



Strokovno srečanje

# 32. SODOBNA INTERNA MEDICINA

**ZBORNİK PREDAVANJ**



**Strokovno srečanje**

# **32. SODOBNA INTERNA MEDICINA**

Ljubljana, 11. decembra 2024

**ZBORNIK PREDAVANJ**

## 32. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Zbornik predavanj

Urednik: **Zlatko Fras**

Izšlo ob strokovnem srečanju

**32. Sodobna interna medicina**, Ljubljana, 11. decembra 2024

Strokovna organizatorja:

**Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana**

**Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani**

Naklada: 200 izvodov

DTP: **Zdravko Topolnjak**

Tisk: **Tiskarna Ekart**

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

616.1/.4(082)  
016:616.1/.4(497.4)«2024«

SODOBNA interna medicina (srečanje) (32 ; 2024 ; Ljubljana)  
32. sodobna interna medicina : strokovno srečanje : zbornik predavanj : [Ljubljana, 11. decembra 2024]  
/ [strokovna organizatorja Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana [in] Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani ; urednik Zlatko Fras]. - V Ljubljani : Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 2024

ISBN 978-961-90302-7-1  
COBISS.SI-ID 217589507

## STVARNO KAZALO

### I. IZZIVI INTERNISTIČNIH STROK NA PODROČJU URGENTNE DEJAVNOSTI

#### Stanje urgentne internistične dejavnosti v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

Hugon Možina .....12

#### Vloga internistične dejavnosti v okvirih Urgentnega centra Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Peter Radšel .....18

#### Poslanstvo in vloga strokovno organizacijskih enot interne klinike univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana - je mogoče in kako zagotoviti nujne hospitalizacije z internistične prve pomoči ?

Zlatko Fras .....22

#### Geografske razlike v bolnišničnih obravnavah na področju interne medicine v Sloveniji

Mircha Poldrugovac, Blashko Kasapinov .....29

### II. ZGODOVINA MEDICINE NA SLOVENSKEM – INTERNA MEDICINA

Zvonka Zupanič Slavec .....34

### III. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI - SPOROČILA USMERJENIH VSEM INTERNISTOM

#### Klinični izhodi bolnikov s hudo astmo, ki so senzibilizirani za aspergillus – preliminarni rezultati

Sabina Škr gat, Ana Žaže Bertoncel .....38

#### Diastolična disfunkcija pri bolnikih z jetrno cirozo

Eva Mislej .....43

### IV. RAZVOJNA IN RAZISKOVALNA DEJAVNOST INTERNE KLINIKE UKCL – DOSEŽKI 2023 / 2024

#### Vloga in pomen znanstveno-raziskovalnih objav za razvoj internističnih strok - zbirni pregled publicistike in nekaterih bibliometričnih kazalnikov Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2024

Zlatko Fras .....46

### KAJ IN KJE OBJAVLJAMO ?

#### Multicentrična randomizirana raziskava PREVENTIVE VT

David Žižek, Matjaž Šinkovec .....56

#### Učinek telesne vadbe na hemostazo pri bolnikih s koronarno boleznijo

Daniel Košuta, Marko Novakovič, Mojca Božič Mijovski, Borut Jug .....60

**Inovativni načini vadbe za preprečevanje funkcionalnega upada pri dializnih bolnikih**

Jernej Pajek ..... 64

**Označevalci mitohondrijske poškodbe in nevrološki izidi komatoznih bolnikov po srčnem zastoju**

Ina Živanović, Katarina Miš, Sergej Pirkmajer, Ivica Marić, Tomaž Goslar ..... 66

**Pregled toksikoloških raziskav za leto 2024 v Centru za klinično toksikologijo in farmakologijo: predklinični, klinični in epidemiološki vidiki**

Miran Brvar ..... 72

**Funkcionalni hipogonadizem: inkretini ali testosteron?**

Nadan Gregorič, Kristina Groti Antonič ..... 75

**Posodobitev evropskih smernic za obravnavo bolnikov s Crohново boleznijo**

Jurij Hanžel ..... 83

**Pristop k eritrocitozi**

Saša Anžej Doma ..... 86

**Deregulacija kože z vaskulitisom IgA pri odraslih kot osnova za odkritje novih serumskih biomarkerjev**

Matija Bajželj, Matjaž Hladnik, Rok Blagus, Vesna Jurčić, Ana Markež, Tanya Deniz Toluay, Snežna Sodin-Šemrl, Alojzija Hočevnar, Katja Lakota ..... 90

**V. PUBLIKACIJE INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA, KI SO INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED MEDLINE - ZA LETO 2024**

**Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni** ..... 94

**Klinični oddelek za gastroenterologijo** ..... 98

**Klinični oddelek za hematologijo** ..... 100

**Klinični oddelek za hipertenzijo** ..... 101

**Klinični oddelek za intenzivno interno medicino** ..... 102

**Klinični oddelek za kardiologijo** ..... 103

**Klinični oddelek za nefrologijo** ..... 106

**Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo** ..... 108

**Klinični oddelek za revmatologijo** ..... 109

**Klinični oddelek za žilne bolezni** ..... 112

**Center za klinično toksikologijo in farmakologijo** ..... 116

**Internistična prva pomoč** ..... 117

## SEZNAM AVTORJEV

- Dr. Saša Anžej Doma, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miha Arnol, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Matija Bajželj, mag. farm., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Rok Blagus, univ. dipl. ekon., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper; Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Mojca Božič Mijovski, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana
- Tanya Deniz Toluay, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in univ. dipl. bioinformatik, informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper
- Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Tomaž Goslar, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Kristina Groti Antonić, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Nadan Gregorič, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Jurij Hanžel, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana



Doc. dr. Matevž Harlander, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Dr. Matjaž Hladnik, univ. dipl. inž. agr., Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper

Doc. dr. Alojzija Hočevar, dr.med, Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof.. dr. Andrej Janež, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Borut Jug, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Vesna Jurčič, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana

Blashko Kasapinov, dr. med., Center za zdravstveno varstvo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, SI-1000 Ljubljana

Asist.dr. Daniel Košuta, dr.med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

- Dr. Katja Lakota, mag. farm., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper
- Ivica Marić, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, SI-1000 Ljubljana
- Ana Markež, mag. uporabne statistike, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška 25, SI-1000 Ljubljana
- Eva Mislej, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Katarina Miš, mag. farm., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Hugon Možina, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Marko Novaković, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Sergej Pirkmajer, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, SI-1000 Ljubljana

- Doc. dr. Peter Radšel, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Žiga Rotar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Snežna Sodin-Šemrl, Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica univ. dipl. biol., Klinični center Ljubljana, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper
- Prof. dr. Matjaž Šinkovec, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Sabina Škr gat, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Zvonka Zupanič Slavec, Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska  
dr. med., fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Samo Zver, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna  
klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za  
interno medicino, Medicinska fakulteta,  
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Ana Žaže Bertonsel, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo,  
Interna klinika, Univerzitetni klinični center  
Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana;

Ina Živanović, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno  
medicino, Interna klinika, Univerzitetni  
klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta,  
Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000  
Ljubljana

Doc. dr. David Žižek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna  
klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska  
fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2,  
SI-1000 Ljubljana



**I.  
IZZIVI INTERNISTIČNIH STROK NA PODROČJU  
URGENTNE DEJAVNOSTI**

# STANJE URGENTNE INTERNISTIČNE DEJAVNOSTI V UKCL

Hugon Možina

*Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Internistična prva pomoč je urgentni internistični oddelek Osrednjeslovenske zdravstvene regije. Prikazano je število obravnavanih bolnikov, časovni podatki obravnave bolnikov, čas potreben, da so bolniki sprejeti na klinične oddelke Interne klinike in število sprejemov teh bolnikov na Interno kliniko Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. V zadnjih 10 letih se je število obravnavanih ustalilo, podaljšali so se časi obravnave zlasti pri bolnikih, ki potrebujejo sprejem v bolnišnico, občutno se je zmanjšalo število sprejemov na Interno kliniko in celokupno število sprejemov v bolnišnico. Zelo podobne težave imajo tudi drugje v svetu. Pregled literature govori o vzrokih in posledicah kopičenja bolnikov.

**Gljučne besede:** urgencia, urgentni oddelek, IPP, kopičenje bolnikov, boarding.

## UVOD

Za uvod bom citiral nekaj stavkov iz komentarja uredništva v Canadian Journal of Emergency Medicine. Število bolnikov na urgencah je v zadnjih letih nesorazmerno hitro naraščalo v primerjavi s populacijo. Do leta 2043 bodo potrebe narastle še za 40%. Številni bolniki nimajo družinskega zdravnika in tudi, če ga imajo, ne morejo do njega takrat, ko imajo akutno težavo. Urgence tako postajajo največji nosilec primarnega zdravstvenega varstva. Pomemben vpliv imajo tudi ustanove dolgotrajne oskrbe, ki bolnike pošiljajo na urgenco, ne zaradi znanja geriatrije, pač pa zato, da bi še tistega dne prišli do obravnave. Družinski zdravniki napotujejo na urgenco bolnike, ker ni hitrih poti do mnenja specialistov. Ljudje iz obrobja družbe so popolnoma odvisni od delovanja urgenc. Bolniki, ki zaradi dolgih čakalnih vrst ne pridejo pravočasno do specialistov in diagnostike, so zaradi poslabšanja usmerjeni na urgenco. Ko so bolnišnice polne, urgence skrbijo za izjemno veliko število bolnikov, ki potrebujejo hospitalizacijo (kopičenje bolnikov, ang. boarding). Ti bolniki zasedejo vse vozičke in hodnike na urgenci in onemogočajo delo urgentnih oddelkov (1). Tudi sam stanja pri nas ne bi mogel bolje opisati.

## STANJE URGENTNE INTERNISTIČNE DEJAVNOSTI UKCL V ŠTEVILKAH

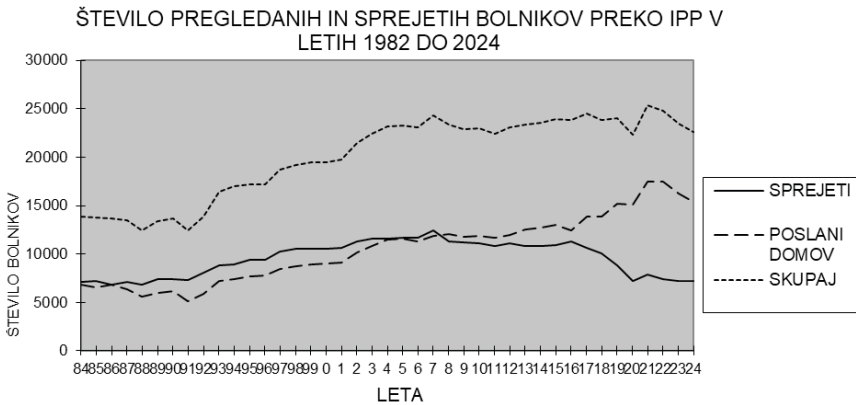
Internistična prva pomoč (IPP) je urgentni internistični oddelek osrednjeslovenske zdravstvene regije (650.000 prebivalcev, brez Zasavja). Deluje kot samostojna strokovna enota v okviru Interne klinike in je sestavni del Centralnega urgentnega bloka (CUB) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL). Namenjena je izvajanju hospitalne nujne medicinske pomoči (NMP). Specialistična ambulantna dejavnost IPP ima dve specialistični ambulanti, ki delujeta neprekinjeno 24 ur ter eno ambulanto, ki deluje 12 ur preko dneva (od 10:00 do 22:00). Zaradi ponavljajočih se gneč smo uvedli še

4. ambulantno. K ambulantnemu delu sodita tudi urgentna ultrazvočna preiskava in opazovanje bolnikov v opazovalnici. 24-urna bolnišnica IPP je intenzivni oddelek II. st. (ang. intermediate care unit), opremljen za neinvazivni in invazivni tehnološki nadzor bolnikov, izvajamo pa tudi kratkotrajno neinvazivno podporo dihanju in kratkotrajno invazivno mehanično predihavanje. V 24-urni bolnišnici IPP je bilo l. 2023 zdravljenih skupno 2.628 bolnikov (2022: 2.779 bolnikov, 2020 le 2.445, 2021: 2.668). V letu 2023 smo 308 bolnikom (2022: 243) smo nudili neinvazivno podporo dihanju (high flow pri 73, NIV pri 95, CPAP pri 140). Domov je bilo odpuščenih 40% bolnikov.

Število bolnikov, ki so napoteni na Internistično prvo pomoč (IPP) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) stalno narašča. Linearno je naraščalo od leta 1991 (12.433 bolnikov) do 2007 (24.284 bolnikov). Po tem letu smo dosegli nekakšen plato (odprle so se dodatne usmerjene nujne ambulante Interne klinike), v zadnjih 5 letih smo zaznali prehodni porast in umirjanje (slika 1). Dobra tretjina bolnikov je v skupinah z visokim tveganjem (tabela 1). Število sprejemov iz IPP na Interno kliniko se je v 8 letih zmanjšalo za 1.600 (slika 2).

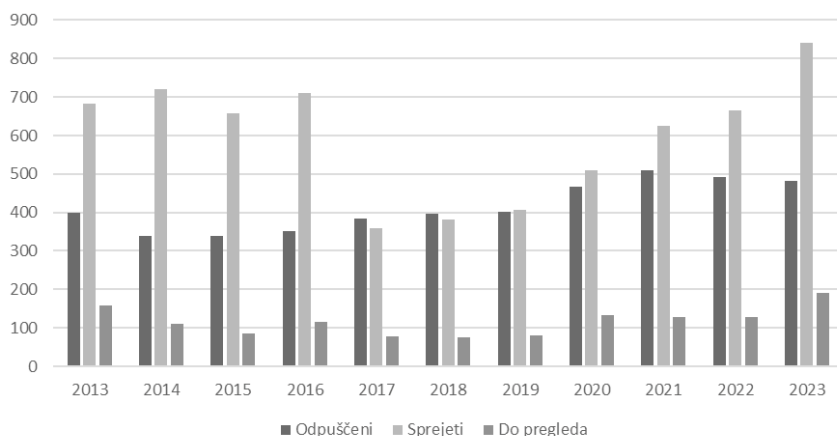
**Tabela 1.** Število bolnikov v posameznih skupinah tveganja.

Leto	Takojšnji	Zelo nujni	Nujni	Standardni	Neurgentni
2023	203	7666	14594	701	283
2022	175	7557	15846	691	273
2021	125	7545	16838	666	15
2020	159	6306	14939	575	10
2019	280	6414	16024	1140	14



**Slika 1.** Letno število pregledanih bolnikov na Internistični prvi pomoči od leta 1982 do 2024 (za december 2024 smo število ekstrapolirali). Leta 2020 je bilo nekaj manj pregledov spomladi, ko je začela epidemija COVID-19, 2021 je bilo bolnikov več saj smo imeli 1.500 dodatnih pregledov v rdeči coni.

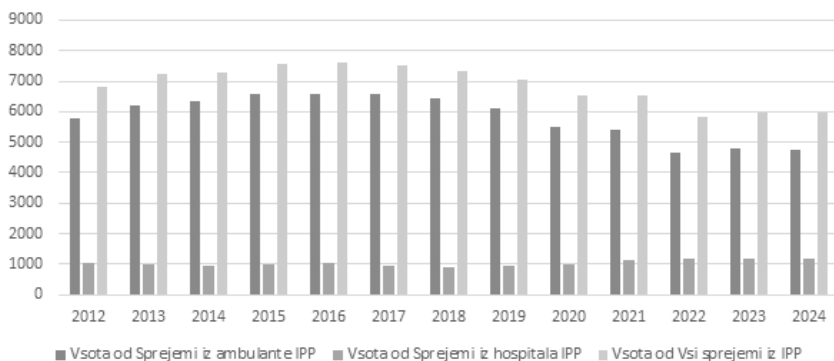
## Časi obravnave bolnikov na IPP (v minutah)



**Slika 2.** Prikazani so povprečni celotni časi čakanja bolnikov do pregleda pri zdravniku (najnižji stolpci) in časi celotne obravnave za bolnike, ki so sprejeti v bolnišnico (svetlo siva) in časi celotne obravnave bolnikov, ki so odpuščeni domov (najtemnejši stolpci). Od preselitve IPP v nove prostore časi ponovno naraščajo.

Čas do pregleda zdravnika od leta 2018 narašča (se je potrojil na 180 min). Za 100 min se je podaljšal do odpusta iz IPP domov, na prosto bolniško posteljo na Interni kliniki so bolniki v letu 2023 čakali v povprečju 14 ur (slika 3), v letošnjem letu pa že 16 ur, 10 ur več kot leta 2018.

## Sprejemi iz IPP na Interno kliniko



**Slika 3.** Prikazano je število vseh sprejemov iz IPP na Interno kliniko (svetlo siva) od leta 2012 do 2024 (podatke za december 2024 smo ekstrapolirali) iz ambulant IPP (najtemnejša) in iz 24-urne bolnišnice IPP (srednji stolpec).



V zadnjih 2 letih ob delavnikih zjutraj na IPP za sprejem v bolnišnico čaka povprečno 20,5 bolnikov (ta kazalnik od začetka 2021 dnevno ročno spremljamo in vodimo v pisarni IPP). V zadnjih 3 letih se je le nekoliko povečalo število povratnikov v 7 dneh (iz 3,4% na 3,9%), nekoliko tudi število povratnikov v 30 dneh od pregleda na IPP. Ni se povečalo število padcev (po letu 2017 se je celo zmanjšalo), niti razjed zaradi pritiska, niti drugih odklonov. Na Internistični prvi pomoči UKC Ljubljana (IPP) je kar 63% bolnikov starejših od 65 let, 30% pa starejših od 80 let (2, 3). Število konzilijev o nadaljevanju zdravljenja in paliativni oskrbi ob koncu življenja je leta 2021 narastlo na 847 (ob uvedbi leta 2016 le 100 bolnikov, leta 2022: 752 bolnikov, leta 2023: 756 bolnikov) (2, 4). Povečalo se je število in ležalna doba bolnikov koloniziranih z z večkratno odpornimi bakterijami (2, 3). Vsi časi obravnave bolnikov so podaljšani.

## RAZPRAVA

Zakaj so se podaljšali vsi časi obravnave bolnikov, zlasti tistih, ki so nato sprejeti v bolnišnico? Razlogov je več. Skrčilo se je število bolniških postelj na Interni kliniki, močno se je zmanjšal internistični oddelek v SB Jesenice in v Novem Mestu, na Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo in Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja sprejmemo nepomembno število bolnikov, Bolnišnica Sežana, ki nam je več let stala ob strani in sprejela do 225 bolnikov letno, je v začetku letu 2023 izgubila nekaj zdravnikov in medicinskih sester in naših bolnikov ne sprejema več. Posledice kopičenja bolnikov: za bolnike na hodniku od začetka leta 2021 razpisujemo dodatno medicinsko sestro, ekipa, ki nastopi delo v ambulantni, prevzame in nadaljuje diagnostiko in zdravljenje pri 10 bolnikih, ki so že pregledani in čakajo na sprejem v bolnišnico. Tako se delo IPP ekip upočasni. Od tu tudi podaljšanje povprečnega časa od triaže do pregleda pri zdravniku. Zaradi tega smo uvedli še 3. in 4. ambulantno, ki smo ju s pomočjo spremljanja kazalnikov časovno umestili v obdobja povečanega prihoda bolnikov. Ker sprejemamo v bolnišnico vse manj bolnikov, več pa jih moramo odpustiti domov (slika 1 in 3), se njihova obravnava podaljša zaradi dodatnih preiskav, ki jih moramo opraviti, da bolnika varno odpustimo domov.

Obsežna policentrična raziskava (138 bolnišnic z urgentnimi oddelki), ki jo je opravila NHS v Angliji, je pokazala, da so časi čakanja in obravnave na urgenci odvisni od zasedenosti bolnišnic. Od 85% zasedenosti pa do 92% zasedenosti bolnišnice, za vsak dodaten procent zasedenosti, čas obravnave linearno naraste za 9%, od tam naprej pa je odvisnost tega pojava eksponentna (6). Podobne povezave so opažali tudi v Združenih državah Amerike (7). Dodaten vzrok podaljšanja obravnave bolnikov je njihova starost. Raziskave na tem področju kažejo na naraščajoč priliv starajoče populacije na urgenco (do 25% starejših od 65 let) (7, 8). Obravnava starejših bolnikov v okviru urgentnega oddelka je daljša, zahteva več zdravstvenih ukrepov in nege, več je »povratnikov«, bolnikov, ki se v krajšem obdobju ponovno vračajo v obravnavo, kar še povečuje obremenitve zdravstvenega sistema (9). Po definiciji Ameriškega združenja urgentnih zdravnikov (American College of American Emergency Physicians) je kopičenje bolnikov (ang. boarding) zadrževanje bolnikov v okviru urgentnega oddelka, čeprav je zdravnik pri pregledu ugotovil, da potrebujejo opazovanje ali hospitalizacijo (10).

Kopičenje starejših bolnikov ima pomembne posledice. Francoska presečna študija, ki je potekala v 97 urgencah je pokazala večjo smrtnost pri tistih starostnikih, ki so prebili noč na urgenci (15.7% vs 11.1%). Tveganje je bilo večje pri bolnikih popolnoma odvisnih od pomoči (11). Kopičenje pa je problematično za vse skupine bolnikov. Pri kritično bolnih se poveča smrtnost, podaljša se potreba po mehničnem predihavanju, podaljša se čas obravnave na intenzivnem oddelku (12), kopičenje je dejavnik tveganja za pojav delirija (zlasti pri starejših in dementnih) (13), poveča se pogostost napak (14). V nobeni od raziskav ali zbirnih člankov urgentni oddelki niso bili opredeljeni kot vzrok za težave (15).

### ZAKLJUČEK

Kopičenje in podaljšana obravnava bolnikov v urgenci je v svetu zelo razširjen pojav. Je posledica prezasedenosti bolnišnic, starosti bolnikov in drugih pomanjkljivosti v zdravstvenih sistemih in družbi. Tudi naši podatki kažejo, da nas je ta pojav močno prizadel. Kopičenje ni brez posledic za naše bolnike.

### LITERATURA

1. Atkinson P, McGeorge K, Innes G. Saving emergency medicine: is less more? *CJEM* 2022;24:9-11. Dosegljivo 01.12.2024 na URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43678-021-00237-1>.
2. Možina H, Garašević Z. Kaj kažejo kazalniki kakovosti internistične prve pomoči? *Acta Anesthesiologica Emonica* 2023;3:42-6.
3. Možina H, Garašević Z. Dejavnosti Internistične prve pomoči Interne klinike UKC Ljubljana - koliko in kaj delamo. In: Fras Z, ed. 27. sodobna interna medicina. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Interna klinika, Unverzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2021. p. 74-80.
4. Možina H. Breme odločitev o zdravljenju ob koncu življenja na Internistični prvi pomoči. In: Fras Z, ed. 25. sodobna interna medicina. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Interna klinika, Unverzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2020. p. 110-3.
5. Paling , Lambert J, Clouting J, González-Esquerré J, Auterson T. Waiting times in emergency departments: exploring the factors associated with longer patient waits for emergency care in England using routinely collected daily data. *Emerg Med J* 2020;37:781-6.
6. Janke AT, Melnick ER, Venkatesh AK. Hospital Occupancy and Emergency Department Boarding During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2233964. Dosegljivo 01.12.2024 na URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2796859>
7. Možina H. Starostnik na internistični prvi pomoči. In: Vajd R, Zelinka M, eds. Urgentna medicina: izbrana poglavja 2022. Zbornik prispevkov: 28. Mednarodni simpozij o urgentni medicini. Portorož, Slovenija 16.-18. junij 2022. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2022. p. 145-9.
8. Dufour I, Chouinard MD, Dubuc N, Beaudin J, Lafontaine S, Hudon C. Factors associated with frequent use of emergency-department services in a geriatric population: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2019;19:185-94.
9. Erazo AM. The elderly in the emergency department. In: D'Onofrio G, Sancarolo D, Greco A, eds. *Gerontology*. London: IntechOpen; 2018. p. 85-99. Dosegljivo 01. 12. 2024 na URL: <https://www.intechopen.com/chapters/60164>
10. ACEP Policy Statement. Definition of Boarded Patient. (September 2018). Dosegljivo 01. 12. 2024 na URL: <https://www.acep.org/patient-care/policy-statements/definition-of-boarded-patient>

11. Roussel M, Teissandier D, Yordanov Y, Balen F, Noizet M, Tazarourte K, Bloom B, Catoire P, Berard L, Cachanado M, Simon T, Laribi S, Freund Y. Overnight Stay in the Emergency Department and Mortality in Older Patients. *JAMA Intern Med* 2023;12:1378-85.
12. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B, Elie-Turenne MC, Ellender T, Emler LL, Ginsberg Z, Gunnerson K, Jones KM, Kram B, Marcolini E, Rudy S. Boarding of Critically Ill Patients in the Emergency Department. *Crit Care Med* 2020;8:1180-7.
13. Joseph JW, Elhadad N, Mattison MLP, Nentwich LM, Levine SA, Marcantonio ER, Kennedy M. Boarding Duration in the Emergency Department and Inpatient Delirium and Severe Agitation. *JAMA Netw* 2024;6:e2416343. Dosegljivo 01. 12. 2024 na URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2819838>
14. Kulstad EB, Sikka R, Sweis RT, Kelley KM, Rzechula KH. ED overcrowding is associated with an increased frequency of medication errors. *Am J Emerg Med* 2010;3:304-9.
15. ACEP Summit on Boarding report. (October 2024). Dosegljivo 01. 12. 2024 na URL: <https://www.acep.org/siteassets/new-pdfs/advocacy/acep-boarding-summit-final-report.pdf>
16. Da Silva Ramos FJ, Freitas FGR, Machado FR. Boarding in the emergency department: challenges and mitigation strategies. *Curr Opin Crit Care* 2024;30:239-45.

