Y, Kohno S. Type II diabetes mellitus and primary Sjogren's syndrome complicated by pleural effusion. *Intern Med.* 2000 Nov;39(11):979-84.
3. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest.* 1985 Aug;88(2):226-9.
4. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1489-95.
5. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 1998 Dec;19(4): 641-65, Review
6. du Bois RM. Mechanisms of scleroderma-induced lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Aug 15;4(5):434-8.
7. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Nov;12(6):501-8. Review.
8. Schwarz MI. The lung in polymyositis. *Clin Chest Med.* 1998 Dec;19(4):701-12, viii. Review.
9. Prakash UBS. The lung in polymyositis. *Clin Chest Med.* 1998 Dec;19(4).

ZDRAVLJENJE DIPB NEZNANE ETIOLOGIJE

Emu Mušič, Katarina Osolnik

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Deloma se razlikuje terapija idiopatske pljučne fibroze (IPF) in entitet z vzorcem UIP od terapije drugih BIPB neznane etiologije. Izhajamo iz dejstva o neugodni prognozi IPF z nezadržanim prehodom v satasta pljuča ter iz izkušnje o nekoliko ugodnejši prognozi ostalih DIPB. Med slednje spadajo NSIP, DIP, RB-DIPB in COP, med znanimi vzroki pa tudi EABA (1). Za vse DIPB pa velja načelo nujnega začetka terapije v zgodnjem stadiju bolezni.

Klasična terapija torej loči pristop k IPF in ostalim 6 entitetam iz histološke klasifikacije DIPB neznane etiologije. Za IPF/UIP samo glukokortikoidi (GK) niso uspešni, nekaj daljša dolžina preživetja se doseže s kombinacijo glukokortikoidov in enega izmed citostatikov: Cyclophosphamida ali pa Azathioprina. Doba preživetja zavisi od stadija bolezni ob odkritju. Povprečno preživetje je bilo cca 4 leta ali manj, zgodnejša diagnoza in sodobna terapija sta preživetje podaljšala na preko 6 let. Posameznikom se uspe zaustaviti fibroziranje in živijo tudi nad 10 let (1,2, 3) Ameriško torakalno združenje in Evropsko respiratorno združenje (ATS/ERS) priporočata pri IPF/UIP naslednjo terapijo (1, 4,5):

Metilprednisolon ali ekvivalent:

Začetna doza	0,5mg/kg/d za 4 tedne
Dalje	0,25mg/kg/d za 8 tednov
Vzdrževalno	0,125mg/kg/d
+	
Cyclophosphamid	2,0mg/kg/d (maksimalno 150mg/d)

ALI

Metilprednisolon ali ekvivalent enako kot zgoraj

+

Azathioprin	2-3mg/kg/d (maksimalno 150mg/d)
--------------------	---------------------------------

V praksi se je ustalil tudi način terapije, ko metilprednisolon doziramo po tej shemi, citostatik pa apliciramo v pulznih odmerkih 1000-1200mg v infuziji 5%glukoze intervalno na 3-4 tedne, zaporedno 6-9 in izjemno 12 aplikacij. Po 6 in po 12 mesecih ponovno ocenimo stanje bolezni na intersticijskem konziliju in določimo način spremljanja za naprej. Zelo pomemben je tudi sklep o začetni terapiji, saj so primeri, ko medikamentozne terapije ne uvedemo, pač pa le simptomatsko zdravljenje. Kontraindikacija diferentne terapije so stanja s tabele 1.

Tabela 1. Kdaj ne uvedemo diferentne, ampak le simptomatsko terapijo.

- Starost >70 le
- Prekomerna telesna teža
- Srčna insuficienca
- Diabetes mellitus
- Osteoporoza
- Napredovala pljučna bolezen s hudo končno okvaro pljučne funkcije
- Napredovala pljučna fibroza-satasta pljuča

Pri izvajanju kombinirane terapije so potrebne vse mere opreznosti zaradi dajanja citostatika. Po gornji shemi je bolnik po 3 mesecih že na dozi metilprednizolona 0,25mg/d + eden izmed citostatikov 2mg/kg. V naslednjih tednih se v razmaku 1-2 tednov doza GK še znižuje, tako da ostanemo na vzdrževalni dozi 0,125 mg/kg vsako drugo jutro. Ustrezna sprememba terapevtske sheme se včasih določi že po 3 mesecih glede na subjektivno stanje, dispnejo in funkcijske teste. Pomembno je tudi zasledovanje neželenih učinkov terapije in profilaksa infekcij. Za profilakso cistitisa se priporoča Mesna 400-600mg/d, respiratornih infekcij pa N-acetylcystein 600mg/d. Bolniku svetujemo opustitev telesnega napora, ustrezno prehrano za vzdrževanje funkcije dihalnih mišic, nikakor pa ne popolnega mirovanja.

ALTERNATIVNA TERAPIJA DIPB, NOVI PRISTOPI

Ob sodobni patogenezi fibroproliferacije v pljučnem intersticiju se že nekaj let preizkušajo alternativna zdravila, ki naj zaustavijo vzbujenje fibroblastov in nastajanje ter zorenje kolagena. Taka zdravila so naštetá v tabeli 2 (1, 5). Kombinacije kortikosteroidov in citostatika ne izboljšajo pomembno dolžine preživetja pri IPF, zato je pomembno, da v napredovali stopnji bolezni izvajamo simptomatsko terapijo in terapijo pulmonalne hipertenzije (6).

Tabela 2. Alternativna zdravila, ki se uporabljajo za DIPB.

1. Kolhicin 2x0,6mg/d
2. D-Penicillamin 150-600mg/d
3. Antagonisti levkotrienov (Montelukast, Zileuton)
4. N-Acetylcystein (NAC) 3x600mg/d (pospešuje biosintezo antioksidanta soglutationa)
5. Drugi imunosupresivi (cyclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, Chlorambuzil, Antagonisti TNF α -Infliximab,)
6. Pirfenidon, antifibrotično delujoč pirimidinski derivat
7. Pentoxifillin, ima učinke antagonista TNF α
8. Statini
9. Antagonisti endotelinskih receptorjev (Bosentan)
10. Inhibitorji tirozin-kinaze
11. Interferoni, obetav je zlasti IFN γ v s.c.injekcijah 1x/teden, vendar učinek ne preseže monoterapije z GK

Nove alternativne terapije ne izvajamo individualno, ampak se preko konziliarnih centrov vklapljamó v standardizirano ocenjevanje in odločitve za take pristope. Trenutno poročajo o neprepičljivih uspehíh zdravljenja z IFN γ s.c., o obetavni terapiji z N-Acetylcysteinom (NAC) p.os, o kombinaciji Metilprednisolon+Azathioprin, o protitelesih proti TNF α s.c (Infliximab) ter o terapiji z Bosentanom per os (1,5). Zlasti o uspešnosti NAC so poročila nadzorovanih študij ugodna (7,8).

LASTNOSTI NOVIH ALTERNATIVNIH ZDRAVIL

N-Acetylcystein-NAC. Deluje proti oksidativni leziji epitela. Visoke doze NAC, ki je predstopnja glutationa, normalizirajo količino glutationa v alveolarni tekočini. Po rezultatih kontrolirane študije ga svetujejo dodajati tudi kombinaciji Metilprednizolon+citostatik.

Anti-TNF alfa. Usmerjeno deluje proti proinflatornemu citokinu TNF alfa. Izkušnje z njim so pri kronični, za steroide rezistentni sarkoidozi. Posamič ga uvajajo tudi pri IPF.

Pirfenidon. Je piridonski derivat, ki zavira citokine v vnetju, sintezo kolagena in proliferacijo fibroblastov.

Interferon gama. Zavira proliferacijo fibroblastov in reducira sintezo proteinov v njih. Poskusno so kombinirali terapijo IPF z glukokortikoidi in s-c. injekcijami Interferona gama.

Medikamentozna terapija se pri boleznih s histološko prevladujočim vzorcem UIP, kar je prisotno v 60-80%, ne razlikuje. Torej je terapija teh bolezni kombinacija GK+ Cyclophosphamid ali Azathioprin, po novem še dodatek NAC. Če pa ne prevladuje fibroproliferativni vzorec, potem je začetna terapija samo z GK v dozi 0,5-1mg/kg. Če po 4-6 tednih ni subjektivnega in po ostalih parametrih (pljučna funkcija, rentgen) pričakovane izboljšanja, potem uvedemo kombinirano terapijo s citostatikom, večinoma Cyclophosphamidom, kot smo navedli pri IPF. Cyclophosphamid ima hitreje opazen učinek kot Azathioprin, slednji pa ima manj stranskih učinkov (1).

TRANSPLANTACIJA PLJUČ

Tako pri IPF kot pri drugih DIPB je ob neuspehu terapije na mestu razmislek o transplantaciji pljuč. Poseg pride v poštev v starosti pod 65 let, pri bolnikih z brezhibnimi ostalimi organi, kjer vzdrževalna doza GK ni bila višja od 20mg/dan. Primerno mora biti stanje prehranjenosti in pričakovano sodelovanje. Navzoči morajo biti pogoji za pooperativno rehabilitacijo, zahtevno medikamentozno terapijo po posegu in ustrezno psihosocialno ozadje. Realno pa so DIPB neznane etiologije relativno redko indkacija za transplantacijo pljuč (1, 2), , pri boleznih znane etiologije pa je z odpravo vzroka prognoza ugodna in ta poseg ni potreben. Poročila so tudi, da je v presajenih pljučih znova nastala enaka bolezen, npr LAM, sarkoidoza, histiocitoza Langerhansovih cc, idiopatska pulmonalna hemosideroza, alveolarna proteinoza (1).

TERAPIJA PULMONALNE HIPERTENZIJE

Razvoj PH je pri boleznih neznane etiologije nezadržen, stremeti moramo za sledenje tega pojava in PH dovolj zgodaj in nadalje v razvoju DIPB zdraviti. Najenostavnejši danes je Sildenafil oralno in Iloprost inhalacijsko, poleg njiju pa še kisik v napredovali DIPB. Za Bosentan se odločajo le posamič (9). Na mestu je tudi vsa druga poznana terapija, ki deluje v smislu znižanja hipertenzije v malem krvnem obtoku.

ZAKLJUČEK

Prizadevati si moramo za zgodnjo diagnozo in zgodnjo antifibroproliferativno terapijo pri DIPB neznane etiologije. Pri boleznih znane etiologije moramo odpraviti vzrok. Zasledovati moramo nova spoznanja v imunopatogenezi DIPB, da bi zdravili skladno z imunopatogenetičnim stadijem bolezni.

LITERATURA

1. King Jr TE: Clinical Advances in the Diagnosis and Therapy of the Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:268-279.
2. Behr J.: lungenfibroze- Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie, *UNI_MED* 2003, 1-122.
3. Mušič E: Prispevek k diagnostiki in zdravljenju difuznih intersticijskih pljučnih bolezni. *Zdrav Vestn* 1994;63: 461-466.
4. ATS/ERS: American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
5. Mušič E: Klasifikacija, diagnostika in načela zdravljenja difuznih intersticijskih pljučnih bolezni. 46. Tavčarjevi dnevi 2004: 31-43.
6. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curan-Everett D, King TE, Brown KK: Combined Corticosteroid and Cyclophosphamide therapy Does Not Alter Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2004;125:2169-2174.
7. Raghu G: Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment options in pursuit of evidence-based approaches. *Eur Respir J* 2006;28:463-465.
8. Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J: Idiopathische Pulmonale fibrose (IPF): Diagnose, Differenzialdiagnose, und neue Therapieoptionen. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129: 494-498.
9. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU: The relationship between Individual histologic features and Disease progression in idiopathic pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:173-177.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE IMUNSKIH BOLEZNI II

SARKOIDOZA - KAJ JE NOVEGA V ZADNJEM LETU?

Katarina Osolnik, Sanja Grm-Zupan

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

V Sloveniji smo se s sarkoidozo na strokovnih srečanjih pulmologi nazadnje ukvarjali v letu 2001, ko smo sprejeli strokovne smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo (1). Širši strokovni medicinski javnosti je bila sarkoidoza predstavljena leta 2004 na Tavčarjevih dnevih (2). Smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo pri nas so sledile, v letu 1999 objavljenim smernicam za sarkoidozo, ki so jih skupaj pripravili: Ameriško torakalno združenje (ATS - American Thoracic Society), Evropsko respiratorno združenje (ERS – European Respiratory Society) in Svetovno združenje za sarkoidozo in druge granulomatoze (WASOG – World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders) (3). V zadnjem letu smo imeli priložnost slišati, na več pulmoloških strokovnih srečanjih največjega formata, izraženo potrebo po obnovitvi in posodobitvi, za današnji čas že kar starih smernic, istočasno pa tudi trditve, da na področju diagnostike in zdravljenja ni toliko novega, da bi bila posodobitev nujna.

KAJ NAS NI PRESENEČALO?

V zadnjem letu so nas objavljeni prispevki s področja sarkoidoze utrjevali v prepričanju, da je sarkoidoza sistemska bolezen, ki najpogosteje prizadane pljuča, lahko pa teoretično katerikoli organ, da je posledica za antigen-specifičnega imunskega odgovora in vnetnega odgovora na do sedaj še nepoznan sprožilec, da je njena klinična slika lahko zelo različna (akutna-kronična), da najpogosteje prizadane pljuča, bezgavke, oči, kožo, srce in centralni živčni sistem, da ima v velikem odstotku dobro prognozo, v redkih primerih pa lahko vodi tudi v odpoved organa, da je, zaradi ob postavitvi diagnoze nepredvidljivega poteka bolezni, potrebno redno klinično spremljanje z najmanj invazivnimi in najbolj senzitivnimi dostopnimi postopki in metodami, da je bistvenega pomena odločitev: če in kdaj začnemo zdraviti, da osnovno zdravilo ostajajo glukokortikoidi, da z novejšimi zdravili, ki jih potrebujemo za zdravljenje kroničnih in na konvencionalno zdravljenje odpornih bolnikov, pridobivajo veliki centri v svetu vedno več izkušenj in potrditev o njihovi koristnosti, manj o neučinkovitosti.

EPIDEMIOLOGIJA

Sarkoidoza se pojavlja po vsem svetu, pri vseh rasah, etničnih skupinah, obeh spolih in v vseh življenjskih obdobjih. Poročila o prevalenci segajo od <1 do 80 na 100.000 prebivalcev. V državah s katerimi se lahko primerjamo je incidenca okrog 10 na 100.000 prebivalcev. Zadnji podatki o incidenci in prevalenci za Slovenijo so bili objavljeni v letu 1985 (4). Glede na obdobje, ki je od takrat poteklo in na pomembne organizacijske spremembe, ki so se v tem obdobju odvijale, je sedaj skrajni čas, da epidemiološke podatke za sarkoidozo v Sloveniji s skupnimi močmi ponovno obnovimo in aktualiziramo. Glede na izkušnje v svetu in državah, ki si jih lahko dajemo za vzor, se kot najprimernejša oblika ponuja register t.i. redkih bolezni.

ETIOLOGIJA

Vzrok bolezni še vedno ostaja nepoznan, novi prispevki pa močno podpirajo hipotezo, da se bolezen razvije po izpostavitvi nekaterim substancam v okolju, ki imajo lastnosti antigena, pri genetsko občutljivem človeku. V tem kontekstu se močno v ospredje postavlja pomen poklicne anamneze in anamneze o izpostavljenostim različnim snovem v prostem času (bioaerosoli, insekticidi). Ponovno v ospredje stopa tudi večja pojavnost bolezni v posameznih družinah, ki potrjuje pomen genetske občutljivosti za razvoj bolezni. Genetske raziskave močno podpirajo obstoj občutljivostnega lokusa na kromosomu 6 v HLA regiji.

HLA-DRB1*0301/DQB1*0201 se povezuje z blago obliko bolezni, ki spontano regredira, HLA-DRB1*15/DQB1*0602 pa s težko, persistentno obliko bolezni (5).

PATOGENEZA

S stališča zdravljenja se kaže kot pomembna ugotovitev, da TNF-alfa regulira adhezijske molekule endotelnih celic, ki so vpletene v vezavo levkocitov, stimulira sproščanje IFN-gama iz T limfocitov in pospešuje njihovo proliferacijo. Rezultat te citokinske kaskade je pospešeno formiranje granulomov. Vzroki za prehod granulomskega vnetja v fibrozo, ki je prognozično izrazito slab znak, zaenkrat ostajajo še nepoznani.

PATOLOGIJA

Značilna histološka slika biopsije prizadetega organa je nekazeozni granulom.

Histopatološka oblika t.i. nekrotizirajoče sarkoidne granulomatoze predstavlja prisotnost centralne nekroze v granulomih in nekrotizirajočega granulomskega vaskulitisa, podobnega Wegenerjevi granulomatozi, vendar z obsežnejšo granulomsko reakcijo.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Bolniki z Loefgrenovim sindromom (akutni nodozni eritem, bilateralna hilusna limfadenopatija, poliartritis, vročina, uveitis) predstavljajo glede na odlično prognozo (spontan regres) posebno podskupino.

Endobronhialna sarkoidoza je pogosta, po nekaterih podatkih so jo dokazali z bronhialnimi biopsijami pri skoraj polovici vseh bolnikov s sarkoidozo. Endobronhialna prizadetost je slab prognozični znak.

Bilateralna hilarna in /ali mediastinalna limfadenopatija je pri sicer asimptomatskem bolniku, ob prisotnih drugih znakih Loefgrenovega sindroma, lahko dovolj za postaveitev verjetne diagnoze sarkoidoze. Za definitivno diagnozo sarkoidoze pa je potrebna histološka diagnoza nekazeoznih granulomov.

Bronhoalveolarni lavat z limfocitozo in visokim indeksom CD4/CD8 diagnozo sarkoidoze lahko podpre, sam za sebe pa ni diagnostičen (6).

Glede na to, da za sarkoidozo ne poznamo enega samega senzitivnega in specifičnega diagnostičnega testa, postaveitev diagnoze temelji na skladnosti kliničnih in histopatoloških ugotovitev in izključevanju infektivne in maligne etiologije sprememb, poklicnih in drugih zunanjih vzrokov ter izključevanju sistemskih bolezni, ki lahko dajejo podobno klinično sliko.

Pri ugotavljanju prizadetosti organov se držimo principa manjše invazivnosti – če bolnik ni simptomatski, posebne ciljane diagnostike ne potrebuje, z nekaj izjemami:

vsakega bolnika mora pregledati oftalmolog zaradi ocene očesne prizadetosti, vsem bolnikom je potrebno določiti Ca v 24-urnem urinu, vsem bolnikom redno kontroliramo EKG.

Serumski ACE je uporaben za oceno aktivnosti bolezni in oceno učinka zdravljenja.

Poleg običajnih testov pljučne funkcije (spirometrije, meritve difuzijske kapacitete in pletizmografije) je potrebno opraviti tudi določitev plinov v arterijski krvi v mirovanju in med naporom (najbolj senzitivni pokazatelj pljučne prizadetosti) (5). Za spremljanje zadošča najenostavnejši in najmanj invaziven test, ki omogoča sledenje in oceno aktivnosti bolezni.

NARAVEN POTEK BOLEZNI IN PROGNOZA

Pri večini bolnikov bolezen mine spontano, žal pa ob postavitvi diagnoze teh bolnikom ne znamo prepoznati.

Prizadetost večih organov ob postavitvi diagnoze napoveduje kroničen in težji potek bolezni.

ZDRAVLJENJE

Najpomembnejša je odločitev ali bomo bolnika zdravili ali ne. Zaradi možnosti spontane ozdravitve se, razen v posebej določenih primerih (sarkoidoza srca, centralnega živčevja, na lokalno zdravljenje odporna sarkoidoza oči), za uvedbo zdravljenja odločamo šele po določenem času (3-6 mesecev) opazovanja.

Glukokortikoidi so terapija izbora, vendar z upoštevanjem z dokazi podprtih priporočil. Začetni odmerek sistemskih glukokortikoidov postopno znižujemo do najnižjega še učinkovitega odmerka. Če odmerka sistemskih glukokortikoidov ne moremo znižati na manj kot 10 mg prednisona ali ekvivalentnega odmerka metil-prednisolona, je potrebno razmišljati o dodatni uvedbi imunosupresivne terapije ob kateri pa le težko pričakujemo popolno opustitev sistemskih glukokortikoidov (7).

Glede na priporočila smernic (2) načeloma bolnikov z akutno sarkoidozo (Loefgrenov sy) ne zdravimo s sistemskimi glukokortikoidi. Asimptomatski bolniki s pljučno prizadetostjo od sistemskih glukokortikoidov nimajo nobene koristi.

Imunosupresivna terapija kot druga linija zdravljenja je namenjena tistim bolnikom pri katerih bolezen ob sistemskih glukokortikoidih napreduje in bolnikih, ki ne prenašajo stranskih učinkov sistemskih glukokortikoidov. Metotrexat je najpogosteje uporabljano zdravilo druge linije pri sarkoidozi.

Maksimalen učinek metotrexata lahko pričakujemo šele po 6 mesecih zdravljenja.

Glede na izsledke zadnjih študij je tudi infliximab uvrščen v drugo linijo zdravil za bolnike s kronično, napredujočo ali življenje ogrožujočo sarkoidozo (8). Pred začetkom zdravljenja z infliximabom je potrebno izključiti okužbo s tuberkulozo in tekom zdravljenja bolnika ves čas pozorno spremljati.