# VLOGA INTERNISTIČNE DEJAVNOSTI V OKVIRIH URGENTNEGA CENTRA UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

Peter Radšel

*Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

## UVOD

Z razvojem medicine in uvedbo usmerjenih internističnih in kirurških specializacij se je že pred skoraj 20 leti pojavila potreba po uvedbi specializacije iz urgentne medicine. Slovensko združenje za urgentno medicino je pripravilo program specializacije, ki je bil sprejet junija 2006 (1). Skupaj s prvimi specialisti urgentne medicine se je oblikovala strategija razvoja tega področja v Sloveniji, ki je predvidevala ustanovitev urgentnih centrov (UC) znotraj bolnišnic in mrežo t.i. satelitskih urgentnih centrov z namenom približati boljšo zdravstveno oskrbo v nujnih primerih področjem brez urgentnega centra in hkrati razbremeniti urgentne centre. Strokovni nosilci dejavnosti naj bi bili zdravniki specialisti urgentne medicine (2).

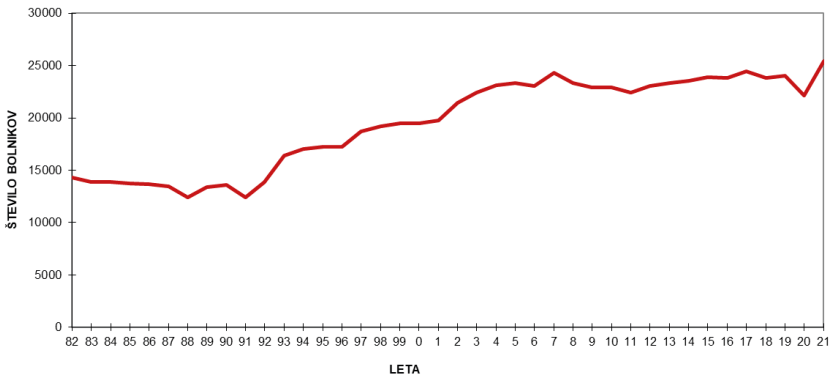
## REALIZACIJA

Za gradnjo UC (razen Ljubljane) je Slovenija pridobila evropska sredstva. Kljub temu je pri gradnji prihajalo do večletnih zamud (3). Dodaten problem pri uresničevanju strategije je predstavljalo pomanjkanje kadra v zdravstvu. Število urgentnih zdravnikov je naraščalo prepočasi, da bi lahko postali nosilci dejavnosti, še posebej v večjih centrih. Dodatno oviro je (in še vedno) predstavljala pomanjkljiva zakonska ureditev, ki ni omogočala enostavnih oz. sistemskih dogovorov med zdravstvenimi domovi, ki so bili v večji meri izvajalci v sistemu NMP in bolnišnicami, kamor naj bi urgentni centri kot samostojne enote tudi sodili (4).

## NEREŠENI IZZIVI

Staranje prebivalstva in s tem naraščanje kroničnih bolezni je preobremenilo kadrovske podhranjeno primarno zdravstvo. Ob tem so se čakalne dobe podaljšale tudi pri specialističnih pregledih. Vse to je v zadnjih letih vodilo do povečanja priliva bolnikov na urgence (Slika 1).

ŠTEVILO PREGLEDANIH BOLNIKOV NA IPP V LETIH 1982 DO 2021

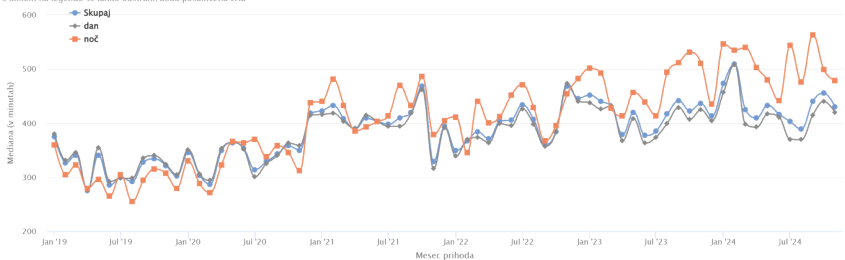


**Slika 1.** Število pregledanih bolnikov na Internistični prvi pomoči (IPP) UKCL med letoma 1982 in 2021.

Zaradi prej omenjenih zamud pri izgradnji UC, kadrovskem primanjkljaju ter nerešenih delitev dela med družinskimi, urgentnimi zdravniki in specialisti ostalih strok, ni pričlo do optimizacije dela znotraj UC (skupna triaža, ureditev delovnih pogojev, sprejemanje kljničnih poti itd.). Če temu dodamo še postopno zmanjševanje števila bolnišničnih kapacitet in vedno težjo hospitalizacijo bolnikov je to privedlo do zastajanja bolnikov v UC. To je najbolj vidno v velikih UC, kjer časi obravnave v zadnjih letih linearno naraščajo (Slika 2), narašča pa tudi število strokovnih odklonov. Čakanje bolnikov prinaša slabo voljo, to vodi v konflikte z zaposlenimi. Veliki UC so v Sloveniji postala najtežja delovišča!

Celoten čas obravnave glede na turnus

S klikom na legendo se lahko odstrani/doda posamezna črta



**Slika 2.** Čas obravnave bolnikov na IPP UKCL med letoma 2019 in 2024.

### VLOGA INTERNISTIČNE DEJAVNOSTI

Strategija razvoja sistema NMP je znotraj UC v grobem opredelila 3 sklope ambulant – ambulante za hitre preglede, ambulante za poškodbe in ambulante za bolezni (Slika 3).



**Slika 3.** Predlagana organizacija ambulant v UC.

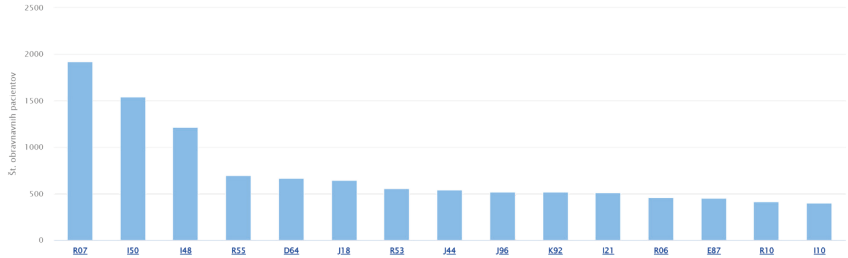
Ambulante za bolezni v večjih urgentnih centrih so stičišče delovanja stroke urgentne medicine in ostalih medicinskih (bolnišničnih) strok. Ne samo zaradi pomanjkanja urgentnih zdravnikov temveč tudi zaradi kompleksnosti bolezni je delo v ambulantah za bolezni porazdeljeno med več specializacij (interna medicina, infektologija, nevrologija, abdominalna kirurgija, urologija,...). Skupna triaža v UC bi pomagala pri delitvi dela, ki bi bilo osredotočeno na bolnika. Le-teh ne bi več premeščali med različnimi ambulanti, ampak bi bila obravnava timska. Predpogoj za to je seveda skupna organizacija, skupni informacijski sistem itd.

Obvladovanje nujnih internističnih stanj je potrebno za vse internistične specializacije, je pa večina zdravnikov premalo v stiku z življenje ogrožujočimi stanji, da bi bila oskrba bolnikov v takšnem primeru optimalna. Tu gre predvsem za posege, kot so endotrahealna intubacija, vstavljenje centralni venskih katetrov, torakalnih drenaž ipd, kjer je za ohranjanje večšin potrebnih zadostno število posegov. Ti postopki naj bi bili v domeni urgentnih zdravnikov, medtem ko morajo biti za obravnavo vseh akutnih internističnih stanj kompetentni vsi specializanti in specialisti internističnih strok.

Napogostejša nujna internistična stanja na Internistični prvi pomoči UKCL so prikazana na Sliki 4.

## Število obravnavanih pacientov po diagnozi v letu 2024

\* klikom na stolpec ali na djg se odprejo poddiagnoze



**Slika 4.** Najpogostejše bolezni na IPP UKCL, šifrirano po MKB-10. Legenda: R07 – bolečina v prsnem košu, I50 – srčno popuščanje, I48 – preddvorna fibrilacija, R55 – sinkopa, D64 – neopredeljena anemija, J18 – pljučnica, R53 – slabo počutje, J44 – kronična obstruktivska pljučna bolezen, K92 – krvavitev iz gastrointestinalnega trakta, I21 – akutni koronarni sindrom, R06 – dispneja, E87 – elektrolitske motnje, R10 – bolečina v trebuhu, I10 – arterijska hipertenzija.

Glede na obseg internistične patologije bo v UKCL v UC prisotnost internista nujna 24h na dan vse dni v tednu, tudi ko se bo število urgentnih zdravnikov povečalo.

Skladno z vlogo internističnih specializacij v UC in tudi zaradi zagotavljanja varne bolnišnične obravnave bolnikov je napisan nov kurikulum specializacije iz interne medicine, ki predvideva širitev t.i. skupnega debla specializacije na 3 leta. Prvo leto je posvečeno predvsem obravnavi nujnih stanj v interni medicini, specializatni pa v kosu 5 mesecev opravljajo delo v UC.

## ZAKLJUČEK

Organizacija UC je zahtevna saj se dotika vseh bolnišničnih strok in tudi družinske medicine. Zaradi različnih velikosti UC in različnih potreb enotna organizacija v Sloveniji ni mogoča. V večjih UC (vsaj UKCL in UKCMB) pa bo stalna prisotnost zdravnika internističnih strok nujna.

## LITERATURA

1. Zdravniška zbornica Slovenije. Seznam specializacij. Dosegljivo 4.12.2024 na URL: <https://www.zdravniskazbornica.si/specializacija/seznam-specializacij>.
2. Mohor M. Strategija razvoja sistema NMP v Sloveniji. In: Vajd R, Gričar M, eds. Urgentna medicina - izbrana poglavja. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2013.
3. Računsko sodišče Republike Slovenije. Revizijsko poročilo: Učinkovitost Ministrstva za zdravje pri načrtovanju razvojnih projektov izgradnje urgentnih centrov. Ljubljana, 2019. Dosegljivo 4.12.2024 na URL: [https://www.rsrs.si/fileadmin/user\\_upload/Datoteke/Revizije/2019/Nacr/Nacr\\_NRP\\_SPO917\\_RevPor.pdf](https://www.rsrs.si/fileadmin/user_upload/Datoteke/Revizije/2019/Nacr/Nacr_NRP_SPO917_RevPor.pdf).
4. Zakon o zdravniški službi. Uradni list RS, št. 72/06 – uradno prečiščeno besedilo. Dosegljivo 4.12.2024 na URL: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAK01395>.

# POSLANSTVO IN VLOGA STROKOVNO ORGANIZACIJSKIH ENOT INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA - JE MOGOČE IN KAKO ZAGOTOVITI NUJNE HOSPITALIZACIJE Z INTERNISTIČNE PRVE POMOČI ?

Zlatko Fras

*Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Vizija Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (IKUKCL) je ostati in se razvijati kot vrhunska sodobna zdravstvena institucija, ki bo po ponudbi in strokovnem znanju na področjih internističnih strok enakovredna podobnim ustanovam v razvitem svetu. IK UKCL, v tesnem sodelovanju z zdravstvenimi in socialnimi ter drugimi dejavnostmi primarne ravni, s svojimi strokovno organizacijskimi enotami (SOE) trenutno izvaja celostno in nepretrgano specialistično zdravstveno oskrbo internističnih bolnikov. Njene dejavnosti prvenstveno uporablja prebivalstvo širšega ljubljanskega geografskega zaledja, za vsaj okoli 1/3 dejavnosti pa tudi bolniki iz celotne Slovenije. V skladu z veljavnimi usmeritvami in strategijo UKCL si mora strokovno vodstvo prizadevati za nenehno posodabljanje organizacije bolnišnice na način, da bo lahko najbolje služila svojemu namenu kot regijska bolnišnica (na sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti) za Ljubljano z okolico in sočasno tudi kot vodilni terciarni medicinski center internističnih (smerjenih) dejavnosti za pretežni del države. Univerzitetne bolnišnice so ključne za izvajanje vrhunske medicinske oskrbe, vendar pa lahko nuja po t.im "rutinskih" hospitalizacijah vse starejših in hudo bolnih pacientov, ki imajo pogosto izražene številne sočasne bolezni, in se praviloma zatečejo na urgentne oddelke, ogrozijo njihovo glavno poslanstvo. Z vsaj delnim preusmerjanjem tovrstnih primerov na druge ravni zdravstvene oskrbe, optimizacijo – povečevanjem oziroma nenehnim prilagajanjem - kapacitet in dodatno krepitvijo alternativnih oblik zdravljenja (dnevne bolnišnice, bolnišnica na domu, telemedicina, idr.) je mogoče univerzitetne bolnišnice vsaj do neke mere razbremeniti ter zagotoviti boljši dostop in kakovost oskrbe za vse paciente. Integracija teh rešitev zahteva sistemsko sodelovanje med različnimi nivoji zdravstvenega sistema in dolgoročno načrtovanje.

## UVOD

Interna klinika UKC Ljubljana (IK UKCL) obsega 13 strokovnih enot (SOE): 10 kliničnih oddelkov (endokrinologija, diabetes in bolezni presnove, gastroenterologija, hematologija, hipertenzija, intenzivna interna medicina, kardiologija, nefrologija, pljučne bolezni in alergije, revmatologija in žilna medicina), 2 centra (Center za geriatrično medicino in Center za klinično toksikologijo in farmakologijo) ter



Internistično prvo pomoč (IPP), kjer je skupno 1.400 zaposlenih. Vizija IK UKCL je ostati in se razvijati kot vrhunska sodobna zdravstvena institucija, ki bo po ponudbi in strokovnem znanju na področjih interne medicine enakovredna podobnim ustanovam v razvitem svetu.

S svojimi SOE v tesnem sodelovanju z zdravstvenimi in socialnimi ter drugimi dejavnostmi primarne ravni IK izvaja celostno in nepretrgano specialistično zdravstveno oskrbo internističnih bolnikov in jim nudi – sistemskim razmeram primerno – najkakovostnejšo možno raven zdravstvenih storitev in potrebne oskrbe. Njene dejavnosti uporablja prebivalstvo širšega ljubljanskega geografskega zaledja. V skladu z veljavnimi usmeritvami in strategijo UKCL si mora strokovno vodstvo, tako na ravni ustanove v celoti, kot tudi IK, prizadevati za nenehno posodabljanje organizacije bolnišnice tako, da bo lahko najbolje služila svojemu namenu kot regijska bolnišnica (na sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti) za Ljubljano z okolico in sočasno tudi kot vodilni terciarni medicinski center internističnih (usmerjenih) dejavnosti za pretežni del Slovenije.

Na področjih klinične hospitalne in ambulantne dejavnosti si želimo tudi v prihodnje ohraniti koncept kar najbolj integralne zdravstvene oskrbe internističnega bolnika, na ožjih strokovnih področjih pa se specifično in podrobno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v ovir posamezne od specialnih, usmerjenih vej interne medicine. Vloga organizacije in delovanja IK UKCL kot celote - kot enega od stebrov integralnega UKCL - je zagotavljanje avtonomije svojim strokovnim enotam za doseganje najboljših sinergijskih učinkov celotne stroke interne medicine.

## **OBSEG DEJAVNOSTI**

Na področju hospitalne dejavnosti je bilo na IK v letu 2023 obravnavanih 21.159 bolnikov, v specialistično-ambulantni dejavnosti smo zabeležili 167.059 obiskov. Med hospitalnimi obravnavami je približno 40% bolnikov, ki so v bolnišnico sprejeti in oskrbljeni bodisi preko ali v okvirih našega urgentnega oddelka (IPP); na SOE IK je bilo z IPP sprejetih 5.953, v okviru 24-urne bolnišnice pa je bilo tam obravnavanih 2.628 bolnikov. Ker gre za hudo bolne, pogosto polimorbidne bolnike, znaša njihov bruto delež hospitalne oskrbe (zlasti zaradi daljšega trajanja hospitalizacij) že znatno preko 50% bolnišnične dejavnosti IK. Po drugi strani velja posebej izpostaviti in poudariti, da že trenutno na SOE IK opravljamo okoli 150 vrst zdravstvenih obravnav, glede na skokovit razvoj medicinske stroke pa lahko po posameznih enotah evidentiramo še precej dodatnih medicinskih storitev v razvoju (nove/izboljšane metode), ki jih izvajamo kot edini v Sloveniji.

Ker smo torej v okvirih IK UKCL zaradi splošnega pomanjkanja posteljnih kapacitet primorani sprejemati in hospitalno obravnavati pretežno nujne, oziroma akutne, pogosto t.im. »splošne« internistične bolnike z IPP, lahko tistim z »usmerjeno« patologijo še vedno ponudimo hospitalno oskrbo v sorazmerno omejenem obsegu. Tako se še vedno ustvarjajo (velikokrat nedopustno dolge) čakalne dobe. Le-te so, še zlasti z vidika bolnika posameznika vedno (pre)dolge, ne glede na vsa naša prizadevanja za njihovo skrajševanje (pri čemer smo lahko uspešni le do določene mere). K ustvarjanju

in podaljševanju čakalnih dob seveda prispevajo tudi drugi razlogi:

- v Sloveniji se prvenstveno zaradi staranja prebivalstva in izboljšanega odkrivanja bolezni iz leta v leto signifikantno povečuje število bolnikov z boleznimi notranjih organov (3-7% na letni ravni),
- povečevanje deleža intervencijskega zdravljenja v okvirih usmerjenih vej interne medicine,
- povečevanje deleža bolnikov, ki potrebujejo najzahtevnejše posege,
- neuspešno odpravljanje t.im. »ozkih grl« za celostno obravnavo bolnikov s kompleksnimi boleznimi notranjih organov, ki so večinoma pogojena s sodelovanjem z drugimi strokovnimi enotami UKCL.

### **SOOČANJE S POMANJKANJEM BOLNIŠNIČNIH POSTELJ ZA INTERNISTIČNE BOLNIKE**

Pomanjkanje bolnišničnih postelj za internistične bolnike je pogost izziv v zdravstvenih sistemih, zlasti zaradi staranja prebivalstva, večje prevalence kroničnih bolezni in omejenih virov (infrastrukturnih, kadrovskih in finančnih). Povečan priliv pacientov v okvire urgentne internistične dejavnosti (IPP) je posledica več dodatnih (specifičnih) dejavnikov: od pomanjkanja posteljnih kapacitet v domovih za starejše do zmanjšane dostopnosti nujne zdravstvene pomoči na primarni ravni. Vse večji izziv z vidika zagotavljanja prostih posteljnih kapacitet predstavljajo tudi bolniki, ki so v UKCL zaključili akutno bolnišnično obravnavo, vendar jih zaradi pomanjkanja negovalnih kapacitet ni mogoče premestiti v negovalne bolnišnice za potrebe neakutne bolnišnične obravnave ali v domove za starejše, saj tudi tam primanjkuje kadra. Prav tako opažamo omejeno sprejemanje bolnikov v domačo oskrbo.

Za reševanje tovrstnih izzivov so po mnenju strokovnjakov in raziskovalcev zdravstvenih sistemov potrebne strukturne, organizacijske in sistemske prilagoditve. Nekatere izmed njih navajamo v nadaljevanju.

**Izboljšanje organizacije bolnišnične oskrbe.** Prvi korak pri soočanju s pomanjkanjem bolnišničnih postelj je vsekakor najboljša možna optimizacija obstoječih virov:

- hitrejše odpuščanje pacientov, ki so pripravljeni na nadaljnjo oskrbo doma ali v drugih ustanovah - razvoj standardnih protokolov za odpuste ter vključitev socialnih delavcev in negovalcev lahko pospeši prehod pacientov v domače okolje ali negovalne ustanove;
- uvajanje bolnišničnih hotelov ali tranzicijskih oddelkov oz. enot, kjer lahko pacienti po zdravljenju preživijo kratek čas, dokler niso pripravljeni na odhod domov;
- bolnišnični navigacijski sistemi - elektronski sistemi za upravljanje postelj omogočajo sprotno spremljanje zasedenosti in hitrejšo dodeljevanje prostih postelj bolnikom.

**Povečevanje kadrovskih virov.** Pomanjkanje bolnišničnih postelj je pogosto povezano z nezadostnim številom zdravstvenih delavcev, ki bi lahko skrbeli za dodatne paciente, rešitve vključujejo:

- zaposlovanje dodatnega osebja - povečanje števila medicinskih sester, zdravnikov in oskrbovalcev omogoča boljšo uporabo obstoječih kapacitet;
- izboljševanje delovnega okolja – z bolj kakovostnimi delovnimi pogoji se zmanjšuje izčrpanost kadra in povečuje njihova učinkovitost.

**Razširitev kapacitet in infrastrukture.** Tudi fizično povečevanje števila postelj je (čeprav dolgoročno) del rešitve:

- gradnja novih oddelkov ali bolnišnic - čeprav gre za finančno zahteven ukrep, lahko zadostne kapacitete zagotovijo stabilnejši sistem na dolgi rok;
- prilagoditev obstoječih prostorov - delovni prostori ali manj uporabljeni oddelki se lahko preuredijo začasne postelje.

**Krepitev 'alternativnih' oblik oskrbe.** Preusmerjanje pacientov, ki ne potrebujejo intenzivne oskrbe, na "alternativne" oblike zdravstvene oskrbe lahko razbremeni bolnišnice:

- dnevne bolnišnice - pacienti, ki potrebujejo preiskave ali zdravljenje, pa niso življenjsko ogroženi, lahko obiščejo bolnišnico brez potrebe po hospitalizaciji;
- krepitev oskrbe v domačem okolju – število sprejemov je mogoče zmanjševati z razvojem mobilnih zdravstvenih ekip, ki izvajajo zdravljenje na domu, pa tudi z intenzivnejšim uvajanjem telemedicinskih dejavnosti;
- povečevanje kapacitet negovalnih ustanov - večina internističnih pacientov, ki potrebujejo dolgoročno nego, lahko biva v negovalnih domovih ali drugih ustanovah.

**Sodelovanje z drugimi ustanovami.** Bolnišnice lahko (načeloma tudi v Sloveniji) sklenejo "partnerske" dogovore z drugimi zdravstvenimi ustanovami za razbremenitev:

- dogovore z drugimi bolnišnicami za preusmerjanje pacientov, kar je še posebej pomembno v izrednih razmerah, npr. ob nenadnem izjemnem povečanju dotoka pacientov;
- boljše sodelovanje s primarno ravnijo zdravstvenega varstva - močne povezave med bolnišnicami in zdravstvenimi domovi lahko omogočijo lažje prehajanje bolnikov med različnimi med nivoji oskrbe.

**Oblikovanje in (bolj) dosledno izvajanje preventivnih programov.** Za zmanjševanje števila pacientov, ki potrebujejo hospitalizacijo, je zelo ključno:

- bolj dosledno izvajanje preventivnih dejavnosti za obvladovanje kroničnih bolezni - programi za nadzor nad sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, kronično ledvično boleznijo in drugimi pogostejšimi internističnimi boleznimi lahko bistveno vplivajo na zmanjšanje potreb po hospitalizacijah;
- nenehno izobraževanje (in opolnomočenje) pacientov - bolnike je treba naučiti, kako učinkovito obvladovati svojo bolezen, prepoznavati opozorilne znake in se obrniti po pomoč na primarno raven zdravstvene oskrbe, še preden pride do resnega poslabšanja, ki zahteva obravnavo na urgenci in hospitalizacijo.

## KAKO NASLOVITI POMANJKANJE BOLNIŠNIČNIH KAPACITET ZA SPREJEME V UNIVERZITETNIH BOLNIŠNICAH

Naslavljanje pomanjkanja bolnišničnih kapacitet za bolj običajne ('rutinske') sprejeme v univerzitetnih bolnišnicah, katerih primarna naloga je zagotavljanje vrhunskih medicinskih storitev, zahteva celovit in strateški pristop. Ključna izziva sta kako hkrati zagotoviti nemoteno izvajanje visokospecializiranih storitev in obenem učinkovito obravnavati paciente z ostalimi potrebami, brez preobremenjevanja kapacitet. Navajamo nekaj predlogov dodatnih strategij in potencialno konkretnih rešitev trenutnega stanja in stisk IK UKCL na tem področju.

**Ustanovitev mreže sekundarnih bolnišnic.** Univerzitetne bolnišnice se lahko osredotočijo na vrhunske medicinske storitve, če se lahko bolj 'rutinske' hospitalizacije bolnikov, ki se zatečejo na IPP, preusmeri na (partnerske) sekundarne bolnišnice ali manjše regionalne zdravstvene ustanove. Potrebna je vključitev triaže in sistemov za usmerjanje pacientov glede na vrsto zdravstvene storitve.

**Optimizacija bolnišnične oskrbe in odpustov.** Tudi za zmanjšanje zasedenosti univerzitetnih bolnišnic zaradi dolgotrajnega bivanja pacientov, ki so že zaključili zdravljenje, je bistvena uvedba standardiziranih protokolov za odpuščanje pacientov, ki so stabilni in pripravljeni na nadaljnjo oskrbo doma ali v negovalnih ustanovah, pa tudi ustanavljanje / oblikovanje oddelkov ali centrov za bolnike, ki ne potrebujejo več aktivnega zdravljenja, vendar še niso pripravljeni na odpust.

**Razširitev dnevni bolnišnic in specialistične ambulantne oskrbe.** Univerzitetne bolnišnice lahko zmanjšajo pritisk na hospitalizacije s krepitvijo dnevni bolnišnic in ambulantne obravnave v okvirih dnevne hospitalizacije (npr. za rutinske posege ali zdravljenja, kjer pacienti ne potrebujejo nočitve v bolnišnici oziroma z organizacijo učinkovitejših ambulant za obravnavo pacientov, pri katerih sprejem v bolnišnico ni potreben).

**Spodbujanje oskrbe v domačem okolju** je tudi za univerzitetne bolnišnice pomembna alternativna možnost, ki omogoča zdravljenje "rutinskih" in manj zahtevnih pacientov v njihovem domačem okolju (npr. z organizacijo mobilnih zdravstvenih ekip in uporabo digitalnih platform za spremljanje pacientov, kar lahko pripomore k zmanjševanju potreb po fizičnih sprejemih).

## KAKO NAČRTOVATI ?

Odločitve o optimalnem številu bolniških postelj je mogoče sprejemati na bolnišnični, regionalni ali državni ravni. Zaradi medsebojnega vpliva različnih spremenljivk, ki vplivajo na potrebo po bolniških posteljah, je priporočljivo določiti ustrezno število postelj ob upoštevanju demografskih dejavnikov, skupin kliničnih specialnosti (kirurške in nekirurške), medregionalnega dostopa do storitev, učinkovitosti in standardov za zagotavljanje oskrbe.

Odločitve o optimalnem številu bolniških postelj v Sloveniji kažejo na določene izzive. Slovenija se po številu bolniških postelj na 100.000 prebivalcev nahaja pod povprečjem EU. Leta 2019 je imela 443,21 postelje na 100.000 prebivalcev, kar je za približno 16,7

% manj od povprečja EU, ki znaša 531,97 postelj. V Sloveniji trenutno tudi ni enotnih standardov za ocenjevanje potreb po bolniških posteljah na ravni bolnišnic ali regij. Institucije, kot je Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), zagotavljajo podatke o bolniških posteljah in njihovi razpoložljivosti, kar omogoča analizo na podlagi zgodovinskih trendov in potreb po različnih vrstah oskrbe, kot so akutna, psihiatrična in dolgotrajna oskrba. Rešitve vključujejo strateško načrtovanje, ki bi temeljilo na specifičnih demografskih, epidemioloških in geografskih značilnostih Slovenije.

Trenutno ne obstajajo natančni standardi za določanje potrebnega števila postelj na bolnišnični ali regionalni ravni. Oblikovalci politik lahko uporabijo različne obstoječe modele in metode za oceno optimalnega števila bolniških postelj, pri čemer upoštevajo specifične razmere v državi (in ali regiji), demografske in epidemiološke spremembe, geografske značilnosti ter politične in socialno-ekonomske dejavnike. Za sprejemanje teh odločitev je ključnega pomena dostop do natančnih in celovitih podatkov.

Za menedžerje in oblikovalce politik je tovrstno strateško načrtovanje nujno, saj bi jim omogočilo jasnejše razumevanje prihodnosti bolnišnic in optimalnega števila bolniških postelj. Je pa seveda ključnega pomena tudi zavedanje, da je treba poleg načrtovanja potreb po posteljah na srednji rok uvajati tudi politike, ki so usmerjene v dolgoročno zmanjšanje potrebe po bolniških posteljah. To je mogoče doseči predvsem z razširitvijo osnovnega zdravstvenega varstva in promocijo zdravja, kar lahko edino prispeva k zmanjšanju potreb po hospitalizacijah.

Tudi za kakovostno strokovno načrtovanje in izvajanje vrhunske zdravstvene dejavnosti IK UKCL so prvenstveno in nujno potrebni natančni, zlasti pa veljavni in ažurni lastni epidemiološki podatki ter na njihovi podlagi izoblikovane informacije. Za področje internističnih bolezni so epidemiološki in podatki o izvajanju zdravstvene dejavnosti v naši državi precej pomanjkljivi, zbirajo se nesistematično, tisti pa, ki so načeloma dostopni, ostajajo velikokrat za zidovi za njihovo zbiranje pooblaščenih institucij, kot so npr. Nacionalni inštitut za varovanje zdravja, Katedra za javno zdravje MF UL, ter nekatere druge javno-zdravstvene institucije. Čas, v katerem je mogoče pridobiti določen usmerjen podatek, ki bi ga v klinični medicini potrebovali pri načrtovanju ali analizi lastnega dela, je odločno predolg, pogosto pa je treba zanj nameniti tudi dodatne vire. Za izboljšanje stanja na tem perečem področju smo za potrebe IK UKCL že predlagali vzpostavitev stalnega sodelovanja in izmenjave informacij z navedenimi zavodi, v srednjeročni perspektivi pa vzpostavitev stalnega centra (službe) za epidemiologijo. Tak center (v sicer omejenem obsegu) je mogoče organizirati tudi npr. zgolj pri IK, še bolj racionalna pa bi bila njegova organizacija na nivoju celotnega UKCL. Podobne oddelke imajo organizirane v številnih univerzitetnih kliničnih ustanovah po svetu.

## ZAKLJUČKI

Univerzitetne bolnišnice so ključne za izvajanje vrhunske medicinske oskrbe, vendar lahko povečevanje potreb po "rutinskih" hospitalizacijah – sicer zelo bolnih bolnikov - pogosto ogrozijo njihovo jedro poslanstvo.

S preusmeritvijo manj zahtevnih primerov na druge ravni zdravstvene oskrbe, optimizacijo kapacitet in krepitvijo alternativnih oblik zdravljenja je mogoče razbremeniti terciarne ustanove ter zagotoviti boljšo dostopnost in kakovost oskrbe za vse bolnike.

Za kakovostno strokovno načrtovanje in izvajanje vrhunske zdravstvene dejavnosti IK UKCL so prvenstveno in nujno potrebni natančni, zlasti pa veljavni in ažurni lastni epidemiološki podatki ter na njihovi podlagi izoblikovane informacije.

Integracija teh rešitev zahteva sistemsko sodelovanje med različnimi nivoji zdravstvenega sistema in dolgoročno načrtovanje.

## LITERATURA

1. Fras Z. Vloga terciarne dejavnosti. In: Fras, ed. 21. Sodobna interna medicina. Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2019. p. 104-10.
2. McKenna P, Heslin SM, Viccellio P, Mallon WK, Hernandez C, Morley EJ. Emergency department and hospital crowding: causes, consequences, and cures. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6:189-95.
3. Morley C, Unwin M, Peterson GM, Stankovich J, Kinsman L. Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. *PLoS ONE* 2018;13:e0203316.
4. Petrinoa R, Tuunainen E, Bruzzone G, Garcia-Castrillo L. Patient safety in emergency departments: a problem for health care systems? An international survey. *Eur J Emerg Med* 2023; 30: 280-6.
5. Dufour I, Chouinard MD, Dubuc N, Beaudin J, Lafontaine S, Hudon C. Factors associated with frequent use of emergency-department services in a geriatric population: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2019; 19: 185 -94.
6. Sartini M, Carbone A, Demartini A, Giribone L, Oliva M, Spagnolo AM, et al. Overcrowding in Emergency Department: Causes, Consequences, and Solutions - A Narrative Review. *Healthcare* 2022;10:1625.
7. Ravaghi H, Alidoost S, Mannion R, BÉlorgeot VD. Models and methods for determining the optimal number of beds in hospitals and regions: a systematic scoping review. *BMC Health Services Research* 2020;20:186
8. Nolte E, McKee, M. Caring for people with chronic conditions: A health system perspective. Brussels: European Observatory on Health Systems and Policies, 2008.
9. McKee M, Healy J. Hospitals in a changing Europe. Brussels: European Observatory on Health Systems and Policies, 2002.
10. World Health Organization (WHO). Hospital planning and management. Geneva: WHO, 2020.
11. OECD. Health at a Glance 2021: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing, 2021.
12. European Commission. State of Health in the EU – Companion Report 2021. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2021.
13. Kash B, Tan D. Hospital capacity planning: trends and challenges. *J Healthcare Manag* 2016.
14. Parker F, Ganjkhannoo F, Martinez DA, Ghobadi K. Optimal Hospital Capacity Management During Demand Surges, 2024. Dosegljivo 04.12.2024 na URL: <https://www.arXiv.org/abs/2403.15738>.

# GEOGRAFSKE RAZLIKE V BOLNIŠNIČNIH OBRAVNAVAH NA PODROČJU INTERNE MEDICINE V SLOVENIJI

Mircha Poldrugovac, Blashko Kasapinov

*Center za zdravstveno varstvo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana*

## IZVLEČEK

Uporaba zdravstvenih storitev se zelo razlikuje med državami, pa tudi znotraj držav. Pri tem nekaterih razlik ni mogoče v celoti razložiti z razlikami v potrebah ali željah lokalnega prebivalstva. Prispevek prikazuje eksplorativno analizo prostorskih variacij v stopnji akutnih hospitalizacij na področju internističnih strok v Sloveniji. Za določitev prostorskih variacij je enota primerjave gravitacijsko območje, ki ga sestavlja skupina občin, katerih prebivalci so za zagotovitev določenih zdravstvenih storitev pretežno oskrbljeni pri določenem izvajalcu zdravstvenih storitev. Pri analizi gravitacijskih območij slovenskih občin v letu 2022 smo prepoznali 14 gravitacijskih območij. Groba stopnja hospitalizacije je nihala med 69,4 na 1000 prebivalcev na območju Brežic in 45,1 na 1000 prebivalcev na območju Ljubljane. Prejšnje študije so pokazale povezavo med stopnjo hospitalizacije in obsegom letnega programa storitev, dogovorjenega z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Na vsakoletni dogovor pomembno vpliva obseg storitev in dogovori iz preteklih let. Zato ni mogoče sklepati o smeri morebitne vzročne povezave.

**Ključne besede:** prostorske variacije, stopnja hospitalizacije, načrtovanje storitev, enakost obravnave.

## UVOD

Prostorske razlike v zdravstveni oskrbi so pridobile pozornost strokovne javnosti, ko je škotski zdravnik James Alison Glover leta 1938 opisal desetkratne razlike v stopnji opravljenih tonzilektomij na dveh različnih območjih Združenega Kraljestva. Razlik ni bilo mogoče razlagati z različnimi stopnjami obolevanja otrok. Avtorjev zaključek je bil, da so posledica različnih zdravniških praks, ki so se vzpostavile v različnih okoljih (1). Proučevanje prostorskih razlik v zdravstveni oskrbi je v zadnjem stoletju izrazito napredovalo. Danes razumemo tovrstne razlike kot odraz kompleksne interakcije dejavnikov na strani povpraševanja (razlike v obolevnosti, želje pacientov, itd.) in na strani ponudbe (razpoložljivost virov, razlike v kliničnih odločitvah, itd.) (2).

V nekaterih tujih državah je analiza prostorskih variacij v zdravstvenih obravnavah del bolj ali manj institucionaliziranega rednega spremljanja. Na mednarodni ravni izstopa t.i. Dartmouth Atlas of Health Care (2). V Sloveniji so bile v preteklosti izvedene posamezne študije o prostorskih variacijah v zdravstveni oskrbi, vendar se pristop še ni odrazil v rednem spremljanju le-teh (3).

Namen pričujočega prispevka je prikazati geografske razlike v stopnji hospitalizacije na področju interne medicine v Sloveniji. S pomočjo podatkov iz prejšnjih študij bomo predstavili nekaj možnih razlogov za opažene razlike.

## METODE

Prostorske variacije v bolnišnični oskrbi smo analizirali iz podatkovne baze bolnišničnih obravnav istega tipa (BOIT) za leto 2022. Za potrebe tega poročila smo analizirali samo akutne bolnišnične obravnave po modelu SPP. Izključili smo ostale tipe obravnave. Za analizo podatkov na področju interne medicine je bilo potrebno to področje opredeliti v odnosu do šifranta vrst zdravstvenih dejavnosti, na podlagi katerega so opredeljene hospitalizacije. Bolnišnice v Sloveniji se pomembno razlikujejo po obsegu specialne oz. subspecialne dejavnosti, ki jih opravljajo. Zato smo pod skupnim imenom »internistika« vključili vse hospitalizacije iz naslednjih področji: gastroenterologija, hematologija, infektologija, interna medicina, kardiologija in vaskularna medicina, nefrologija, nevrologija, pnevmologija, revmatologija in endokrinologija.

Za določitev prostorskih variacij je enota primerjave gravitacijsko območje. Gravitacijsko območje sestavlja skupina občin, katerih prebivalci so za zagotovitev določenih zdravstvenih storitev pretežno oskrbljeni pri določenem izvajalcu zdravstvenih storitev. Gravitacijska območja torej ne sovpadajo nujno z obstoječimi statističnimi ali zdravstvenimi regijami, temveč jih opredelimo na podlagi empiričnih podatkov. Za vsako občino v Sloveniji smo preverili, pri katerem izvajalcu akutnih bolnišničnih obravnave je bilo hospitaliziranih največ prebivalcev. Na podlagi tega podatka smo občino dodelili gravitacijskemu območju, ki je vezan na dotičnega izvajalca.

Pri izračunu stopnje hospitalizacije smo upoštevali izvedene akutne bolnišnične obravnave, opravljene pri prebivalcih gravitacijskih območij, ne glede na to, ali so bile storitve opravljene pri izvajalcu, na katerega se gravitacijsko območje nanaša. Izhodiščno merilo je stopnja hospitalizacije prebivalcev na določenem območju, ne glede na izvajalca, kjer so se hospitalizacije odvijale. Za obdelavo podatkov smo uporabili IBM SPSS verzija 25 in Microsoft Excel. Za grafične prikaze smo uporabili spletno aplikacijo Datawrapper.

## REZULTATI

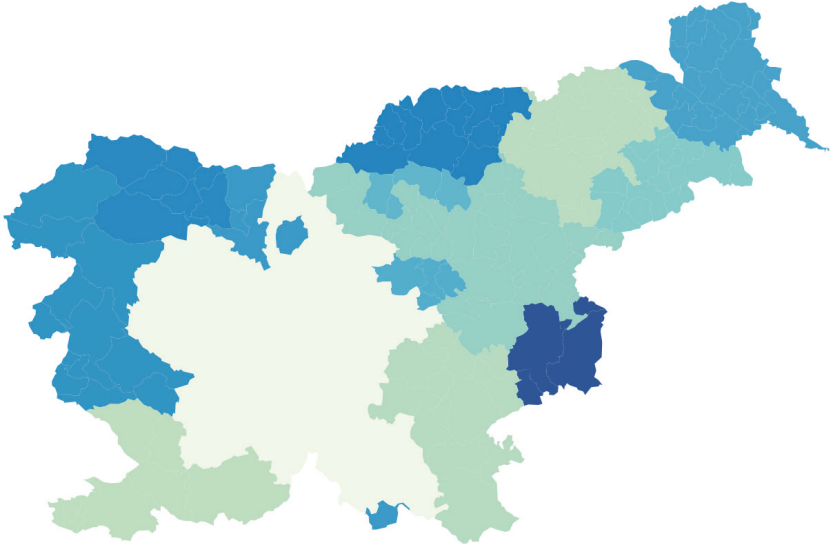
Analiza bolnišničnih obravnave je pokazala prisotnost 14 gravitacijskih območij, v središču katerih so naslednje bolnišnice: Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Splošna bolnišnica Brežice, Splošna bolnišnica Novo Mesto, Splošna bolnišnica Celje, Splošna bolnišnica Izola, Splošna bolnišnica Jesenice, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Univerzitetni klinični center Maribor, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Bolnišnica Topolšica, Splošna bolnišnica Trbovlje, Klinika Golnik, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec. Najmanjše gravitacijsko območje, ki je leta 2022 štelo 41.207 prebivalcev, ima v središču Splošno bolnišnico Trbovlje. Največje gravitacijsko območje pa je v enakem obdobju imelo 715.081 prebivalcev. V središču le-tega se nahaja Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Grobe stopnje hospitalizacije na 1000 prebivalcev v posameznem gravitacijskem območju so prikazane na Sliki 1. Najvišjo stopnjo hospitalizacije na področju internističnih strok je imelo v letu 2022 gravitacijsko območje Brežice in je znašalo 69,4 ali 34,32% več, kot je povprečje v Sloveniji. Najnižjo stopnjo v enakem obdobju opazimo v gravitacijskem območju Ljubljane, in sicer 45,1 oz. 12,75% manj od slovenskega povprečja.



Groba stopnja hospitalizacije  
na 1000 prebivalcev

45.1 69.4



Map data: Statistical Office of the Republic of Slovenia • Created with Datawrapper

**Slika 1.** Stopnja akutnih hospitalizaciji na področju internističnih strok po gravitacijskih območjih v Sloveniji v letu 2022. Viri: geo-podatki: SURS, stopnje hospitalizacije: izračun avtorjev, podatki NIJZ; izris: Datawrapper.

## RAZPRAVA

Razlike v stopnji hospitalizacije na področju internističnih strok so prisotne. Na gravitacijskem območju z najnižjo stopnjo hospitalizacije je bila le-ta 35% nižja v primerjavi z gravitacijskim območjem z najvišjo stopnjo hospitalizacije.

Analiza ni vključevala proučitev možnih razlogov za razlike. Ni možno izključiti razlike v obolevnosti med prebivalci različnih območij. Nekateri nepričakovani rezultati, kot je gravitacija občine Kostel na Kliniko Golnik kažejo na morebitne napake v podatkih. Raziskave v preteklosti so analizirale tudi druge možne razloge za razlike, kot je število razpoložljivih bolniških postelj, zdravnikov ter obseg letnega programa storitev, ki je dogovorjen z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) (5). Povezava med pojavi je bila najmočnejša med stopnjo hospitalizacije in obsegom dogovorjenega programa. Pri interpretaciji omenjenega podatka je potrebno biti pazljiv. Na obseg letno dogovorjenega programa med bolnišnicami in ZZZS pomembno vplivajo dogovori iz

preteklih let. Posledično ni mogoče izključiti obratne vzročne povezave, torej, da se je obseg programa dogovorjenega z ZZS prilagodil potrebam oz. možnostim, izraženim s strani bolnišnic.

### ZAKLJUČEK

Prisotne so pomembne razlike v grobi stopnji hospitalizacije na področju internističnih strok med gravitacijskimi območji v Sloveniji. Vzroki za te razlike so lahko številni in zahtevajo dodatne poglobljene študije. Le tako bo mogoče načrtovati in izvajati zdravstvene storitve v obsegu, ki ustreza potrebam prebivalcev.

### LITERATURA

1. Glover JA. The Incidence of Tonsillectomy in School Children (Section of Epidemiology and State Medicine). *Proc R Soc Med* 1938;31:1219-36.
2. Appleby J, Raleigh V, Frosini F, Bevan G, HaiYan G, Lyscom T, et al. Variations in health care: the good, the bad and the inexplicable. London: King's Fund; 2011.
3. Bronner KK, Goodman DC. The Dartmouth Atlas of Health Care—bringing health care analyses to health systems, policymakers, and the public. *Res Health Serv Reg* 2022;1:6.
4. Comendiro-Maaløe M, Estupiñán-Romero F, Thygesen LC, Mateus C, Merlo J, Bernal-Delgado E. Acknowledging the role of patient heterogeneity in hospital outcome reporting: Mortality after acute myocardial infarction in five European countries. *PLoS One* 2020;15:e0228425.
5. Poldrugovac M, Albreht T, Kucec A. Prostorske variacije v bolnišnični zdravstveni oskrbi v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2015.



**II.  
ZGODOVINA MEDICINE NA SLOVENSKEM –  
INTERNA MEDICINA**

# ZGODOVINA ZDRAVSTVA NA SLOVENSKEM – INTERNA MEDICINA

Zvonka Zupanič Slavec

*Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

“Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem. Razvoj interne medicine, urgentne medicine in nujne medicinske pomoči, paliativne oskrbe», avtorice zdravnice, zgodovinarke medicine in medicinske humanistke prof. dr. Zvonke Zupanič Slavec, predstojnice Inštituta za zgodovino medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, je pregledno delo o razvoju zdravstva, medicine, nege in farmacije, kakršnega pri nas doslej še ni bilo. Monografija je znanstvena sinteza osnovnih zgodovinskih, zdravstvenih, medicinskih in farmacevtskih virov in literature, prikazana v duhu časa nastanka in razvoja znanosti, družbe in nacionalnih možnosti. Sistematično prikazuje dosežke domačih strokovnjakov in ustanov, hkrati pa zdravstvo, medicino in farmacijo čvrsto vpenja v mednarodni prostor. Monografija je celovit enciklopedični prikaz omenjenih dejavnosti na Slovenskem, s poudarkom na osrednji Sloveniji. Izšla bo v petih knjigah in bo obsegala skupno skoraj 3000 knjižnih strani formata A4, opremljena z več tisoč referencami in okoli 7000 slikovnimi prilogami, večinoma fotografijami iz obravnavane stroke. Prvi štirje deli monografije so že izšli (2017, 2018, 2022, 2024), slednji konec novembra 2024.

Že bežen pregled kazala kaže, da je v četrtem delu monografije na 560 straneh strnjena množica kronološko urejenih podatkov, ki prikazujejo razvoj interne medicine, urgentne medicine in nujne medicinske pomoči, paliativne medicine ter klinične prehrane in klinične genetike, vpete v prostor in čas, ter v vzajemni povezanosti. Sinteza kaže na kompleksnost razvoja interne medicine, urgentne medicine in paliativne oskrbe ter njihovo tesno povezanost z družbo.

Jasno berljiv jezik, kljub zgoščeni in strokovni vsebini, omogoča razumevanje besedila širšemu krogu bralstva. Vsako poglavje je zaključena celota. Avtorica uporablja sprejeto slovensko medicinsko izrazje in tako med prihodnje uporabnike knjige širi tudi domač in razumljiv strokovni besednjak. Knjižna zgradba je logična in pregledna, poglavja so primerljive dolžine in enotno strukturirana. Delo temelji na širokem naboru virov in literature, tudi redke, ponekod pa si je avtorica zaradi pomanjkanja literature pomagala z intervjuji starejših sopotnikov razvoja posameznih strok. Pomembna je tudi oživitev številnih pozabljenih protagonistov, med katerimi so vodilni predstavljeni z zgoščenimi biografijami.

Po tehnični plati je monografija praktično domišljena: manj pomembni podatki so v sprotnih opombah, v glavnem besedilu poudarjeni tisk olajša preglednost in omogoča hitro sprejemanje temeljnega sporočila. Tudi biografski podatki z letnicami rojstva in smrti so dragoceni. Knjigi je dodano obsežno kazalo, imensko kazalo in osrednja literatura. Posebno pomembno je bogato slikovno gradivo (okoli 7000 slikovnih prilog v 5 knjigah), tudi redko, da pričara zgodovinske osebnosti, zgradbe bolnišnic, ordinacije in ambulante, skratka, bralca popelje v pretekli čas. Fotografije ohranjajo

živ spomin na pomembne osebnosti, ki so premikale kolo zgodovine. Skupinske fotografije poudarjajo pomen timskega dela, sodelovanja, naslovnice prvih slovenskih učbenikov pa pomen strokovnega izobraževanja, vzgajanja lastnih strokovnjakov in oblikovanja domačega strokovnega izrazja. Tabele, diagrami in grafikoni ponujajo večjo preglednost podatkov.

Monografija zapolnjuje vrzel v slovenski zgodovini medicine, zdravstva in farmacije. Avtorica s sodelavci je z znanjem, prizadevnostjo in bogatimi knjižnimi izkušnjami uspela v pričujočo monografijo strniti zelo obsežen razvoj teh strok pri nas. Pri njenem nastajanju so sodelovali kompetentni strokovnjaki, tudi številni recenzenti posameznih poglavij. Delo bo našlo uporabnike v medicini, farmaciji, zdravstveni negi, zdravstvu, socialnih in karitativnih dejavnostih. Kot učbenik bo služilo študentom medicine, zdravstvenih ved in farmacije. Po njem pa bodo posegali tudi vsi, ki se zavedajo, da sta zdravje in bolezen del vsakogar izmed nas. Delo je žlahten prispevek k slovenski strokovni zgodovini in stanovski tradiciji.

*(iz recenzije - prof. dr. Dušan Sket, dr. med.)*

Avtorica se zahvaljuje vsem recenzentom (bilo jih je kar 75!), bralcem, intervjuvancem in drugim, ki so kakorkoli prispevali k zapisu historiat internе medicine na Slovenskem.

## **LITERATURA**

1. Zupanič Slavec Z. Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem. Interna medicina, urgentna medicina in nujna medicinska pomoč, paliativna oskrba. Celje: Celjska Mohorjeva družba: Društvo Mohorjeva družba; Ljubljana: Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, 2024.





**III.  
AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI -  
SPOROČILA USMERJENIH VSEM INTERNISTOM**

# KLINIČNI IZIDI BOLNIKOV S HUDO ASTMO, KI SO SENZIBILIZIRANI ZA ASPERGILLUS FUMIGATUS - PRELIMINARNI REZULTATI

Sabina Škr gat<sup>1,2</sup>, Ana Žaže Bertoncel<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; <sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Astma in preobčutljivost za glive sta dve heterogeni bolezni, ki pogosto obstajata sočasno, zlasti v primerih hude astme. Prepoznavanje preobčutljivosti za glive pri bolnikih z astmo lahko pomembno vpliva na odločitve o zdravljenju in izhode zdravljenja teh bolnikov. Prejšnje študije o astmi s preobčutljivostjo za glive so dale nedosledne rezultate, verjetno zaradi heterogenosti vključenih kohort astme. Predpostavljamo, da preobčutljivost za glive prispeva k teži astme in da imajo bolniki s hudo astmo in glivično preobčutljivostjo različne klinične značilnosti, ki vodijo do različnih izhodov zdravljenja. Pri bolnikih s preobčutljivostjo za glive so bile uporabljene različne možnosti zdravljenja, vendar kljub temu še vedno obstaja negotovost glede najučinkovitejšega pristopa k zdravljenju tega podtipa astme. S prihodom bioloških zdravil so se pojavile nove možnosti zdravljenja. Velja izpostaviti, da so bili bolniki s senzibilizacijo za glive pogosto izključeni iz raziskav z biološko terapijo astme, tako da nedvomno obstaja vrzel v znanju ustreznega pristopa, izbire zdravila in kliničnih izhodov pri tej pod skupini bolnikov. Cilji raziskave. V evropsko raziskavo bomo vključili bolnike s hudimi oblikami astme (s senzibilizacijo za glive ali brez nje), ki so vključeni v SHARP (angl. Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centered) register astme in ostale evropske registre astme, ki so z iniciativo SHARP povezani. Primerjali bomo klinične, funkcionalne, vnetne in radiografske značilnosti med biološko naivnimi bolniki s hudimi oblikami astme. Poleg tega bomo raziskali dejansko učinkovitost uvedenega biološkega pri bolnikih s hudo astmo z glivično preobčutljivostjo. Namen študije je tudi oceniti morebitne razlike ali heterogenost rezultatov med različnimi državami/regijami v Evropi.