Za zdravljenje sarkoidoze kože prihajajo v poštev poleg sistemske glukokortikoidne terapije še lokalna steroidna mazila (ob upoštevanju vseh možnih stranskih učinkov), hidroksiklorokin, tetraciklini, metotrexat, talidomid in infliximab (9).

Za zdravljenje očesne prizadetosti: lokalni glukokortikoidi v kapljicah in periokularnih injekcijah (depo), sistemski glukokortikoidi, metotrexat, azatioprin, ciklofosfamid, infliximab (9).

Za zdravljenje nevrosarkoidoze: sistemski glukokortikoidi, ciklofosfamid, metotrexat (9).

Vedno več je poročil o kombiniranem zdravljenju bolnikov s sarkoidozo: sistemski glukokortikoidi v kombinaciji z enim ali več zdravil druge linije.

V primerih neuspešnega zdravljenja z zdravili ostaja še možnost transplantacije pljuč. Le-ta je kontraindicirana v primerih pridružene izvenpljučne sarkoidoze (srce, centralni živčni sistem).

Preživetje po transplantaciji pljuč in pojavnost obliterativnega bronhiolitisa pri bolnikih s sarkoidozo se ne razlikuje transplantiranih bolnikov zaradi drugih pljučnih bolezni.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOIDOZO V KOPA GOLNIK

V zadnjem letu (julij 2006-julij 2007) smo v KOPA Golnik obravnavali 327 (192 Ž, 135 M) bolnikov s sarkoidozo. 81 (24%) smo jih hospitalizirali, 246 (75%) pa smo jih obravnavali samo ambulantno. V tem času smo na novo postavili diagnozo sarkoidoze 53 bolnikom (32Ž, 21M).

Med hospitaliziranimi bolniki jih je bilo v dnevno bolnišnico sprejetih 45 (55%) zaradi opazovanja po bronhoskopiji. Drugi vzroki sprejemov bolnikov s sarkoidozo v bolnišnico so bili: 5 krat hemoptize, 5 krat sum na relaps sarkoidoze, 5 krat uvajanje terapije, 2 krat pljučnica, po 1 krat renalna insuficienca, plevralni izliv, pljučna hipertenzija, sum na motnje dihanja med spanjem, 6 krat so bile vzrok sprejema druge bolezni.

Več kot 95 % naših bolnikov ima sarkoidozo s pljučno prizadetostjo, izvenpljučno prizadetost ugotavljamo pri manj kot petini bolnikov.

Ambulantno obravnavamo 7 bolnikov s sarkoidozo CŽS, 2 bolnika s sarkoidozo srca, 18 bolnikov s histološko potrjeno sarkoidozo kože (brez nodoznega eritema), 7 bolnikov s sarkoidozo perifernih bezgavk, 3 bolnike s sarkoidozo obušesnih slinavk, 1 bolnika s sarkoidozo peritoneja, 2 bolnika s sarkoidozo ledvic, 2 bolnika s sarkoidozo kosti. Pri obravnavi vseh teh bolnikov sodelujemo s specialisti ustreznih strok.

V zadnjem letu smo na novo postavili diagnozo sarkoidoze 53 bolnikom (32Ž, 21M).

Pri 31 (58%) bolnikih z na novo odkrito sarkoidozo se za uvedbo zdravljenja nismo odločili.

14 (26%) od na novo odkritih bolnikov smo uvedli zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi.

Tudi po naših podatkih so sistemski glukokortikoidi najbogosteje predpisana terapija za bolnike s sarkoidozo. Poleg njih v zdravljenju uporabljamo kot drugo linijo zdravilo metotrexat (trenutno z njim zdravimo 13 bolnikov). Za zdravljenje sarkoidoze kože smo predpisali tudi talidomid (v 1 primeru) in klorokin (v 1 primeru) v sodelovanju z dermatologi. Pri endobronhialni prizadetosti se odločamo tudi za predpis inhalacijskih glukokortikoidov.

LITERATURA

- 1) Šuškovič S, Košnik M, Osolnik K, Debeljak A, Fležar M, Kern I, Kraut A, Cesar R, Žolnir-Dovč M, Mušič E, Šorli J.
Smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo. Zdrav Vestn 2001; 70(7-8):419-24.
- 2) Osolnik K: Sarkoidoza. 46. Tavčarjevi dnevi 2004: 67-75.
- 3) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:149-73.
- 4) Skralovnik-Štern A, Fortič B. Sarkoidoza v svetu in Sloveniji. Med Razgl 1985; 24 Supl 4:279-314.
- 5) Costabel U. et al: Diffuse Parenchymal Lung Disease. Prog Respir Res. Basel, Karger 2007, vol 36.
- 6) Costabel U.: BAL: What Does It Tell Us? PG Course ATS: Diagnostic and management dilemmas in diffuse interstitial lung disease, San Francisco 2007.
- 7) Lynch J, Judson M.: Sarcoidosis: Evolving Concepts and Controversies. Seminars in Resp Crit Care Med 2007;28:3-140.
- 8) Baughman R.P et al: Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:795-802.
- 9) Baughman R.P: Extrapulmonary Sarcoidosis. PG Course ATS: Diagnostic and management dilemmas in diffuse interstitial lung disease, San Francisco 2007.

KLINIČNI POMEN SIGNIFIKANTNIH UČINKOV V ZNANSTVENIH ČLANKIH

Stanislav Šuškovič

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

IZHODIŠČE

Zdravniki smo zasuti s hitro rastočim številom poročil o medicinskih raziskavah. Zato je možno, da vsaj nekatera izmed njih ne preberemo dovolj natančno ter si morda o izidih raziskav ustvarimo napačno mnenje. Tako bi morali biti previdni ob prebiranju prispevkov o obsežnih mednarodnih preučevanjih zdravil, ki jih v veliki večini financirajo farmacevtske firme. Ki so - razumljivo - zagreje, da so izidi teh nadvse dragih raziskav njim v prid. Po drugi strani je zaradi velike želje po hitrem in intenzivnem objavljanju znanstvenih prispevkov, ki morda niti niso namenjeni napredku medicine temveč služijo takšnim ali drugačnim osebnim željam in potrebam raziskovalcev, prav lahko pričakovati površnosti pri pisanju prispevkov in s tem v zvezi z napakami pri statistični analizi podatkov.

Izide raziskav vrednotimo s pomočjo statističnih metod. Statistiki tudi sodelujejo pri načrtovanju raziskav.

Ali zdravniki obvladujemo toliko medicinske statistike, da vsaj razumemo zasnovo ter interpretacijo izidov raziskave?

Farmacevtska industrija je ena od najbolj dobička nosnih svetovnih industrij. Česar ne smemo proglasiti za slabo. Fenomenalen razvoj zdravil, ki smo mu v zadnjih desetletjih priča, je omogočil ozdravitev mnogih ali pa vsaj bistveno olajšanje drugih akutnih ali kroničnih bolezni. Razvoj zdravila je dolgoleten in sila drag proces. Zato je razumljivo, da farmacevtske firme želijo povrnitev vloženi sredstev, ki jih bodo nenazadnje porabile tudi za razvoj novih zdravilnih učinkovin. Vendar se zdi, da gredo pri želji za dobičkom nekatere firme predaleč.

Omeniti je treba še en problem, ki ga zaznavamo pri branju znanstvenih prispevkov. Očitno je, da so v očeh recenzentov večine znanstvenih revij v prednosti pozitivni znanstveni izsledki. Negativnih izsledkov revije načeloma ne objavijo. Zato se raziskovalci trudijo, da svoje izsledke prikažejo v »pozitivni luči«, sicer tvegajo zavrnitev prispevka.

Ljudje smo žal nagnjeni k površnostim. Še zlasti, če smo preobremenjeni, kar zdravniki večinoma tudi smo. Vendar se površnosti utegnejo zrcaliti tudi v znanstvenih prispevkih.

OCENJEVANJE STATISTIČNE SIGNIFIKANTNOSTI

Izide raziskav je treba vrednotiti. Toda kako? Pri bazičnim medicinskih raziskavah je proces vrednotenja lažji, saj gre načeloma za preprostejše podatke. Na primer, encim E pospešuje tvorjenje snovi A. Z snovjo B zaviramo encim E in hkrati tvorjenje snovi A. Obratno pa snov C ne vpliva na encim E in zato ne zavira tvorjenje snovi A. Tu ne potrebujemo prav veliko statistične analize. Morda korelacijo med količino ali koncentracijo dodane snovi B ali C ter zmanjševanjem količine ali koncentracije snovi A. Seveda s tem poizkusom še nič ne izvemo o načinu delovanja snovi B na encim E. Ter zakaj snov C ne vpliva na delovanje encima E. Ta problem razrešujejo bazični raziskovalci, ko prikažejo na nivoju molekul medsebojne soodvisnosti med snovmi A,B,C in E. Kar seveda ni enostavno, vendar je vsaj načeloma možno.

V klinični medicini pa nam pri preučevanju učinkovin B ali C na kazalnik zdravstvenega stanja E ostane le prvi korak. Merjenje ter vrednotenje učinkov zdravil, ukrepov itd. Kar pa se da le s pomočjo statistične obdelave podatkov.

Pri branju znanstvenih poročil ali pa pri vrednotenju izidov lastnih meritev zelo hitro naletimo na parameter p , ki je kratica za »probability«. Torej verjetnost. Ali se da s statistično analizo sploh kaj dokazati? Ali le ostanemo na nivoju manj ali pa bolj zanesljivega ugibanja? Zanimivo je, da so v tem pogledu celo med vodilnimi svetovnimi statistiki deljena mnenja. V grobem se ločujejo v objektiviste«, ki vrednotijo statistiko bolj deterministično ter v »subjektiviste«, ki vrednotijo statistične analize mnogo previdneje. Prvi so prepričani, da so prisotne neke splošne statistične danosti (na primer določeni populacijski parametri), drugi o tem dvomijo. Ker je moje znanje statistike takšno, kot so nam jo nudili na Medicinski fakulteti, se seveda glede tega zapletenega vprašanja ne morem opredeljevati. Je pa vendarle ta podatek zanimiv, ker kaže, da je statistika še kako nedorečena oziroma še kako živa znanost.

Vendar, kaj je v statistiki »signifikantno«? Saj se s tem pojmom vsakodnevno srečujemo. Torej ne bi smelo biti težko ta pojem razumeti. Kaže, da ni tako.

TESTIRANJE HIPOTEZ

V medicinskih raziskavah je treba preučevati nek problem tako, da primerjamo ničelno hipotezo H_0 z našo idejo ali hipotezo H_1 (1). Denimo, da preučujemo vpliv zdravila A (v primerjavi s placebom - če je to seveda le etično) na umrljivost bolnikov. Ali pa primerjamo učinke zdravil A in B na določene bolezenske kazalnike. Ničelna hipoteza je vselej definirana v smislu »nič«. Da zdravilo A ne vpliva na umrljivost. Ali, da se učinki zdravil A in B ne ločijo. Hipoteza H_1 , torej naša ideja, pa je tej nasprotna, namreč da zdravilo A podaljšuje preživetje bolnikov. Ali da je zdravilo A učinkovitejše od zdravila B. Testiramo torej hipotezo H_0 proti hipotezi H_1 . Za testiranje hipotez so na voljo mnoga statistična orodja, katera znajo izbrati le medicinski statistiki. Vendar pa so rezultati testiranja hipotez vselej tudi izraženi z vrednostjo spremenljivke p . In tu nastopijo žal kar prepogosto nerazumevanje če ne že kar neznanje, kako vrednotiti » p « (2).

Meja »signifikance« je postavljena pri $p < 0.05$. Kar ne pomeni, da s 95% verjetnostjo potrdimo H_1 ampak le, da s 95% verjetnostjo zavrnemo hipotezo H_0 . Ki je tako še vedno možna. Poleg tega pa sta pri tem pomembna še dva zadržka. Ali napaki. Prva napaka – napaka I. je, da smo H_0 napačno zavrnili. Da torej menimo, da zdravilo A deluje, čeprav v resnici ne. Ta napaka je izražen z vrednostjo p . Druga, težje ugotovljiva napaka- napaka tipa II. - pa je, da smo H_0 napačno sprejeli. Torej, menimo, da je zdravilo A zanič, čeprav v resnici ni tako. Medicinski statistiki se pri načrtovanju kliničnih raziskav teh pasti seveda zavedajo in jih s pomočjo nekaterih orodij zmanjšujejo. Se jih pa nikoli ne da povsem odpraviti. Obratno. Pri načrtovanju raziskav medicinski statistiki dopuščajo velikost napake II v velikostnem redu 0.1 do 0.2. Kar pomeni, da dopuščajo v 10-20% možnost napake II. Malo ali veliko? Karkoli si že mislimo, pri opisu statističnih metod nam v raziskovalnih poročilih o teh številkah ne poročajo.

Zato je naše ustaljeno razmišljanje, ki teče nekako takole

1. $p < 0.05$, razlika je signifikantna, zdravilo A dokazano deluje,
2. $p > 0.05$, razlika ni signifikantna, zdravilo A dokazano ne deluje,

čisto napačno. Statistika ni črno-bela zgodba.

Meja 0.05 je bila postavljena povsem arbitrarno. Deloma tudi iz praktičnih – torej ne matematičnih razlogov, ker so (smo – tudi jaz se spomnim teh mukotrpnih aritmetičnih postopkov) v časih pred računalniško revolucijo p vrednosti računali »peš«. Pravzaprav jih niso računali, ampak so jih iz drugih statističnih parametrov tabelarično ocenjevali. In to ne v absolutni vrednosti, ampak v intervalih. Na primer: $p < 0.05$ toda $>$ od 0.01. Torej je bil p izražen v intervalu. Sedaj ni več tako, kajti računalnik ponudi absolutno vrednost p , lahko na veliko decimalk natančno.

Eminentni svetovni ekspert o statistiki R.A. Fischer, pravzaprav avtor ideje o signifikanci, je trdil, da je meja, kjer lahko še dovolj zanesljivo zavrnemo H_0 , pri mnogo nižjem p , morda pri $p=0.001$ ali celo še manjšem p (3).

Skrajno napačna je torej trditev, da $p=0.051$ kaže na neučinkovitost zdravila A, $p=0.049$ pa učinkovitost zdravila A absolutno dokazuje.

Če ostajamo pri meji $p=0.05$ moramo po statističnih zakonitostih pričakovati, da bo od 20 povsem nesmiselnih primerjav ena »statistično« pomembna. Kakšen absurd! Ki pa ga pravzaprav mnogi izkoriščajo. Farmacevtske firme vključijo v raziskave številne parametre. Seveda v (tudi večinoma izpolnjenem) pričakovanju, da bodo nekatere izmed njih, že zaradi osnovnih statističnih pričakovanj, »statistično pozitivne«. In objavijo morda samo »pozitivne« ugotovke, negativnih pa ne.

Res je, da se z vključitvijo večjega števila preiskovancev poveča statistična moč raziskave ter zmanjša verjetnost napak(3). Vendar pa tudi vemo, da je pri dovolj velikem številu meritev, ki niti ni treba, da dosega šestmestna števila, skoraj gotovo pričakovati razkritje pomembnih razlik med posameznimi skupinami. Razlik, ki se sicer statistično pomembno ločujejo, ki pa nimajo omembe vredne klinične relevantnosti. Ker so – na primer - pač premajhne. Poleg tega mnogi uporabljajo tudi po 200 različnih statističnih testov, ki če so medsebojno neodvisni, zagotavljajo z neverjetno visoko 99.996% verjetnostjo, da bo najmanj en test statistično pomemben na nivoju $p<0.05$!

ALI SO POROČILA RAZISKOVALCEV VERODOSTOJNA?

Omenil sem, da raziskovalci stremijo k pozitivnim ugotovitvam. Negativne ugotovitve imajo (po krivici) manjšo težo.

P. Gotsche (4) je preučil 520 izvlečkov epidemioloških raziskav objavljenih v PubMedu, ki so vsebovali ključni besedi »relative risk« ali »odds ratio«. Glede na tip raziskave (randomizirana, kohortna, case-control) so bili izidi teh raziskav v 70-84% pozitivni. Pri čemer so raziskovalci v 98% nekritično uporabljali tudi statistično dvomljive metode (podskupine, sekundarne analiza). Vrednosti p so bile povsem neznačilno ter nepričakovano razporejene v levo - v področja izrazite signifikantnosti (torej k vrednostim $p<0.0001$ ali vsaj $p<0.001$). Pri tako velikem številu podatkov bi morali nujno pričakovati, da bi bile p vrednosti razporejene vsaj približno normalno (po Gaussu). Seveda le, če bi bile raziskave narejene korektno. Ter pravilno statistično vrednotene. Ter nehote ali morda celo hote lažno predstavljene. Kar je avtor ponazoril z dodatno analizo teh podatkov. Le 29 raziskav je navajalo p v razponu 0.04 do 0.05. ter le 5 raziskav je navedlo p v razponu 0.05 do 0.06. Od teh skupno 34 poročil se je dalo preveriti natančnost izračuna p pri 29 raziskavah. Ena od 4 nesignifikantnih raziskav je bila v resnici signifikantna. Od 23 signifikantnih raziskav pa so bile v resnici 4 nesignifikantne (na nivoju 0.05), 5 je bilo dvomljivih in 4 so bile diskutabilne. Vsekakor veliko napak. Avtor zaključuje, da je treba načeloma dvomiti o resničnosti navedb o signifikanci, ki so objavljena na preučevani način. Na napake pri statističnih vrednotenjih opozarjajo tudi drugi.

Strasak s sodelavci (5) opozarja na 47 potencialnih statističnih napak, ki se lahko zgodijo (in so se seveda že zgodile) v posameznih fazah medicinskih raziskav. J.Murphy 6.(JACI 2004) je objavil odličen prispevek o statističnih napakah pri imunoloških raziskavah. Berthou in Alcaraz (7) sta preverila kongruenco med testno statistiko ter iz nje izvedeno (izračunano) vrednost p . Avtorja sta preučila vse številke revije Nature iz leta 2001 ter naključno izbranih 63 znanstvenih poročil iz BMJ iz leta 2001. Ugotovila sta, da je celo v tako uglednih revijah neverjetno veliko napak. V kar 11.6% pregledanih prispevkih sta našla napačno izračunano vrednost p . Podobne kritične misli, ki jih je vredno prebrati o kakovosti medicinskih prispevkov, sta objavila M.Szklo (vodja Johns Hopkins School of Public Health in glavni urednik American Journal of Epidemiology 2006 -8) ter J. Ioannidis

(9), ki je naslovil svoj prispevek s provokativnim naslovom »Why most published research findings are false«.

Navajam zanimive korolarije tega razmišljanja (9):

1. čim manjša je raziskava, toliko verjetneje so zaključki raziskave napačni,
2. čim manjši je učinek preučevane intervencije, toliko verjetneje je sklepanje o pomembnosti učinka napačno,
3. čim večje je število preučevanih povezav, toliko verjetneje so te povezave statistično nesignifikantne,
4. koliko večja je fleksibilnost zasnove, definicij ali izidov raziskave, toliko verjetneje so zaključki te raziskave napačni,
5. kolikor bolj je izražen finančni interes, toliko verjetneje so zaključki raziskav napačni,
6. čim bolj je predmet raziskave »vroč«, toliko verjetneje so njeni zaključki napačni.

Tudi meta analizam nikakor ne gre slepo verjeti. Izvedba meta analize je zelo zapletena in terja izjemno poznavanje statistike – čemur pa ni vselej tako (10).

STATISTIČNA ALI KLINIČNA SIGNIFIKANCA?

Ali sta statistična in klinična signifikanca enoznačni? Recimo, da smo si pojasnili, kaj je zares in kaj le navidezno statistično signifikantno. Kar iz povedanega ni vselej lahko.

Kaj pa je »klinično signifikantno«? Kaj ločuje klinično signifikanten od klinično nepomembnega dogodka, ukrepa, meritve? Odgovoriti na to vprašanje nikakor ni preprosto ter nedvomno zavisi od preučevanega parametra, bolezenskega stanja, celo od bolnikovega odnosa do bolezni.

Kdaj na primer lahko trdimo, da ukrep A deluje? Ali pa da je ukrep A učinkovitejši (ali pa manj škodljiv), od ukrepa B?

Za rešitev tega problema moramo za vsak dogodek posebej definirati klinično najmanjši pozitivni ali negativni učinek. Klinično pomemben dogodek je nato vsak dogodek, ki v pozitivno ali negativno smer presega tako definirane meje klinične signifikantnosti (11,12).

Klinično pomembna sprememba ne more biti tista, ki je pod mejo natančnosti neke meritve, na primer PEF ali FEV1. Četudi so v določeni raziskavi morda celo ugotovili, da so spremembe teh spremenljivk statistično pomembne. Ni redko, da so spremembe v vrednostih PEF ob zdravljenju minimalne, neredko le 10L/min ali manj. Vendar so zaradi velikega števila vključenih bolnikov te razlike izračunane kot statistično izjemno pomembno s $p < 0.0001$. V tem primeru ni dvoma o statistični signifikanci. Kar pa jasno nima nikakršnega kliničnega pomena, saj je sprememba PEF 10 L/min krepko izpod meritvene napake te spremenljivke. Vendar farmacevtske firme takšne izračune rade izkoriščajo pri ponujanju svojih zdravil. Za njih ni dilem. Statistično pomembno je tudi klinično pomembno. Žal to pogosto ni res in so takšne trditve zavajajoče če že ne neetične.