**Ključne besede:** težka astma, senzibilizacija za Aspergillus, klinični izhodi, zdravljenje, biološka terapija.

## UVOD

Preobčutljivost za glive je pogosta pri astmi. Dejanske številke o razširjenosti glivične preobčutljivosti pri astmi se med različnimi študijami razlikujejo in se gibljejo od 7 do 20 %, pri čemer je prevalenca pri hudi astmi bistveno višja v primerjavi z blago astmo, med 35 in 75 % (1).

Bolezni pljuč, povezane z glivicami predstavljajo heterogeno skupino stanj med katerimi obstaja določena stopnja prekrivanja (2). Glive, ki igrajo vlogo pri astmi, lahko razdelimo v dve skupini: tiste, ki lahko rastejo pri telesni temperaturi, imenovane termotolerantne,



ki so sposobne okužbe in alergije; in tiste, ki tega ne morejo, vendar lahko še vedno lahko delujejo kot alergeni (2,3). V ozadju patofiziologije različnih kliničnih izidov je odziv gostitelja na kolonizacijo dihalnih poti za alergene, termotolerantne, filamentozne glivice, pri čemer je glavni krivec *Aspergillus Fumigatus* (3).

Senzibilizacija za *A. Fumigatus* je povezana s spektrom stanj:

- Preobčutljivost za *A. fumigatus* (AFS) je opredeljena kot povečana koncentracija specifičnih IgE protiteles in/ali pozitiven kožni test za *A. fumigatus*.
- Astma, povezana z *A. fumigatus* (AFAA), zajema alergijsko preobčutljivost na *A. fumigatus* pri bolnikih z blago do zmerno astmo.
- Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza/mikoza (ABPA/M) so bolezn, ki jih povzročajo hude alergije za *Aspergillus spp./glivice* pri bolnikih s hudo astmo in bronhiektazijami. Pojavnost ABPA je pogostejša kot ABPM, ki jo povzročajo druge glive. ABPA je opredeljena s kombinacijo kliničnih, radioloških in imunoloških kriterijev.
- Hudo astmo z glivično preobčutljivostjo (SAFS) diagnosticiramo pri bolnikih, ki ne izpolnjujejo kriterijev za ABPA ali ABPM, vendar imajo hudo astmo in zvišan IgE, specifičen za glivice. SAFS vključuje astmatike s preobčutljivostjo za kate-rokoli glivico.
- Alergijska glivična bolezen dihalnih poti (AFAD) je širši pojem in zajema glivični bronhitis, AFAA, SAFS, ABPA, ABPM (4).

Pri vseh bolnikih z IgE preobčutljivostjo za *A. fumigatus* obstaja tveganje za poškodbo pljuč oz dihalne poti. V presečni študiji v kohorti (n = 431) astmatikov z IgE preobčutljivostjo za glivice so preverjali povezavo med imunološkimi biomarkerji in dokazi o poškodbi pljuč/dihalne poti (5). Bolniki z AFAD so pogosteje imeli daljše trajanje bolezni, slabše izhode pljučne funkcije in več radioloških nepravilnosti v primerjavi z bolniki, ki senzibilizacije za glive niso imeli.

Skupina Kurukulaaratchy in sodelavcev (6) je poročala, da senzibilizacija za *A. fumigatus* pri bolnikih s težko astmo opredeljuje hujšo obliko bolezni, povezano z višjo starostjo, moškim spolom, daljšim trajanjem bolezni, okvaro pljučne funkcije, bronhiektazijami, višjimi vnetnimi parametri, večjimi potrebami po zdravljenju, vendar manj psihofiziološkimi sočasnimi boleznimi. Kljub temu so dejanski klinični podatki o bolnikih s preobčutljivostjo *A. Fumigatus* omejeni.

## **OBVLADOVANJE PREOČUTLJIVOSTI A. FUMIGATUS PRI HUDI ASTMI**

Zdravljenje AFS personalizirano. Temeljno zdravljenje vključuje inhalacijske kortikosteroide. V hudih primerih so za doseganje nadzora potrebni nizki odmerki vzdrževalnih ali intermitentnih peroralnih kortikosteroidov (OCS).

Nov sklop smernic delovne skupine ISHAM-ABPA, objavljen leta 2024, priporoča nizek do zmeren odmerek peroralnega prednizolona ali monoterapijo s peroralnim itrakonazolom štiri mesece kot začetno zdravljenje akutne ABPA. Kombinacija peroralnega prednizolona in peroralnega itrakonazola je priporočljiva samo za zdravljenje ponavljajočih se poslabšanj ABPA. Odziv na zdravljenje je treba preveriti po

8 do 12 tednih s klinično, imunološko in radiološko oceno (7).

Ker se OCS obravnavajo kot zadnja možnost v terapevtskih algoritmih astme, se itrakonazol, nebulizirani amfotericin B ali biološka terapija priporočajo kot priporočeno možnost za obvladovanje ABPA (7). Dokazi o omalizumabu, pa tudi o mepolizumabu, benralizumabu in dupilumabu temeljijo predvsem na serijah primerov in poročilih. Pozitivni poročani odzivi vključujejo znatno zmanjšanje bremena OCS, zmanjšanje akutnih poslabšanj, izboljšanje pljučne funkcije in izboljšanje bolnikovih izidov (5-19).

## CILJI RAZISKAVE

Prvi cilj naše študije je zagotoviti izhodiščni opis kliničnih, funkcionalnih, vnetnih in radiografskih značilnosti bolnikov s hudo astmo (za *Aspergillus* senzibiliziranih-AFS in za *Aspergillus* ne senzibiliziranih-non AFS), ki so biološko še naivni. Bolniki so vključeni v registre hude astme v Evropi (SHARP in s SHARP - om povezani).

- Opredelili bomo heterogenost osnovnih kliničnih značilnosti med različnimi državami v Evropi.
- Če bo dovolj podatkov, bomo raziskali značilnosti bolnikov z AFS v luči poškodb dihalnih poti. Natančneje, primerjali bomo klinične in vnetne značilnosti med bolniki z AFS z že razvitimi bronhiektazijami in / ali FEV1 < 80% v primerjavi s tistimi brez znakov poškodbe dihalnih poti.
- Če je mogoče, bomo poročali o sočasnih praksah predpisovanja protiglivičnega zdravljenja.

Drugi cilj bo analizirati odziv na biološko zdravljenje pri bolnikih s hudo astmo glede na preobčutljivost *A. fumigatus*.

- Opisali bomo klinične rezultate zdravljenja v različnih državah v Evropi.
- Če bo na voljo dovolj podatkov, bomo primerjali klinični odziv pri bolnikih z bronhiektazijami in/ali FEV1 < 80 % v primerjavi s tistimi brez poškodbe dihalnih poti.
- Raziskali bomo odziv na zdravljenje (klinični, funkcionalni, vnetni) glede na trajanje astme po intervenciji z biološkim zdravljenjem.

## METODE IN ŠTUDIJSKA POPULACIJA

Študijska populacija bo izbrana med bolniki, ki izpolnjujejo kriterije za vključitev v posamezne registre hude astme. Študijski vzorec bo vključeval bolnike iz držav, ki bodo soglašale in želele sodelovati v študiji ter imajo v register vključene bolnike z opredeljeno senzibilizacijo za *Aspergillus*.

### Merila za vključitev

- pozitiven kožni vbodni testu za *A. fumigatus* in/ali zvišana koncentracija specifičnega IgE za *A. fumigatus* (pozitiven rezultat) pri bolnikih v skupini AFS.
- negativen kožni vbodni test na *A. fumigatus* in/ali ne - zvišana koncentracija specifičnega IgE za *A. fumigatus* (negativen rezultat) pri bolnikih v skupini brez AFS.

### Merila za izključitev

- bolniki, ki so se ob izhodišču zdravili z biološkimi zdravili

### Načrt analize podatkov

1. Preverjanje razpoložljivosti podatkov in oblikovanje podrobne zasnove študije, nadaljnji razvoj ideje, oblikovanje širše skupine in preverjanje manjkajočih podatkov: do konca avgusta 2024.
2. Analiza podatkov: do konca novembra 2024.

### Načrtovane Publikacije

1. ERS 2025: Značilnosti bolnikov s hudo astmo, senzibiliziranih za *Aspergillus fumigatus* v Evropi - kohortna študija SHARP.
2. Članek 1: Klinične značilnosti in heterogenost bolnikov s hudo astmo, senzibiliziranih za *Aspergillus fumigatus* v Evropi - kohortna študija SHARP; 2025.
3. Članek 2: Huda astma s senzibilizacijo *Aspergillus fumigatus*: odziv na biološko zdravljenje: 2025.

### LITERATURA

1. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):207–20.
2. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J Asthma Allergy* 2021;14:557–73.
3. Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic fungal airways disease (AFAD): an underrecognized asthma endotype. *Mycopathologia* 2021;186:609–22.
4. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS. Relationship between *Aspergillus* and Asthma. *Allergology Int* 2023; 72: 507–20.
5. Woolnough KE, Richardson M, Newby C, Craner M, Bourne M, Monteiro W, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy* 2017;47:48–56.
6. Mistry H, Ajsvinac Soberanis HM, Kyyaly MA, Azim A, Barber C, Knight D, et al. The Clinical Implications of *Aspergillus Fumigatus* Sensitization in Difficult-To-Treat Asthma Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4254–67.e10.
7. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J* 2024;63:2400061.
8. Balenga NA, Klichinsky M, Xie Z, Chan EC, Zhao M, Jude J, et al. A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma. *Nat Commun* 2015;6:6763.
9. Basu T, Seyedmousavi S, Sugui JA, Balenga N, Zhao M, Kwon Chung KJ, Biardel S, Laviolette M, Druey KM. *Aspergillus fumigatus* alkaline protease 1 (Alp1/Asp f13) in the airways correlates with asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:423–425.e7.
10. Bonser LR, Erle DJ. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017;6:112.
11. Burgel PR, Lazarus SC, Tam DC, Ueki IF, Atabai K, Birch M, Nadel JA. Human eosinophils induce mucin production in airway epithelial cells via epidermal growth factor receptor activation. *J Immunol* 2001;167:5948–54.

12. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy* 2011;66:679-85.
13. Ozyigit LP, Monteiro W, Rick E-M, Satchwell J, Pashley CH, Wardlaw AJ. Fungal bronchitis is a distinct clinical entity which is responsive to antifungal therapy. *Chr Resp Dis* 2021;18:1479973120964448.
14. Eraso IC, Sangiovanni S, Morales EI, Fernández-Trujillo L. Use of monoclonal antibodies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma and cystic fibrosis: literature review. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620961648.
15. Dhariwal J, Hearn AP, Kavanagh JE, d'Ancona G, Green L, Fernandes M, et al. Real-World Effectiveness of Anti-IL-5/5R Therapy in Severe Atopic Eosinophilic Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2315-20.e1.
16. Bendien SA, Kroes JA, van Hal LHG, Braunstahl GJ, Broeders MEAC, Oud KTM, et al; Registry of Adult Patients With Severe Asthma for Optimal Disease Management Team. Real-World Effectiveness of IL-5/5Ra Targeted Biologics in Severe Eosinophilic Asthma With Comorbid Bronchiectasis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:2724-31.e2.
17. Eldaiboss SAM, Awad A, Anshasi N. Mepolizumab and dupilumab as a replacement to systemic glucocorticoids for the treatment of Chronic Eosinophilic Pneumonia and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - Case series, Almoosa specialist hospital. *Respir Med Case Rep* 2021;34:101520.
18. Woolnough K, Fairs A, Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic fungal airway disease: Pathophysiologic and diagnostic considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:39-47.
19. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2412-3.e2.

# DIASTOLIČNA DISFUNKCIJA PRI BOLNIKIHZ JETRNO CIROZO

Eva Mislej

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

## UVOD

Jetrna ciroza je kronična jetrna bolezen, ki je povezana s srčno-žilnimi nenormalnostmi. Cirkulatorno disfunkcijo v poteku jetrne ciroze zaznamujejo hipotenzija, zmanjšana periferna žilna upornost in povečan minutni volumen srca. Pojavi se lahko tudi aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, aktivacija simpatikusa ter odpoved ledvic in nastanek ascitesa (1).

## MEHANIZEM NASTANKA DIASTOLIČNE DISFUNKCIJE PRI BOLNIKIHZ JETRNO CIROZO

Cirkulatorna disfunkcija pri bolnikih z jetrno cirozo je posledica progresivnega slabšanja srčne funkcije v kombinaciji s splahnlično vazodilatacijo. Hiperdinamična cirkulacija povzroči funkcijske in strukturne spremembe srčne mišice. Te spremembe povzročijo preoblikovanje miokarda, predvsem hipertrofijo levega prekata, kar lahko vodi predvsem v diastolično disfunkcijo (redkeje sistolično disfunkcijo); v tem primeru bolezen v povezavi z jetrno cirozo označujemo kot cirotično kardiomiopatijo. Histopatološko v miokardu ugotavljamo hipertrofijo in fibrozo miokarda ter subendotelni edem. Vse več se opisuje tudi nastanek ekstrahepatične neoangiogeneze, ki z razvojem neustreznega žilja tudi v miokardu fibrozo lahko pospešuje.

Vsi ti procesi vodijo v zmanjšano podajnost srčne mišice in posledično v motnjo relaksacije in polnitve levega prekata, tudi brez pridruženih drugih srčno-žilnih bolezni. Posledica opisanih sprememb je diastolična disfunkcija levega prekata, medtem ko je sistolična funkcija praviloma ohranjena. Ob distolični disfunkciji pogosto ugotavljamo tudi razvoj srčnega popuščanja (1-3).

## DIAGNOZA

Diastolično disfunkcijo levega prekata ocenjujemo z dvodimenzionalno ehokardiografijo. Ocenjujemo jo praviloma s kombinacijo transmitralne dopplerske ehokardiografije (razmerjev valov E/A v diastoli skozi mitralno zaklopko) in tkivne dopplerske ehokardiografije (razmerje E/e'), indeksirano meritvijo velikosti levega preddvora in izračuna sistoličnega tlaka v pljučni arteriji iz dopplerskega signala trikuspidalne regurgitacije. Za oceno zgodnje okvare uporabimo tudi kazalec deformacije levega prekata v longitudinalni smeri. Glede na priporočila Delovne skupine za slikovne preiskave v kardiologiji Združenja kardiologov Slovenije bolnike po opravljenem ultrazvoku srca razdelimo v skupine diastolične disfunkcije I. stopnje, II. stopnje in III. stopnje; v primeru atrijske fibrilacije sicer ocena diastolične disfunkcije ni mogoča, z omenjenimi meritvami ocenjujemo le polnilne tlake levega prekata (2-7).

## POMEN PRI ZDRAVLJENJU IN PROGNOZI

Pogostnost diastolične disfunkcije levega prekata pri bolnikih z jetrno cirozo je ocenjena na 26-81 %. Povezana je z razvojem ascitesa, ledvično prizadetostjo v sklopu jetrne ciroze, cirkulatornimi motnjami ter spremembami v nevrohumoralni regulaciji. Pri teh bolnikih je preživetje dokazano slabše. Posegi, ki jih najpogosteje opravljamo pri končni jetrni odpovedi in drugih zapletih jetrne ciroze so paracenteza, vstavev transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega šanta (TIPS) in presaditev jeter. Pri vseh navedenih posegih je stopnja diastolične disfunkcije slab prognostični dejavnik pri bolnikih (1,3,4).

## ZAKLJUČEK

Diastolična disfunkcija je pogosto prezrta, a pomembna sopojavna bolezen ob jetrni cirozi. V zadnjih letih je prišlo do napredka v razumevanju diastolične disfunkcije v kardiologiji, tudi pri bolnikih z jetrno cirozo. Natančen mehanizem nastanka diastolične disfunkcije levega prekata pri bolnikih z jetrno cirozo ni popolnoma poznan, najverjetneje je posledica hiperdinamične cirkulacije, lahko tudi ekstrehepatične angiogeneze; optimalen način zdravljenja ni znan. Vsekakor je potrebno posvetiti več pozornosti kardiološki diagnostiki pred presaditvijo jeter in pred invazivnimi posegi pri bolnikih z jetrno cirozo kot je npr. vstavev TIPS. Nadaljnje raziskave o specifičnih terapevtskih možnostih bi lahko pripomogle k izboljšanju kakovosti življenja in preživetja teh bolnikov.

## LITERATURA

1. Stundiene I, Sarnelyte J, Norkute A, Aidietiene S, Liakina V, Masalaite L, Valantinas J. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2019;25:4779-95.
2. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097-1105.
3. Møller S, Wiese S, Halgreen H, Hove JD. Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Fail Rev* 2016;21:599-610.
4. Carvalho F, Rodrigues C, Adrego T, et al. Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver Transplantation? *Transplant Proc* 2016;48:128-31.
5. Cvijić M, Ambrozic J, Černe AČ, Bervar M, Toplišek J. Uporabnost novejših metod za oceno deformacije miokarda pri vsakdanji ultrazvočni preiskavi srca. *Slov Med J* 2019;88:77-92.
6. Ambrožič J. Ehokardiografija v številkah. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, Delovna skupina za slikovno diagnostiko; 2018.
7. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.

**Ključne besede:** jetrna ciroza, diastolična disfunkcija levega prekata, srčno popuščanje.



**IV.  
RAZVOJNA IN RAZISKOVALNA DEJAVNOST  
INTERNE KLINIKE UKCL – DOSEŽKI 2023 / 2024**

# VLOGA IN POMEN ZNANSTVENO-RAZISKOVALNIH OBJAV ZA RAZVOJ INTERNISTIČNIH STROK - ZBIRNI PREGLED PUBLICISTIKE IN NEKATERIH BIBLIOMETRIČNIH KAZALNIKOV INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA V LETU 2024

Zlatko Fras

*Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Poleg nenehne skrbi za stalen (podiplomski) strokovni razvoj, ki ob povečevanju bolezenske obremenjenosti starajoče se sodobne evropske civilizacije in napredku zdravstvenih tehnologij pogojuje ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe, poteka na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (IK UKCL) nenehno tudi vrhunska (dodiplomska) pedagoško izobraževalna in znanstveno raziskovalna dejavnost. Kljub dejstvu, da se v slovenskem zdravstvu soočamo z naraščajočim pomanjkanjem delovne sile in finančnih sredstev, beležimo na IK UKCL stabilno in kontinuirano izboljševanje količinskih in kazalnikov kakovosti znanstvene in strokovne produkcije. Število objav zaposlenih strokovnjakov / raziskovalcev IK UKCL v mednarodnih znanstveno – strokovnih revijah z recenzijo se je v obdobju med 2009 in 2024 povečalo na letni ravni za tri- do štirikrat, tudi število citatov se je potrojilo. V letu 2024 smo v revijah s faktorjem vpliva, ki jih indeksira podatkovna zbirka PubMed / Medline, do novembra objavili skupno 274 člankov, v zadnjem letu beležijo prispevki, pri katerih smo (so)avtorji povprečno že skoraj 20.000 čistih citatov letno. Vodi nas prepričanje, da moramo v vseh usmerjenih vedah interne medicine, ki so zastopane na kliniki, tudi v prihodnje ohranjati in krepiti doseženo vrhunsko raven dela na področju akademske klinične medicine, poleg obsežnih izobraževalnih dejavnosti tudi pri še bolj prepoznavnem izvajanju in objavah znanstveno-raziskovalnih projektov (z vodenjem in sodelovanjem v programih in projektih, ki jih podpira nacionalna agencija za raziskovalno dejavnost, terciarnih razvojno – raziskovalnih projektov ter zlasti z večjo vpletenostjo v mednarodne projekte in klinične raziskave).

**Ključne besede:** akademska medicina, raziskave in razvoj, znanstvene objave, citiranost.

## OKVIRI DELOVANJA INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

Interna klinika (IK) predstavlja tako po obsegu dejavnosti, kot tudi po nivoju kakovosti storitev enega stebrov dejavnosti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL). IK UKCL obsega 13 strokovno-organizacijskih enot (SOE), med katerimi je 10 kliničnih oddelkov (endokrinologija, diabetes in bolezni presnove, gastroenterologija, hematologija, hipertenzija, intenzivna interna medicina, kardiologija, nefrologija, pljučne bolezni in alergija, revmatologija in žilna medicina), 2 centra (Center za



geriatrično medicino in Center za klinično toksikologijo in farmakologijo) ter Internistična prva pomoč (IPP). Na kliniki je bilo 31.12.2023 skupno 1.400 zaposlenih, med katerimi je 341 zdravnikov (226 specialistov in 115 specializantov – med njimi jih je okoli 50 s (potencialnim) dolgoročnim "domicilom" v UKCL). V tesnem sodelovanju z zdravstvenimi in socialnimi ter drugimi dejavnostmi primarne ravni izvaja IK s svojimi SOE celovito zdravstveno oskrbo tudi najbolj kompleksnih stanj internističnih bolnikov in jim – v okvirih mogočega, z viri precej omejenega okolja - nudi najkakovostnejšo raven zdravstvenih storitev in oskrbe. Na področju hospitalne dejavnosti obravnavamo letno okoli 24.000 bolnikov, v specialistično-ambulantni dejavnosti beležimo okoli 260.000 obiskov, dodatno pa še približno enako število diagnostičnih in terapevtskih posegov. Proračun IK je v letu 2023 obsegal skupno 203,55 M€ prihodkov (od tega 190,3 M€ s strani ZZS), kar predstavlja 27% delež v okviru celotnega UKCL.

Bolnikom in drugim uporabnikom zdravstvenih storitev s svojim znanjem, prizadevanjem in predanostjo ponuja IK UKCL najkakovostnejšo raven oskrbe, pri čemer je naš temeljni cilj ohranjanje, krepitev in izboljševanje njihovega zdravja, dobro počutje in zadovoljstvo z našimi uslugami. Zaposlenim in tistim, ki z nami strokovno/znanstveno sodelujejo oziroma se pri nas učijo/ usposabljujejo, zagotavljamo po naših možnostih in močeh kar najboljše delovno okolje in pogoje, dostop do kakovostnih informacij in delo, ki jim omogočajo dopolnjevanje znanja in osebni strokovni razvoj.

### **VRHUNSKA KLINIČNA INTERNA MEDICINA, UČENJE IN RAZVOJNO DELO INTERNE KLINIKE UKCL**

Že več desetletij je IK UKCL najbolj vrhunska in vsebinsko celovito zaokrožena ustanovo za področje dejavnosti interne medicine v državi. Prepričani in zavezani smo, da moramo v njenih okvirih na področjih klinične dejavnosti tudi v prihodnje ohraniti koncept integralne obravnave internističnega bolnika, na usmerjenih strokovnih področjih pa se poglobljeno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v okvir posamezne od njih. Kot edini v Sloveniji na različnih SOE IK opravljamo po dostopnih podatkih skupno vsaj okoli 150 zdravstvenih dejavnosti/storitev. Glede na nenehen razvoj medicinske stroke lahko po posameznih enotah evidentiramo še precej novih tovrstnih terciarnih medicinskih storitev v razvoju (npr. nove/izboljšane metode diagnosticiranja in terapevtske zdravstvene obravnave, vodenje registrov posameznih bolezni, ipd.) (1).

Poleg stalnega razvoja za ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe ob spreminjajoči se bolezenski obremenjenosti sodobne družbe in skokovitim napredkom zdravstvenih tehnologij, potekajo v okviru IK UKCL kontinuirano tudi znanstveno-raziskovalne in pedagoško izobraževalne dejavnosti. Klinika mora ohranjati vrhunsko raven akademske medicine, tako na področjih raziskav in razvoja (sodelovanje v projektih nacionalne javne agencije za raziskovalno dejavnost (ARIS), terciarnih R&R dejavnostih, ter mednarodnih, temeljnih in kliničnih raziskavah), kakor tudi izobraževanja (s sodelovanjem v fakultetnih, do- in podiplomskih programih Univerze v Ljubljani (UL), usposabljanjem specializantov vseh kliničnih strok ter negovalnega kadra v Sloveniji, pa tudi dejavnostih stalnega podiplomskega izobraževanja (že) formiranih in licenciranih kadrov).

Številni zaposleni so redni ali občasni sodelavci Katedre za interno medicino Medicinske fakultete UL, habilitiranih imamo 18 rednih in 20 izrednih profesorjev ter 36 docentov (>30% specialistov). Na IK UKCL se nenehno usposablja veliko število zdravnikov – specializantov, saj imamo na nacionalni ravni pooblastilo za izvajanje celotnega programa specializacij iz interne medicine, gastroenterologije, hematologije, kardiologije in vaskularne medicine, nefrologije in revmatologije. Prednost klinike kot celovite univerzitetne institucije za področje interne medicine je še zlasti možnost, da se lahko specializant usposobi integralnega pristopa k bolniku, kar je ena temeljnih značilnosti dela vseh usmerjenih internističnih strok.

Kliniki v akademskih ustanovah smo torej poleg zagotavljanja zdravstvene oskrbe pacientov (ki tako kot pri nas tudi vsepovsod drugod po svetu večini klinik prinese daleč največji delež prihodkov) že tradicionalno odgovorni tudi za t.im. akademsko delo - izobraževanje novih in novih generacij študentov medicine, usposabljanje specializantov, ter snovanje in izvajanje izvirnih temeljnih in aplikativnih biomedicinskih raziskav (2).

### ZNANSTVENO – RAZISKOVALNO DELO NA INTERNI KLINIKI UKCL

Dejstvo je, da posamezne strokovne enote in Interne klinika UKCL kot celota dosegamo zavidljive rezultate na področju znanstveno-raziskovalnega dela. Na osnovi znanstveno raziskovalnih kazalcev je bilo v zadnjih letih različnim kliničnim oddelkom dodeljenih več raziskovalnih projektov, ohranjajo se raziskovalni programi, in nenazadnje tudi vključevanje mladih raziskovalcev po programu financiranja Javne agencije za raziskovalno dejavnost in inovacije Republike Slovenije (ARIS). V grobo podkrepitev navedenim dejstvom in nakazanim smerem razvoja so v tabeli 1 prikazani nekateri bistveni količinski kazalniki znanstveno-raziskovalne dejavnosti Interne klinike UKCL in njihova dinamika v obdobju 2009 – 2024. Na IK UKCL imamo skupno (pri ARIS) registriranih 399 "raziskovalcev", med katerimi je 111 tehničnih in strokovno-administrativnih sodelavcev. Izmed zaposlenih na kliniki jih ima 128 doktorat znanosti, 13 pa jih je doseglo stopnjo znanstvenega magisterija.

**Tabela 1.** Nekateri grobi kazalniki znanstveno - razvojne dejavnosti Interne klinike UKCL v obdobju 2009-2024 (vir: letna strokovna poročila SOE IK in UKC Ljubljana; podatkovna zbirka SICRIS).

ZNANSTVENA DEJAVNOST IK UKCL	2009	2014	2019	2022	2023	2024
<b>Programi / projekti ARRS</b>	10	11	16	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>37</b>
<b>Terciarni projekti</b>	30	34	44	<b>63</b>	<b>61</b>	<b>59</b>
<b>Mednarodni projekti /študije<sup>1</sup></b>	1	7	20	<b>51</b>	<b>34</b>	<b>39</b>
<b>OBJAVE v revijah z IF v SCI (SICRIS 1.01, 1.02, 1.03)</b>	68	92	176	<b>299<sup>2</sup> (306<sup>3</sup>)</b>	<b>189<sup>2</sup> (242<sup>3</sup>)</b>	<b>190<sup>2</sup> (274<sup>3</sup>)</b>

<sup>1</sup>vključeno je sodelovanje v mednarodnih projektih, raziskavah na pobudo raziskovalcev in v kliničnih preizkušanjih (vir: www.kclj.si, poročila Strokovno-organizacijskih enot Interne klinike (SOE IK) UKCL ); 2 – število objav zabeleženih v podatkovni zbirki COBISS (pregled 04.12.2024); 3 – število objav, o katerih so poročale SOE IK UKCL (november 2022, 2023, 2024) – razlike v številu poročanil objav so posledica zamud pri vnašanju v sistem COBISS.

### **KOLIKO IN KJE PUBLICIRAMO ZAPOSLENI NA IK UKCL, S KAKŠNIM ODMEVOM / VPLIVOM ?**

V akademski medicini že več desetletij prevladuje filozofija »objavljaj ali pogini« (angl. *publish or perish*), ki odraža pomen poudarjenega prehoda od raziskovalnega dela ter pridobivanja znanstveno utemeljenega strokovnega znanja v akademskem okolju k objavam v recenziranih znanstvenih revijah. Tak pristop je tesno povezan tudi z dostopom do zunanjih virov financiranja (3-5). Po drugi svetovni vojni je povečanje vladnih sredstev za biomedicinske raziskave v razvitih državah omogočilo pomemben napredek na tem področju, kar je vodilo k razmahu znanstvenih revij in objav (6).

Število znanstvenih revij se je začelo hitro širiti, sočasno pa je bilo klinikom vedno težje prepoznavati, katere izmed objavljenih ugotovitev so najbolj pomembne za njihovo prakso. Širjenje revij in člankov je vodilo tudi v razvoj avtomatiziranih bibliografskih orodij za indeksiranje podatkov znanstvenih publikacij (kot so npr. Medlars, Medline/PubMed, Science Citation Index) (7-9). Vzpostavitev bibliografskih podatkovnih zbirk je raziskovalcem omogočila lažje vrednotenje vpliva posameznih publikacij ter raziskovalnih skupin (17). Ob tem pa ostajajo akademski kliniki pod nenehnim pritiskom, saj morajo ob izpolnjevanju pedagoških in strokovnih obveznosti vzdrževati visoko stopnjo publicistične produktivnosti. Uveljavlja se mnenje, da kakovost in odmevnost objav še vedno predstavljata ključna merila pri ocenjevanju raziskovalne uspešnosti in priznanju institucij (10,11).

Pomembno je poudariti, da so preboji v klinični medicini sicer redki, vendar manj odmevne raziskave niso nepomembne. Objave v kakovostnih mednarodnih revijah, ki vključujejo obvezne predhodne recenzije neodvisnih strokovnjakov z istega področja (iz angl. *'peer review process'*), zagotavljajo mednarodno priznanje raziskovalnih dosežkov. Citiranje teh objav pri nadaljnjih raziskavah potrjuje njihovo relevantnost in vpliv. Takšne raziskave dokazujejo sposobnost raziskovalcev pri obravnavi ključnih problemov ter obvladovanju metodologije, kar omogoča njihov enakovreden prispevek k mednarodni znanstveni skupnosti (12,13). To jim med drugim omogoča, da znajo brati članke kolegov tudi »med vrsticami«, da se na svojem področju zares dobro znajdejo in vedo, kako in kam se razvija vrhunška medicina (14).

V tabeli 2 so za zadnje pet- oziroma desetletno obdobje, 2014 – 2024, sumarično prikazani nekateri pomembni bibliometrični kazalci (produkcije in odmevnosti, kot jih zaobsega in obdeluje podatkovna zbirka SICRIS) po SOE IK ter za kliniko kot celoto. Z doseženim smo lahko zadovoljni, še zlasti, če upoštevamo, da si predvsem normativi in standardi za zagotavljanje zadostne kadrovske sestave – domnevno tudi za izvajanje poslanstva akademske medicine - v našem okolju še vedno dokaj stežka utirajo pot. Kot je razvidno iz tabele 3 so – primerjalno med IK in UKCL – še nekoliko spodbudnejši podatki o odmevnosti objavljenih del, kolikor jih je mogoče razbrati in oceniti iz citiranosti objavljenih del po zbirkah WoS (World of Science) oziroma Scopus.

Posamezne strokovne enote IK UKCL že tradicionalno dobro sodelujejo tako z raziskovalnimi inštitucijami doma, kot tudi v tujini. To je še kako pomembno, saj se kot v osnovi izrazito v zdravstveno dejavnost usmerjen zavod soočamo predvsem s pomanjkanjem temeljne raziskovalne infrastrukture. Po drugi strani lahko na osnovi bogate klinične kazuistike, ki jo obravnavamo, ponudimo ogromno tudi z naše strani.

**Tabela 2.** Nekateri bibliometrični kazalci za 5-letno obdobje (2019 – 2024), citiranosti za 10-letno obdobje (2014 – 2024), ter znanstvene in strokovne uspešnosti v letu 2024. Podatki so prikazani ločeno za strokovno-organizacijske enote Interne klinike (SOE IK), klinike kot celote (IK) in delež IK glede na kazalce za Univerzitetni klinični center Ljubljana v celoti (UKCL). Podatki so povzeti po podatkovni zbirki SICRIS (Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji; URL: <https://www.sicris.si>; dostop 04.12.2024).

	kazalci 2019 - 2024						kazalci 2014 - 2024			kazalci 2024			
	RR <sub>5let</sub> (RR*)	točke	točke / RR	A <sup>1</sup>	A <sup>1</sup> / RR	A <sup>1</sup>	A <sup>1/2</sup>	CI <sub>10</sub>	CI <sub>10</sub> / RR	h <sub>10</sub>	A <sup>1-2024</sup>	Z <sub>2024</sub>	S <sub>2024</sub>
SOE IK (sifra raziskovalne skupine)													
<b>KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni (0312-023)</b>	35 (24)	8141,08	339,21	1124,37	46,85	3309,63	4903,06	15649	652,04	57	4,21	1141,48	117,9
<b>KO za gastroenterologijo (0312-011)</b>	40 (33)	5069,1	153,61	991,52	30,05	1803,01	1803,01	4305	130,45	35	1,63	426,06	30,34
<b>KO za hematologijo (0312-043)</b>	36 (33)	2842,44	86,13	243,91	7,39	915,02	1409,48	4775	144,70	30	1,33	319,61	67,49
<b>KO za hipertenzijo (0312-002)</b>	11 (11)	229,73	20,88	86,33	7,85	129,45	136,68	9958	850,73	26	0,05	8,38	2,51
<b>KO za internivno interno medicino (0312-022)</b>	25 (15)	2219,87	138,74	475,62	29,73	1255,11	1547,97	8576	536,00	39	0,72	187,01	7,00
<b>KO za kardiologijo (0312-035)</b>	46 (35)	6787,94	193,94	1378,97	39,40	2852,36	4231,72	55290	1579,71	48	2,41	570,14	89,31
<b>KO za nefrologijo (0312-024)</b>	57 (39)	6497,6	166,61	407,53	10,45	2591,27	3468,48	5478	140,46	34	2,20	585,52	103
<b>KO za pljučne bolezni in alergijo (0312-045)</b>	16 (13)	869,25	66,87	161,21	12,40	312,26	450,00	1528	117,54	18	0,21	82,95	23,26
<b>KO za revmatologijo (0312-006)</b>	42 (31)	7972,31	257,17	1584,11	51,10	4304,35	5577,93	19137	617,32	61	3,72	874,48	120,5
<b>KO za žilne bolezni (0312-001)</b>	78 (42)	8261,72	196,71	756,63	18,02	3309,17	5392,93	71641	1705,74	67	5,00	1196,02	256,08
<b>Center za zastrupitve (0312-047)</b>	13 (13)	1042,77	80,21	12,17	0,94	374,95	539,83	1031	79,31	18	0,83	196,62	82,59
<b>INTERNA KLINIKA - skupaj</b>	356	45134,56	126,78	7746,68	21,76	17673,51	25518,98	140986	396,03	118	7	7502,45	1271,82
UKCL ljubljana - skupaj	1348	153090,37	113,57	16314,7	12,10	47450,05	79376,85	237091	175,88	166	7	26116,31	4637,11
IK / UKCL	0,264	0,295	1,12	0,475	1,80	0,372	0,321	0,595	2,25	0,711	1	0,287	0,274

**Legenda:** RR<sub>5let</sub> – število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev; RR\* – število registriranih raziskovalcev (brez strokovno-administrativnih in tehničnih sodelavcev); A<sup>1</sup> – izjemni dosežki; A<sup>1/2</sup> – zelo kvalitetni dosežki; A<sup>1-2</sup> – pomembni dosežki; C<sub>10</sub> – število citiranih citatov zadnjih 10 letih (2014-24); h<sub>10</sub> – Hirschev indeks v zadnjih 10 letih (2014-24); A<sup>1-2024</sup> – kvantitativna ocena glede na objave; Z<sub>2024</sub> – točke znanstvene uspešnosti v letu 2024; S<sub>2024</sub> – točke strokovne uspešnosti v letu 2024.

Umestitev v širši zemljepisni prostor EU nam nalaga tudi nekatere druge potrebne prilagoditve, še zlasti uveljavljanje načel sistema zagotavljanja in izboljševanja kakovosti. Upati je, da bo v prihodnje kar največji del celovitega izboljševanja upravljanja kakovosti in dodatnega razmaha znanstveno-raziskovalne dejavnosti tudi posledica neizbežnih okoliščin vpetosti v širši evropski prostor. Tudi na področjih znanstveno-raziskovalnega dela in izobraževanja se kljub krizi, ali zaradi tega še bolj, širi spekter možnosti mednarodnega sodelovanja. Treba jih je izkoristiti. Kljub omejenim virom, zlasti kadrovskim.

### **MAJHEN POGLED IZVEN TRADICIONALNE METRIKE V PUBLICISTIKI**

Tradicionalni pristopi k ocenjevanju znanstvene produktivnosti, ki temeljijo na kvantitativnih kazalnikih, kot so število objav in citatov, so vse pogosteje kritizirani zaradi pomanjkanja robustnosti in nezadostnosti pri zajemanju celostne vrednosti znanstvenega dela (5,6,15). Podatki in osnovne meritve posamezne publikacije so lahko prepričljivi, vendar ne zagotavljajo celostne slike o uspešnosti, kakovosti ali vplivu posameznega avtorja ali raziskovalne skupine (16). Ti kazalniki predstavljajo le en vidik znanstvene produktivnosti, medtem ko so pomembni tudi drugi dejavniki, kot so prejete nagrade, patenti, uredniške vloge, članstvo v svetovalnih odborih, pedagoške dejavnosti, mentorsko delo ter ugled institucije, iz katere avtorji prihajajo (17).

Digitalna revolucija je omogočila razvoj naprednejših podatkovnih zbirk in analitičnih orodij, ki omogočajo bolj poglobljen vpogled v raziskovalno produktivnost in njen vpliv (9). Povečana konkurenca za financiranje biomedicinskih raziskav je spodbudila nastanek sodobnih metrik, ki kvantificirajo prispevek raziskav k širjenju znanja, njihovo sintetično vrednost in vpliv na izboljšanje zdravja (13). Alternativne metrike, ki dopolnjujejo tradicionalne pristope, pridobivajo na pomenu in predstavljajo pomembne izzive za akademsko skupnost, čeprav jim v trenutnem sistemu še ni namenjeno dovolj pozornosti (9,11,18).

V sodobnem akademskem okolju se vse bolj uveljavlja potreba po presejanju zgolj kvantitativnih meril oziroma "števil", z ustvarjanjem kontekstualnih narativov, ki osvetljujejo širši vpliv raziskovalnega dela (6,11). Ključno je, da avtorji gradijo svojo prepoznavnost na različnih platformah ter uporabijo strategije, ki povečujejo odkrivanje in širjenje rezultatov raziskav (5). Sodobni pristopi k vrednotenju znanstvene uspešnosti ne temeljijo več zgolj na »številkah«, temveč na celostnem prikazu znanstvene in akademske zgodbe, kar bo v prihodnje ključnega pomena za izboljšanje odgovornega vrednotenja raziskovalnega dela (13,19,20).

**Tabela 3.** Prikaz povezanih bibliografskih zapisov ter citiranosti za 10-letno obdobje (2014 – 2024) po podatkovnih bazah Web of Science (WoS) in Scopus. Podatki so prikazani ločeno za posamezne strokovno-organizacijske enote Interne klinike (SOE IK), kliniko kot celoto (IK) in kot deleži IK glede na kazalce za Univerzitetni klinični center Ljubljana v celoti (UKCL). Podatki so povzeti po podatkovni zbirki SICRIS (Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji; URL: <https://www.sicris.si>; dostop: 04.12.2024).

SOE IK	Baza	Povezani zapisi	RR <sub>vsi</sub>	Zapisi / RR	Čisti citati	Povprečje čistih citatov
<b>KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove</b>	WoS	477	35	10,34	15489	32,47
	Scopus	466	35	9,69	18194	39,04
<b>KO za gastroenterologijo</b>	WoS	261	40	7,93	8098	31,03
	Scopus	272	40	8,07	9232	33,94
<b>KO za hematologijo</b>	WoS	334	36	11,56	4867	14,57
	Scopus	307	36	10,26	5647	18,39
<b>KO za hipertenzijo</b>	WoS	67	11	6,20	4547	67,01
	Scopus	67	11	5,30	9776	170,32
<b>KO za intenzivno interno medicino</b>	WoS	265	25	9,60	9344	33,93
	Scopus	256	25	9,24	13369	50,74
<b>KO za kardiologijo</b>	WoS	618	46	14,18	35302	56,33
	Scopus	575	46	12,87	56680	97,58
<b>KO za nefrologijo</b>	WoS	552	57	9,26	6380	10,53
	Scopus	465	57	7,83	7586	15,09
<b>KO za pljučne bolezni in alergijo</b>	WoS	161	16	9,60	1736	10,11
	Scopus	152	16	9,13	2377	14,70
<b>KO za revmatologijo</b>	WoS	682	42	15,82	22060	30,85
	Scopus	542	42	11,90	25815	45,58
<b>KO za žilne bolezni</b>	WoS	676	78	8,24	49211	71,13
	Scopus	653	78	7,91	75217	113,37
<b>Center za zastrupitve</b>	WoS	116	13	7,77	923	7,96
	Scopus	105	13	6,62	1263	12,03
<b>INTERNA KLINIKA - skupaj</b>	WoS	4209	399	10,55	157957	395,88
	Scopus	3860	399	9,67	225156	564,30
<b>UKCL</b>	WoS	10836	1506	7,19	303344	201,42
	Scopus	10618	1506	7,05	393848	261,52
<b>IK / UKCL</b>	WoS	0,39	0,26	1,34	0,52	1,97
	Scopus	0,36	0,26	1,23	0,55	2,16

RR<sub>vsi</sub> – število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev (vključno s strokovno-administrativnimi in tehničnimi kadri).

## ZAKLJUČKI

Vizija IK UKCL je ostati in se razvijati kot vrhunska sodobna zdravstvena institucija, ki bo po ponudbi in strokovnem znanju na področjih interne medicine kot celote, pa tudi na področjih t.im. "subsposializacij" primerljiva s podobnimi ustanovami v razvitem delu sveta. Na področjih klinične dejavnosti želimo, kolikor je najbolj mogoče, ohraniti koncept integralne zdravstvene oskrbe internističnega bolnika, na usmerjenih strokovnih področjih pa se specifično in podrobno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v ovir posamezne od ožjih vej interne medicine.

Klinika mora s stalnim strokovnim razvojem svojega kadrovskega potenciala poleg ponudbe in izvajanja najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe ohraniti vrhunsko raven svojega dela tudi na področjih raziskav in razvoja, kakor tudi izobraževanja in usposabljanja vseh profilov zdravstvenih delavcev. To je njeno temeljno poslanstvo.

Kljub precej impresivnemu razvoju v zadnjem desetletju, ki se kaže z znatno in vztrajno rastjo količinskih kazalnikov publicistike, mora IK UKCL na področju znanstveno-raziskovalnega dela delovati še bolj povezano in koordinirano, tako navznoter, kot tudi navzven. Vloga organizacije in delovanja IK UKCL kot celote – in enega od stebrov integralnega UKCL – je omogočanje / zagotavljanje avtonomije svojim strokovnim enotam za doseganje kar najboljših možnih sinergijskih učinkov celotne stroke. Slednje je lahko zelo pomembno tako v smislu močnejših prizadevanj za pridobivanje zunanjih, tako nacionalnih, predvsem pa mednarodnih virov, npr. sredstev iz različnih skladov EU, pa tudi različnih (zlasti intervencijskih) kliničnih raziskav, ki jih podpirajo industrije z interesi na področju izboljševanja oziroma ohranjanja zdravja. Pri tem moramo nastopati kot odločnejši pobudniki za intenzivnejše sodelovanje z za to področje zadolženimi obstoječimi službami UKCL (npr. Centrom za klinične raziskave), pa tudi z različnimi agencijami (v Sloveniji in v tujini), ki nam lahko ponudijo ustrezno pomoč in podporo.

## LITERATURA

1. Fras Z. Vloga terciarne dejavnosti. In: Fras, ed. 21. Sodobna interna medicina. Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2019. p. 104–10.
2. Zver S, Blinc A, Fras Z. Univerzitetna bolnišnica – naš sopotnik ali nebodigatreba? Delo.si. Sobotna priloga. [Spletna izd.]. 22.02.2020. Dosegljivo 10.12.2022 na URL: <https://www.delo.si/sobotna-priloga/>
3. Wilson L. The Academic Man: A Study in the Sociology of a Profession. New York, NY: Oxford University Press; 1942.
4. Halperin EC. Publish or perish – and bankrupt the medical library while we're at it. Acad Med 1999;74:470–2.
5. Hicks D, Wouters P, Waltman L, Rijke SD, Rafols I. The Leiden Manifesto for research metrics. Nature 2015;520:429–431.
6. Moher D, Naudet F, Cristea IA, Miedema F, Ioannidis JPA, Goodman SN. Assessing scientists for hiring, promotion, and tenure. PLoS Biology 2018;16:e2004089.
7. Garfield E. Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. Science 1955;122:108–11.

8. Garfield E. The evolution of the Science Citation Index. *Int Microbiol* 2007;10:65–9.
9. Priem J, Taraborelli D, Groth P, Neylon C. (2010). *Altmetrics: A manifesto*. Altmetrics. Dosegljivo 05.12.2024 na URL: <http://altmetrics.org/manifesto>.
10. Moed HF. Appropriate Use of Metrics in Research Assessment of Autonomous Academic Institutions. *Schol Assessm Rep* 2020;2:1.
11. Puljak L, Vari SG. Assessing research productivity and quality: Is number of citations important? *Eur J Clin Invest* 2014;44:422–3.
12. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Medicine* 2005;2:e124.
13. Wilsdon J, Allen L, Belfiore E, Campbell P, Curry S, Hill S, et al. *The Metric Tide: Report of the Independent Review of the Role of Metrics in Research Assessment and Management*. London: Higher Education Funding Council for England (HEFCE); 2015.
14. Blinc A, Fras Z, Zver S. Če ne bomo skočili na vlak, bo zdravstvo zajela ledena doba. Delo.si. Sobotna priloga. [Spletna izdaja]. 3. 10. 2020. Dosegljivo 08.12.2023 na URL: <https://www.delo.si/sobotna-priloga/ce-ne-bomo-skocili-na-vlak-bo-zdravstvo-zajela-ledena-doba/>.
15. Carpenter CR, Cone DC, Sarli CC. Using publication metrics to highlight academic productivity and research impact. *Acad Emerg Med* 2014;21:1160–72.
16. De Rijcke S, Wouters, PF, Rushforth AD, Franssen TP, Hammarfelt B. Evaluation practices and effects of indicator use—a literature review. *Res Eval* 2016;25:161–9.
17. Bornmann L, Marx W. How good is research really? Measuring the citation impact of publications with percentiles increases correct assessments and fair comparisons. *EMBO Rep* 2014;15:1220–4.
18. Sugimoto CR, Larivière V. *What everyone needs to know*. Oxford: Oxford University Press; 2018.
19. Haustein S. Grand challenges in altmetrics: heterogeneity, data quality and dependencies. *Scientometrics* 2016;108:413–23.
20. Bollen J, Van de Sompel H, Hagberg A, Chute R. A principal component analysis of 39 scientific impact measures. *PLoS One* 2009;4:e6022.





**KAJ IN KJE OBJAVLJAMO**

# MULTICENTRIČNA RANDOMIZIRANA RAZISKAVA PREVENTIVE VT

David Žižek, Matjaž Šinkovec - v imenu raziskovalcev študije PREVENTIVE VT

*Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Raziskava PREVENTIVE VT je bila zastavljena, da bi preverila ali preventivna ablacija ishemičnega substrata pri visoko ogroženih bolnikih s kronično zaporo koronarne arterije (CTO) in srčnim popuščanjem (SP), ki imajo indikacijo za vstavev vsadnega kardioverter defibrilatorja (ICD) v sklopu primarne preventive nenadne srčne smrti, zmanjša pojavnost ICD sprožitve ali hospitalizacij zaradi malignih motenj ritma. Študija je potekala v 4 slovenskih centrih med letoma 2017 in 2024. Bolnike smo randomizirali v dve skupini: skupina s preventivno ablacijo ishemičnega substrata in vstavitvijo ICD (preventivna skupina) ter skupino, kjer je bil vstavljen le ICD v skladu z evropskimi priporočili (kontrolna skupina). Primarni sestavljeni opazovani dogodek je obsegal pojavnost ICD sprožitve in hospitalizacija zaradi malignih motenj ritma. V študijo smo vključili 60 bolnikov katerim smo povprečno sledili  $44.7 \pm 20.7$  mesecev. Vključeni bolniki so bili predvsem moški (91%), mediana iztisnega deleža je bila 34%, pretežno v NYHA II oz. III razredu. Vsi bolniki so prejeli terapijo za srčno popuščanje glede na priporočila. Primarni dogodek (pojavnost ICD sprožitve in hospitalizacija zaradi motenj ritma) smo beležili pri 13 (43.3%) bolnikih v ICD roki in 5 (16.7%) bolnikih, kjer smo opravili preventivno ablacijo (HR 0.33, 95% CI 0.12-0.94),  $p=0.037$ ). PREVENTIVE VT je prva študija, ki je pokazala, da preventivna ablacija ishemičnega substrata zmanjšuje pojavnost sprožitve ICD in hospitalizacij zaradi malignih motenj ritma.

**Ključne besede:** katetska ablacija, prekatne aritmije, ishemična kardiomiopatija, primarna preventiva nenadne srčne smrti, vsadni kardioverter defibrilator.

## UVOD

Vsadni kardioverter defibrilatorji (ICD) pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo preprečujejo nenadno srčno smrt, vendar so sprožitve naprav povezane z zmanjšano kvaliteto življenja in slabšim kliničnim izhodom (1). Radiofrekvenčna ablacija aritmogenega substrata se v klinični praksi izvaja ob pojavu prekatnih motenj ritma in sprožitvi ICD naprav, vendar časovni okvir izvedbe posega ni povsem jasen. Rezultati posameznih randomiziranih študij, ki so opredeljevale časovnico ablacije ishemičnega substrata glede na vstavev ICD oz. pojava ventrikularnih aritmij, so sicer pokazale, da zgodnejša ablacija zmanjšanje pojavnosti ponovnih sprožitve ICD oz. pojava malignih aritmij, vendar brez pomembnega zmanjšanja kliničnih opazovalnih dogodkov (hospitalizacije, srčno-žilna smrtnost itd.) (2-8). Posledično ima v aktualnih smernicah evropskega združenja za kardiologijo izvedba katetske ablacije ob prvem pojavu aritmij oz. sprožitve ICD priporočilo IIb (9).

Pacienti s srčnim popuščanjem (SP) in kronično zaprto koronarno arterijo (CTO) infarktne področja so zelo ogroženi za pojav malignih motenj ritma (10). Tako bi pri teh bolnikih, kjer revaskularizacijski posegi niso več smiselni, homogenizacija ishemičnega substrata lahko predstavljala povsem nov koncept zdravljenja malignih motenj ritma – preventivne katetske ablacije.

Študija PREVENTIVE VT je bila zastavljena, da bi preverila ali preventivna ablacija ishemičnega substrata pri visoko ogroženih bolnikih s CTO in SP, ki imajo indikacijo za vstavev ICD v sklopu primarne preventivne nenadne srčne smrti, zmanjša pojavnost ICD sprožitve ali hospitalizacij zaradi malignih motenj ritma.