Ob presoji klinične relevantnosti raziskave moramo tudi preveriti, če je bila izbira bolnikov v raziskavi dovolj reprezentativna za populacijo naših bolnikov?

V farmacevtske raziskave so vključevali zelo izbrane bolnike. Le osebe v določeni starosti, le bolnike s posebnimi kliničnimi karakteristikami (na primer le tiste bolnike z astmo, ki so imeli pozitiven bronhodilatatorni test), le nekadilce in brez dodatnih bolezni. Itd. Ali lahko potem zaključke takšne raziskave nekritično prenesemo na populacijo naših, docela drugačnih bolnikov(13)? Ki so stari, morda kadijo in imajo različne komorbidnosti?

Poglejmo primer. V preučevanju pomena testa D za obravnavo bolezni A so morda ugotovili na prikazano selekcionirani vrsti bolnikov, da je senzitivnost testa 90%, specifičnost testa 80% ter da ima test pozitivno napovedno vrednost 82%.

Solidno? Le na prvi pogled. Če upoštevamo vse naštetе izključitvene zahteve (pa še kakšno morda) potem moramo nujno sklepati, da izsledki veljajo le za morda 10% naših »realnih« bolnikov. Pozitivna napovedna vrednost testa D je v naših realnih razmerah (izračunano po Bayesovi statistiki) le še 19%. Če smo morda še previdnejši in domnevamo, da se raziskava tiče le 1% naših bolnikov, (kar po veliki heterogenosti bolnikov z astmo niti ni tako nemogoča domneva), je pozitivna napovedna vrednost testa D le še 4%.

Zaradi izključitvenih kriterijev dolgo časa ni bilo poznano, da so inhalacijski glukokortikoidi skoraj ali docela neučinkoviti pri bolnikih z astmo, ki kadijo cigarete. Ker so bili iz farmacevtskih študij dolgo časa izključeni bolniki z astmo, ki so imeli negativen bronhodilatatorni test, je šele v zadnjem času postalo jasno, da so ta zdravila, ki so veljala za izjemno učinkovita, pri astmatikih z negativnim bronhodilatacijskim testom učinkujejo precej slabše. Enake probleme z nezadostno preiščanim vključevanjem bolnikov so opisali tudi pri kardioloških ali dermatoloških raziskavah (11,12).

ZAKLJUČEK

Zdravniki nismo statistiki. Kar ne pomeni, da moramo slepo verjeti vsemu napisanemu. Četudi so pod prispevki podpisani eminentni raziskovalci in so poročila objavljena v najuglednejših strokovnih revijah. Seveda nekaj dodatnega poznavanja statistike ne more nikomur škoditi. Predvsem pa je treba znanstvene prispevke prebirati natančno.

LITERATURA

1. Adamič Š. Temelji biostatistike. Medicinska fakulteta v Ljubljani, Partizanska knjiga TOZD Založba 1980, Ljubljana.
2. Goodman NS. Toward evidence-based medical statistics. The P value fallacy. *Ann Intern Med* 1999;130:995-1004
3. Freedman DA. Statistical models for causation. What inferential leverage do they provide? *Evaluation review* 2006;30:691-713
4. Gotzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross sectional study. *BMJ* 2006; 333:231-4.
5. Strasak M et al. Statistical errors in medical research – a review of common pitfalls. *Swiss med wklj* 2007;137:44-9.
6. Murphy RJ. Statistical errors in immunologic research. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:259-63.
7. Garcia-Berthou E in Alcaraz C. Incongruence between test statistics and P values in medical papers. *BMC Medical research methodology* 2004;4:13-18.
8. Szklo M. Quality of scientific articles, *Rev Saude Publica* 2006;40:30-5.
9. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PloS Med* 2005;2:696-701.
10. Sterne JC, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publications and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101-5.
11. Willenheimer R, Dahlof B, Gordon A. Clinical trials in cardiovascular medicine: are we looking for statistical significance or clinical relevance? *Heart* 2000;84:129-33.
12. Bhardaway S et al. Statistical significance and clinical relevance. The importance of power in clinical trials in dermatology. *Arch Dermatol* 2004;140:1520-23.
13. Day M. Clinical trial results often overstate benefits of treatment. *BMJ* 2007;334:1341.

GLUKOKORTIKOIDNA OSTEOPOROZA

Petra Svetina Šorli

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Osteoporozo je bolezen, za katero je značilna nizka mineralna kotna gostota (MKG) in mikroarhitektonska okvara kostnega tkiva s posledičnim povečanjem kostne krhkosti in večjim tveganjem za zlome kosti. Bolezen v začetku bolniku ne povzroča težav, tako da je največkrat prva in hkrati najresnejša posledica bolezni zlom, ki nastane že pri manjši obremenitvi. Zlom vodi v resno poslabšanje kvalitete življenja in povzroči različne stopnje odvisnosti in invalidnosti.

Osteoporozo je med starejšimi ena najbolj razširjenih kroničnih bolezni. Pri ženskah do 70. leta starosti je 6 krat pogostejša kot pri moških, po 70. letu starosti pa pogostost pri moških narašča, vendar je razmerje še vedno 2:1 v prid ženskam.

Primarna osteoporozo je posledica izgube MKG zaradi staranja pri obeh spolih in menopavze pri ženskah.

Kadar so poleg staranja in menopavze prisotni še drugi dejavniki, ki zmanjšujejo MKG, govorimo o sekundarni osteoporozi. Pogostejši dejavniki oz. vzroki sekundarne osteoporoze so: različne endokrine bolezni, kronične bolezni prebavil, bolezni kostnega mozga, bolezni vezivnega tkiva, določena zdravila (glukokortikoidi, antiepileptiki, heparin, ščitnični hormoni, ciklosporin A,...), razvade (alkohol, kajenje), imobilizacija, motnje hranjenja, transplantacija in genetski dejavniki.

Dolgotrajno zdravljenje s sintetičnimi glukokortikoidi povzroča t.i. **glukokortikoidno osteoporozo**, ki je najpogostejša med sekundarnih osteoporozami. Glukokortikoidi delujejo kompleksno na kost - pospešujejo kostno razgradnjo in zavirajo tvorbo nove kosti, kar ima za posledico zmanjšanje MKG in povečano krhkost kosti in tako povečano tveganje za zlome kosti (30-50% bolnikov na dolgotrajnem glukokortikoidnem zdravljenju ima zlome vretenc).

Učinki glukokortikoidov na kost:

- zmanjšanje števila osteoblastov in njihove aktivnosti;
- zmanjšanje sinteze kolagena in rastnih faktorjev, kar vodi v manjšo tvorbo kosti;
- zmanjšanje absorpcija kalcija iz prebavil in posledično povečano sproščanje parathormona;
- eksogeni glukokortikoidi zavrejo normalno delovanje nadledvične žleze in posledično zmanjšanje izločanja androgenov;
- zaviranje hipotalamus-hipofizno-gonadne osi in tako zmanjšano izločanje gonadotropinov.

Značilnosti glukokortikoidne osteoporoze:

- incidenca in stopnja osteoporoze sta odvisni od doze in trajanja zdravljenja z glukokortikoidi;
- zmanjšanje MKG povzroče 4 mg metilprednolona dnevno oz. 5 mg prednisona dnevno;
- proces deminealizacije je najhitrejši v prvih 6-ih do 12-ih mesecih zdravljenja z glukokortikoidi;
- najbolj so prizadete kosti, kjer prevladuje trabekularna kost (pogosti so zlomi reber, vretenc, distalnih delov dolgih kosti);
- v laboratorijskih izvidih so znižani kazalci kostne tvorbe (osteokalcin, kostna alkalna fosfataza), pogosta je hiperkalciurija, kazalci kostne razgradnje so lahko normalni ali zvišani.

Preprečevanje in zdravljenje:

Z pravočasno diagnozo in pravilnim zdravljenjem bolnikov, ki že prejemajo ali bodo dolgotrajno prejemali glukokortikoide, lahko preprečimo ali vsaj upočasnimo zmanjšanje MKG in razvoj glukokortikoidne osteoporoze.

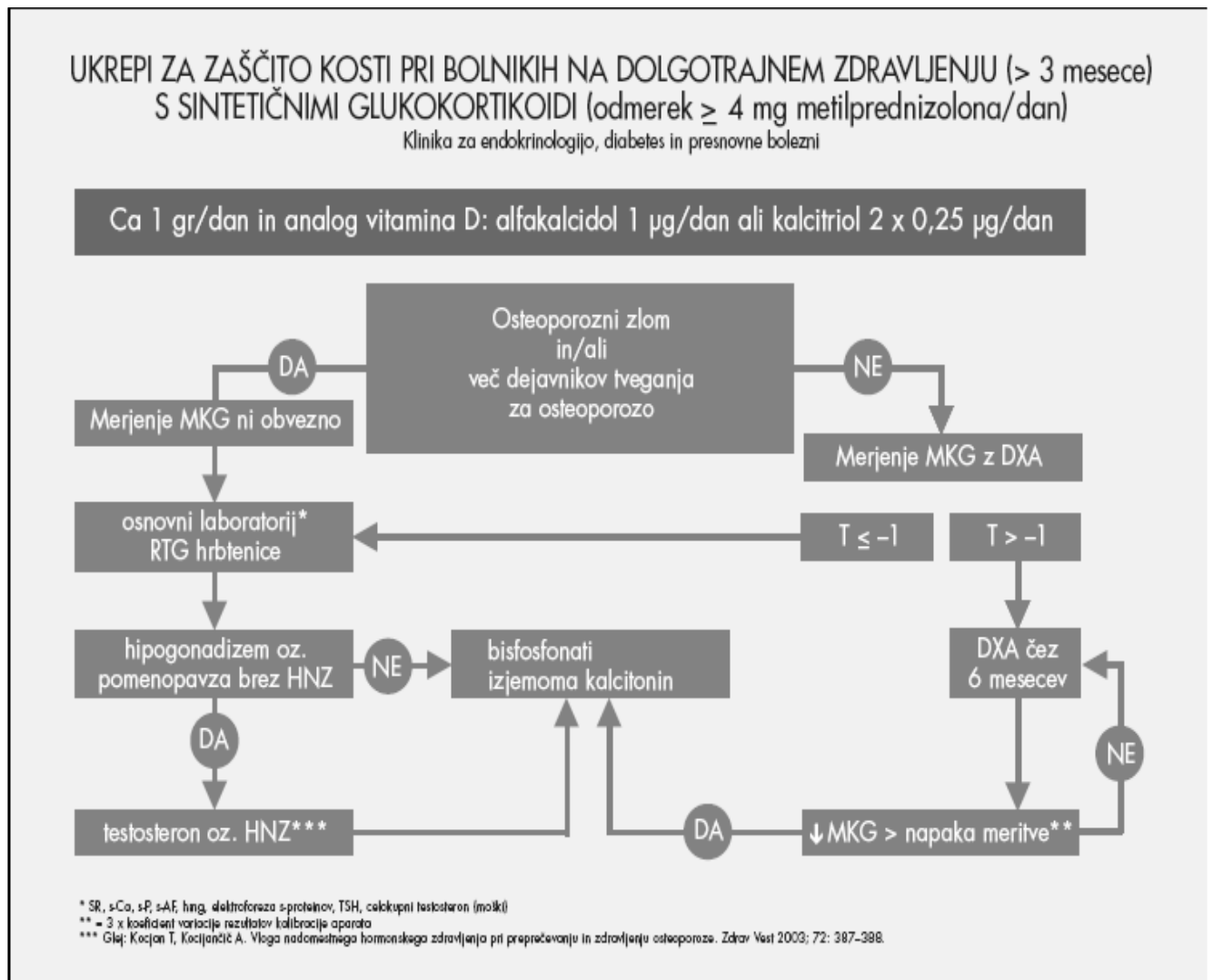
MKG je potrebno izmeriti pred pričetkom zdravljenja z glukokortikoidi ter po 6-ih in 12-ih mesecih, nato vsako leto, dokler traja zdravljenje z glukokortikoidi. Bolnik naj prejema glukokortikoide v najnižji možni dozi in čim krajši čas. Bolnikom svetujemo zdrav način življenja - ostanejo naj telesno aktivni, opustijo naj kajenje in opustijo naj uživanje alkohola, uživajo naj ustrezno hrano z dovolj kalcija. V kolikor bo zdravljenje z glukokortikoidi dolgotrajno (> 3 mesece, > 4 mg metilprednisolona dnevno), bolniki potrebujejo dodatek kalcija (1g dnevno) in aktivne oblike vitamina D (1mcg alfacalcidiola ali 0,5mcg calcitriola dnevno). Če dokažemo pomanjkanje spolnih hormonov, je potrebno nadomeščanje le teh.

Pri bolnikih, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z glukokortikoidi ugotovili osteopenijo ali so že imeli osteoporotične zlome, moramo poleg do sedaj naštetih ukrepov, v terapijo dodati še antirosorpcijska zdravila (bisfosfonati, izjemoma kalcitonin, v prihodnje rekombinantni humani parathormon).

LITERATURA

1. American college of rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheumatism 2001; 44: 1496-503.
2. Slovensko osteološko društvo. Šola za osteoporozo; razširjeni povzetki predavanj; Velenje 2007.
3. Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis. Am J Med Sci 1997; 313:41-9.
4. Van Staa TP et al, Osteoporos Int, 2002;13:777-787.
5. Tamura Y, Okinaga H, Takami H. Biomed Pharmacother. 2004 Nov; 58(9):500-4.

Slika 1: Ukrepi za zaščito kosti pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju s sintetičnimi glukokortikoidi



OSTEOPOROZA PRI BOLNIKU S KOPB

Jurij Šorli

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Osteoporozo, z zlomi kot manifestacijo, je pomembna težava pri bolnikih z napredovalo osteoporozo. Običajno je zdravnikova skrb pri obravnavi bolnika s KOPB usmerjena v zdravljenje težke sape in težav povezanih z le tem. Vendar z napredovanjem bolezni, ko napreduje bolnikova prizadetost, napreduje tudi upad mineralne kostne gostote. S tem narašča nevarnost zlomov, zlasti vretenc in kolka. Zlomi še dodatno onemogočajo bolnika, povzročajo bolečine in lahko slabšajo pljučno funkcijo. Znano je, da se osteoporozo pri bolnikih s KOPB pojavlja pogosteje, zato jo je potrebno iskati in zdraviti. Podatki iz literature govorijo o do 72% bolnikov z osteopenijo in do 60% z osteoporozo.

Številni dejavniki prispevajo k pogostnosti pojavljanja osteoporoze pri bolnikih s KOPB. Kajenje je neodvisen dejavnik tveganja za nastanek osteoporoze. Kadar pa je kajenju pridruženo še prekomerno uživanje alkohola, je verjetnost osteopenije oziroma osteoporoze zelo visoka. Poleg tega je za bolnike s KOPB značilno še pomanjkanje vitD, ki je verjetno posledica premajhne izpostavljenosti soncu. Naslednji dejavniki tveganja so znižan BMI, hipogonadizem in uporaba glukokortikoidov. Zdi pa se, da je najpomembnejši dejavnik tveganja telesna neaktivnost, ki potencira ostale dejavnike.

Preventiva osteoporoze pri bolnikih s KOPB je zelo pomembna. Svetuje se meritev mineralne kostne gostote, zlasti pri bolnikih na dolgotrajni terapiji s sistemskimi steroidi (inhalacijski steroidi?), pomenopavzalnih ženskah, premenopavzalnih ženskah z amenorejo, hipogonadnih moških, pri bolnikih z anamnezo zlomov in BMI<22. Verjetno je meritev smiselna tudi pri tistih, katerih prehojena razdalja na šest minutnem testu hoje je manj kot 300m. Meritev se ponavlja na 6-12 mesecev pri tistih na sistemski steroidni terapiji, pri ostalih pa na 12-24 mesecev.

Pri zdravljenju se držimo smernic zdravljenja primarne in sekundarne osteoporoze s posebnim poudarkom na telesni aktivnosti za izboljšanje moči in ravnotežja. Zelo pomembna je tudi nadomestna hormonska terapija pri postmenopavzalnih ženskah in hipogonadnih moških.

Pogosto nas skrb za najvidnejšo bolnikovo težavo »zaslepi« in zato pozabimo na spremljajočo prizadetost drugih organov oziroma organskih sistemov. Vselej je potrebna celostna obravnavo bolnika in misel na to tudi pri predpisovanju terapije. Pomisliti je potrebno na stranske učinke zdravil, zlasti tistih, ki niso povsem indicirana v danem bolezenskem stanju, ter hkrati bolniku svetovati, kaj lahko naredi zase sam.

Literatura:

1. Diane M. Biskobing, COPD and Osteoporosis, Chest, 2002; 121: 609-620

REHABILITACIJA PLJUČNEGA BOLNIKA Z NAPREDOVALO PLJUČNO BOLEZNIJO IN V AKUTNEM POSLABŠANJU

Jurij Šorli

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Rehabilitacija pljučnega bolnika (PR) postopoma postaja »zlati standard« obravnave bolnikov s pljučno prizadetostjo, zlasti bolnikov s KOPB. Ker nekatere novejšie tehnike (transplantacija, volumsko zmanjšanje, ...) potrebujejo telesno dobro zmogljivega bolnika se njen terapevtski pomen še povečuje. Še vedno ostajata dve veliki področji, ki sta relativno malo raziskani, a dajeta velika upanja za prihodnji razvoj. Ti področji sta rehabilitacija bolnikov z najbolj napredovalim obolenjem in rehabilitacija v akutnem poslabšanju.

Za bolnike z napredovalo boleznijo je značilna huda stopnja težke sape, izgubljanje telesne teže, telesna nemoč, inapetenca, običajno kronična respiracijska insuficienca in pogosta poslabšanja. Pri teh bolnikih je individualni pristop zelo pomemben. Začetek rehabilitacije je vezan na bolnišnično okolje. Nujno je vključevanje čim širše ekipe strokovnjakov in zdravljenje spremljajočih bolezni in stanj. Ukrepi morajo biti postopni. Paziti je potrebno na njihove skupne pozitivne in negativne učinke. Pri izvajanju mišičnega treninga se najbolj bojimo povečevanja oksidativnega stresa in s tem večanja negativnega učinka na mišice. Med vadbo je nujno spremljanje oksigenacije s pomočjo oksimetra, izvajanje plinske analize arterielne krvi in aplikaciji kisika, če je to potrebno. Pri izbiri vaj in intenzivnosti njihovega izvajanja moramo paziti na postopnost, saj bi bila prevelika obremenitev lahko škodljiva, hkrati pa bi lahko negativno vplivala tudi na bolnikovo psihično stanje, v smislu odklanjanja nadaljnjih ukrepov. Vedno več avtorjev priporoča električne stimulacije kot uspešno metodo za krepitev mišic v začetnem obdobju rehabilitacije. Ugoden vpliv naj bi imela tako na mišično moč kot na strukturo mišičnih vlaken. S treningom je nujno kombinirati tudi dietetne ukrepe. Nejasen je čas trajanja in pogostnost vključevanja v program rehabilitacije. Vsi avtorji so si enotni o pomenu izobraževanja bolnikov, ki mora biti zastavljeno čim širše, da pokrije različna področja bolnikovega zanimanja s področja bolezni in ukrepov. Velik pomen vloge električne stimulacije pripisujejo tudi obdobju po odpustu iz bolnišnice, oziroma bolnišnične rehabilitacije, saj je enostavna za izvajanje in jo bolnik lahko uporablja tudi v obdobjih poslabšanja.

Za enkrat je še malo podatkov o učinkovitosti rehabilitacije med akutnim poslabšanjem bolezni. Imamo nekaj dokazov, da rehabilitacija v času akutnega zagona bolezni pomembno spremeni telesno zmogljivost bolnika (shuttle test), kakor tudi druge kazalce bolnikovega počutja (vprašalniki o kvaliteti življenja). Nakazano je tudi zmanjšanje števila potrebe po ponovnih pregledih oziroma hospitalizacijah. Oblika rehabilitacije v času AE KOPB še ni povsem dorečena. Iz dosedanjih izkušenj je sklepati, da je nujna ena od oblik treninga perifernih mišic, toaleta dihalnih mišic s treningom le teh, izobraževanje bolnika in dietetni ukrepi. Vrstni red in oblika ukrepov morajo biti prilagojeni bolnikovim zmožnostim in teži poslabšanja. Od oblik treninga je bolnikom najprijaznejša nevro-električna mišična stimulacija, ki jo je potrebno čim prej nadgraditi s hojo oziroma drugimi oblikami mišičnega treninga. Toaleta dihalnih poti izvajamo na različne načine in s pomočjo različnih pomagala. Dihalne vaje in asistiranje izkašljevanje sta osnovna elementa le teh. Pri izobraževanju je poseben poudarek na učenju uporabe pršilnikov in ukrepov za zmanjševanje dihalnega dela. Pomembna je tudi skrb za ustrezen kalorični vnos, pri čemer si pomagamo z različnimi visokoenergetskimi prehrabnimi dodatki, pri čemer je pomembno združiti le te z mišičnim treningom.

Psihološka ocena in ukrepi imajo v tej obravnavi posebno mesto. Spoznavanje depresije in anksioznih stanj je zelo pomembno, kakor tudi njihovo zdravljenje. Pogosto so ta stanja pomemben slabšalec bolnikovega počutja in onemogočajo vrnitev v običajni življenjski ritem.

Ponovno je potrebno poudariti, da nam na tem področju manjka izkušenj in je tudi strokovna literatura še skopa s podatki. V okviru Prešernove naloge v naši ustanovi poteka študija uspešnosti električne stimulacije pri bolnikih z AE KOPB in njen vpliv na bolnikovo počutje in zmogljivost v obdobju po odpustu iz bolnice.

LITERATURA

1. Rosa Güell, MD, PhD ,*Chest*. 2006;129:899-904, Impact of Pulmonary Rehabilitation on Psychosocial Morbidity in Patients With Severe COPD
2. Micaela Romagnoli *Respiration* Vol. 73, No. 6, 2006 , Repeated Pulmonary Rehabilitation in Severe and Disabled COPD Patients
3. S. Jocelyn Carr, *Chest*. 2007; 132:127-134, Acute Exacerbations of COPD in Subjects Completing Pulmonary Rehabilitation*
4. Fabio Pitta, *Chest*. 2006;129:536-544, Physical Activity and Hospitalization for Exacerbation of COPD

REZULTATI RAZISKAVE CARED

Matjaž Fležar

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Omenjena raziskava v sklopu multicentričnega projekta obravnave bolnika s KOPB (CARED je kratica za Computer Aided Rehabilitation in Respiratory Diseases) je poslušala spomočjo optičnega pletizmografa opredeliti način dihanja bolnika s KOPB med telesnim naporom in mirovanjem. Delovna hipoteza je bila, da se z določenimi manevri dihanja med telesnim naporom lahko omogoči večji pritok krvi v desno srce, s tem poveča minutni volumen desnega (in levega) srca in s tem tudi omogoči večjo vzdržljivost med telesnim naporom.

METODOLOGIJA

Bolnike s KOPB smo razvrstili v dve skupini: prva, pri kateri nismo opravili vaj učenja dihanja med naporom in druga, kjer so bolniki pod vodstvom fizioterapevtke uporabljali paradokсно dihanje med telesnim naporom in pred treningom tudi v mirovamnju. Bolnikom smo na egrospirometru pomerili maksimalno porabo kisika in na podlagi te izbrali 70% obremenitev (v watih), ki je bila uporabljena v steady-state protokolu. Slednjo obliko testa (ravno tako na ergospirometru) smo izvedli dvakrat – pred in po vsaj enotedenskem učenju paradoksnega dihanja. Primerjali smo čas trajanja steady-state obremenitve pred in po tem obdobju.

REZULTATI

V preiskovalni skupini je protokol končalo 10 bolnikov. Demografske in funkcije značilnosti so v Tabeli 1.

PREISKOVALNA SKUPINA	
Spol	8M / 2Ž
Starost (leta)	62
FEV1 (%)	47 (16 SD)
VC (%)	80 (18 SD)
T.I.	42,9 (11SD)
Maximalna obremenitev (Watts)	82
Steady state obremenitev (Watts)	56

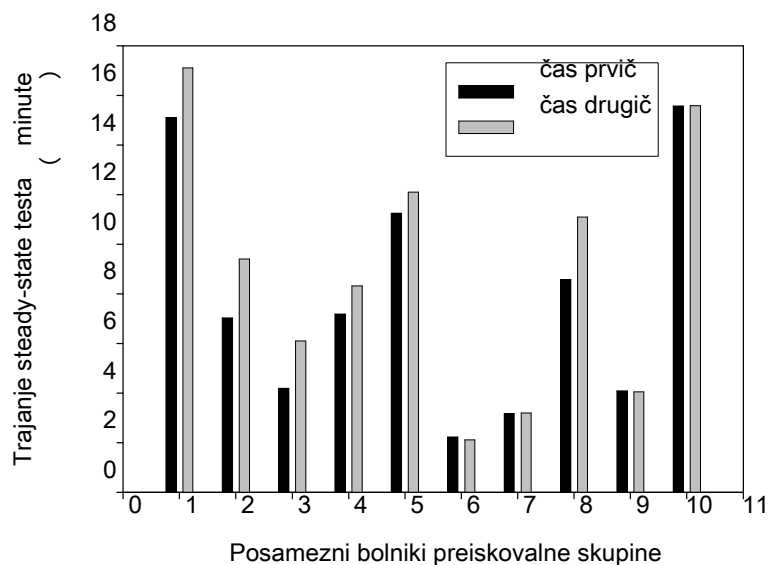
Bolniki so pri drugem testu po učenju paradoksnega dihanja ves čas obremenitve dihali pod kontrolo fizioterapevtke, ki je nadzirala način dihanja.

Pri osmih od desetih preiskovancev se je čas steady.state obremenitve ob drugem testu podaljšal (Graf 1).

Pri preiskovalni skupini smo izmerili signifikantno daljši čas steady-state obremenitve ($p = 0,012$) po učenju paradoksnega dihanja napram testu pred tem učenjem. (Graf 2).

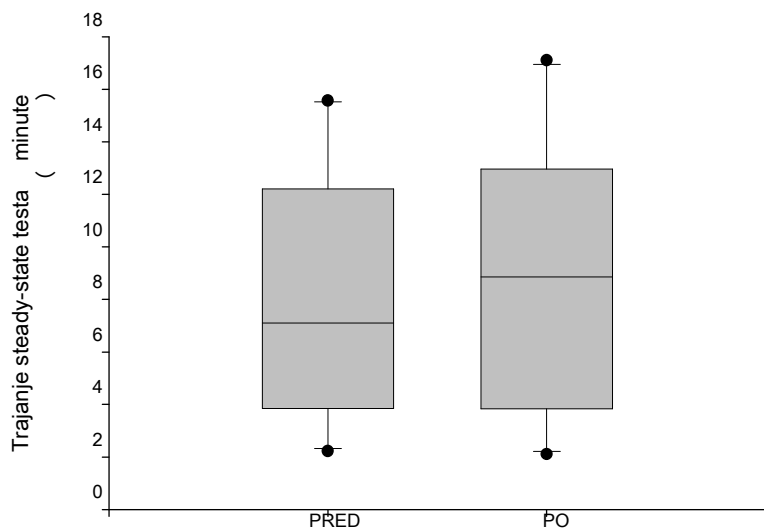
Graf 1.

Primerjava časa steady-state obremenitve pri bolnikih preiskovalne skupine



Graf 2.

Primerjava trajanja obremenitve pred in po učenju paradoksnega dihanja



ZAKLJUČEK

Način dihanja, ki ga bolniki s KOPB uporabljajo med telesno obremenitvijo mogoče ni optimalen, kar se tiče vzdržljivosti za telesni napor. Paradokсно dihanje pri bolnikih s težko obliko KOPB omogoča večjo toleranco za konstanten napor.

ALI REZULTAT PREISKAVE SPUTUMA NA EOZINOFILCE VPLIVA NA ZDRAVLJENJE?

Mateja Marc Malovrh, Izidor Kern, Katja Adamič

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Neinvazivna preiskava sputuma je kot označevalec vnetja v dihalnih poteh pri astmi za klinike zanimiva vse od začetka 19.st., ko so prvič opisali povezavo Curshmanovih spiral in Charcot-Leydenovih kristalov z eozinofilijo v sputumu. Pomankljivosti nativnega sputuma sta predvsem omejena možnost pridobivanja vzorca (bolniki pogosto ne izkašljejejo) in pomanjkanje standardizacije preiskave (subjektivni sta laborantova ocena razmaza in klinikova interpretacija rezultata). V zadnjih 15.-20. letih je pomankljivosti nativnega sputuma presegla preiskava inducirane sputuma, ki je varna in ponovljiva preiskava.

Merjenje eozinofilije v sputumu je uporabno predvsem kot napovednik odgovora na glukokortikoidno zdravljenje, uspešnost vodenja astme na osnovi eozinofilije v sputumu pa se med študijami precej razlikuje.

V novejšem času se kot enostavnejša možnost določanja vnetja v dihalih ponuja meritev NO v izdihanem zraku.

Naš namen je bil preveriti vpliv preiskave sputuma na eozinofilce (SPE) na diagnozo in zdravljenje na bolnišnični in ambulantni ravni. Pregledali smo izvide SPE pri 50 bolnišnično in 50 ambulantno obravnavanih bolnikih v zadnjih treh letih ter iz dokumentacije ugotavljali njihov vpliv na zdravljenje. Ambulantno smo eozinofilijo v sputumu ugotovili pri 27 bolnikih (zelo številni +++: 5, zmerno številni ++: 2, malo številni +: 20), pri 19. ni bilo eozinofilcev v sputumu (brez eo.), 4 vzorci so bili neustrezni (NR). Diagnozo astme smo po pregledu postavili pri 28 bolnikih (+++: 5(5), ++: 1(2), +: 12(20), brez eo.: 8(19) in NR: 2(4)), od tega je bilo 10 že znanih astmatikov. Le pri dveh je izvid SPE vplival na diagnozo in zdravljenje.

Bolnišnično smo eozinofilijo v sputumu ugotovili pri 16 bolnikih (+++: 10, ++: 2, +: 4), pri 28 eozinofilcev v sputumu ni bilo, 6 vzorcev je bilo neustreznih. Z diagnozo astme smo odpustili 32 bolnikov (+++: 10(10), ++: 2(2), +: 1(4), brez eo.: 16(28) in NR: 3(6)), od tega je bila diagnoza astme postavljena predhodno pri 19 bolnikih. Izvid SPE je vsaj delno vplival na diagnozo in zdravljenje le pri štirih bolnikih.

Ugotavljamo, da sputum na eozinofilce pri večini primerov ni vplival na diagnozo ali zdravljenje astme. Diagnozo običajno postavimo z drugimi preiskavami. Merjenje eozinofilije v sputumu pa lahko pomembno prispeva k odločitvi, kadar običajne preiskave v diagnostiki astme odpovejo. Zaradi boljše standardizacije ima inducirani sputum prednost pred nativnim sputumom.

Sputum induction in asthma. A research technique or a clinical tool? Chest 2006;129:503-4

Sputum eosinophilia had poor sensitivity for detecting inadequate asthma control; Asthma control in a random sample of New Zealand adolescent asthmatics. J Asthma 2007;44:261-6

PRIMERJAVA MED DUŠIKOVIM OKSIDOM V IZDIHANEM ZRAKU (eNO) IN ODSOTKOM EOZINOFILCEV V IDNUCIRANEM SPUTUMU PRI BOLNIKIHZ NAPOTNO DIAGNOZO ASTME

Eva Topole, Matjaž Fležar

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

CILJ

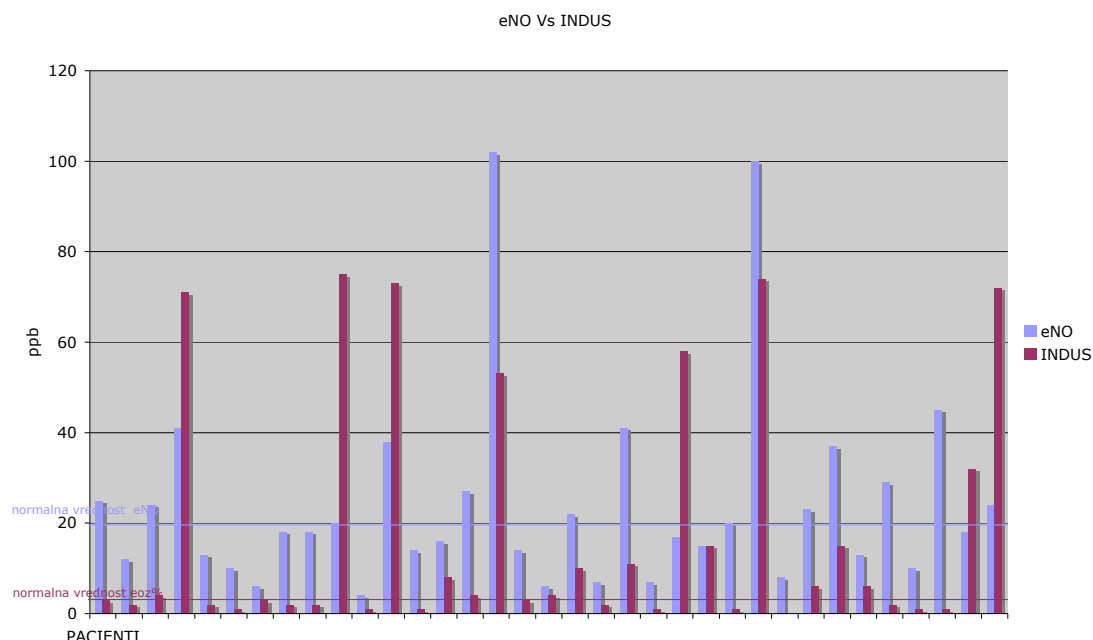
Meritev NO v izdihanem zraku in odstotek eozinofilcev v induciranim sputumu sta pogosto uporabljani neinvazivni metodi za sledenje vnetja dihalnih poti pri astmi. Cilj te raziskave je oceniti korelacijo med tema metodama.

METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili 35 preiskovancev z napotno diagnozo astma (starih od 26 do 78 let). Pri vseh preiskovancih je bil izmerjen NO v izdihanem zraku in opravljen inducirani sputum s hipertonično raztopino 4.5% NaCl. V sputumu je bila določena koncentracija eozinofilcev. Pred in po indukciji sputuma je bila opravljena meritev pljučne funkcije (VC, FEV1). Za normalno vrednost eNO veljajo vrednosti pod in enake 20 ppb, pri induciranim sputumu pa je normalna vrednost eozinofilcev pod 3%. Rezultate smo kvalitativno ovrednotili (pozitiven/negativen).

REZULTATI

Pregledali smo izvide eNO in odstotka eozinofilcev 35 preiskovancev. Pri 9ih preiskovancih (skupina 2, 26%) sta se rezultata razlikovala (negativen eNO in pozitiven inducirani sputum 6 preiskovancev (skupina 2a), pozitiven eNO in negativen inducirani sputum 3 preiskovanci (skupina 2b)). Pri 26 preiskovancih (skupina 1, 74%) so rezultati eNO in eozinofilcev v induciranim sputumu korelirali (graf 1).



RAZPRAVA

Več študij je pokazalo dobro korelacijo med izmerjenim eNO in procentom eozinofilcev v sputumu pri odraslih (1,2) in otrocih (3). V skupini 2a bi lahko bile vzrok neujemanja dveh metod nepravilna diagnoza in tako druge bolezni, ki povzročajo eozinofilijo, pri katerih so vrednosti eNO normalne, npr. paraziti, hipereozinofilni sindromi, ki prizadanejo pljuča (4).

Prav tako je možen vzrok neujemanja v tej skupini preiskovancev metodološka napaka pri izvajanju preiskave inducirane sputuma. V skupini 2b bi neujemanje rezultatov lahko pojasnili z drugimi viri eNO (kašelj, rhinitis (7), sinusitis, prekratko obdobje od prebolevanja infekcije dihal), vnos L-arginina (5, 6), ki je substrat za NOS (s prehrano ali paranteralno).

ZAKLJUČEK

Pri četrtini preiskovancev je prišlo do neujemanja med preiskavama. Od teh sta dve tretjini imeli negativen rezultat eNO ob pozitivni preiskavi sputuma na eozinofilce. Kljub dobri korelaciji med vnetjem dihalnih poti pri astmi in eNO, je pri kliničnem sumu in negativnem rezultatu eNO indicirana preiskava sputuma na eozinofilce.

REFERENCE

1. Jatakson A, Lim S, Kharitonow SA, Ghung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-95.
2. Kanazawa H, Shoji S, Yamada M, et al. Increased levels of nitric oxide derivatives in induced sputum in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 624-629.
3. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, Boner AL. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 1386-1390.
4. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97:78.
5. McKnight GM, Smith LM, Drummond RS, Duncan CV, Golden M, Benjamin N. Chemical synthesis of nitric oxide in the stomach from dietary nitrate in humans. *Gut* 1997; 40: 211-214
6. Kharitonov SA, Lubec G, Lubec B, Hjelm M, Barnes PJ. L-arginine increases exhaled nitric oxide in normal human subject. *Clin Sci* 1995; 88: 135-139.
7. Lundberg JO, Farkas-Szallazi T, Weitsberg E, Rinder J, Lindholm J, Anggaro A, Hockfeld T, Lundberg JM, Alving K. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995; 1: 370-373.

ANGIOGENEZA PRI ASTMI

Sabina Škrbat Kristan

Sodelavci v neposredni delovni skupini : *Peter Korošec, Izidor Kern, Mateja Marc Malovrh, Mira Šilar*

Sodelavci v širši skupini: *Stanislav Šuškovič, Matjaž Fležar, Mitja Košnik*

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Th-2 tip vnetja v dihalnih poteh in preoblikovanje dihalnih poti sta temelja v patogenezi astme. Ena od komponent preoblikovanja dihalnih poti pri astmi je tudi angiogeneza. Žije je pomnoženo, prisotna je vazodilatacija in povečana prepustnost žilja (74). Mehanizem same angiogeneze v pljučih je slabo poznan. Med opisanimi induktorji angiogeneze so VEGF (vascular endothelial growth factor), angiogenin, bFGF (basic fibroblast growth factor, TNF α (tumor necrosis factor alfa) in IL-8 (interleukin 8).

Rinitis se pogosto pojavi pred astmo in tako predstavlja dejavnik tveganja za pojav astme. Pri preučevanju vnetja v induciranem izpljunku se je izkazalo, da vnetnice niso prisotne samo v pljučih bolnikov z astmo, temveč že v induciranem izpljunku bolnikov z atopijo in rinitisom (50). Zgornja in spodnja dihalna torej predstavljajo enotno dihalno pot znotraj katere poteka vnetje.

NAMEN RAZISKAVE

- a) Preučiti ali so faktorji angiogeneze povišani že v induciranem izpljunku bolnikov z rinitisom brez pridružene astme.
- b) Ali so faktorji angiogeneze povišani tudi v induciranem izpljunku bolnikov z urejeno in zdravljeno astmo.

METODE

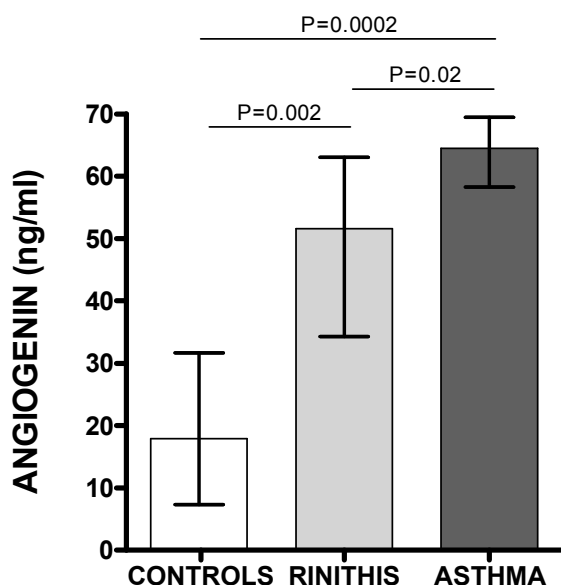
V naši raziskavi smo analizirali inducirane sputume devetih bolnikov z rinitisom, desetih bolnikov z urejeno astmo in vključili devet zdravih preiskovancev. Vključili smo bolnike, ki so bili obravnavani v pulmološki ambulanti Bolnišnice Golnik. V induciranem izpljunku bolnikov smo merili koncentracije VEGF, IL-8, bFGF in TNF- α . Koncentracije VEGF, angiogenina, bFGF, TNF in IL-8 smo določali s citometričnim testom - Cytometric Bead Array (CBA, BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, US).

REZULTATI

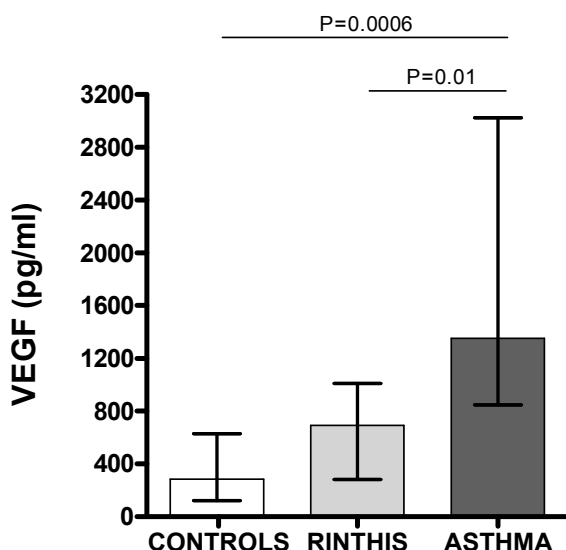
Koncentracije angiogenina so bile, v primerjavi s kontrolno skupino, statistično pomembno povišane v induciranem izpljunku bolnikov z astmo ($P=0.0002$) in rinitisom ($P=0.002$). Koncentracije VEGF so bile statistično pomembno povišane pri skupini bolnikov z astmo. (Slika je bila statistično pomembno povišana v skupini 1A-B). Koncentracija TNF- α bolnikov z rinitisom brez astme.

Slika 1A-B. Angiogenin **A**, VEGF **B**; koncentracije v induciranem izpljunku zdravih kontrol ($n=9$), bolnikov z rinitisom ($n=9$) in astmo ($n=10$). Pri vsaki skupini so označene mediane vrednosti z interkvartilnim razponom.