## OPIS RAZISKAVE

Randomizirana študija PREVENTIVE VT je potekala v 4 slovenskih centrih (Klinični oddelek za kardiologijo, UKC Ljubljana; Klinični oddelek za kardio-vascularno kirurgijo, UKC Ljubljana; Splošna bolnišnica Celje in Splošna bolnišnica Izola) med letoma 2017 in 2024. Vključeni bolniki so morali imeti: CTO koronarne arterije z infarktним področjem (potrjenim ali z magnetno resonanco ali scintigrafijo), pri katerih revaskularizacija ni bila več mogoča; znižan iztisni delež < 40%; indikacijo za vstavev ICD v sklopu primarne preventivne brez predhodno zabeleženih prekatnih motenj ritma. Bolnike smo randomizirali v dve skupini: skupina s preventivno ablacijo ishemičnega substrata in vstavitvijo ICD (preventivna skupina) ter skupino, kjer je bil vstavljen le ICD v skladu z evropskimi priporočili (kontrolna skupina). Uniformen protokol katetske ablacije je potekal v obeh elektro-fizioloških laboratorijih v UKC Ljubljana, vstavitve ICD pa v vseh 4 centrih. Najmanjše obdobje sledenja je bilo 2 leti. Primarni sestavljeni opazovani dogodek je obsegal pojavnost ICD sprožitve in hospitalizacija zaradi malignih motenj ritma. Sekundarni opazovalni dogodki so obsegali: posamezne elemente primarnega dogodka, incidenco ICD sprožitve, kardiološka hospitalizacija (aritmija ali srčno popuščanje), električni vihar ter srčno-žilna smrtnost.

## REZULTATI ŠTUDIJE

V študijo smo, glede na izračun moči študije, vključili 60 bolnikov, katerim smo povprečno sledili  $44.7 \pm 20.7$  mesecev. Med skupinama ni bilo razlik. V študijo so bili vključeni predvsem moški (91%), mediana iztisnega deleža je bila 34% z večino v NYHA II oz. III razredu. Vsi bolniki so prejeli terapijo za srčno popuščanje glede na priporočila.

Primarni dogodek (pojavnost ICD sprožitve in hospitalizacija zaradi motenj ritma) smo beležili pri 13 (43.3%) bolnikih v ICD roki in 5 (16.7%) bolnikih, kjer smo opravili preventivno ablacijo (HR 0.33, 95% CI 0.12-0.94;  $p=0.037$ ). Primarni in sekundarni opazovani dogodki so zajeti v Tabeli 1. V kontrolni skupini ni bilo zapletov, v preventivni skupini pa 2 zapleta (6.6%).

**Tabela 1.** Primarni in sekundarni opazovani dogodki.

Izid	Kontrolna skupina (n=30)	Preventivna skupina (n=30)	Razmerje tveganja (95% IZ)	p-vrednost	
				Cox regresija	Log-Rank test
<b>Primarni opazovani dogodek - n (%)</b>	13 (43.3)	5 (16.7)	0.33 (0.12-0.94)	0.037	0.028
Ustrezna ICD terapija - n (%)	12 (40)	5 (16.7)	0.37 (0.13-1.05)	0.061	0.051
Hospitalizacija zaradi prekatne aritmije - n (%)	9 (30)	0 (0)	/	/	0.001
<b>Hospitalizacija zaradi srčnih vzrokov - n (%)</b>	16 (53.3)	4 (13.3)	0.21 (0.07-0.63)	0.006	0.002
<b>Električni vihar - n (%)</b>	6 (20)	0 (0)	/	/	0.01
<b>Srčno-žilna smrt - n (%)</b>	8 (26.7)	4 (13.3)	0.41 (0.12-1.38)	0.151	0.139

## ZAKLJUČEK

Študija PREVENTIVE je prva randomizirana, multicentrična študija, ki je preverjala koncept primarne preventive kateterske ablacije pri visoko ogroženih bolnikih z ishemično boleznijo srca, ki še niso imeli klinično zabeležene prekatne motnje ritma. Preventivna ablacija ishemičnega substrata zmanjšuje pojavnost sprožitve ICD in hospitalizacij zaradi malignih motenj ritma. Modifikacija substrata zmanjšuje pojavnost hospitalizacije zaradi srčnih vzrokov in električnega viharja. Študija je nakazala tudi trend za zmanjšanje srčno-žilne umrljivosti, vendar moč študije ni bila prilagojena za oceno tega opazovanega dogodka. Rezultati študije, ki so bili objavljeni v glavni reviji reviji evropskega združenja za aritmologijo - EUROPACE (11), narekujejo izvedbo večje multicentrične študije z ustrezno močjo za opredelitev učinkovitosti koncepta preventivne kateterske ablacije pri visoko ogroženih bolnikih z ishemično boleznijo srca.

## LITERATURA

1. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derksen R, Hauer RN, Winnubst JA. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace* 2003; 5:381–9.
2. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007; 357: 2657–65.
3. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Carbucicchio C, Mohanty S, Mohanty P, et al. Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: The VISTA Randomized Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2872–82.
4. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med* 2016; 37: 111–21.
5. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 31–40.
6. Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, Hoffmann BA, Ventura R, Hansen PS et al. Impact of substrate modification by catheter ablation

on implantable cardioverter defibrillator interventions in patients with unstable ventricular arrhythmias and coronary artery disease: results from the multicenter randomized controlled SMS (Substrate Modification Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e004422.

7. Willems S, Tilz RR, Steven D, Kääh S, Wegscheider K, Gellér L, et al. Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2020; 141: 1057–67.
8. Della Bella P, Baratto F, Vergara P, Bertocchi P, Santamaria M, Notarstefano P, et al. Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation* 2022; 145: 1829–38.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43: 3997–4126.
10. Di Marco A, Anguera I, Teruel L, Dallaglio P, González-Costello J, León V, et al. Chronic total occlusion of an infarct-related artery: a new predictor of ventricular arrhythmias in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *Europace* 2017; 19: 267–74.
11. Žižek D, Mrak M, Jan M, Zupan Mežnar A, Ivanovski M, Žlahtič T, Kajdič N, Antolič B, Klemen L, Skale R, Avramović Gregorič J, Štublar J, Pernat A, Šinkovec M. Impact of preventive substrate catheter ablation on implantable cardioverter-defibrillator interventions in patients with ischaemic cardiomyopathy and infarct-related coronary chronic total occlusion. *Europace* 2024; 26: euae109.

# UČINEK TELESNE VADBE NA HEMOSTAZO PRI BOLNIKIH S KORONARNO BOLEZNIJO

Daniel Košuta<sup>1,2</sup>, Marko Novakovič<sup>1,2</sup>, Mojca Božič Mijovski<sup>2,3</sup>, Borut Jug<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; <sup>2</sup>Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

<sup>3</sup>Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

## IZVLEČEK

Telesna vadba pri zdravih preiskovancih in bolnikih s koronarno boleznijo povzroči povečano koagulacijo, kar vodi v večje tveganje za srčno-žilne dogodke med telesno aktivnostjo. V raziskavi smo želeli primerjati učinek dveh vrst telesne vadbe, intervalno vadbo visoke intenzivnosti in kontinuirano vadbo zmerne intenzivnosti, na hemostazo pri bolnikih, ki so v 90 dneh pred vključitvijo utrpeli srčni infarkt zaradi koronarne bolezni. Pred, neposredno po vadbi in eno uro po vadbi smo bolnikom odvzeli vzorec krvi za analizo celokupnega hemostatskega potenciala (CHP), izpeljank - celokupnega koagulacijskega potenciala (CKP) celokupnega fibrinolitičnega potenciala (CFP), fibrinogena, D-dimerja in von Willebrandovega faktorja (vWF). Vključili smo 117 bolnikov in jih naključno razporedili v skupino, ki je opravila intervalno vadbo z visoko intenzivnostjo in skupino, ki je opravila kontinuirano vadbo z zmerno intenzivnostjo. Z linearnim mešanim modelom smo dokazali pomembno povečanje CHP, CKP, fibrinogena, D-dimerja in vWF in pomembno zmanjšanje CFP po vadbi, med skupinama pa ni bilo razlike pri meritvah CHP. Zaključujemo, da telesna aktivnost povzroči prehodno povečanje koagulacije in zmanjšanje fibrinolize, brez razlike med intervalno vadbo z visoko intenzivnostjo in kontinuirano vadbo z zmerno intenzivnostjo.

**Gljučne besede:** koronarna bolezen, rehabilitacija, hemostaza.

## UVOD

Rehabilitacija bolnikov po koronarni bolezni je multidisciplinarni program, ki obsega izobraževanje o zdravi prehrani, obvladovanje dejavnikov tveganja, psihološko podporo in telesno vadbo. V sklopu srčno-žilne rehabilitacije se prednostno izvaja aerobna-dinamična telesna vadba s kontinuiranim protokolom vadbe (MICT): bolniki vadijo na sobnem kolesu ali tekalni stezi pri zmerni intenzivnosti (50 – 75 % največje zmogljivosti) za celoten čas vadbe (običajno 30 – 40 minut). V zadnjih letih se uveljavljajo intervalni protokoli (HIIT), ki naj bi omogočili hitrejše napredovanje in doseganje boljše zmogljivosti. Pri tej obliki vadbe bolniki vadijo v izmenjujočih se intervalih visoke intenzivnosti (do 3 minute pri >85 % največje zmogljivosti) in nizke intenzivnosti (2 – 5 minut pri 50 – 60 % največje zmogljivosti).

Pri bolnikih po miokardnem infarktu, ki imajo zelo visoko tveganje za ponovni srčno-žilni dogodek, je varnost zelo pomemben parameter rehabilitacije. Znano je, da telesna vadba povzroči povečano koagulacijo (1,2), kar ima pomembno vlogo pri patofiziologiji ponovnih srčno-žilnih dogodkov (3–5). Dosedanje raziskave, ki so

raziskovale spremembe v koagulaciji, niso dale enoznačnih odgovorov (6,7). Razlika v rezultatih je najverjetneje posledica kompleksnosti hemostaze, v katero se vpleta veliko dejavnikov in kjer posamezni faktorji spodbujajo tako koagulacijo kot fibrinolizo. Zaradi tega je smiselnejša uporaba testov, kot je celokupni hemostatski potencial (CHP), ki nam omogoči *in vivo* merjenje koagulacije in fibrinolize. Metoda je bila validirana na večjem številu bolnikov, tudi na bolnikih s koronarno boleznijo (8–10).

Cilj naše raziskave je bil primerjati učinek enkratne intervalne vadbe z visoko intenzivnostjo z učinkom zmerne kontinuirane vadbe z zmerno intenzivnostjo na hemostazo pri bolnikih po miokardnem infarktu.

## METODE

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so v 90 dneh pred vključitvijo utrpeli srčni infarkt zaradi koronarne bolezni in so bili napoteni na ambulantni rehabilitacijski program. Izključili smo bolnike s kontraindikacijo za telesno vadbo, z neobvladljivimi motnjami srčnega ritma, z neobvladljivim srčnim popuščanjem (razred III in IV po New Yorškem združenju za srce), z duševno manjrazvitostjo, bolnike, ki so prejeli antikoagulacijsko zdravljenje in noseče bolnice.

Bolnike smo naključno razporedili v skupino, ki je opravila intervalno vadbo z visoko intenzivnostjo in skupino, ki je opravila kontinuirano vadbo z zmerno intenzivnostjo. Vadbeno enoto smo zasnovali tako, da je bila poraba energije v obeh skupinah enaka. Pred, neposredno po vadbi in eno uro po vadbi smo bolnikom odvzeli vzorec krvi in ga ustrezno shranili. CHP, celokupni koagulacijski potencial (CKP) in celokupni fibrinolitični potencial (CFP) smo določili s spektrofotometrično analizo, koto pisano v originalnem protokolu (8). Za analizo učinka telesne vadbe na hemostatske spremenljivke smo oblikovali linearni mešani model.

## REZULTATI

V raziskavo smo vključili 117 preiskovancev, 59 v skupini HIIT, 58 v skupini MICT. Osnovne značilnosti preiskovancev so predstavljene v tabeli 1, med skupinama ni bilo pomembne razlike v redni terapiji ali razširjenosti koronarne bolezni.

Zaznali smo pomembno povečanje CHP, CKP, fibrinogena, D-dimerja in vWF in pomembno zmanjšanje CFP po vadbi, parametri so se eno uro po vadbi normalizirali. V linearnem mešanem modelu za ponovljene meritve, ki je vključeval starost in spol, smo zaznali pomembno razliko med skupinama pri fibrinogenu ( $p 0,043$ ) in D-dimerju ( $p 0,042$ ), ne pa pri ostalih izmerjenih testih (tabela 2).

**Tabela 1.** Osnovne značilnosti preiskovancev.

		<b>Vsi N = 117</b>	<b>HIIT N = 59</b>	<b>MICT N = 58</b>	<b>Vrednost p</b>
<b>Spol</b>	Ženski	23 (19.7)	8 (13.6)	15 (25.9)	0.108
<b>Starost</b>	Leta	56 (10.3)	55 (11.5)	57 (9.0)	0.293
<b>ITM</b>	kg/m <sup>2</sup>	28.8 (4.6)	28.3 (4.4)	29.3 (4.8)	0.244
<b>Dogodek</b>	STEMI	71 (60.7)	35 (59.3)	36 (62.1)	0.850
	NSTE-ACS	46 (39.3)	24 (40.7)	22 (37.9)	
<b>Dejavniki tveganja</b>	Arterijska hipertenzija	86 (73.5)	46 (78.0)	40 (69.0)	0.301
	Sladkorna bolezen	10 (8.5)	6 (10.2)	4 (6.9)	0.743
	Dislipidemija	75 (64.1)	38 (64.4)	37 (63.8)	1.000
	Družinska anamneza	46 (39.3)	23 (39.0)	23 (39.7)	1.000
	Kadilec	54 (46.2)	27 (45.8)	27 (46.6)	1.000
<b>LVEF (%)</b>		55.4 (6.6)	55.9 (6.0)	54.8 (7.1)	0.398

Legenda: HIIT – intervalna vadba visoke intenzivnosti; ITM – indeks telesne mase; LVEF – iztisni delež levega prekata; MICT – kontinuirana vadba zmerne intenzivnosti; NSTE-ACS – ne-STEMI akutni koronarni sindrom; STEMI – miokardni infarkt z dvigom spojnice ST. Starost, ITM, LVEF so izražene kot povprečje (standardna deviacija); ostale spremenljivke so izražene kot absolutno število (delež).

**Tabela 2.** Markerji koagulacije in hipni učinek vadbe, mešani model.

<b>Parameter</b>	<b>Skupina</b>	<b>T0: pred vadbo</b>	<b>T1: po vadbi</b>	<b>T2: 1 ura po vadbi</b>	<b>Prilagojena vrednost p za interakcijo čas*skupina</b>
<b>CKP* (abs sum)</b>	HIIT	23.5 (22.1–25.0)	24.3 (22.8–25.7)	23.9 (22.4–25.4)	0.678
	MICT	23.9 (22.5–25.3)	24.8 (23.4–26.2)	24.3 (22.8–25.7)	
<b>CHP* (abs sum)</b>	HIIT	7.9 (7.2–8.7)	8.4 (7.6–9.2)	7.9 (7.2–8.7)	0.424
	MICT	8.4 (7.6–9.1)	8.8 (8.0–9.5)	8.4 (7.7–9.1)	
<b>CFP* (%)</b>	HIIT	66.3 (63.6–69.1)	65.3 (62.5–68.1)	67.1 (64.3–69.8)	0.370
	MICT	64.5 (61.8–67.2)	64.3 (61.6–67.0)	64.9 (62.3–67.6)	
<b>Fibrinogen* (g/L)</b>	HIIT	3.3 (3.1–3.5)	3.4 (3.2–3.6)	3.3 (3.1–3.4)	0.043
	MICT	3.6 (3.4–3.8)	3.7 (3.5–3.8)	3.5 (3.3–3.7)	
<b>D-dimer* (µg/L)</b>	HIIT	346 (278–414)	364 (296–432)	344 (269–421)	0.042
	MICT	427 (359–496)	444 (375–513)	486 (410–562)	
<b>Von Willebrand* (%)</b>	HIIT	151 (137–164)	158 (144–172)	153 (139–167)	0.104
	MICT	167 (153–180)	174 (160–188)	169 (155–183)	

Legenda: HIIT – intervalna vadba visoke intenzivnosti; MICT – kontinuirana vadba zmerne intenzivnosti; CFP – celokupni fibrinolitični potencial, CHP – celokupni hemostatski potencial, CKP – celokupni koagulacijski potencial.



## ZAKLJUČEK

Raziskava je pokazala, da telesna aktivnost vodi v prehodno aktivacijo hemostaze pri bolnikih po miokardnem infarktu. Do spremembe pride hipno po telesni aktivnosti in sicer na račun povečane koagulacije in zmanjšane fibrinolize, v obdobju počitka se vrednosti postopoma vrnejo do izhodiščne točke. Med intervalno vadbo z visoko intenzivnostjo in kontinuirano vadbo z zmerno intenzivnostjo ni bilo pomembne razlike, kar potrjuje, da sta obe obliki vadbe varni za bolnike po miokardnem infarktu in se lahko uporabljata v klinični praksi.

## REFERENCE

1. Preckel D, von Känel R. Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease? *Heartdrug* 2004;4:123–30.
2. Green DJ, Smith KJ. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a029819.
3. Pasalic L, Wing-Lun E, Lau JK, Campbell H, Pennings GJ, Lau E, et al. Novel assay demonstrates that coronary artery disease patients have heightened procoagulant platelet response. *J Thromb Haemost* 2018;16:1198–210.
4. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Keta D, Cassese S, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013;111:804–10.
5. De Luca G, Verdoia M, Casetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:458–63.
6. Menzel K, Hilberg T. Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects: effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:253–60.
7. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004;34:181–200.
8. Antovic A. The overall hemostasis potential: a laboratory tool for the investigation of global hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:772–9.
9. Antovic A. Screening haemostasis--looking for global assays: the Overall Haemostasis Potential (OHP) method--a possible tool for laboratory investigation of global haemostasis in both hypo- and hypercoagulable conditions. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6:173–85.
10. Reddel CJ, Curnow JL, Voitl J, Rosenov A, Pennings GJ, Morel-Kopp MC, et al. Detection of hypofibrinolysis in stable coronary artery disease using the overall haemostatic potential assay. *Thromb Res* 2013;131:457–62.

# INOVATIVNI NAČINI VADBE ZA PREPREČEVANJE FUNKCIONALNEGA UPADA PRI DIALIZNIH BOLNIKIH

Jernej Pajek

*Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;  
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Bolniki na hemodializi (HD) se soočajo s številnimi izzivi, med katerimi so izrazite motorične in kognitivne motnje. Ti problemi izhajajo iz kombinacije staranja, bremena kronične bolezni in zahtevnosti samega procesa hemodialize. Motorične motnje so posebej izrazite pri ravnotežju, gibljivosti in funkciji spodnjih okončin, ki so ključne za vsakodnevno delovanje in mobilnost. Naša nedavna študija je pokazala velike relativne primanjkljaje na teh področjih v primerjavi z zdravimi kontrolnimi skupinami, pri čemer sta bila ravnotežje in gibljivost najmočnejše prizadeta (1). Funkcije spodnjih okončin, kot sta testa vstani-sedi (sit-to-stand) in vstani-hodi (time-up-and-go), so bile prav tako izrazito prizadete, medtem ko je bila funkcija zgornjih okončin manj prizadeta. Ti primanjkljaji pomembno vplivajo na zmanjšano kakovost življenja ter povečano tveganje za obolevnost in umrljivost (1).

Poleg motoričnih motenj dodatne izzive predstavlja tudi telesna sestava bolnikov na hemodializi (HD). Sarkopenična prekomerna telesna teža in debelost, ki ju opredeljujeta nizka mišična masa in visoka maščobna masa, sta povezani z največjimi funkcionalnimi primanjkljaji, zlasti pri nalogah spodnjih okončin. Ta fenotip poslabšuje motorične motnje in lahko vodi v nadaljnje upadanje mobilnosti ter odvisnost od negovalca. Mišična masa je pozitivno povezana z izboljšano motorično zmogljivostjo, medtem ko ima presežek maščobne mase negativen vpliv, zlasti pri testih hoje in testa vstani-sedi. Ti rezultati poudarjajo potrebo po ciljnih intervencijah, ki bi obravnavale tako telesno sestavo kot motorične sposobnosti, da bi izboljšali izide bolnikov (1).

Na podlagi teh ugotovitev smo v naši intervencijski raziskavi preučevali vpliv 12-tedenskega kombiniranega kognitivnega in telesnega treninga med hemodializo. Program je bil namenjen obravnavi kognitivnega in fizičnega upada, ki ga doživljajo bolniki na HD. Ključni izsledki te študije, objavljeni v treh člankih, so pokazali bistvene koristi. Med kognitivnimi izboljšavami so bile posebej izrazite izboljšave izvršilnih funkcij, miselne prilagodljivosti in hitrosti procesiranja, kar je bilo ocenjeno s testi, kot je test povezovanja točk (Trail Making Test, TMT) (2,3,4). Na telesnem področju so bile opažene izboljšave hitrosti hoje, indeksa krhkosti in mobilnosti, vključno s testoma vstani-hodi in njegovo dvojno nalogo (dual-task TUG), kar potrjuje učinkovitost intervencij pri obravnavi teh izzivov (2,4).

Poleg tega je študija pokazala pomembne fiziološke koristi. Stabilizacija ravni nevrotrofičnega faktorja, pridobljenega iz možganov (BDNF), v eksperimentalni skupini v primerjavi z upadom v kontrolni skupini kaže na zaščitni učinek proti neurodegeneraciji in miselni utrujenosti. Intervencija je prav tako zmanjšala subjektivno duševno utrujenost ter izboljšala kakovost življenja, zlasti na področju fizičnega in

kognitivnega zdravja (3). Ti rezultati poudarjajo potencial integriranih intervencij za zmanjšanje krhkosti in podporo nevroplastičnosti pri tej populaciji bolnikov.

Študija ima številne prednosti, vključno z zasnovo randomiziranega kontroliranega preskušanja, uporabo občutljivih orodij za ocenjevanje kognitivnih in motoričnih sposobnosti ter visoko stopnjo adherence s programom intervencije (nad 80 %). Poleg tega nismo beležili neželenih dogodkov, kar potrjuje izvedljivost in varnost izvajanja takšnih intervencij v kliničnem okolju. Omejitve študije vključujejo razmeroma majhen vzorec, kratko trajanje intervencije in odsotnost aktivnih kontrolnih skupin za izolacijo učinkov posameznih komponent vadbe (2–4).

Zaključujem, da naši rezultati podpirajo vključitev kombiniranega kognitivnega in telesnega treninga v rutinsko oskrbo bolnikov na HD. Ta pristop obravnava ključne primanjkljaje pri ravnotežju, gibljivosti in funkciji spodnjih okončin ter hkrati izboljšuje kognitivne funkcije in splošno kakovost življenja. Z obravnavo edinstvenih izzivov, ki jih predstavlja sarkopenična debelost, te intervencije ponujajo celostno, na pacienta osredotočeno strategijo za izboljšanje izidov bolnikov na HD (1–4).

## LITERATURA

1. Bučar Pajek M, Pajek J. Characterization of deficits across the spectrum of motor abilities in dialysis patients and the impact of sarcopenic overweight and obesity. *Clin Nutr* 2018;37:870-7.
2. Bogataj Š, Pajek M, Kren A, Mesarič KK, Pajek J. Randomized Controlled Trial of Intradialytic Cognitive and Physical Training to Enhance Functional Capacity. *Kidney Int Rep* 2024;9:2028-36.
3. Bogataj Š, Roelands B, Pajek M, Pajek J. Intradialytic cycling and cognitive training to mitigate decreased functional and physiological status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:1198-200.
4. Bogataj Š, Pajek M, Mesarič KK, Kren A, Pajek J. Twelve weeks of combined physical and cognitive intradialytic training preserves alertness and improves gait speed: a randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2023;35:2119-26.

**Ključne besede:** ledvična odpoved, nadomestno zdravljenje, z zdravjem povezana telesna zmogljivost, kognitivne sposobnosti.

# OZNAČEVALCI MITOHONDRIJSKE POŠKODBE IN NEVROLOŠKI IZIDI KOMATOZNIH BOLNIKOV PO SRČNEM ZASTOJU

Ina Živanovič<sup>1,2</sup>, Katarina Miš<sup>3</sup>, Sergej Pirkmajer<sup>3</sup>, Ivica Marič<sup>2,4</sup>, Tomaž Goslar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; <sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

<sup>3</sup>Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; <sup>4</sup>Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana

## IZVLEČEK

**Uvod.** Po srčnem zastoju z uspešnim oživljanjem ostane večina bolnikov komatoznih, od teh se le polovica prebudi po 72 urah. Za nevroprognostikacijo uporabljamo več metod, ki pogosto dajejo nedokončne rezultate. Ker so mitohondriji v središču ishemično-reperfuzijske okvare, je bil naš namen opredeliti vrednosti mitohondrijskih označevalcev pri komatoznih bolnikih po srčnem zastoju in določiti njihovo napovedno vrednost za preživetje z dobrim nevrološkim izidom. **Metode.** V prospektivni observacijski študiji smo pri 86 komatoznih bolnikih po srčnem zastoju in 10 zdravih kontrolah določili vrednosti citokroma c in mitohondrijske DNA (mtDNA). Pri bolnikih smo po 72 urah določili vrednost nevronske specifične enolaze (NSE), v primeru odsotnosti zbujanja pa opravili dodatne preiskave. Nevrološki izid smo opredelili z najboljšim razredom cerebralne zmogljivosti (CPC) tekom hospitalizacije. **Rezultati.** Pri bolnikih smo v primerjavi z zdravimi odkrili povišan citokrom c, brez razlik v mtDNA. Bolniki s slabim nevrološkim izidom (CPC 3–5) so imeli v primerjavi z bolniki z dobrim (CPC 1–2) višji citokrom c, razlikovali so se v vseh metodah nevroprognostikacije, brez razlik v mtDNA. Napovedna vrednost citokroma c za nevrološki izid je bila zmerno slaba, korelacija z NSE zmerna. **Zaključki.** Komatozni bolniki po srčnem zastoju imajo povišane vrednosti citokroma c. Te so višje pri slabem nevrološkem izidu, vendar z zmerno slabo napovedno vrednostjo.