1A



1B



ZAKLJUČKI

Glede na povišane koncentracije VEGF in angiogenina v induciranem izpljunku bolnikov z astmo kaže, da proces angiogeneze kot del preoblikovanja dihalnih poti vztraja kljub temu, da je astma urejena. V primerjavi s kontrolno skupino, so bile koncentracije angiogenina v induciranem izpljunku bolnikov z rinitisom brez pridružene astme statistično pomembno povišane. Rezultati kažejo, da je proces angiogeneze verjetno prisoten že v pljučih bolnikov z rinitisom, ki nimajo (ali še nimajo) astme. To je skladno z že znanim dejstvom, da je rinitis dejavnik tveganja za pojav astme oziroma je njen predhodnik (44,45). Morda tudi proces angiogeneze predstavlja del patogenetskega procesa v tej znani soodvisnosti. Na tem področju za sedaj v literaturi še ni nobenih poročil.

OPOMBA

Trenutno poteka nadaljevanje raziskave z vključevanjem večjega števila preiskovancev. Zahvaljujem se osebju citološkega in respiratornega laboratorija.

KAJ JE NOVEGA PRI ASTMI V LETU 2007

Mitja Košnik

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

KAJ JE NOVEGA PRI ASTMI V LETU 2007

Mitja Košnik

Teža vs nadzor astme

Osvežene smernice GINA za obravnavo astme (in ne pozabimo leto prej obravnavanih slovenskih stališč!) so lansirale kot ključen izid vodenja astme njeno urejenost in ne več teže. Zato ni čudno, da se v zadnjem letu publicira precej študij, ki se ukvarjajo s pristopi, kako bolnikom čim bolj enostavno čim bolje urediti simptome bolezni. Ena od ključnih pasti je, da astma ni enovita bolezen, ampak sindrom, ki ima (če že ne več etiopatogeneze) več fenotipov. Zato je potrebno obravnavo astme prilagoditi bolniku oziroma njegovemu fenotipu astme. Tudi pri branju literature je treba paziti, na kakšnem fenotipu bolnikov je bila raziskava narejena, torej za katere bolnike posamezni rezultati veljajo. Druga past pri branju literature pa so tudi statistična zavajanja. Če pustimo druge domneve, zakaj avtorji uporabijo te zvijače, je namreč treba vedeti, da imajo za objavo veliko večje možnosti članki, ki svoje rezultate opredelijo kot pozitivne. Torej se morajo potencialni avtorji prilagoditi pričakovanjem urednikov strokovnih revij.

V nadaljevanju je pregled literature iz leta 2007, ki se je zdela pomembna avtorju. Težišče je na literaturi, ki se ukvarja s praktičnimi problemi vodenja bolnikov z astmo.

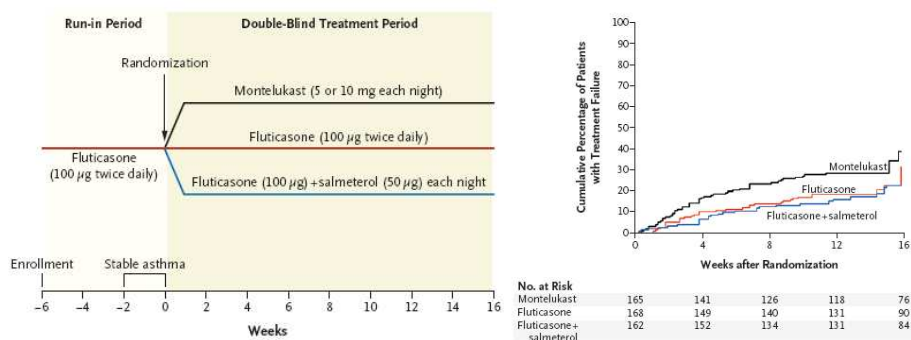
Naravni potek astme

V severnoevropskih državah so preko anketnega vprašalnika 7-10 let spremljali skupino 1153 odraslih bolnikov z astmo (1). Remisijo so opredelili s tem, da oseba vsaj 2 leti ni imela simptomov astme ob tem, da ni prejela terapije za astmo. V 10 letih je šlo v remisijo 20% bolnikov. Največ remisij je bilo med bolniki kadilci, ki so prenehali kaditi (37%). Večja verjetnost za remisijo je pri bolnikih, ki imajo blago astmo in tistih, ki imajo astmo manj časa.

Zdravljenje blage astme

70% vseh bolnikov z astmo ima blago obliko bolezni (2). Vendar tudi v tej skupini bolnikov težka poslabšanja bolezni niso izključena. V eni študiji na 700 bolnikih je bilo težjih poslabšanj 0,77 na bolnika na leto, če bolniki niso jemali preprečevalcev in 0,26, če so jemali majhen odmerek IGK (3)

Letos je bila objavljena študija, v kateri so 500 bolnikov, katerih astma je bila dobro urejena na 200µg flutikazona randomizirali na 2X100 µg flutikazona, montelukast ali 1X100µg flutikazona plus salmeterol (4). Do poslabšanj astme (hospitalizacija, obisk urgence, potreba po sistemskem glukokortikoidu, zmanjšanje FEV1 za >20%, zmanjšanje PEF >35%, več kot 10 vdihov olajševalca na dan) je prišlo pri 20% bolnikov v obeh skupinah na IGK in 30,3% bolnikov na antilevkotrienu ($p < 0,03$). Pomanjkljivost te raziskave je odsotnost skupine, ki bi prejela 1Xdnevno 100µg flutikazona.



Zato se ne ve, ali so bolniki v skupini, ki je razpolovila IGK ostali stabilni zaradi dodatka salmeterola, ali bi ostali tudi sicer.

Da bi izboljšali komplajens, se poskuša s pristopi, da bi bolniki z malo simptomi jemali preprečevalno zdravilo le »po potrebi« (5) V raziskavo so vključili 466 bolnikov z astmo, ki so bili urejeni ob prejetju 500 µg beklometazona. Nato so bolnike randomizirali v eno od štirih skupin. V dvojno slepem protokolu je ena skupina 6 mesecev prejela kombiniran vdihovalnik beklometazon 250µg+salbutamol 100µg »po potrebi«, druga redno 2x1 vdih, tretja samo beklometazon 2X250µg, četrte le salbutamol »po potrebi«. Merili so čas do prvega blagega poslabšanja (Blago poslabšanje: nočno prebujanje, zmanjšanje PEF za 20%, več kot 3 dodatne odmerke salbutamola; težko poslabšanje: padec PEF za >30%, več kot 8 dodatnih vdihov olajševalca, potreba po sistemskih glukokortikoidih).

Po 6 mesecih je bil jutranji PEF enak v vseh treh skupinah, ki so prejemale beklometazon (in nižji v skupini, ki je imela le salbutamol). Kumulativni odmerek beklometazona je bil manjši v skupini, ki je prejela kombinacijo p.p. (ekvivalenten odmerek 100µg dnevno) v primerjavi z drugima skupinama, ki sta prejemale beklometazon redno. Kljub temu je bila stabilnost astme je bila povsem enaka v skupini, ki je prejela kombinacijo pp, kot v skupini, ki je prejela beklometazon redno. Ta pristop zdravljenja blage astme je verjetno eden boljših z vidika zavzetosti za prejetje preprečevalca. Poleg tega je ta študija ponovno pokazala, da redno prejetje beta agonista (kljub rednemu prejetju IGK) slabša stabilnost blage astme. Razlika je bila statistično pomembna.

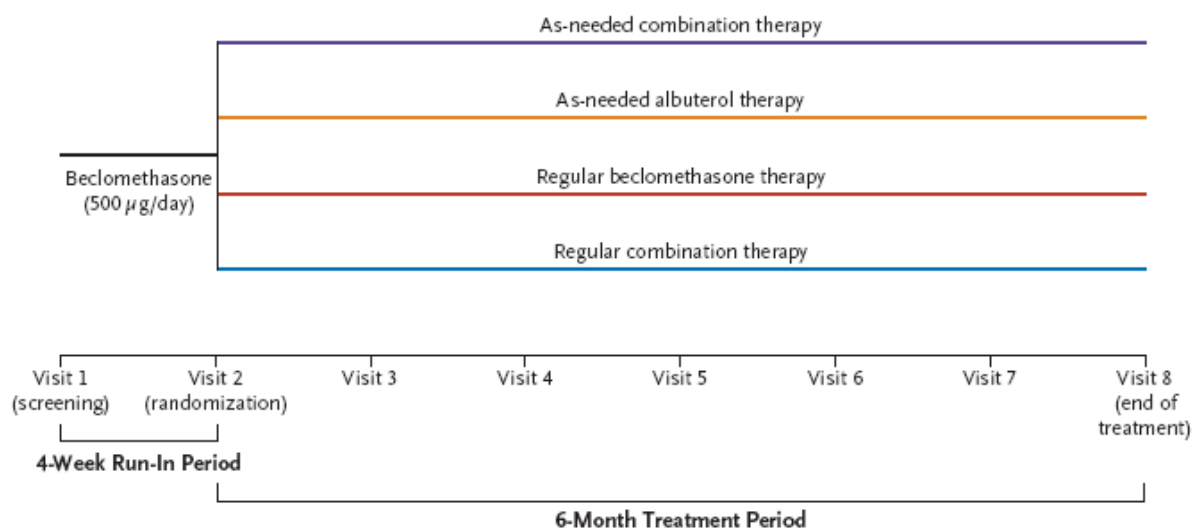
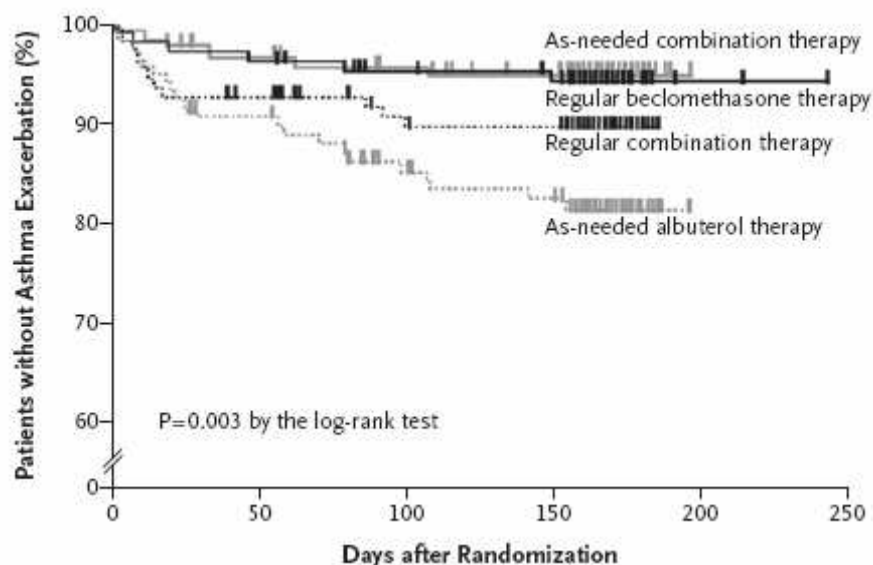


Figure 1. Study Design.

At each visit, patients underwent a physical examination; measurement of blood pressure, heart rate, and pulmonary function; and evaluation of asthma symptoms, asthma exacerbations, and adverse events. As-needed combination therapy consisted of placebo twice daily plus 250 µg of beclomethasone and 100 µg of albuterol in a single inhaler as needed; as-needed albuterol therapy, placebo twice daily plus 100 µg of albuterol as needed; regular beclomethasone therapy, 250 µg of beclomethasone twice daily and 100 µg of albuterol as needed; and regular combination therapy, 250 µg of beclomethasone and 100 µg of albuterol in a single inhaler twice daily plus 100 µg of albuterol as needed.



Prejemanje zdravil

	SABA	IGK	Čas to poslabšanja
As needed comb.	7.39± 10.10 mg	18.48±25.25 mg	-
Regular beclo	6.59±9.02 mg	76.97±17.35 mg	NS vs As needed comb
Regular comb	7.25±10.50 mg	77.07±17.55 mg	P<0,001 vs As needed comb
As needed salbutamol	9.74±14.17 mg	-	P<0,001 vs As needed comb
	NS	P<0.001	

Vodenje astme z meritvami bronhialne preodzivnosti ali eNO

V zadnjih letih je bila večkrat izpostavljena dilema, ali naj se astmo vodi glede na simptome in pljučno funkcijo, ali bi bilo odmerke zdravil bolje prilagajati glede na aktivnost astmatskega vnetja. Nekaj dosedanjih študij je nakazovalo korist drugega pristopa, predvsem pri težje vodljivih bolnikih. Vendar letošnje študije, ki so preučevale bolnike z »vsakodnevno« astmo niso prišle do tako vzpodbudnih rezultatov.

210 otrok z astmo (6-16 let), ki so za urejenost bolezni potrebovali 200-500 µg flutikazona dnevno, so randomizirali in odmerke zdravil vsake 3 mesece prilagajali tako, da so upoštevali ali simptome ali pa poleg simptomov še bronhialno preodzivnost (6). Po dveh letih zdravljenja med skupinama ni bilo razlik v pogostosti simptomov (70% dni brez simptomov), številu poslabšanj (17%), bronhialni preodzivnosti, porabi IGK (505µg v referenčni vs 557µg v BHR skupini). Skupina vodena po bronhialni preodzivnosti je imela statistično pomembno večji predbronhodilatatorni FEV1, vendar na račun slabšanja FEV1 podskupine otrok, ki so kljub veliki preodzivnosti imeli malo simptomov in so bili vodeni po simptomih. Razlika v FEV1 med skupinama pa je bila le 6%. Upoštevanje bronhialne preodzivnosti je spremenilo odločitev o odmerku zdravil v 47% primerov, približno enakokrat navzgor kot navzdol. Zaključili so, da pogosto spremljanje BHR ne vpliva pomembno na izid zdravljenja astme. Nakazuje pa, da bolniki z veliko bronhialno preodzivnostjo in malo simptomi potrebujejo večji odmerek IGK, kot bi jim ga dali z upoštevanjem samo simptomov.

TABLE 1 Study algorithm		
Medication level	Reference strategy	AHR strategy
Increase by 1	SS ≥ 14	PD ₂₀ < 100 µg and SS < 14 or PD ₂₀ < 300 µg and SS ≥ 14
No change	0 < SS < 14	PD ₂₀ 100-300 µg and SS < 14 or PD ₂₀ ≥ 300 µg and SS ≥ 14
Decrease by 1	SS = 0	PD ₂₀ > 300 µg and SS < 14

AHR: airway hyperresponsiveness; SS: cumulative symptom score during the 14 days before the clinic visit; PD₂₀: provocative dose of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second.

TABLE 2 Study medication levels	
Level 1	100 µg fluticasone <i>o.d.</i>
Level 2	100 µg fluticasone <i>b.i.d.</i>
Level 3	100 µg fluticasone/50 µg salmeterol <i>b.i.d.</i>
Level 4	250 µg fluticasone/50 µg salmeterol <i>b.i.d.</i>
Level 5	500 µg fluticasone/50 µg salmeterol <i>b.i.d.</i>

118 bolnikov, ki so se zaradi astme zdravili pri osebnih zdravnikih, so randomizirali in jih 8 mesecev polovico vodili po smernicah, polovici pa prilagajali glede na eNO (zmanjšanje IGK pri eNO < 16ppb, povečanje pri eNO > 26ppb) (7). Med skupinama ni bilo razlik v številu poslabšanj astme, se je pa v skupini eNO zmanjšal dnevni odmerek IGK (557 vs. 895 µg; p < 0.028).

Obe študiji kažeta, da uporaba inflamometrije ni primerna kot splošno orodje za vodenje astme, ampak da je predvsem v pomoč pri diagnostiki težko vodljivih bolnikov. S temi metodami očitno predvsem identificiramo bolnike, ki se slabo odzovejo na IGK in jim zato odmerek teh zdravil lahko pomembno zmanjšamo.

Nove kombinacije

Očitno je res, da so inhalirani glukokortikoidi najučinkovitejše zdravilo za astmo. Zato se trenutno predvsem preučuje, ali je njihov učinek možno izboljšati, kadar v monoterapiji astme ne uredijo popolnoma.

489 bolnikom z nenadzorovano astmo so dodali placebo, teofilin, ali montelukast in jih sledili pol leta (8). Epizodo slabega nadzora astme so opredelili, če se je PEF zmanjšal za 30%, povečana poraba olajševalca za več kot 4 vdihne na dan, potrebo po sistemskih glukokortikoidih, obisk urgence ali hospitalizacija zaradi astme. Dodatek drugega preprečevalca ni pomembno prispeval k urejenosti astme.

	Epizode slabega nadzora	Delež oseb, ki so imele epizodo slabega nadzora
placebo	4.9 (epizod/bolnika/leto)	52%
montelukast	4.0	49%
teofilin	4.9	53%
	NS	NS

Druga skupina je preučevala zanimivo hipotezo, in sicer jih je zanimalo, ali se pri bolnikih z zmerno astmo v fiksni kombinaciji lahko zamenja preprečevalec (9). 14 tednov so preučevali skupino 192 bolnikov z zmerno astmo (FEV1 $83.3 \pm 14.7\%$), z nameno ugotoviti, ali je kombinacija montelukast in salmeterol podobno učinkovita kot kombinacija beklometazonin salmeterol za vzdrževanje stabilnosti bolezni. Hipoteza izhaja iz predpostavke, da v obeh kombinacijah eno zdravilo deluje protivnetno, drugo pa bronhodilatatorno. Bolniki so v času run-in 2 tedna prejeli kombinacijo beklometazon HFA 160 μg /montelukast 10 mg in olajševalec pp. Nato so 14 tednov prejeli beklometazon HFA 160 μg ali montelukast 10 mg v kombinaciji s salmeterolom 2X50 μg . Merili so čas do morebitnega poslabšanja bolezni. Zaradi jasne inferiornosti kombinacije montelukast/salmeterol je bila študija predčasno prekinjena.

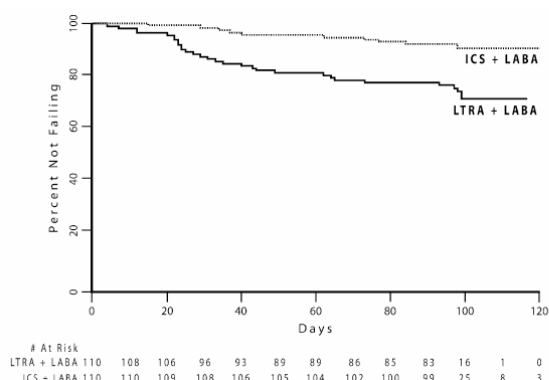


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for treatment failure during treatment with LTRA + LABA or ICS + LABA in the subjects eligible for the prespecified primary analysis ($n = 110$). $p = 0.0008$ (McNemar's test) for differential prolongation of time to failure between the treatments.

Anti-TNF

Preučevali so vpliv protiteles proti TNF alfa Infliximaba (3 odmerki, čas opazovanja 3 mesece) na pljučno funkcijo in simptome pri 18 bolnikih z zmerno astmo, ki niso bili povsem urejeni na inhalacijski glukokortikoidni terapiji (10). Za primerjavo je 20 bolnikov prejelo placebo. V primerjavi s placebom zdravljenje ni izboljšalo jutranjega PEF in vsote simptomov, poraba olajševalca se ni zmanjšala, se je

pa nekoliko zmanjšala dnevna variabilnost PEF in število zmernih poslabšanj (zmanjšanje PEF za 20% ali poraba olajševalca za 3 na dan glede na stanje pred randomizacijo). Ob tem je za opozoriti na majhno skupino in kratek čas opazovanja, tako da je to lahko zgolj slučaj. Zdravljenje je bilo varno.

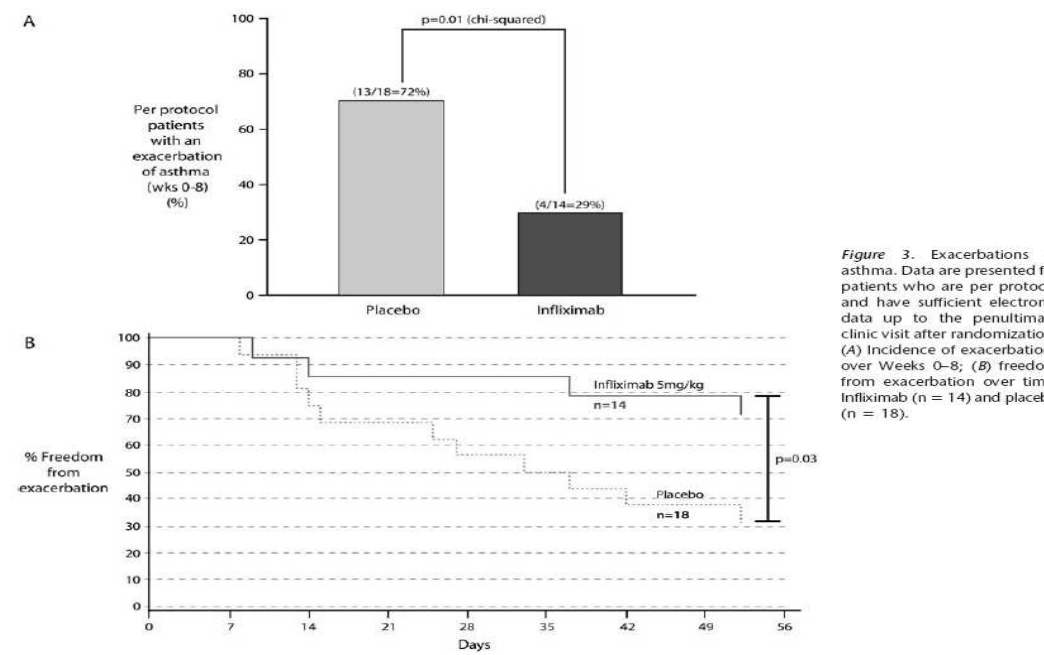


Figure 3. Exacerbations asthma. Data are presented for patients who are per protocol and have sufficient electronic data up to the penultimate clinic visit after randomization (A) Incidence of exacerbation over Weeks 0-8; (B) freedom from exacerbation over time. Infliximab (n = 14) and placebo (n = 18).

Bronhialna termoplastika

Postopek z radiofrekvenčno ablacijo gladkih mišic v bronhijih premera med 3 in 10 mm so izvedli na 56 bolnikih z zmerno do težko astmo, enako velika skupina pa je služila za primerjavo (11). Takoj po posegu se je klinična slika v skupini z bronhialno termoplastiko nekoliko poslabšala, vendar so imeli 3 mesece po posegu nekoliko manj težav, kot primerjalna skupina. Približno polovica bolnikov v obeh skupinah je uspela ukiniti dolgodelujoče beta agoniste. Skupina zdravljena z bronhialno termoplastiko je imela za tretjino manj blagih poslabšanj astme (definirana kot >20% zmanjšanje PEF, >3 vdihne olajševalca več kot pred vključitvijo v študijo, noč s prebujanjem), več dni brez simptomov in boljši rezultat Testa nadzora astme. Med rezultati pljučne funkcije se je po termoplastiki povečal jutranju PEF (za 30 L/min), nista se pa spremenila FEV₁ in bronhialna preodzivnost.

Čeprav rezultati sugerirajo, da so koristi posledica zmanjšanja mase bronhialnih mišic pa ne smemo spregledati, da ablacija okvari tudi živce in mikrovaskulaturu v bronhijih.

Omalizumab in anafilaksija po njem

Omalizumab je postal standardno zdravilo za atopike s težko vodljivo astmo. Uporablja se tudi že v Sloveniji. Po začetnih navdušenjih nad odsotnostjo stranskih učinkov pa se sedaj že pojavljajo poročila o anafilaktičnih reakcijah.

17 bolnikov zdravljenih z omalizumabom so sledili s kožnimi testi alergije. Pri 8 bolnikih so ugotovili pozitiven test z alergenom miši. 1 bolnik je dobil generalizirano urtikarijo 20 minut po aplikaciji zdravila,

vendar je naslednje aplikacije prenesel brez zapleta (12). Kasneje v poteku zdravljenja so se testi z mišjim alergenom negativizirali.

Druga skupina pa je pri imela 2 bolnika z anafilaksijo po aplikaciji omalizumaba. Pri enem so ugotovili pozitivne intradermalne teste alergije s omalizumabom (0.15 mg/mL), pri drugem pa s polisorbitom (13). Pri drugem bolniku se je anafilaksija v naslednjem mesecu ponavila še nekajkrat, kljub temu, da bolnik ni dobil več omalizumaba. Opisali so tudi serumsko bolezen po tem zdravilu (14).

Pojavljajo se poročila (case-reporti) o koristi tega zdravila tudi pri drugih bolnik, ne le pri atopijski astmi, npr ugoden učinek pri sindromu Churg-Straussove (15), atopijskem dermatitisu (16) in alergijski bronhopulmonalni aspergilozi (17) in kronični urtikariji (18).

Senzacionalno pa je poročilo odkritelja protiteles IgE, prof Johanssona, da po večletnem zdravljenju s protitelesi anti-IgE dosežemo dolgotrajno desenzibilizacijo bazofilcev in obdržimo astmo stabilno kljub ukinitvi anti-IgE (19). 18 bolnikov je prejelo anti-IgE vsaj 6 let. Leto dni po ukinitvi zdravljenja so le 4 od 18 bolnikov morali okrepiti medikamentozno terapijo, nihče ni potreboval sistemskih steroidov. Dosedanje študije, ko so ukinjali anti-IgE po nekaj mesecih zdravljenja, so namreč vse pokazale, da se astma hitro povrne na aktivnost, kakršna je bila pred začetkom zdravljenja.

Literatura

1. [Holm M](#), [Omenaas E](#), [Gíslason T](#), [Svanes C](#), [Jögi R](#), [Norrman E](#), [Janson C](#), [Torén K](#). Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). [Eur Respir J](#). 2007;30:62-5.
2. P.M. O'Byrne. How much is too much? The treatment of mild asthma. [Eur Respir J](#) 2007; 30: 403–406.
3. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. [Am J Respir Crit Care Med](#) 2001; 164: 1392–1397.)
4. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. [N Engl J Med](#) 2007; 356: 2027–2039.
5. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Crimi N., Vignola AM, Morelli P, Nicolini G, Fabbri LM. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. [N Engl J Med](#) 2007;356:2040-52.
6. M. Nuijsink, W.C.J. Hop, P.J. Sterk, E.J. Duiverman+ and J.C. de Jongste. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. [Eur Respir J](#) 2007; 30: 457–466.
7. Dominick E. Shaw¹, Mike A. Berry¹, Mike Thomas², Ruth H. Green¹, Chris E. Brightling¹, Andrew J. Wardlaw¹, and Ian D. Pavord¹ The Use of Exhaled Nitric Oxide to Guide Asthma Management A Randomized Controlled Trial. [Am J Respir Crit Care Med](#) 2007; 176. 231–237.
8. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical Trial of Low-Dose Theophylline and Montelukast in Patients with Poorly Controlled Asthma. [Am J Respir Crit Care Med](#) 175; 2007: 235–242.
9. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, DiMango E, Fahy JV, Kraft M, Leone F, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, Israel E; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. [Am J Respir Crit Care Med](#). 2007;175:228-34.

10. Edward M. Erin, Brian R. Leaker, Grant C. Nicholson, Andrew J. Tan, Linda M. Green, Helen Neighbour, Angela S. Zacharasiewicz, Jackie Turner, Elliot S. Barnathan, Onn Min Kon, Peter J. Barnes, Trevor T. Hansel. The Effects of a Monoclonal Antibody Directed against Tumor Necrosis Factor in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 753–762.
11. [Cox G](#), Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, Pavord ID, McCormack D, Chaudhuri R, Miller JD, Laviolette M; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007 Mar 29;356:1327-37.
12. Varghese M, Lieberman P. The effects of repeat omalizumab administration on skin test positivity and the assessment of the safety of administration in patients with positive skin tests to mouse antigen. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:320-3.
13. Price KS; Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. [Allergy and Asthma Proceedings](#) 2007;28: 313-319.
14. Pilette C, Coppens N, Houssiau FA, Rodenstein DO. Severe serum sickness-like syndrome after omalizumab therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; Aug 21 (epub)
15. [Giavina-Bianchi P](#), [Giavina-Bianchi M](#), [Agondi R](#), [Kalil J](#). Administration of Anti-IgE to a Churg-Strauss Syndrome Patient. [Int Arch Allergy Immunol.](#) 2007;144:155-158.
16. [Forman SB](#), [Garrett AB](#). Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcepsilonRI. [Cutis.](#) 2007 Jul;80:38-40.
17. [van der Ent CK](#), [Hoekstra H](#), [Rijkers GT](#). Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. [Thorax.](#) 2007;62:276-7.
18. [Spector SL](#), [Tan RA](#). Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. [Ann Allergy Asthma Immunol.](#) 2007 Aug;99(2):190-3.
19. Nopp A, Johansson SGO, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy* 2007: 62: 1175–1181.

AEKOPB / NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA

NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA NA NAVADNEM (NE INTENZIVNEM) PULMOLOŠKEM ODDELKU

Sabina Škr gat Kristan

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Neinvazivna mehanična ventilacija je pri nekaterih bolnikih z akutno respiracijsko insuficienco uspešna metoda podpore spontanemu dihanju.

Neinvazivna mehanična ventilacija (NIMV) pomeni dihalno podporo, ob čemer bolnika ni potrebno intubirati in umetno ventilirati. NIMV je pri nekaterih bolnikih s hiperkapnično respiracijsko insuficienco zaradi poslabšanja KOPB dokazano učinkovita metoda dihalne podpore. Z ustrezno *zgodnjo* uporabo in indiciranjem NIMV se pri bolnikih s KOPB zmanjša potreba po intubaciji, manjša je tudi verjetnost za pojav z ventilatorjem povezane pljučnice in umrljivosti v bolnišnici (1-6). Če se NIMV uporabi, kadar bi bila sicer kontraindicirana, je smrtnost večja kot pri uporabi invazivne mehanične ventilacije. Po podatkih iz literature je neinvazivna mehanična ventilacija metoda, ki se jo lahko uporablja tudi na oddelkih izven intenzivnih enot (1-3). Eden od pomembnih dejavnikov, ki je botroval prehodu NIMV na oddelke, je prezasedenost intenzivnih enot (3).

Hiperkapnična respiracijska insuficienca nastopi tudi pri nepravilnostih prsnega koša in nevro-mišičnih boleznih. V teh primerih bolezen napreduje in vodi v kronično ventilatorno odpoved. Poglavitne bolezni pri katerih se po podatkih iz literature uvaja NIMV so kifoskolioza, sekvele po TBC, nevro-mišične bolezni kot so amiotrofična lateralna skleroza, Duchsenova mišična distrofija, spinalna mišična atrofija (7-10). Bolniki s kifoskoliozo na NIMV na domu so glede na ugotovitve nekaterih avtorjev imeli daljše preživetje v primerjavi z bolniki, ki so imeli zaradi kifoskolioze le trajno zdravljenje s kisikom na domu (7). Za sedaj ni randomiziranih kontroliranih študij, ki bi opredelile natančne indikacije za začetek kronične NIMV (NIMV na domu). Po navedbah iz literature (8, 9) pa se NIMV na domu uvaja v primeru kliničnih znakov alveolarne hipoventilacije in desnostranskega srčnega popuščanja. V plinski analizi torej beležimo hiperkapnijo, bolniki pa imajo klinične težave zaradi hipoventilacije kot so dispneja, zaspanost, glavoboli, moten spanec, utrujenost, motnje v koncentraciji, slabši apetit in izguba telesne teže (10).

NAŠE IZKUŠNJE

NIMV smo na našem pulmološkem oddelku pričeli počasi uvajati v letih 2005 in 2006. Kot metodo jo uporabljamo pri akutni in kronični hiperkapnični respiracijski insuficienci. NIMV smo najprej uvajali pri bolnikih z akutnim poslabšanjem kronične hiperkapnične respiracijske insuficiencie zaradi akutnega poslabšanja KOPB.

Kasneje smo jo pričeli uvajati tudi pri bolnikih s kronično hiperkapnično respiracijsko insuficienco zaradi deformacije prsnega koša, v enem primeru smo spremljali tudi bolnika z mišično distrofijo brez bulbarne simptomatike. V teh primerih gre za uvajanje trajne NIMV na domu.

Izkušnje smo pridobivali in jih pridobivamo z lastnim delom, nedvomno pa je bilo in je znanje o mehanični ventilaciji kolegov iz intenzivnega oddelka naše bolnišnice (dr. Igor Drinovec, dr. Darinka Trinkaus, dr. Franci Šifrer) izjemnega pomena, da smo NIMV lahko poskusili uvajati na navadnem pulmološkem oddelku. Dve medicinski sestri in dve zdravnici smo v ta namen obiskale oddelk na Thoraxklinik v Heidelbergu (vodja oddelka dr. Matthias Wiebel).

NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA V ZDRAVLJENJU AKUTNE HIPERKAPNIČNE RESPIRACIJSKE INSUFICIENCE

Ventilirali smo 6 bolnikov z akutnim poslabšanjem kronične hiperkapnične respiracijske insuficience. Njihove klinične lastnosti prikazuje tabela 1. Pri eni bolnici smo morali z NIMV prekiniti zaradi klavstrofobije. V vseh primerih je šlo za bolnike z napredovalo KOPB, pridružena motnja osnovni pljučni boleznini je razvidna iz tabele 1.

Tabela 1. Klinične lastnosti bolnikov, pri katerih smo uvedli NIMV

BOLNIK	STAROST	SPOL	DIAGNOZA	FEV 1(%)	I.Tiffn	TEL.V (cm)/TEŽA (kg)
1.B.S.	75	m	KOPB	500(19)	53	168/85
2. D.Z.	75	M	KOPB, FIBROTORAKS	700 (24)	53	175/85
3.K.L.	60	Ž	KOPB, PICKWICK, HIPOTIREOZA	920(37)	62	162/101
4.H. M.	74	M	KOPB, SILIKOZA	700(24)	37	174/85
5.T. M.	70	Ž	KOPB, ASTMA			

Uporabljali smo tlačno podporo (pressure support) in dodali PEEP. Vedno smo pričeli z nižjimi inspiratornimi tlaki (10-15 cm H₂O) in tlak postopoma povečevali do želenega učinka. Vsi bolniki so imeli oronazalne maske. Sprva so masko bolniki držali sami, da so se navadili, šele nato smo masko pritrdili s trakovi. Uporabljali smo ventilator Airox Legendair z dvocevni sistemom, ki ima možnost merjenja izdihanega zraka (mora dosežati 7 ml/kg TT). Ta volumen je predstavljal orientacijo o zadostnosti ventilacije pred odvzemom plinske analize arterijske krvi. V ventilator smo dodali smo toliko kisika, da je saturacija, merjena na prstu, dosegla 90%. Ob bolniku sta bila ob uvajanju vedno zdravnik in medicinska sestra. V prvih dveh urah je bila obremenitev zdravstvenega osebja velika. Bolnik ne sme biti nikoli sam. Spremljali smo vitalne funkcije, meteorizem, leak na maski, zavest bolnika, gibanje prsnega koša, sinhronost dihanja za ventilatorjem ter frekvenco dihanja. Ves čas je bilo potrebno bolnika opogumljati. Acidobazni status smo vedno preverili s plinsko analizo arterijske krvi. Bolniki so bili na NIMV približno dve uri večkrat dnevno. Tabela 2 prikazuje način ventilacije in parametre v plinski analizi arterijske krvi za vsakega od bolnikov. Kaže se trend upadanja na nivoju pCO₂, porast pH in znižanje frekvence dihanja. Najpogostejši problem je bil meteorizem. Težjih zapletov, kot so hipotenzija, pnevmotoraks ali aspiracija nismo imeli.

Tabela 2: Način ventilacije in parametri v plinski analizi arterijske krvi

NAČIN VENTILACIJE	TRAJANJE (dnevi)	PAAK	PH	pCO2 kPa	pO2 kPa	HCO3 mmol/L	frekv. dihanja	dodatni kisik	št. NIMV v 2 letih
BOLNIK 1: PS 13 cm H2O	2	PRED NIMV	7.27	10.6	10.2	35.7	28	24% VM	1X
PEEP 3		PO NIMV (1-2uri)	7.32	9.17	8.7	34.4	17	da	
BOLNIK 2: PS 24 cm	4	PRED NIMV	7.31	7.99	7.5	27.2	27	31%VM	2X
H2O		PO NIMV (1-2 uri)	7.34	7.42	9.8	29.6	24	da	
PEEP 3									
BOLNIK 3: PS 22 cm H2O	15	PRED NIMV	7.27	11.9	6.17	40.3	24	28%VM	1X
PEEP 4		PO NIMV (1-2uri)	7.38	8.9	8.9	38.8	21	DA	
BOLNIK 4: PS 20 cm H2O	4	PRED NIMV	7.32	9.40	6.27	35.7	24	28%VM	3x
PEEP 3		PO NIMV(1-2 uri)	7.34	8.6	11.1	33.9	23	DA	
cm H2O									
BOLNIK 5: NEUSPEŠNO ŽE ZAČETNIH NIZKIH TLAKIH ZARADI KALVSTROFOBIJE									

NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA V ZDRAVLJENJU KRONIČNE HIPERKAPNIČNE RESPIRACIJSKE INSUFICIENCE

Ventilirali smo 5 bolnikov s kronično hiperkapnično respiracijsko insuficienco. Pri eni bolnici je bila kronična NIMV uvedena že na intenzivnem oddelku (bolnica, ki je vodena z oznako bolnik 3), bolnico pa glede NIMV na domu spremljamo na našem oddelku. To je bila bolnica s kifoskoliozo, ki je bila zaradi akutnega poslabšanja kronične hiperkapnične respiracijske insuficiencie intubirana in umetno ventilirana. V dneh po ekstubaciji je še vedno vztrajala nekompenzirana hiperkapnična respiracijska insuficienca, zaradi česar so že na intenzivnem oddelku pričeli z NIMV. Diagnoze, ki so pri ostalih bolnikih pogojevale hiperkapnično respiracijsko insuficienco so razvidne iz tabele 3. Bolniki so imeli dispnejo, navajali so utrujenost, zaspanost in motnje v koncentraciji.

Pri uvajanju oziroma titriranju NIMV pri kroničnem bolniku načeloma veljajo enaka pravila kot pri akutnem bolniku. Običajno potrebujemo za uvedbo ventilacije 7-14 dni. Z uvajanjem NIMV pričnemo preko dneva in nato preko noči. Pri obravnavi takega bolnika tako sodeluje tudi laboratorij za motnje spanja. Uporabljamo ventilator Airox Legendair z dvocevnim sistemom. Ko določimo parametre na ventilatorju in objektiviziramo zadostnost ventilacije, preidemo na ventilator z eno cevni sistemom (na istih parametrih oz. nastavitvah tlakov), ki ga bolnik potem tudi prejme na dom. V času hospitalizacije se bolnik nauči rokovanja z aparatom in masko. Bolniki se ventilirajo preko noči in večinoma tudi dodatno dve uri čez dan. V primeru težav pokličejo na naš oddelek. Uspeh je odvisen

tudi od zavzetosti bolnika za zdravljenje. Običajno bolniki zahtevajo veliko časa in pojasnil, brez strpnosti zdravstvenega osebja ne gre.

Tabela 3: Klinične lastnosti bolnikov s kronično hiperkapnično respiracijsko insuficienco.

BOLNIK	STAROST	SPOL	DIAGNOZA	FEV 1 (%)	I.Tiffn
1. K. L.	60	Ž	KOPB, Sy Pickwick hipotireoza	920 (37)	62
2. K. M.	20	Ž	Arthrogryposis multiplex	505(25)	66
3. S.V.	53	Ž	Kifoskolioza	750(33)	68
4. D.A.	52	Ž	Kifoskolioza, OSA . NETOLERANCA MASKE IN NEUSPEH		
5.H.E.	26	M	D. Mišična distrofija/brez bulbarne simptomatike	500 (25)	70

Predvsem bolnici (vodeni z oznako bolnik 2 in 3) sta pri zdravljenju zavzeti. Po uvedbi NIMV nista več hiperkapnični, utrujeni in zaspani. Predvsem pri mlajši bolnici (bolnik 2) je to izjemnega pomena, saj je uspešna študentka na visoki šoli. Pri bolniku z mišično distrofijo (brez bulbarne simptomatike) je NIMV za sedaj učinkovita. Ker bolezen napreduje, bolnik postaja vezan na NIMV ne samo ponoči, temveč tudi čez dan več ur preko dneva. Z NIMV nadaljujemo, ker bolnik odklanja traheostomo. Bolnica, vodena z oznako bolnik 1, s KOPB, sindromom Pickwick in zdravljeno hipotireozo dodatno potrebuje tudi trajno zdravljenje s kisikom na domu.

Način ventilacije bolnikov na kronični NIMV in parametri v PAAK so prikazani v tabeli 4.

Po uvedeni NIMV na domu bolniki prihajajo na kontrolo na 6 mesecev.

Tabela 4: Način ventilacije in parametri v plinski analizi arterijske krvi

Ventilacij	MASKA	PAAK	pH	pCO ₂ kPa	pO ₂ kPa	HCO ₃ mmol/ L	sat %	fr. Dih./ min	dodani kisik
BOLNIK1									
BiPap	NOSN A	pred NIMV Po NIMV (odpust)	7.41	8.3	7.8	35	88	25	TZKD 3l
IPAP 16			7.44	4.9	8.5	25.1	94	20	TZKD 1l
EPAP 4									
BOLNIK 2									
Airox Legend Air	NOSNA	pred NIMV Po NIMV (odpust)	7.36	7.0	7.7	29.2	89	28	brez
PS 14 cmH ₂ O PEEP 4 cm H ₂ O			7.41	5.7	8.6	27.8	92.3	20	brez
BOLNIK 3									
Airox LegendAir PS 28 cm H ₂ O PEEP 3	ORONAZ ALNA	pred NIMV Po NIMV (odpust)	7.31	9.5	6.5	33.2	82	30	24% VM
			7.39	5.9	10.5	<u>27.7</u>	96	20	brez
BOLNIK 5									
Airox Legendair	NOSNA	Pred NIMV Po NIMV (odpust)	7.33	10.7	5.7	35.0	74.3	30	brez
PS 16 PEEP 4 Fr. Dih. 16/min			7.40	7.9	8.3	30.6	90.6	22	brez

Naši bolniki uvedeno ventilacijo na domu sprejemajo in imajo boljšo kvaliteto življenja v primerjavi s kvaliteto življenja pred uvedbo NIMV.

LITERATURA

- 1) Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation (State of the art). Am J Respir Crit Care Med 2001;163:540-577.
- 2) BTS guideline: Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax 2002;57:192-211.
- 3) Fartha S, et al. Use of Noninvasive positive pressure ventilation on regular hospital Ward: Experience and correlates of success. Respir Care 2006;51(11):1237-1243.
- 4) Šifrer F. Neinvazivna mehanična ventilacija pri akutni eksacerbaciji kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zbornik predavanj združenja pnevmologov Slovenije; maj 2007.
- 5) Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. Chest 1998;114:1636-1642.
- 6) Brochard L, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995;333:817-22.
- 7) Gustafson, et al. survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical or oxygen at home. Chest 2006;130:1828-1833.
- 8) Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. Eur Respir J 2002;20:480-487.
- 9) Simonds AK. Home ventilation. Eur Respir J 2003 ;22 :38S-46S.
- 10) Robert D, Argaud L. Clinical review: Long term non-invasive ventilation. Critical Care 2007;11:210 (doi:10.1186/cc5714).

IZKUŠNJE Z NEINVAZIVNO VENTILACIJO NA INTENZIVNEM ODDELKU BOLNIŠNICE GOLNIK

Darinka Trinkaus

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Na Intenzivnem oddelku Bolnišnice Golnik uporabljamo neinvazivno mehanično ventilacijo (NIV) pri določenih skupinah bolnikov v zdravljenju akutne respiracijske insuficience in akutnega poslabšanja kronične respiracijske insuficience.

Neinvazivno ventilacijo smo aplicirali pri manjšem številu bolnikov zaradi prevladujočega mnenja oddelka, da NIV pri zmerni respiracijski insuficienci ni potrebna, v težki respiracijski insuficienci pri nesodelujočih bolnikih pa je kontraindicirana. kar je bilo tudi stališče ERS in ATS, sprejeto na mednarodni konferenci o neinvazivni ventilaciji v akutni respiracijski insuficienci leta 2000¹. Glede na članke v zadnjih letih^{2,3} kot tudi na podlagi naših posameznih izkušenj je možno z "intenzivnim" pristopom neinvazivno ventilirati tudi take bolnike. Njihovo vodenje lahko zahteva celo več angažmaja zdravstvenega osebja kot če bi bolnika intubirali in invazivno mehanično ventilirali.

Okrajšave: AF atrial fibrillation, ATS American Thoracic Society, CAV controlled assisted ventilation, CPAP continuous positive airway pressure, CTOI computed tomography obstructive index, EPAP positive expiratory pressure, ERS European Respiratory Society, FiO₂ fractional concentration of inspired oxygen, IBS ishemična bolezen srca, ITM indeks telesne mase, IPAP insufflation pressure, MV minutna ventilacija, NIV noninvasive ventilation, OHS obesity hypoventilation syndrome, PACV pressure assisted controlled ventilation, PEEP positive end expiratory pressure, PC pressure control (tlačno krmiljena kontrolirana ventilacija), P_{peak} najvišji inspiracijski tlak, PS pressure support, PSV ST pressure support ventilation spontaneous timed, TV tidal volume,

NEINVAZIVNA VENTILACIJA V ZDRAVLJENJU AKUTNE RESPIRACIJSKE INSUFICIENCE

1. Kardiogeni akutni pljučni edem

Na Intenzivnem oddelku uporabljamo NIV 15 let v v zdravljenju težkega pljučnega edema, ki ne reagira na optimalno medikamentozno zdravljenje in kisik. Običajno apliciramo CPAP (continuous positive airway pressure). Pri prikazanih primerih smo dodali še PS (pressure support - delna podpora vsakega vdiha s pritiskom), ki je indiciran pri hiperkapniji.⁴ V zadnjih 2,5 letih smo aplicirali CPAP + PS pri 8 bolnikih (7 moških, 1 ženska), starih v povprečju 71 let. Frekvenco dihanja, FiO₂ in parametre plinske analize arterijske krvi pred in po uvedbi CPAP + PS prikazuje tabela 1.

V tabeli 2 je prikazan povprečen CPAP, PS, frekvenca dihanja, dihalni volumen (TV), minutna ventilacija (MV), število epizod NIV in skupno trajanje NIV v urah.

Tabela 1: Frekvenca dihanja, FIO₂ in plinska analiza arterijske krvi pred in po uvedbi CPAP+PS (povprečne vrednosti, n=8)

	Fr. dih.	FiO ₂	pH	PaCO ₂	HCO ₃	PaO ₂
Pred NIV	32	0,6-0,9	7,25	7,8 kPa	23,8	8,28kPa
Po NIV	26	0,85	7,33	6,1 kPa	23,7	13,5 kPa

Tabela 2: Parametri CPAP+PS ventilacije, število epizod NIV, skupno trajanje NIV v urah (povprečne vrednosti, n=8)

CPAP cm H2O	PS Cm H2O	Fr. dih.	TV ml	MV L/min.	Št. epizod	trajanje NIV (ure)
6,8	7,12	26/min.	590	14,5	3.3	4,7

Pred aplikacijo NIV so bili hiperkapnični 4 bolniki, od teh 2 v hudi hiperkapniji s PaCO₂ 12,4 kPa in 11,1 kPa ter posledičnim pH 7,044 oziroma 7,13. Prvi bolnik je bil komatozen, Začeli smo z NIV, ki je bila učinkovita. Zaradi uvajanja subklavije katetra je prišlo med izvajanjem NIV še do iatrogenega pnevmotoraksa, ki je bil dreniran. Po 3 urah NIV, v kateri je dosegal do 30 L minutne ventilacije, je postal normokapničen.

Neinvazivna ventilacija je bila uspešna (intubacija ni bila potrebna) pri 6 bolnikih. 2 sta umrla. Prva je bila 85. letna bolnica z aortno stenozo, pri kateri se nismo odločili za invazivno zdravljenje. Drugi je bil 74. letni bolnik s pljučnico, ki je bil po 2 dneh NIV 3. dan intubiran. Umrli je zaradi persistentnega pljučnega edema in multiorganske odpovedi.

2. KOPB

4 urno NIV (CPAP 5 cm H₂O in PS 10 cmH₂O) smo uspešno uporabili pri emfizematu 2. dan po ekstubaciji, ko je prišlo do srčnega popuščenja IBS ob paroksizmu AF s tahikardnim odgovorom. Ob odpustu ni bil v respiracijski insuficienci, pljučna funkcija je bila naslednja: VC 1700 ml (40%), FEV₁ 500 ml (17%), Tiff. 29%, transfer faktor 27%.

3. Pljučna embolija s hudo hipoksemijo

Pri 60. letnem bolniku z masivno pljučno embolijo (CTOI 60%) in krvavitvijo v levo pljučno krilo smo zaradi hude hipoksemije (PaO₂ 5,38 kPa, sat. Hb 0,75 na Ohio maski) aplicirali CPAP 5 cm H₂O in 100% kisik. Imel je visoke dihalne volumne 1100 ml, minutno ventilacijo 20 L. Po trombolitični terapiji je bila po 3 urah saturacija na Ohio maski ob spontanem dihanju adekvatna, s CPAP smo prenehali.

NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA PRI AKUTNEM POSLABŠANJU KRONIČNE RESPIRACIJSKE INSUFICIENCE

1. Mišična distrofija

Pri 20. letni bolnici s spinalno amiotrofijo smo leta 1996 ob poslabšanju zaradi gnojnega bronhitisa uvedli volumsko krmiljeno neinvazivno ventilacijo (frekvenca dihanja 18, TV 400 ml) ponoči preko nosne maske. Na prenosnem ventilatorju Monnal DCC, ki je bil takrat v uporabi, tlačno krmiljena ventilacija ni bila možna. Volumska ventilacija povzroča ob višjih tlakih v maski večje neugodje zaradi puščanja zraka ob maski, raztezanja želodca in pritiska na kožo kot tlačna ventilacija.⁵ Volumska ventilacija tudi ne omogoča delne kompenzacije puščanja zraka ob maski, ki je možna pri tlačni ventilaciji. Kljub tem pomankljivostim je bila NIV pri bolnici zadovoljiva. Omogočila je nočni počitek dihalnim mišicam, tako da je bila bolnica po stabilizaciji stanja sposobna preko dneva zadovoljivo spontano dihati brez razvoja respiracijske acidoze. Tabela 3 prikazuje frekvenco dihanja, FiO₂ oziroma pretok kisika ter plinsko analizo arterijske krvi pred uvedbo NIV, po celonočni NIV na ventilatorju, ter pred odpustom po celodnevem spontanem dihanju. Odpuščena je bila z navodili za nočno NIV.

Tabela 3: Frekvenca dihanja, % vdihanega O₂ oz. pretok O₂ pred uvedbo NIV, na NIV in po celodnevem spontanem dihanju pri bolnici s spinalno amiotrofijo

	Fr. dih.	O ₂	pH	paCO ₂	Dejan.HCO ₃	paO ₂
Pred NIV	22	50%	7,22	16,36	49,5	8,76
Na NIV	21	1,5L/min.	7,37	7,8	33,7	9,65
Spontano dihanje	24	0,5L/min.	7,38	8,56	37,7	10,14

V preteklih letih smo v neinvazivno ventilacijo preko nosne maske uvedli še tri bolnike z mišično distrofijo, enega v akutnem poslabšanju kronične respiracijske I insuficience, dva v kompenzirani respiracijski acidozi.

2. Hipoventilacijski sindrom pri debeluhu (OHS):

NIV smo uvedli letos pri 54. letnem bolniku z ITM 44,6 kg/m² s tlačno krmiljeno ventilacijo preko ustnosnosne maske. Za premagovanje znižane komplijanse prsnega koša⁶ je bil v začetku potreben visok inspiracijski tlak (P_{peak}) do 34 cm H₂O, ki smo ga kasneje zniževali do 20 cm H₂O. Uvajanje NIV pri tem bolniku je bilo težko zaradi nesodelovanja in slabega prenašanja visokih tlakov, potrebnih za adekvatno ventilacijo. Po uvedbi PC načina ventilacije in ukinitvi PEEP je neinvazivno ventilacijo sprejel. Tlaki > 25 cm H₂O so nevarni zaradi napihovanja želodca. Potrebno je opazovanje bolnika in vstavev nazogastrične sonde, če pride do distenzije trebuha. Tako skušamo z dekompresijo preprečiti bruhanje in nevarnost aspiracije⁴. Do te komplikacije pri našem bolniku ni prišlo. Plinsko analizo, frekvenco dihanja in FiO₂ pred in po uvedbi NIV prikazuje tabela 3, v tabeli 4 pa so prikazani parametri ventilacije. Bolnik je še hospitaliziran na Intenzivnem oddelku.

Tabela3: Frekvenca dihanja, FiO₂, plinska analiza pred in po uvedbi NIV na ventilatorju pri bolniku z OHS

	Fr. dih.	FiO ₂	pH	PaCO ₂	HCO ₃	PaO ₂
Pred NIV	32	0,4	7,17	10,9 kPa	29,1	8,72 kPa
Po 2 urah NIV	28	0,4	7,40	5,60 kPa	25,7	9,19 kPa

Tabela 4: Parametri PC ventilacije na ventilatorju Siemens Servoⁱ pri bolniku z OHS

PC nad PEEP	PEEP	FiO ₂	Fr. dih.	TV (ml)	MV (L/min)
30 cm H ₂ O	0	0,4	25/28	640	17,9

3. Kifoskolioza

Po ekstubaciji smo 52. letno bolnico 5.dan začeli neinvazivno ventilirati preko ustnosnosne maske zaradi nakazane respiracijske acidoze s pH med 7,31 do 7,35 in hiperkapnije s PaCO₂ med 8-9,5 kPa⁷. Zaradi znižane komplijanse prsnega koša smo morali uporabiti visoke tlake IPAP do 32 cm H₂O. Gospo smo po premestitvi na oddelek uvedli v trajno NIV na domu. Fiziološke spremenljivke pred in po uvedbi neinvazivne ventilacije prikazuje tabela 5, nastavitve ventilatorja tabela 6.

Tabela 5: Frekvenca dihanja, FiO2 in plinska analiza arterijske krvi pred uvedbo NIV, na NIV in ob spontanem dihanju po uvedbi nočne NIV pri bolnici s skoliozo

	Fr. dih.	FiO2	pH	PaCO2	Dejan. HCO3	PaO2
Pred NIV	30	0,24	7,31	9,53 kPa	35,6	6,53 kPa
Na NIV	23	0,21	7,39	5,83 kPa	26,1	10,2 kPa
Po NIV spontano dihanje	24	0,21	7,36	6,5 kPa	27,4	7,78 kPa

Tabela 6: Nastavitve prenosnega ventilatorja Airox Legendair, način PSV ST, nastavljena back up frekvenca 20 in ciljni volumen 530 ml, pri bolnici s kifoskoliozo:

IPAP	EPAP	FiO2	Fr. dih.	TV (ml)	MV (L/Min)
32 cm H2O	5 cm H2O	0,21	20/20-25	530/ 430-650	10,6/8,6-16,2

4. Neuspela poskusa uvedbe NIV pri akutnem poslabšanju kronične respiracijske insuficience

Leta 2003 smo želeli uvesti NIV pri 62. letnem bolniku s hipoventilacijo zaradi polinevropatije. Poskušali smo preko nosne maske z različnimi načini – PS, CAV. Puščanje zraka preko ust smo skušali zmanjšati s fiksacijo brade s trakom. Ventilacija je bila nezadostna, PaCO2 ni uspelo znižati pod 10 kPa. Bolnika smo intubirali in traheotomirali. Odpuščen je bil z navodili za trajno invazivno ventilacijo ponoči in podnevi ob počitku. Njegovo stanje je stabilno.

Leta 2005 smo poskušali uvesti NIV pri 32. letni bolnici s tetraplegijo po poškodbi vratne hrbtenice. Ventilacija preko nosne kot tudi ustnosne maske z različnimi načini ventilacije ni bila učinkovita, NIV je tudi odklanjala. Tudi njo smo uvedli v invazivno ventilacijo preko trahesostome, ki jo je po stabilizaciji potrebovala le ponoči.

Menim, da bi bila mogoče uvedba NIV pri teh dveh bolnikih uspešna, če bi začeli z ustnosno masko in uporabili višje tlake za doseganje aдекватne ventilacije.

PREVEDBA INVAZIVNE VENTILACIJE NA NEINVAZIVNO

22.letno bolnico s skoliozo smo leta 1998 uvedli v trajno invazivno ventilacijo na domu preko traheostome. Poskus uvedbe neinvazivne ventilacije preko maske leto pred tem je bil neuspešen. PaCO2 zadnji mesec pred intubacijo je variral od 11 do 15kPa, tik pred intubacijo je bil izvid plinske analize arterijske krvi na 40% Venti maski naslednji: pH 7,13, PaCO2 23,46, BE 18,2, dejan. HCO3 56,2, PaO2 9,26, sat.Hb 0,85. Ob zagonu gnojnega bronhitisa in utrujenosti dihalnih mišic je razvila ekstremno hiperkapnijo. Njeno stanje se je po intubaciji hitro popravilo. Bila je traheotomirana. Ventilatorno podporo je rabila le preko noči. Na njeno željo smo leta 2005 poskusili prevedbo na neinvazivno ventilacijo preko nosne maske, ki je bila uspešna. Odprtino traheostome smo v začetku lepili z EKG elektrodo. Fistula po traheostomi se ni spontano zaprla, oskrbel jo je kirurg. Ventilira se s PACV, IPAP 18 cm H2O, frekv. 18/min. Plinsko analizo arterijske krvi po celonočni ventilaciji in po celodnevem spontanem dihanju ob zadnji kontroli julija 2007 prikazuje tabela 6.

Tabela 6: Frekvenca dihanja, FiO2, plinska analiza arterijske krvi po celonočni ventilaciji še na ventilatorju in po celodnevem spontanem dihanju pri bolnici s skoliozo:

	Fr. dih.	FiO2	pH	PaCO2	Dej.HCO3	PaO2
Po NIV ponoči	18/min.	0,21	7,42	5,95	28,9	11,2
Spontano dihanje	24/min.	0,21	7,36	6,88	28,6	8,82

LITERATURA

- 1 American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation de Langue Francaise. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:283-291
- 2 Scala R, Naldi M, Archinucci I, Conglio G, Nava S. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Acute exacerbations of COPD and Varying Levels of Consciousness. *Chest* 2005;128:1657-1666
- 3 Diaz GG, Alcaraz AC, Tavalera JHP, Perez PJ, Rodriguez AE, Cordoba FG, Hill NS. Noninvasive Positive – Pressure Ventilation To Treat Hypercapnic Coma Secondary to Respiratory Failure. *Chest* 2005; 127: 952-960
4. Köhnlein T. Acute NIV/CPAP in cardiogenic pulmonary oedema, pneumonia, and non-COPD causes of acute respiratory failure in the ICU. In Interactive Course on Noninvasive positive pressure ventilation, state of the art. ERS School Courses 2004, Pisa: 91-108
5. Schönhofer B. Ventilators for NIV: how to choose, matching to patient, basic set-up. In Interactive Course on Noninvasive positive pressure ventilation, state of the art. ERS School Courses 2004, Pisa:25-50
6. Simonds AK. How to do it: acute NIV in cystic fibrosis, bronchiectasis, neuromuscular disease and obesity hypoventilation syndrome. In Interactive Course on Noninvasive positive pressure ventilation, state of the art. ERS School Courses 2004, Pisa: 148-158
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211

ANALIZA UMRLIH ZA KOPB

Simona Slaček

Splošna bolnišnica Murska Sobota

Sabina Škrbat-Kristan, Stanislav Šuškovič

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

UVOD

Glavni vzrok smrti bolnikov s KOPB je odvisen od stopnje zožitve dihalnih poti.

Pri blagi in zmerni stopnji KOPB (stopnja I in II po Goldu) sta pljučni rak in kardiovaskularne bolezni odgovorna za dve tretjini vseh smrti (2). Pri napredovali stopnji KOPB je respiratorna bolezen (AE KOPB, pljučnica, pljučna embolija, fibrotoraks) glavni vzrok smrti – respiratorna bolezen je odgovorna za 59%- 74% vseh smrti (3,4,5). Bolniki s KOPB so dvakrat bolj ogroženi za kardiovaskularno umrljivost v primerjavi z bolniki brez KOPB, neodvisno od vplivov kajenja. Tudi pojavnost pljučnega raka je višja pri bolnikih s KOPB

(2-5 krat povečan rizik razvoja pljučnega raka v primerjavi s kadilci brez KOPB).

MATERIAL IN METODE

V retrospektivno analizo smo vključili umrle bolnike, ki so bili hospitalizirani v Bolnišnici Golnik v obdobju od 1.2.2002 do 14.6.2007, (odkar je Birpis) , katerih glavni ali spremljajoči vzrok smrti je bila KOPB (zajeli smo diagnoze po MKB-10 od J44 – J44.9).

Vsi podatki so iz pregledane bolniške dokumentacije po Birpisu. Ugotavljali smo neposredne vzroke smrti bolnikov s KOPB, spremljajoče bolezni bolnikov s KOPB, stopnjo KOPB umrlih po Goldu, prisotnost TZKD.

REZULTATI

V obdobju od 1.2.2002 do 14.6.2007 je v Bolnišnici Golnik umrlo 79 bolnikov, katerih glavna ali spremljajoča diagnoza je bila KOPB (64 M – 81%, 15 žensk – 19 %, povprečna starost 75 let +/- 8 let, razpon let:46 – 92 let). 94.9% bolnikov je ob KOPB imelo še eno ali več pridruženih bolezni.

Najpogostejše pridružene kronične bolezni umrlih s KOPB so bile: 84.8% (67) umrlih je imelo bolezni srca in ožilja, 34.2 % (27) je imelo pridružene ob KOPB še druge pljučne bolezni, 16.5 % (13) sladkorno bolezen, 15 % (12) jih je imelo rakavo bolezen pljuč ali drugih organov, 10.1 % (8) ledvično bolezen, 7.6 % (6) psihiatrično bolezen in 1.3 % (1) jetrno bolezen. 70.9% (56) umrlih s KOPB je imelo stopnjo IV KOPB po Goldu, 16.5 % (13) stopnjo III KOPB po Goldu, 2.5 % (2) stopnjo II KOPB po Goldu, pri 10.1 % (8) ni bilo opravljene pljučne funkcije

(bolniki ob sprejemu zaradi prizadetosti niso bili sposobni opraviti spirometrije, vendar so se pri lečečem pulmologu vodili zaradi KOPB). 84.8% (67) je bilo bivših kadilcev, 5.1 % (4) so bili kadilci, 2.5% (2) nista nikoli kadila, za 7.6% (6) ni bilo podatka o kajenju. 17.7% (14) umrlih je bilo iz domov za ostarele. 62 %

(49) bolnikov je bilo zaradi kronične respiracijske insuficience na TZKD. Neposredni vzroki umrljivosti bolnikov s KOPB so bili naslednji: pri 20.3% (16) je bil vzrok smrti kardiovaskularna bolezen – 2.5% (2) nenadna smrt, 10.1% (8) srčno popuščanje, 2.5% (2) akutni miokardni infarkt, 5.1% (4) cerebrovaskularni inzult, pri 63.3% (50) je bil vzrok smrti respiratorna bolezen- 27.8 % (22) AE KOPB, 29.1 % (23) pljučnica, 6.3 % (5) drugi pljučni vzroki – 3x pljučna embolija, 2x fibrotoraks po preboleli tuberkulozi pljuč, pri 12.7%

(10) je bil vzrok smrti karcinom – pri 9-ih bolnikih rak pljuč in plevre, pri 1-em bolniku pa rak drugih organov, pri 3.8 % (3) pa drugi opredeljeni vzroki (1x akutni pankreatitis, 1x ileus, 1x ledvična odpoved pri bolniku z izčrpano ventilatorno rezervo).

ZAKLJUČEK

Glavni vzrok smrti bolnikov s KOPB umrlih v KOPA Golnik v obdobju od 1.2.2002 do 14.6.2007 je bila respiratorna bolezen (63.3%). Bolniki, ki so umrli v bolnišnici so imeli zelo napredovalo stopnjo KOPB (povprečni FEV1 690 ml, 70.9% umrlih je imelo KOPB stopnje IV po Goldu, 62% je imelo TZKD).

Naši rezultati so primerljivi s podatki analiz drugih študij, ki so proučevale vzroke umrljivosti bolnikov z napredovalo stopnjo KOPB. V omenjenih študijah je bila respiratorna bolezen vzrok smrti v 59-74%, pljučni rak v 5-12%, kardiovaskularne bolezni pa za 12-27% smrti .V naši analizi je bil pljučni rak vzrok smrti v 11.4%, kardiovaskularne bolezni pa v 20.3%.

Kljub temu,da večina bolnikov v napredovali stopnji KOPB umre zaradi respiratorne bolezni, sta v približno 1/3 primerov vzroka smrti bolnikov z napredovalo stopnjo KOPB kardiovaskularna bolezen in pljučni rak, ki sta posledica kroničnega sistemskega in pljučnega vnetja, ki je prisotno pri bolnikih s KOPB.

LITERATURA

1. Lorcan P McGarvey, Matthias John, Julie A Anderson, et al. Ascertainment of cause cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax 2007;62: 411-415.
2. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial, Ann Intern Med 2005;142: 233-9.
3. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:43-47.
4. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax 2003;58: 100-105.
5. Celli BR, Cote CT, et al. The body mass-index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350: 1005-1012.

KAJ JE BILO NOVEGA PRI KOPB V ZADNJEM LETU

Stanislav Šuškovič

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

ETIOPATOGENEZA KOPB

KOPB poteka z vnetjem malih bronhijev s posledično peribronhialno fibrozacijo. Zaradi propada perifernih delov pljuč se razvije emfizem. Cigaretni dim vzpodbudi alveolarne makrofage k izločanju TNFalfa, ki spodbudi izločanje NF-kapaB in IL-8 ter aktivacijo nevtrofilcev. IL-8 aktivira gene za tvorjenje MMP9 - encima, ki nepovratno razgradi elastin. V procesu vnetja se izloča TGBbeta, ki sproža fibrozacijo malih dihal. Povečano kemotakso za monocite povezujejo z vezavo IL-8 ali GROalfa na nevtrofilni CXCR2 receptor. Privabljeni monociti se pretovorijo v alveolne makrofage s čimer se krog vnetnega dogajanja zaokroži. Verjetno se tudi zaradi tega razloga (ki seveda ni edini) po opustitvi kajenja vnetje ne umiri (1).

Cigaretni dim nikakor ni edini dejavnik za nastanek KOPB, kar je ponovno in prepričljivo potrdila S.Buist s sodelavci v obsežni mednarodni epidemiološki raziskavi, ki je potekala v 12 raziskovalnih centrih ter v katero so vključili 9425 oseb (2). Ugotovili so, da je prevalenca KOPB pri ljudeh v starosti 40 let ali več ki niso nikoli kadili cigaret podobna prevalenci te bolezni pri kadilcih s 0-10 zavojček/letih. Nedvomno so za razvoj KOPB pomembni tudi drugi dejavniki, kot je poklicna izpostavljenost iritantom, plinom in param, domača izpostavljenost izgorevanju biomas ter tuberkuloza. Tudi pasivno kajenje je bilo ponovno izkazano kot dejavnik tveganja za KOPB.

Etiologijo vnetja pri KOPB so skušali pojasniti tudi drugače. Apoptoza je osrednji mehanizem propada alveolnih sept. Emfizem pogosto napreduje navzlic opustitvi kajenja. Tudi vnetje bronhijev se po opustitvi kajenja ne umiri. Hogg (3) opisuje limfne folikle neposredno ob zračnih poteh bolnikov s KOPB. KOPB je tako morda povzročen (tudi) s kroničnim imunskim odzivi sproženimi s kroničnim (virusnim) infektom. Domnevajo, da morda ima KOPB elemente avtoimune bolezni, kjer so delujejo s cigaretnim dimom okvarjene (apoptotične) celice endotelija kot avtoantigeni (4). Proti tej hipotezi morda govori relativna neučinkovitost glukokortikoidov pri zmanjševanju vnetja. Vendar pa so glukokortikoidi pomembna zdravila za bolnike s KOPB, saj najverjetneje zmanjšujejo pogostnost hudih poslabšanj te bolezni (5). Predvsem pa patogeneza akutnih poslabšanj KOPB nikakor ni preprosto razložljiva samo z virusnim ali bakterijskim infektom dihal ampak gre za zapleten imunski proces, v katerega se intenzivno in učinkovito vmešavajo glukokortikoidi.

Statična zlasti pa dinamična hiperinflacija je vzrok hudim dihalnim težavam, ki pestijo zlasti bolnike z napredovalimi oblikami KOPB (6). Ugotovili so, da je celični stres močan provnetni dejavnik (7). Hipoteza, ki povezuje dinamično hiperinflacijo s vzdrževanjem vnetja, je nadvse atraktivna in bo nedvomno vzpodbudila številne raziskovalce (8). Še posebej, ker bo vredno preučevati vplive bronhodilatatorjev na posamezne elemente vnetja, ker ta zdravila z zmanjševanjem hiperinflacije omilijo celični stres, Hogg in sod. so letos objavili izjemno pomembno razkritje o povezanosti med patološkimi spremembami v malih dihalih ter umrljivostjo bolnikov s KOPB (9). V prospektivni raziskavi v katero so zajeli 101 bolnika s KOPB s hudo ter zelo hudo obliko bolezni (po GOLD klasifikaciji), katerim so opravili terapevtsko kirurško volumsko redukcijo pljuč. Preučevali so patoanatomske ugotovke reseciranih pljuč ter jih primerjali s preživetjem teh bolnikov. Prišli so do presenetljivih ugotovitev, da je bila umrljivostjo bolnikov toliko hitrejša, kolikor bolj so imeli izraženo z mukusom povzročeno bronhiolarno zaporo. Umrljivost ni bila povezana z drugimi patoanatomskimi ugotovki preoblikovanja zračnih poti. Avtorji domnevajo, da je vzrok prekomernemu nabiranju mukusa bodisi z nevtrofilno elastazo ali s prostimi kisikovimi radikali vzdraženih sluznih žlez ali pa se sluz nabira

zaradi okvare ciliarnega aparata. Vendar se ponuja tudi razlaga, da je morda celo primarni dogodek v patogenezi KOPB diferenciacija bronhialnih zasnovnih v sekretorne celice, ki se zgodi v procesu okvare-reparacije ter da gre v patogenezi KOPB za dva vsaj deloma različna procesa – proces kroničnega vnetja ter proces povečane tvorbe mukusa. V tej študiji so poleg tega še ugotovili, da inhalacijski ali zaužiti glukokortikoidi ne vplivajo na količino mukusa. Zdravljenje z glukokortikoidi pa je bilo povezano z zmanjšano količino peribronhiolarnih limfnih foliklov, kar bi lahko pomenilo, da glukokortikoidi zavirajo imunski odziv na v zračnih poteh prisotne bakterije. Najdba, ki se sklada z novimi ugotovitvami, da je zdravljenje z glukokortikoidi povezano s povečanim tveganjem za hospitalizacijo ali celo smrtjo bolnikov s KOPB zaradi pljučnice (10). Opisana je bila povezanost med količino peribronhiolarnih CD8 limfocitov ter klinično stopnjo težavnosti KOPB. Glede na ugotovke raziskave Hogga in sod., da zmanjševane te plati vnetja bolnikom s KOPB moda sploh ne koristi, se da sklepati, da ta ali pa celo drugi elementi kroničnega vnetja pri KOPB niso samo škodljivi. Morda gre v prilog temu najdba, da je telesna aktivnost pri nekaterih bolnikih s KOPB povezana s povečanjem sistemskih kazalnikov vnetja, četudi jim ta klinično koristi (11).

TRAJNO ZDRAVLJENJE KOPB

V zadnjem letu je bila objavljena pomembna raziskava TORCH (12). V raziskavo so vključili 6112 bolnikov s KOPB, ki so jih naključno razporedili v 4 terapevtske skupine: salmeterol, flutikazon, salmeterol plus flutikazon ter placebo. Omeniti je treba, da so bolniki v skupini placebo prejeli svoja ustaljena zdravila, torej niso bili povsem brez zdravil za KOPB.

Bolnike so spremljali 3 leta. V tem času jih je umrlo 875. Ničelne hipoteze o enakem učinku placeba ali preučevanih zdravil na umrljivost bolnikov jim ni uspelo statistično verodostojno zavrnilo. Ugotovili so, da vsa preučevana zdravila približno v enaki meri preprečujejo huda poslabšanja KOPB. Podatek je v skladu z zaključkom nove meta-analize, da so koristnosti zdravljenja s samimi glukokortikoidi redka, če sploh so ter da koristni učinki prisotni le ob dodatku simpatikomimetikov ali celo ob zdravljenju le z bronhodilatatorji (13). Žal se je v raziskavi TORCH izkazalo, da so bolniki, ki so prejeli flutikazon sam ali v kombinaciji s salmeterolom statistično pomembno pogosteje obolevali za pljučnicami. Kardos P (14) je preučeval na dokaj velikih skupinah bolnikov s KOPB učinke salmeterola (487 bolnikov) ali salmeterola plus flutikazona (507 bolnikov). Ugotovil je, da kombinacijska terapija v primerjavi s samim glukokortikoidom pomembno bolje preprečuje zmerne do težka poslabšanja KOPB. Statistično obravnavo podatkov raziskave pa so močno kritizirali, kar daje verodostojnosti zaključkom raziskave le relativen pomen (15).

V manjši pomen preprečevanja akutnih poslabšanj KOPB z inhalacijskimi glukokortikoidi nas je prepričala raziskava Aaron SD s sodelavci, v katero so vključili 449 bolnikov s KOPB ter jih zdravili bodisi samo s tiotropijem ali pa s tiotropijem in kombinacijo salmeterol/flutikazon. Dodatek slednjega kombiniranega zdravila ni statistično vplival na pogostnost akutnih poslabšanj KOPB (16).

Precejšnje razočaranje je povzročilo razkritje neuspešnosti infliksimaba (zaviralca TNFalfa) - teoretično pomembnega mediatorja bronhitičnega vnetja (17). V raziskavi, ki jo je vodil Rennard ob pomoči številnih sodelavcev so primerjali učinke 24 tedenskega zdravljenja z infliksimaba 3 mg/kg (78 bolnikov), 5 mg/kg (79 bolnikov) in placebo (77 bolnikov), zdravljenje z infliksimabom ni privedlo do izboljšanja kakovosti življenja, FEV₁, telesne zmogljivosti (6 minutna hoja), dispneje ali vplivalo na pogostnost poslabšanj KOPB. Četudi statistično ne docela značilno je bilo opaziti pri bolnikih zdravljenih z infliksimabom več primerov pljučnic ali malignih obolenj kot v primerjalni placebo skupini bolnikov.

AKUTNO POSLABŠANJE KOPB

Akutna poslabšanja KOPB (apKOPB) zaznamujejo ojačanje vnetja v centralnih kot tudi perifernih dihalih, ki jih spremljajo znaki sistemskega vnetja(18).

Zdi se, da so rekurentne ali perzistentne okužbe dihal poglavitni razlog za apKOPB, vendar pa mehanizem ali mehanizmi, ki so vpleteni v ta poslabšanja še niso razjasnjeni. Pri tem naj bi po nekaterih ugotovitvah bili pomembni ali novi sevi bakterij ali pa le pospešen razrast že prisotnih bakterij. Množijo se dokazi, da so v patogenezi ter poteku apKOPB ključnega pomena interakcije gostitelj-patogen.

K razjasnitvi vloge bakterij pri apKOPB je pomembna pripomogla raziskava, ki jo je opravil Sethi s sodelavci (19), ki je nadaljevanje in dopolnjevanje avtorjevih prejšnjih prizadevanj. V to raziskavo so vključili 104 bolnike, ki so jih v obdobju 81 mesecev pregledali 3009 krat, 560 krat v obdobju apKOPB ter 2449 krat v fazi stabilne KOPB. Preučevali so povezave med apKOPB, bakterijsko koncentracijo v sputumu ter pridobivanjem novih bakterijskih sevov. Koncentracije preeksistentnih sevov hemofilusa influence se v obdobjih stabilnosti ali apKOPB niso statistično pomembno ločevale, koncentracije moraksele kataralis in streptokoka pnevmonije pa so bile v obdobjih apKOPB celo (morda presenetljivo) manjše od koncentracij v obdobjih stabilnosti. Po drugi stran so koncentracije novih sevov hemofilusa influence ali moraksele kataralis v apKOPB statistično pomembno, vendar v absolutnih vrednostih zelo malo porasle. Avtorji sklepajo, da je povečanje bakterijske koncentracije ali sprememba njihovega seva dokaj malo verjeten razlog za apKOPB.

Nejasnosti o vlogi bakterij pri apKOPB se zrcalijo v ocenjevanju vloge antibiotikov pri zdravljenju apKOPB. V zadnjem letu je bilo objavljenih več analiz ali meta-analiz antibiotičnega zdravljenja apKOPB. Garre s sodelavci je preučil 8 ekvivalenčnih raziskav v katerih so medsebojni primerjali nekatere antibiotike (moksifloksacin, azitromicin, klaritromicin, amoksiklav, levofloksacin, cefuroksim, gemifloksacin, gatifloksacin, ceftriakson ter prulifloksacin – v različnih medsebojnih primerjavah) ter ni mogel ugotoviti, da bi kateri izmed testiranih antibiotikov pomembno izstopal glede učinkovitosti zdravljenja apKOPB (20).

Puhan je s sodelavci je preučil vse dosedanje (po njihovi oceni) kakovostne raziskave (randomizirane in s placebom kontrolirane raziskave) o učinkovitosti antibiotičnega zdravljenja apKOPB (21). Teh raziskav ni bilo veliko – le 13. Avtorji so razlikovali blaga in zmerna slabšanja KOPB od težjih po potrebi po ambulantnem ali hospitalnem zdravljenju. Zaključek avtorjev je, da so antibiotiki učinkoviti pri zdravljenju ter preprečevanju smrti v apKOPB le pri hudih poslabšanjih, je pa njihova vloga pri zmernih ali blagih poslabšanjih KOPB vprašljiva ter da antibiotiki pri blagih ali zmernih apKOPB načeloma niso indicirani. Obsežno metaanalizo o vlogi antibiotikov pri apKOPB so oblikovali Ram in sodelavci (22), ki so v analizo vključili 11 raziskav s skupno 917 bolniki. Zaključek obsežnega 41 strani dolgega dokumenta je, da antibiotiki ne glede na vrsto pri apKOPB s povečanim kašljem ter ojačano gnojnostjo sputuma kar za 77% zmanjšajajo akutno umrljivost, za 53% zmanjšajo verjetnost neuspeha druge terapevtske obravnave apKOPB in za 44% zmanjšajo tveganje za perzistenco gnojnosti sputuma. Avtorji meta-analize priporočajo predpis antibiotika pri zmerno hudih do hudih apKOPB.

Pri vrednotenju učinkovitosti antibiotikov pri apKOPB se moramo zavedati, da so bile opravljene le redke metodološko relativno ustrezne raziskave, v katerih so primerjali antibiotik s placebom. V vseh nadaljnjih raziskavah so vselej primerjali le dva ali več antibiotikov, brez nadzora njihovih učinkov s skupino bolnikov zdravljenih s placebom. S placebom kontrolirane raziskave so večinoma zelo starega datuma

Zato se mi zdi dokaj problematičen in pretirano optimističen zaključek te meta-analize, ki se tudi močno ločuje od meta-analize Puhana, čeprav so v obeh preučevali pravzaprav enake dokumente.

Vsekakor imajo pomisleke o učinkovitosti antibiotikov pri zdravljenju apKOPB tudi oblikovalci smernic GOLD, ki tudi v letošnji verziji tega dokumenta navajajo, da so antibiotiki indicirani za zdravljenje apKOPB le (23):

- Če imajo če vse tri simptome po Anthonisnu (tip I) – dokaz B,
- Če imajo ojačano gnojnost sputuma in še eden od treh glavnih simptomov – dokaz C in
- Če so v hudem poslabšanju KOPB, ki zahteva invazivno ali neinvazivno ventilacijo – dokaz B.

Te že precej omejujoče indikacije celo niso utemeljene z dokazi najvišje vrednosti (torej dokazi A). Po drugi strani pa se zdi avtorjem smernic GOLD učinkovitost zdravljenja apKOPB z glukokortikoidi nesporno odlična (je opremljena z dokazi A).

Preprečevanje apKOPB je nedvomno koristno, saj imajo bolniki zaradi apKOPB podaljšano zmanjšano kakovost življenja, apKOPB povzroči hitrejši upad pljučne funkcije ter v apKOPB mnogi umrejo. Opustitev kajenja sicer upočasni upad pljučne funkcije. Nima pa vpliva na pogostnost apKOPB, ki tudi pri bivših kadilcih pospešujejo upadanje pljučne funkcije (24).

V apKOPB se lastnosti vnetja bronhialne sluznice spremenijo. Pogosto se v tem obdobju v sputumu pojavijo eozinofilni granulociti, ki jih povezujejo z virusno okužbo dihal. Vnetje bronhialne mukoze ima v obdobju apKOPB verjetno določene znake »astmatskega« vnetja. To idejo so verjetno uporabili Siva s sodelavci (25), ki so preučevali vpliv usmerjenega zmanjševanja eozinofilcev v sputumu bolnikov na pogostnost apKOPB. V raziskavo so vključili 82 bolnikov s KOPB, ki so jih randomizirali v dve skupini po 40 ali 42 oseb. Prvo skupino so zdravili po standardnem protokolu, bolnikom v drugi skupini pa so prilagajali dnevi odmerek vdihanega beklometazona glede na koncentracijo eozinofilcev v induciranjem sputumu. Bolnike so spremljali 12 mesecev. Bolniki v skupini »eozinofilcev« so v tem času utrpeli bistveno manj hudih apKOPB.

LITEATURA

1. Gamble E et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers. *Eur Respir J* 2007;30:467-71.
2. Buist S et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
3. Hogg JC. Why does airway inflammation persist after smoking stops? *Thorax* 2006;61:96-7.
4. Stewart L et al. Is alveolar destruction and emphysema in COPD an immune disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:687-90.
5. Niewoehner DE, Wilt TJ. Inhaled corticosteroids for COPD. A status report. *Am J Med Respir Crit Care Med* 2007;175:103-7.
6. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119:S21-31.
7. Vlahakis NE et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999;277:L167-73.
8. Augusti A, Soriano JB. Dynamic hyperinflation and pulmonary inflammation: a potentially relevant relationship? *Eur Respir Rev* 2006;15:68-71.
9. Hogg JC et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:454-59.
10. Ernst P, Gonzales AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroids use in COPD and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-66.
11. Halin R et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalized patients with COPD. *Resp Med* 2007;101:1954-60.
12. Calverley PMA et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

13. Yang IA et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18:CD002991.
14. Kardos P, Wencker M, Glaab T. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9.
15. Suissa S. On correct statistical analysis of exacerbation rates in clinical trials *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:522.
16. Aaron SD et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of COPD. A randomized trial. *Ann Intern med* 2007;146:545-55.
17. Rennard SI et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:926-63.
18. Wedzicha J, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
19. Sethi S et al. Airway bacterial convnratons and exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:356-61.
20. Garre M, Garo B, Ansart S. Antibiotherapie des exacerbacions de bronchopneumopathie chronique obstructive: analyse crititique des essais cliniques. *Med Mal Infect* 2006;36:690-96.
21. Puhan M et al. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respiratory research* 2007;8:30-44.
22. Ram FSF et al. Antibiotics for exacerbaions of chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD004403.
23. Rabe KF et al. Global strategy for the diagnosis, management and prvention of COPD. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care med* 2007;176:532-55.
24. Makris D et al. Exacerbations and lung function decline in COPD. New insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007;101:1305-12.
25. Siva R et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.

IZVEDBO GOLNIŠKEGA SIMPOZIJA 2007 SO OMOGOČILI

Astra Zeneca
Torrex Chiesi
Glaxo SmithKline

Altana
Bayer Pharma
Boehringer Ingelheim
Drager
Eli Lilly
Ewopharma
HAL
IRIS
Krka
Lek
LKB
Medinova
Montrose
MSD
Novartis Pharma
Olympus
Pfizer
Pulmodata
Schering Plough
Siemens
Žito Gorenjka