**Gljučne besede:** srčni zastoj, nevroprognostikacija, mitohondriji, citokrom c, mtDNA.

## UVOD

Zunajbolnišnični srčni zastoj spada z incidenco 56 na 100.000 prebivalcev letno med najpogostejše vzroke smrti v Evropi (1). Pogostost znotrajbolnišničnega srčnega zastoja se giblje od 1,5 do 2,8 na 1000 bolnišničnih sprejemov (2). Okoli 81 % bolnikov po zunajbolnišničnem srčnem zastoju ostane komatoznih (3). Ti bolniki so deležni intenzivne poreanimacijske oskrbe z zdravljenjem vzroka srčnega zastoja in t. i. sindroma po srčnem zastoju, ki ga sestavljajo hipoksično-ishemična okvara možganov, miokardna disfunkcija in sistemski odgovor na ishemično-reperfuzijsko okvaro (4). Zdravljenje vključuje globoko analgosedacijo, nadzorovano uravnavanje temperature, protektivno nadzorovano predihavanje, hemodinamsko stabilizacijo idr. Kljub temu se po 72 urah prebudi le polovica komatoznih bolnikov po zunajbolnišničnem srčnem zastoju (5), zato je pomemben del obravnave nevroprognostikacija, s katero ocenimo okvaro možganov in prognozo (4). Nevroprognostikacija 72 ur po povrnitvi spontanega

krvnega obtoka (ROSC) zajema: klinični pregled, biomarkerje – prvenstveno nevronske specifične enolaze (NSE), CT ali MR glave, EEG in somatosenzorične evocirane potenciale (SSEP) (4,6). Kljub izjemnemu pomenu so metode pogosto kompleksne in suboptimalno senzitivne. Nejasne prognoze vodijo v dolge opazovalne čase ter brezplodno podaljševanje zdravljenja s slabimi izhodi.

Mitohondriji so v središču ishemično-reperfuzijske okvare ob srčnem zastoju in poreanimacijskem sindromu (7,8). Njihovi odzivi so organsko specifični, zaščitni in škodljivi, predstavljajo celo morebitne terapevtske tarče. Vlogo pri vnetnih, protivnetnih procesih in celični smrti imata tudi mitohondrijska DNA (mtDNA) in citokrom c. mtDNA je podobna bakterijski DNA in učinkuje kot vnetni sprožilec. Citokrom c sproži procese apoptoze ob prenosu v citoplazmo in procese vnetja ob prehodu v ekstracelularni prostor. Večja kot je poškodba tkiva, višje so ravni mitohondrijskih komponent. Dosedanje študije so pokazale povišane mitohondrijske kazalce pri bolnikih po srčnem zastoju, povezane s preživetjem (9,10,11). Možgani so zaradi visokih energetskih potreb bogati z mitohondriji, prilagojenimi po obliki in lokalizaciji (8). Ti so posebej občutljivi za ishemično-reperfuzijsko okvaro, ki povzroča njihove cepitve, poškodbe, ekstracelularni prehod in izplavljanje komponent v citosol ter ekstracelularno. Glede na vlogo mitohondrijskih komponent pri ishemično-reperfuzijski okvari, njihovo napovedno vrednost za preživetje po srčnem zastoju in pomanjkljivosti trenutnih nevroprognostikacijskih metod, se mitohondrijski markerji ponujajo kot morebitni kazalci za facilitacijo nevroprognostikacije po srčnem zastoju.

## METODE

V prospektivno observacijsko študijo smo vključili 96 komatoznih bolnikov po srčnem zastoju, zdravljenih na Kliničnem oddelku za intenzivno interno medicino (KOIIM), in deset zdravih kontrol. Vključitvena merila za bolnike so bila: (1) komatozno stanje po srčnem zastoju (Glasgowska lestvica kome  $\leq 8$ ), (2) starost nad 14 let (op. na KOIIM se zdravijo bolniki, stari  $\geq 14$  let, vsi vključeni pa so bili starejši od 18 let), (3) zdravljenje po protokolu z nadzorovanim uravnavanjem temperature. Izključitveno merilo je bilo moribundno stanje s pričakovano smrtjo znotraj 24 ur. Pri obeh skupinah (pri bolnikih ob sprejemu) smo določili serumske vrednosti citokroma c z encimsko imunoadsorpcijsko preiskavo (ELISA) in mtDNA s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo (qPCR) na Inštitutu za patološko fiziologijo. Pri bolnikih je bila v sklopu standardne nevroprognostikacije določena nevronske specifična enolaza (NSE) po 72 urah, v primeru odsotnosti zbujanja pa po 72–96 urah opravljeni CT glave, EEG in SSEP. Med hospitalizacijo je bil za oceno nevrološkega izida določen najboljši razred cerebralne zmogljivosti (CPC, angl. *cerebral performance category*). Dober nevrološki izid je bil definiran s CPC 1–2 (brez nevrološke prizadetosti ali z največ blago, z neodvisnostjo v vsakdanjem življenju), slab nevrološki izhod pa s CPC 3–5 (huda nevrološka prizadetost, koma, vegetativno stanje ali smrt). Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (dopis št. 0120-78/2018/3).

## REZULTATI

Skupina komatoznih bolnikov po srčnem zastoju je po izključitvah obsegala 86 preiskovancev. Devet bolnikov je umrlo pred zaključkom protokola nadzorovanega uravnavanja temperature in ukinitvijo sedacije, en bolnik pa je bil pred ukinitvijo sedacije premeščen v tujino.

Pri bolnikih po srčnem zastoju smo v primerjavi z zdravimi preiskovanci odkrili povišan citokrom c (2,029 [4,12] in 0 [0,16] ng/mL,  $p < 0,001$ ), a nobenih razlik v mtDNA (95.228 [141.495] in 41.466 [76.509] kopij/ $\mu$ L,  $p = 0,074$ ). Skupina bolnikov se v demografskih značilnostih ali Charlson komorbidnostnem indeksu (CCI) ni razlikovala od zdravih preiskovancev.

Bolniki se glede na nevrološke izide niso razlikovali v demografskih karakteristikah in CCI (Tabela 1). Skupina s slabimi nevrološkimi izidi je imela daljše trajanje srčnega zastoja, višji delež „nešokabilnih“ ritmov, višje ravni laktata ter višje točkovnike SAPS II in APACHE II ob sprejemu.

Bolniki s slabimi nevrološkimi izidi so imeli pomembno višje vrednosti citokroma c v primerjavi z bolniki z dobrimi, brez razlik v mtDNA, razlikovali so se tudi v vseh standardnih nevroprognostikacijskih metodah (Tabela 2). ROC-analiza citokroma c za dober ali slab nevrološki izid je pokazala AUC 0,664 ( $p = 0,011$ ) (Slika 1), z razmejitveno vrednostjo 2,748 ng/mL glede na Youdenov indeks (0,378). ROC-analiza NSE za dober ali slab nevrološki izid je pokazala AUC 0,860 ( $p < 0,001$ ). Spearmanova analiza je pokazala korelacijo med citokromom c in NSE ( $r = 0,576$ ,  $p < 0,001$ ) ter citokromom c in laktatom ( $r = 0,471$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 1.** Značilnosti komatoznih bolnikov po srčnem zastoju glede na nevrološki izid CPC 3–5 in CPC 1–2.

	Bolniki s CPC 3–5 (n = 32)	Bolniki s CPC 1–2 (n = 54)	p-vrednost
Moški spol †	29 (90,6 %)	47 (87,0 %)	0,738
Starost (leta) ‡	66 (12)	64 (13)	0,366
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) ††	29 (26–31)	27 (25–30)	0,166
Charlson komorbidnostni indeks ††	3 (2–4)	2 (1–4)	0,053
Zunajbolnišnični srčni zastoj †	26 (81,3 %)	48 (88,9 %)	0,350
Primarni srčni zastoj †	27 (84,4 %)	50 (92,6 %)	0,283
„Šokabilni“ prvi ritem ††	18 (56,3 %)	46 (85,2 %)	<b>0,003*</b>
Etiologija srčnega zastoja †			0,407
Akutni miokardni infarkt	22 (68,8 %)	38 (70,4 %)	
Druga kardiološka etiologija	5 (15,6 %)	13 (24,1 %)	
Respiratorna odpoved	2 (6,3 %)	1 (1,9 %)	
Sepsa	1 (3,1 %)	0	
Drugo	2 (6,3 %)	2 (3,7 %)	
Srčni zastoj pred pričami †	28 (87,5 %)	51 (94,4 %)	0,416

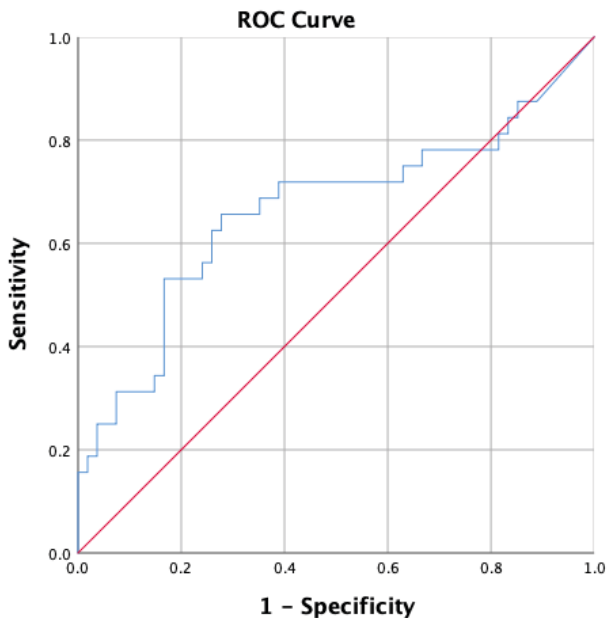
Srčni zastoj pred zdravstvenim osebjem <sup>††</sup>	7 (21,9 %)	11 (20,4 %)	0,868
Temeljni postopki oživljanja <sup>†</sup>	28 (87,5 %)	46 (85,2 %)	1,000
Čas do nujne medicinske pomoči (min) <sup>††</sup>	8 (3–12)	6 (3–9)	0,251
Trajanje srčnega zastoja (min) <sup>††</sup>	30,0 (23–35)	17,5 (13–25,5)	<b>&lt; 0,001*</b>
Ekstrakorporalno kardiopulmonalno oživljanje <sup>†</sup>	1 (3,1 %)	4 (7,4 %)	0,647
Perkutana koronarna intervencija pred sprejemom <sup>††</sup>	21 (65,6 %)	32 (59,3 %)	0,557
SAPS II <sup>‡</sup>	61 (8)	54 (10,1)	<b>0,002*</b>
APACHE II <sup>‡</sup>	27 (5)	24 (5)	<b>0,002*</b>
SOFA <sup>††</sup>	10 (9–12)	10 (7–11)	0,116
Laktat ob sprejemu (mmol/L) <sup>††</sup>	4,27 (2,24–7,32)	2,18 (1,49–4,16)	<b>0,008*</b>
Troponin I (visoko senzitivni) (ng/L) <sup>††</sup>	3731 (432–20.378)	1877 (448–7215)	0,571
Norepinefrin ob sprejemu (mcg/kg/min) <sup>††</sup>	0,2 (0,09–0,37)	0,13 (0–0,22)	0,071
Dobutamin ob sprejemu (mcg/kg/min) <sup>††</sup>	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,273
Telesna temperatura ob sprejemu (°C) <sup>††</sup>	35 (34,5–36)	35,2 (34,6–35,8)	0,931
Nadzorovano uravnavanje temperature s hipotermijo (33 ± 0,5 °C) <sup>††</sup>	11 (34,4 %)	18 (33,3 %)	0,921

Legenda: APACHE II – angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, CPC – razred cerebralne zmogljivosti, SAPS II – angl. Simplified Acute Physiology Score II, SOFA – angl. Sequential Organ Failure Assessment Score. Zvezne spremenljivke so predstavljene kot povprečje (SD) ali mediana (IR), kategorične kot število subjektov (%). <sup>†</sup>Fisherjev eksaktni test <sup>††</sup>test hi-kvadrat <sup>‡</sup>Studentov t-test za neodvisne vzorce <sup>†††</sup>Mann-Whitney U-test

**Tabela 2.** Citokrom c, mtDNA in rezultati nevroprognostikacijskih metod za bolnike s CPC 3–5 in CPC 1–2.

	Bolniki s CPC 3–5 (n = 32)	Bolniki s CPC 1–2 (n = 54)	p-vrednost
Citokrom c (ng/mL) <sup>††</sup>	4,109 (1,149–8,457)	1,735 (0,717–3,40)	<b>0,011*</b>
mtDNA (kopije/μL) <sup>††</sup>	126.452 (69.447–260.334)	87.855 (47.598–172.464)	0,208
Čas od ROSC do odvzema vzorcev (min) <sup>††</sup>	154 (119–200)	165 (129–205)	0,583
NSE po 72 <sup>n</sup> (mcg/L) <sup>††</sup>	185,1 (27,5–256,8) <sup>1</sup>	19,4 (14,5–24,5)	<b>&lt; 0,001*</b>
CT glave <sup>†</sup>			<b>&lt; 0,001*</b>
Normalen	7 (24 %)	17 (77,3 %)	
Blaga hipoksično-ishemična okvara možganov	1 (3,8 %)	5 (22,7 %)	
Zmerna do huda hipoksično-ishemična okvara možganov	18 (69,2 %)	0	
EEG, ki ni zelo maligen <sup>†</sup>	16 (59,3 %) <sup>3</sup>	20 (100 %) <sup>2</sup>	<b>0,001*</b>
Normalni kortikalni SSEP <sup>†</sup>	11 (55 %) <sup>5</sup>	12 (100 %) <sup>4</sup>	<b>0,012*</b>

Legenda: CPC – razred cerebralne zmogljivosti, SSEP – somatosenzorični evocirani potenciali. Zvezne spremenljivke so predstavljene kot mediana (IR), kategorične kot število subjektov (%). <sup>†</sup>Fisherjev eksaktni test. <sup>††</sup>Mann-Whitney U-test. <sup>1</sup>Pet bolnikov je imelo NSE nad merljivim območjem 370 mcg/L. <sup>2</sup>N = 20, <sup>3</sup>N = 27, <sup>4</sup>N = 12, <sup>5</sup>N = 20.



Diagonal segments are produced by ties.

**Slika 1.** ROC-krivulja citokroma c za bolnike s slabim in dobrim nevroloških izidom.

## ZAKLJUČEK

Komatozni bolniki po srčnem zastoju so imeli v primerjavi z zdravimi preiskovanci povišane vrednosti citokroma c, še višje bolniki s slabim nevrološkim izidom. Citokrom c je koreliral z NSE, a z zmerno slabo napovedno vrednostjo za nevrološki izid. Med skupinami kljub nakazanim trendom ni bilo pomembnih razlik v mtDNA.

Čeprav citokrom c ni boljši od trenutnih nevroprognostikacijskih metod, bi lahko facilitiral nevroprognostikacijo hude hipoksično-ishemične okvare možganov že ob sprejemu, za kar bi bile potrebne večje študije.

## LITERATURA

1. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218–26.
2. Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2021;161:61–79.
3. Jazbec A, Tadel-Kocjancic S, Noc M. Outcome of “conscious” and “comatose” survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:598.



4. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation* 2021;161:220–69.
5. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, Friberg H, Ullén S, Wetterslev J, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation* 2015;93:164–70.
6. Rajajee V, Muehlschlegel S, Wartenberg KE, Alexander SA, Busl KM, Chou SHY, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Comatose Adult Survivors of Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2023;38:533–63.
7. Ayoub IM, Radhakrishnan J, Gazmuri RJ. Targeting mitochondria for resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2008;36.
8. Nakamura E, Aoki T, Endo Y, Kazmi J, Hagiwara J, Kushner CE, et al. Organ-Specific Mitochondrial Alterations Following Ischemia-Reperfusion Injury in Post-Cardiac Arrest Syndrome: A Comprehensive Review. *Life (Basel)* 2024;14.
9. Radhakrishnan J, Wang S, Ayoub IM, Kolarova JD, Levine RF, Gazmuri RJ. Circulating levels of cytochrome c after resuscitation from cardiac arrest: a marker of mitochondrial injury and predictor of survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292.
10. Donnino MW, Liu X, Andersen LW, Rittenberger JC, Abella BS, Gaieski DF, et al. Characterization of mitochondrial injury after cardiac arrest (COMICA). *Resuscitation* 2017;113:56–62.
11. Arnalich F, Codoceo R, López-Collazo E, Montiel C. Circulating cell-free mitochondrial DNA: a better early prognostic marker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:162-3.

# PREGLED TOKSIKOLOŠKIH RAZISKAV ZA LETO 2024 V CENTRU ZA KLINIČNO TOKSIKOLOGIJO IN FARMAKOLOGIJO: PREDKLINIČNI, KLINIČNI IN EPIDEMIOLOŠKI VIDIKI

Miran Brvar

*Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## UVOD

Toksikološke raziskave imajo ključno vlogo pri razumevanju vpliva strupenih snovi na zdravje ljudi ter pri razvoju strategij za preprečevanje in zdravljenje zastrupitev. Ključ do uspešnega napredka na tem področju je celostni pristop, ki združuje predklinične, klinične in epidemiološke raziskave. V letu 2024 smo v Centru za klinično toksikologijo in farmakologijo (CKTF) izvedli raziskave, ki zajemajo vse tri omenjene vidike: predklinično raziskavo kačjega strupa, klinično raziskavo zastrupitev z alkoholom ter epidemiološko raziskavo zastrupitev z marihuano in sintetičnimi kanabinoidi.

Predklinična raziskava kačjega strupa je bila osredotočena na analizo biokemičnih in farmakoloških lastnosti njegovih komponent (proteinov podobnih lektinom tipa C, snaclec) ter na raziskovanje njihovega potenciala za terapevtsko uporabo (1). Na področju kliničnih raziskav smo se posvetili zastrupitvam z alkoholom, pri čemer smo analizirali učinke akutne izpostavljenosti in preučevali učinkovitost N-acetilcisteina kot novega pristopa za obvladovanje simptomov alkoholnega mačka (2). Epidemiološka raziskava pa je naslavljala zaskrbljujoč trend naraščanja zastrupitev z marihuano in sintetičnimi kanabinoidi (3).

## PREDKLINIČNA RAZISKAVA STRUPA MODRASA

V CKTF smo pri bolnikih, zastrupljenih s strupom modrasa (*Vipera ammodytes*, Vaa), opazili hudo in prehodno trombocitopenija funkcionalnih trombocitov brez krvavitev. Stanje se je hitro izboljšalo z aplikacijo F(ab)2 fragmentov protistrupa pri čemer so trombociti ostali popolnoma funkcionalni. Za preučitev potencialne vloge proteinov podobnih lektinom tipa C (PLTC, snaclec) iz kačjega strupa pri prehodni trombocitopeniji smo izolirani PLTC iz surovega modrasovega strupa z uporabo različnih vrst tekočinske kromatografije. Čistost izoliranih proteinov smo potrdili z Edmanovim sekvenciranjem in masno spektrometrijo. Antitrombotični učinek izoliranih PLTC smo preučili s testi aglutinacije in agregacije trombocitov ter testi koagulacije krvi. S pomočjo pretočne citometrije smo analizirali aktivacijo trombocitov in vezavo PLTC na različne receptorje trombocitov. Antitrombotično učinkovitost smo testirali *in vivo* z uporabo mišjega modela vaskularne poškodbe.

Iz modrasovega strupa smo izolirali dva proteina PLTC. Eden izmed njiju, PLTC-3/2, je inhibiral z ristocetinom povzročeno aglutinacijo trombocitov. PLTC-3/2 je kovalentni heterodimer PLTC-3 ( $\alpha$ -podenota) in PLTC-2 ( $\beta$ -podenota). Naši rezultati kažejo, da

PLTC-3/2 inducira aglutinacijo trombocitov in posledično trombocitopenijo, tako da se veže na receptor za trombocite, glikoprotein Ib. Pri tem ni bilo aktivacije trombocitov. *In vivo* je PLTC-3/2 zaščitil miši pred trombozo karotidne arterije, ki smo jo inducirali z železovim (III) kloridom, kar kaže na njegov aplikativni potencial v interventni angiologiji in kardiologiji (1).

### **KLINIČNA RAZISKAVA ZASTRUPITEV Z ETANOLOM**

V CKTF smo v leta 2024 objavili klinično raziskavo vpliva N-acetilcisteina (NAC) na alkoholni maček (veisalgia), ki smo jo izvedli v sklopu študentske raziskovalne naloge za Prešernovo nagrado in terciarnega projekta UKCL (št. projekta 20200175) (2). Alkoholni maček je dokaj pogost pojav, vendar njegova patogeneza še ni povsem pojasnjena, prav tako še ni na voljo učinkovitega zdravljenja. Občasno študenti zaužijejo NAC pred popivanjem, da bi omilili simptome mačka. Namen študije je bil oceniti vpliv NAC na serumske ravni elektrolitov, encimov, biomarkerjev oksidativnega stresa in simptome veisalgije pri popivanju. Študija je bila randomizirana in dvojno slepa s placebom, v njej pa so sodelovali zdravi študenti, ki so bili naključno razdeljeni v dve skupini: ena je prejela NAC, druga placebo. Vzorci krvi so bili odvzeti pred začetkom pitja, 30 minut po 1,5-urnem popivanju in naslednje jutro. Študentje so na podlagi simptomov izpolnili lestvico za oceno resnosti mačka (ang. Alcohol Hangover Severity Scale).

V študijo je bilo vključenih 40 študentov (20 moških), povprečne starosti  $23 \pm 2$  leti. Povprečna koncentracija etanola v krvi je znašala 1,4 g/kg. Serumske ravni natrija so se po pitju povečale, medtem ko se je sečnina naslednje jutro, v primerjavi z vrednostmi pred pitjem, znižala v obeh skupinah. Serumske ravni 8-hidroksideoksiganozina (8-OHdG) so se po pitju povečale in ostale povišane do naslednjega jutra v obeh skupinah. NAC ni imel vpliva na ravni natrija, sečnine, 8-OHdG ali na simptome veisalgije. Zaključek raziskave je bil, da popivanje povzroča prehodni porast serumske ravni natrija in dolgotrajnejše povišanje oksidativnega markerja 8-OHdG. NAC ni vplival na ravni natrija, 8-OHdG ali simptome veisalgije (2).

### **EPIDEMIOLOŠKA RAZISKAVA ZASTRUPITEV Z MARIHUANO IN SINTETIČNIMI KANABINOIDI**

V CKTF vodimo Register zastrupitev Republike Slovenije in sodelujemo v mednarodnih epidemioloških raziskavah s področja zastrupitev z drogami. V letu smo v sklopu evropske skupine European Drug Emergencies Network Plus (Euro-den) objavili članek zastrupitvah z marihuano in sintetičnimi kanabinoidi (3). Marihuana je najpogosteje uporabljena rekreativna droga na svetu, sintetični agonisti kanabinoidnih receptorjev pa trenutno predstavljajo največjo skupino novih psihoaktivnih snovi. V obstoječi literaturi je neposredna primerjava med izpostavljenostjo sintetičnim agonistom kanabinoidnih receptorjev in marihuani redka. Namen te raziskave je bil primerjati klinične značilnosti in izide akutnih zastrupitev z marihuano ter sintetičnimi agonisti kanabinoidnih receptorjev obravnavanih v evropskih urgentnih centrih med letoma 2013 in 2020.

Podatke o izpostavljenostih drogam, klinične značilnosti in izidi smo pridobili iz omrežja Euro-Den, ki beleži podatke o obiskih na urgentnih oddelkih zaradi drog v 36 centrih

v 24 evropskih državah. Med letoma 2013 in 2020 je bilo zabeleženih 54314 obravnav, povezanih z drogami, od tega 2657 zaradi izpostavljenosti le marihuani in 503 zaradi izpostavljenosti le sintetičnim agonistom kanabinoidnih receptorjev. Zastrupljeni s sintetičnimi agonisti kanabinoidnih receptorjev so imeli statistično značilno pogosteje somnolenco, komo, vznemirjenost, epileptični napadi in bradikardijo. Zastrupljeni z marihuano pa so imeli pogosteje palpitacije, bolečine v prsih, hipertenzijo, tahikardijo, anksioznost, bruhanje in glavobol.

Zaključek raziskave je bil, da se akutne zastrupitve s sintetičnim agonistom kanabinoidnih receptorjev pogosteje pokažejo z nevropsihiatričnimi značilnostmi in pogosteje vodijo do sprejema na psihiatrični oddelek, medtem ko so zastrupljeni z marihuano pogosteje imeli srčno-žilne simptome. Z raziskavo smo tako potrdili prejšnje ugotovitve o povečani nevropsihiatrični toksičnosti sintetičnih agonistov kanabinoidnih receptorjev v primerjavi z marihuano ter zagotovili dodatne podatke o srčno-žilni toksičnosti marihuane.

### ZAKLJUČEK

V CKTF bomo tudi v prihodnje nadaljevali z raznovrstnim raziskovalnim delom, ki sega od *in vitro* eksperimentov do mednarodnih epidemioloških študij. Pri tem bomo še naprej tesno sodelovali z drugimi kliničnimi oddelki in laboratoriji UKC Ljubljana, laboratoriji Medicinske in Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani, Inštituta Jožef Stefan ter sorodnimi toksikološkimi centri po Evropi.

### LITERATURA

1. Dobaja Borak M, Leonardi A, Požek K, Reberšek K, Podgornik H, Pirnat A, ...Brvar M, et al. Reversible Thrombocytopenia of Functional Platelets after Nose-Horned Viper Envenomation Is Induced by a Snakelet. *Thromb Haemost* 2024; Online ahead of print.
2. Podobnik B, Demšar L, Šarc L, Jerin A, Osredkar J, Trontelj J, Roškar R, Brvar M. N-Acetylcysteine Ineffective in Alleviating Hangover from Binge Drinking: A Clinical Study. *Toxics* 2024;12:585.
3. Waters ML, Dargan PI, Yates C, Dines AM, Eyer F, Giraudon I, ... Brvar M, Grec D, et al. Clinical effects of cannabis compared to synthetic cannabinoid receptor agonists (SCRAs): a retrospective cohort study of presentations with acute toxicity to European hospitals between 2013 and 2020. *Clin Toxicol (Phila)* 2024;62:378-84.

# FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM: INKRETINI ALI TESTOSTERON

Nadan Gregorič, Kristina Groti Antonič

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Funkcionalni hipogonadizem je motnja v delovanju hipotalamo-hipofizno-testikularne osi in je najpogostejši vzrok pomanjkanja testosterona pri moških. Približno 50 % moških s sladkorno boleznijo in/ali debelostjo ima znižano raven celokupnega testosterona. Po veljavnih smernicah lahko pri teh bolnikih, pri katerih po nefarmakoloških ukrepih ne pride do izboljšanja simptomov, poskusimo z najmanj šestmesečnim zdravljenjem s testosteronom, ki ima poleg hitre normalizacije ravni testosterona v krvi tudi številne ugodne učinke na vrednosti presnovnih parametrov, glikemijo, telesno sestavo, anemijo, endotelno funkcijo, spolno funkcijo, mineralno kostno gostoto in kognitivno delovanje. Številni so tudi dokazi o dolgoročni srčno-žilni varnosti. Predvsem zaradi ugodnih učinkov na glikemijo in regulacijo telesne mase agonisti receptorjev za glukagonu podobni peptid 1 postajajo zanimiva terapevtska opcija za funkcionalni hipogonadizem, kjer je vse več dokazov o njihovem pozitivnem učinku na reproduktivno funkcijo.

**Ključne besede:** hipogonadizem pri moških, testosteron, GLP-1 RA, sladkorna bolezen tipa 2, debelost, srčno-žilno tveganje.

## UVOD

Pomanjkanje testosterona pri moških (hipogonadizem) je klinično in biokemično stanje, za katero so značilne znižana raven celokupnega testosterona v serumu in motnje spolne funkcije. Ločimo organski (klasični) in funkcionalni hipogonadizem. Klasični hipogonadizem je posledica prirojene ali pridobljene strukturne okvare organov hipotalamo-hipofizno-testikularne (HHT) osi (1). Funkcionalni hipogonadizem je klinično in biokemijsko stanje, za katerega so značilni simptomi hipogonadizma s področja spolnosti (erektilna disfunkcija, zmanjšan libido in odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) in znižana raven testosterona ob odsotnosti intrinzične strukturne bolezni osi HHT (2). Pri funkcionalnem hipogonadizmu gre torej za funkcijsko motnjo HHT osi, ki je lahko potencialno reverzibilna, če vzrok motnje odpravimo ali zdravimo (1).

Na pojavnost funkcionalnega hipogonadizma vplivajo staranje in pridružene bolezni. Pri moških po 40. letu starosti povprečna raven celokupnega testosterona v plazmi postopoma upada za 1,6 % na leto, raven prostega in biorazpoložljivega testosterona pa za 2 – 3 % na leto (3). Razširjenost funkcionalnega hipogonadizma pri moških po 40. letu starosti je 2,1–12,3 % (1). Približno polovica moških te starostne skupine s sladkorno boleznijo tipa 2 (SB2), ki je tesno povezana z debelostjo, ima znižan celokupni testosteron. Najpogostejši etiološki dejavnik funkcionalnega hipogonadizma je

debelost; 45 – 57,7 % moških z debelostjo ima funkcionalni hipogonadizem (4). Presečna študija, katero smo opravili pri 165 slovenskih moških s SB2 v starostni skupni med 40 – 75 letom starosti, je pokazala, da je prevalenca znižane ravni celokupnega testosterona v tej skupini 52,7 % (5).

Nezdravljen hipogonadizem je povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne in cerebrovaskularne bolezni. Poveča se tveganje za nastanek sladkorne bolezni, anemije, znižane mineralne kostne gostote in večjo pojavnost zlomov. Nizke koncentracije testosterona prispevajo k sistemskemu vnetju, nastanku inzulinske odpornosti, dislipidemije in ateroskleroze. Nezdravljen hipogonadizem je statistično značilno povezan s povečano umrljivostjo (6).

Po veljavnih smernicah Evropskega združenja endokrinologov in Evropske akademije za andrologijo so prvi ukrep pri zdravljenju funkcionalnega hipogonadizma spremembe življenjskega sloga (povečana telesna dejavnost in redukcija telesne teže). Kadar omenjeni ukrepi ne privedejo do izboljšanja stanja, pri tistih bolnikih, ki imajo značilne klinične simptome motnje spolne funkcije (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) in dokazano znižan testosteron, v terapijo uvedemo nadomestno zdravljenje s testosteronom za najmanj šest mesecev. Po tem obdobju ocenimo klinično korist zdravljenja in ob odsotnosti kliničnega izboljšanja ponovno poiščemo vzroke hipogonadizma, zamenjamo pripravek testosterona ali zdravljenje prekinemo (7,8).

Reprodukcijski sistem in energijska homeostaza sta procesa, ki sta v človeškem telesu tesno povezana. Sposobnost razmnoževanja je močno odvisna od energetske rezpoložljivosti, ki je ne sme biti v pomanjkanju niti v presežku. Debelost preko številnih dejavnikov vpliva zaviralno na HHT os, kar vodi do znižane koncentracije testosterona in razvoja klinične slike hipogonadizma (9). Inkretinski sistem ima ključno vlogo pri homeostazi energije, na katero vpliva predvsem z uravnavanja apetita in vnosa hrane na nivoju centralnega živčevja in prebavil, kjer ima osrednjo vlogo glukagonu podobnen peptid 1 (GLP-1). Ob vnosu hrane se GLP-1 se endokrinno izloča iz L-celic sluznice distalnega tankega črevesa in proksimalnega dela debelega črevesa (10). GLP-1 z vezavo na receptorje spodbudi izločanje inzulina, upočasnji praznjenje želodca, povzroča občutek polnjenosti in zavira center za lakoto v centralnem živčevju ter tako vpliva za homeostazo glukoze ter nadzira kalorični vnos. Zaradi opisanih učinkov smo v zadnjem obdobju priča skokovitem razvoju farmakološke terapije na področju inkretinskega sistema. Agonisti receptorjev za GLP-1 (GLP-1 RA) so ena najbolj učinkovitih zdravil pri zdravljenju SB tipa 2 in debelosti, kjer v kliničnih študijah zmanjšajo vrednost HbA1c do 2%, telesno maso tudi do 15% (11). Prav zaradi ugodnega vpliva na telesno težo in glikemijo so GLP-1 RA postali predmet kliničnih raziskav tudi na področju reprodukcijskega zdravja. Zdravljenje z GLP-1 RA poveča koncentracijo testosterona in lahko izboljša simptome hipogonadizma, kar je v veliki meri odvisno od redukcije telesne mase (12). Učinek je verjetno tudi neposreden, saj so receptorji GLP-1 prisotni tudi v testisih in spermijih, vendar vloga GLP-1 tam še ni povsem pojasnjena.

## **FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM - ZDRAVLJENJE S TESTOSTERONOM**

Obstaja veliko dokazov, da nadomestno zdravljenje s testosteronom izboljša spolne simptome in presnovne parametre pri moških s hipogonadizmom z metabolnim sindromom in/ali sladkorno boleznijo (13). Poleg tega so novejšje multicentrične raziskave pokazale tudi, da zdravljenje s testosteronom pri moških z moteno toleranco za glukozo prepreči nastanek sladkorne bolezni, medtem ko pri tistih moških z novoodkrita sladkorno boleznijo zdravljenje s testosteronom privede do regresije sladkorne bolezni v primerjavi z učinki spremembe življenjskega sloga, neodvisno od koncentracije testosterona v serumu (14). Te ugotovitve nakazujejo nov farmakološki pristop za preprečevanje sladkorne bolezni pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom, povezanim z debelostjo.

### **Vpliv testosterona na presnovne parametre pri moških s hipogonadizmom**

Obstajajo številni dokazi večjih randomiziranih kliničnih raziskav, da zdravljenje s testosteronom izboljša urejenost glikemije, posamezne parametre presnovnega sindroma in spolne simptome pri moških s hipogonadizmom ter metabolnim sindromom in/ali SB2 (13,15). Izboljšanje je posledica neposrednega vpliva testosterona na zmanjšanje inzulinske odpornosti preko povečanja mišične mase ali preko znižanja vrednosti indeksa telesne mase (ITM) in zmanjšanja visceralne debelosti (16). Testosteron privede do povečanja deleža puste telesne mase, česar z antidiabetičnimi zdravili ali z zdravili za zdravljenje debelosti ne moremo doseči (17).

Rezultati dolgoletnega zdravljenja (8 let) s testosteronom pri 316 moških z moteno toleranco za glukozo (MTG) in mejno znižano vrednostjo testosterona so pokazali, da zdravljenje s testosteronom prepreči nastanek SB2, normalizira glikemijo (glukozo na tešče in HbA1c) ter znatno zniža tveganje srčno-žilnih dogodkov in umrljivosti v primerjavi z moškimi, ki ne prejemajo testosterona. Za izboljšanje simptomov spolne funkcije in drugih simptomov hipogonadizma je ključna normalizacija ravni testosterona, do katere pride praktično že po prvi aplikaciji testosterona. V skupini, ki je prejela parenteralno obliko testosterona, je povprečna vrednost celokupnega testosterona znašala 16,8 nmol/l (13). V isti raziskavi so v skupini, ki ni bila zdravljena s testosteronom, po 8 letih opažali napredovanje MTG v SB2 pri 40,2 % moških. Poleg tega je zdravljenje s testosteronom privedlo do statistično značilne izgube telesne mase za 8,6 % (9,2 kg), medtem ko se je v skupini nezdravljenih moških ta povečala za 9 % (8 kg).

Še daljše, 11-letno zdravljenje s testosteronom pri 823 moških s hipogonadizmom (med katerimi je bilo 57,6 % debelih, 34,7 % čezmerno prehranjenih in 7,7 % z normalno telesno maso), je privedlo do zmanjšanja telesne mase, obsega pasu in ITM, medtem ko se je v skupini nezdravljenih telesna masa povečala. Zanimivo je tudi, da je v skupini debelih moških prišlo do izgube telesne mase za 20 %, kar je primerljivo z učinki bariatrične kirurgije. Opažali so tudi statistično značilno povečanje ravni testosterona (za  $8,5 \pm 0,2$  nmol/l) (15).

### **Vpliv testosterona na preprečevanje in regresijo sladkorne bolezni**

V multicentrični avstralski raziskavi (T4DM), v katero so bili vključeni moški z debelostjo brez hipogonadizma (celokupni testosteron > 12 mmol/l) in z visokim tveganjem

SB2, so primerjali vpliv sprememb življenjskega sloga in dodatnega zdravljenja s testosteronom. Preučevali so, ali zdravljenje s testosteronom izboljša koristi sprememb življenjskega sloga v smislu preprečevanja ali remisije SB2. Po dveh letih je bila v skupini, ki je prejela testosteron, razširjenost SB2 statistično značilno nižja v primerjavi s skupino, ki testosterona ni prejela. Analiza podskupin je pokazala, da je v skupini moških z MTG, torej pri tistih, ki so imeli na začetku raziskave visoko tveganje napredovanja v SB2, zdravljenje s testosteronom znižalo tveganje za razvoj SB2 za 50 %, medtem ko je v skupini s izhodiščno novoodkrito SB2 zdravljenje s testosteronom privedlo do regresije SB2. V omenjeni raziskavi so v primerjavi s skupino, ki je bila zdravljena samo s spremembami življenjskega sloga, po dveh letih opazili izboljšanje telesne sestave, izgubo visceralnega maščevja in povečanje mišične mase ter izboljšanje vrednosti spolnih parametrov, ocenjeno z vprašalniki za oceno erektilne funkcije. V skupini, ki ni prejela testosterona, so opazili zmanjšanje mišične mase in povečanje visceralne maščobe. Ker preiskovanci niso imeli hipogonadizma, je učinek zdravljenja s testosteronom za preprečevanje SB2 verjetno neodvisen od izhodiščne koncentracije testosterona v serumu (14).

Ta učinek testosterona na SB2 in debelost še oddatno podpirajo zgodnji rezultati mednarodne raziskave Združenja britanskih kliničnih diabetologov (ABCD) o pomanjkanju testosterona pri moških s SB2, ki kažejo, da zdravljenje s testosteronom izboljša urejenost glikemije, kar podpira številne raziskave, ki so bile objavljene do slej. Rezultate te skupine glede dolgoročne učinkovitosti še čakamo (18).

### **Neželeni srčno-žilni dogodki in umrljivost**

Srčno-žilne bolezni so vodilni vzrok smrti na svetu. V vseh proučevanih populacijah so srčno-žilne bolezni pogostejše pri moških, ki imajo prav tako večje tveganje za umrljivost. Raziskave kažejo, da sta nizka raven testosterona in visoka raven estradiola neodvisno povezani s srčno-žilnimi boleznimi in povečanim tveganjem za umrljivost (19).

Pomembna polemika obstaja glede srčno-žilne varnosti in rezultatov zdravljenja s testosteronom pri hipogonadnih moških. Veliko študij je pokazalo, da zdravljenje s testosteronom izboljša endotelijsko funkcijo žil in debelino intime-medijske. Posamezne opazovalne raziskave so v nasprotju z številnejšimi dokazi o ugodnih učinkih nadomeščanja testosterona na srčno-žilno obolenost in umrljivost pri določenih skupinah moških, ki prejema testosteron, pokazale povečano srčno-žilno tveganje.

Z namenom razjasnitve te klinične dileme, smo s sodelavci v raziskovalni skupini TESTES Consortium pri NIHR (National Institute of Health), opravili sistematični pregled podatkov in metaanalizo kar 17 s placebom kontroliranih raziskav (več kot 3400 preiskovancev), opravljenih med letoma 1992 in 2018, v katero smo vključili več kot 3400 moških z izhodiščno nizko koncentracijo testosterona ( $\leq 12$  nmol/l). Vse raziskave – vključno z našo raziskavo, opravljeno na 55 bolnikih s SB2 in FH v Sloveniji (20,21) – so za analizo prispevale podatke na ravni posameznih bolnikov (individual patient data; IPD). Analiza IPD omogoča bistveno bolj zanesljivo sklepanje kot je to sicer v navadi pri metaanalizah, opravljenih na temelju agregatnih rezultatov posameznih raziskav. Primarni rezultati metaanalize so bili umrljivost, srčno-žilni in cerebrovaskularni dogodki kadar koli med trajanjem raziskav, sekundarni pa



fiziološki parametri (testosteron, lipidogram, hemogram, glikemija, krvni tlak). Povprečno trajanje zdravljenja s testosteronom je bilo 9,5 mesecev. Povprečna starost preiskovancev je bila 65 let, povprečni ITM je bil 30 kg/m<sup>2</sup>, približno 8 % udeležencev pa je že prebolelo srčni infarkt. Rezultati so pokazali, da ni nobenih dokazov, da bi zdravljenje s testosteronom pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom imelo vpliv na pojavnost srčno-žilnih ter cerebrovaskularnih zapletov, na pojavnost raka prostate ali na pojavnost tromboemboličnih dogodkov na krajši in srednji rok (22).

Nedavno objavljeni rezultati multicentrične študije nadomestnega zdravljenja s testosteronom za oceno dolgotrajnih srčno-žilnih dogodkov (TRAVERSE) pri 5246 hipogonadnih moških, starih od 45 do 80 let, ki že imajo srčno-žilno bolezen ali visoko tveganje zanjo, so pokazali, da zdravljenje s testosteronom ne privede do večjih srčno-žilnih zapletov v primerjavi s placebom (23).

Najnovejši podatki skupine TESTES so med ostalim pokazali tudi, da bi lahko pri moških, starih 40 let ali več, z izhodiščno vrednostjo serumskega testosterona pod 12 nmol/l, kratko- do srednjeročno zdravljenje s testosteronom privedlo do izboljšanja erektilne funkcije, ne glede na bolnikovo starost, debelost ali stopnjo znižanega testosterona (24).

### **FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM – ZDRAVLJENJE Z GLP-1 RA**

Ugoden vpliv redukcije telesne mase na raven testosterona pri moških z debelostjo in SB2 je bil dobro dokumentiran v številnih randomiziranih kontroliranih študijah in meta-analizah (25, 26, 27). Podobne učinke so pokazale tudi raziskave z GLP-1RA, ki so preko redukcije telesne mase povzročile povečanje koncentracije celokupnega testosterona, v nekaterih primerih tudi izboljšanja spolno funkcijo pri hipogonadnih moških z debelostjo in SB2. V dveh randomiziranih in kontroliranih raziskavah, ki smo ji izvedli v naši ustanovi, smo takšno populacijo zdravili z dvema različnima GLP-1 RA, liraglutidom oz. semaglutidom (28, 29). Ob zmanjšanju telesne teže za 5,9 oz. 6,5 % smo dosegli zvečanje celokupnega testosterona za 2,6 oz. 1,6 nmol/L. V raziskavi z liraglutidom smo zaznali tudi pozitiven učinek na HHT os z zvečanjem koncentracije luteinizirajočega hormona in folikle stimulirajočega hormona (28). Učinki GLP-1 RA na glikemijo so izdatni vendar je meta-analiza na tej populaciji pokazala, da glikemična urejenost v primerjavi z redukcijo telesne teže nima tako pomembnega vpliva na vrednost testosterona (27).

Čeprav je vpliv na koncentracijo testosterona skromen, zdravljenje z GLP-1 RA lahko izboljša simptome hipogonadizma. V raziskavi s semaglutidom smo dosegli pomembno izboljšanje simptomov, ocenjenih z AMS (ang. Aging male symptoms) vprašalnikom (29). V dveh opazovalnih študijah pa so beležili izboljšanje spolne funkcije (27, 30). Zaradi skornega vpliva na koncentracijo celokupnega testosterona so k izboljšanju simptomov bolj verjetno pripomogli drugi dejavniki kot npr. boljše telesno počutje in izboljšanje samopodobe ob redukciji telesne mase (29).

Prisotnost GLP-1 receptorjev v človeških gonadah nakazuje, da ima inkretinski sistem zelo verjetno tudi neposredni učinek na reproduktivno funkcijo. GLP-1 receptorji so izraženi na Leydigovih in Sertolijevih celicah ter na spermijih (31, 32). In vitro izpostavljanje z GLP-1 RA je pri spermijih sprožilo številne presnovne procese kot

povečan vnos holesterola in pospešena presnova lipidov, parakrino izločanje inzulina in pospešena presnova glukoze ter večja gibljivost spermijev (33). Učinki so bili odvisni od koncentracije GLP-1 RA. Ti procesi so skladni z dozorevanjem spermijev med kapacitacijo, kar kaže na pomembno vlogo GLP-1 pri moški plodnosti.

V dveh randomiziranih kliničnih raziskavah je zdravljenje z liraglutidom oz. semaglutidom izboljšalo koncentracijo spermijev oz. morfologijo (29, 34). Čeprav ima redukcije telesne mase pomemben vpliv na izboljšanje števila in kakovosti spermijev, so zelo verjetni tudi neposredni učinki GLP-1 RA.

## ZAKLJUČEK

Moški z debelostjo in/ali SB2, ki imajo znižano raven testosterona, imajo pogosto številne zdravstvene težave, kot so zmanjšanje mišične mase in moči, zmanjšana vaskularna reaktivnost, zmanjšan koronarni pretok krvi in anemija, kar je povezano s povečano smrtnostjo. V tem kontekstu ima zdravljenje s testosteronom v kombinaciji s spremembami življenjskega sloga številne dokazane klinične koristi.

Klinične in opazovalne študije so pokazale, da lahko zdravljenje s testosteronom učinkovito zmanjša maščobno maso, izboljša toleranco za glukozo in prepreči ali privede do regresije nedavno diagnosticirane SB2, kar zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke. Te ugotovitve nakazujejo nov farmakološki pristop za preprečevanje sladkorne bolezni pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom, povezanim z debelostjo. Z epidemiološkega vidika sta normalizacija koncentracije testosterona skupaj z zmanjšano telesno težo in izboljšanjem ali regresijo SB2 povezani z ugodnimi kardiometaboličnimi izidi pri moških, kar nakazuje, da lahko testosteron igra pomembno vlogo pri moških s hipogonadizmom, ki je povzročen z debelostjo.

Iz kliničnega vidika navkljub očitnim koristim zdravljenja s testosteronom njegova dolgoročna varnost, zlasti kot farmakološki pristop za preprečevanje SB2 pri moških s hipogonadizmom, ki ga povzroča debelost, zahteva nadaljnje preiskave. Pri tem ostaja pomemben previdnen in individualiziran pristop k zdravljenju s testosteronom, ob upoštevanju njegovih potencialnih koristi in potrebe po temeljitem razumevanju njegovih dolgoročnih vplivov na zdravje.

GLP-1 RA s močnim antihyperglikemičnim učinkom in pomembno redukcijo telesne mase predstavlja vzročni pristop k zdravljenju funkcionalnega hipogonadizma pri moških z debelostjo in SB2. Zaščitni učinki GLP-1 RA na srčnožilni sistem so pri tej populaciji, ki ima zelo visoko tveganje, zelo pomembni. Kljub skromnemu izboljšanju celokupnega testosterona zdravljenje z GLP-1 RA izboljša simptome hipogonadizma in ugodno vpliva na kakovost semenske tekočine, kar je toliko bolj pomembno pri moških, ki si želijo reprodukcije.

Kombinirano zdravljenje funkcionalnega hipogonadizma s testosteronom in GLP-1 RA pri moških s SB2 in/ali debelostjo še ni raziskano. Terapiji se s svojimi različnimi oprijemališči, komplementarnim načinom delovanja in številnimi ugodnimi učinki ne izključujeta, temveč v veliki meri dopolnjujeta. Potrebne so nadaljnje klinične raziskave, ki bodo potrdile morebitni aditivni učinek tovrstnega kombiniranega zdravljenja.

**LITERATURA**

1. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1067–75.
2. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–35.
3. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724–31.
4. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 2016;4:62–7.
5. Groti Antičić K. Functional hypogonadism and prevalence of decreased total testosterone level in type 2 diabetic male patients. *Zdrav Vestn* 2020;89:160–70.
6. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050–8.
7. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44.
8. Zitzmann M, Akglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021;9:145–67.
9. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Dandona P. Hypogonadotropic Hypogonadism in Men With Diabesity. *Diabetes Care* 2018;41:1516–25.
10. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:525–36.
11. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:138–50.
12. Varnum AA, Pozzi E, Deebel NA, Evans A, Eid N, Sadeghi-Nejad H, Ramasamy R. Impact of GLP-1 Agonists on Male Reproductive Health-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)* 2023;60:50.
13. Yassin A, Haider A, Haider KS, Caliber M, Doros G, Saad F, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019;42:1104–11.
14. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:32–45.
15. Saad F, Doros G, Haider KS, Haider A. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes* 2020;44:1264–78.
16. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:82–91.
17. Yassin A, Almeshmadi Y, Saad F, Doros G, Gooren LJ. The author's reply: changing testosterone had no direct effect on HbA1c or weight in diabetic men when TRT was interrupted and then resumed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:500–1.

18. Jones H. t. Testosterone Replace Men Type 2 Diabetes Low HbA1c ABCD Worldw Audit. Poster presentation No. 704, at the Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2023.
19. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;169:725–33.
20. Groti K, Žuran I, Antonič B, Foršnaric L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male* 2018;21:158–69.
21. Groti Antonič K, Antonič B, Žuran I, Pfeifer M. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). *Aging Male* 2020;23:1442–54.
22. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022;3:e381–93.
23. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2023;389:107–17.
24. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Wu F, Grossmann M, et al. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2023;4:e561–72.
25. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European male ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 445-55.
26. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168: 829-43.
27. Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, Pelusi C, Ramunni MI, De Pergola G, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology* 2020;8:654-62.
28. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect* 2019; 8: 195-202.
29. Gregorič N, Šikonja J, Janež A, Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2024;Nov 7. doi:10.1111/dom.16042
30. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Sabbà C, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 2015; 3: 1094-103.
31. Martins AD, Monteiro MP, Silva BM, Barros A, Sousa M, Carvalho RA, et al. Metabolic dynamics of human Sertoli cells are differentially modulated by physiological and pharmacological concentrations of GLP-1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 362: 1-8.
32. Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, Boitani C, Musso N, Ježek D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology* 2020; 8: 1935-45.
33. Rago V, De Rose D, Santoro M, Panza S, Malivindi R, Andò S, D'Agata R, Aquila S. Human Sperm Express the Receptor for Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Which Affects Sperm Function and Metabolism. *Endocrinology* 2020;161:bqaa031.
34. Andersen E, Juhl CR, Kjøllet ET, Lundgren JR, Janus C, Dehestani Y, et al. Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2022; 37: 1414-22.

# POSODOBLJENE EVROPSKE SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI

Jurij Hanžel

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;  
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

## IZVLEČEK

Leta 2024 so izšle prenovljene in posodobljene smernice Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (ECCO) za zdravljenje Crohnove bolezni, ki obravnavajo internistične in kirurške vidike bolezni. Priporočila sicer temeljijo na metodološkem okvirju GRADE, ker pa vseh kliničnih vprašanj iz prakse ni enostavno prilagoditi temu okvirju, so bila nekatera obravnavana tudi ločeno. Med bistvenimi poudarki izstopajo pomen multidisciplinarnega tima v obravnavi pacientov s Crohnovo boleznijo, opustitev termina »konvencionalna terapija« za kortikosteroide, tiopurine in 5-aminosalicilate, šibkejšo priporočilo za uporabo sistemskih kortikosteroidov v indukcijskem zdravljenju in vloga novih učinkovin, kot sta risankizumab, zaviralec interleukina-23, in upadacitinib, zaviralec Janusove kinaze 1, ki je tudi prva novejša peroralna molekula za zdravljenje Crohnove bolezni. Področja, kjer še ni zadostnih dokazov za nedvoumna priporočila, vključujejo določanje zaporedja terapij za Crohnovo bolezen in sočasna uporaba dveh bioloških zdravil ali biološkega zdravila in majhne molekule.

**Ključne besede:** Crohnova bolezen, smernice, protivnetna zdravila, risankizumab, upadacitinib.

## UVOD

Evropska organizacija za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (ECCO) svoje smernice posodobi vsaka štiri leta, leta 2024 so tako izšle najnovejše smernice za zdravljenje Crohnove bolezni (1, 2). Pri obravnavi Crohnove bolezni se nenehno prepletata gastroenterologija in abdominalna kirurgija, zato istočasno izidejo gastroenterološke in kirurške smernice. Oblikovanje smernic temelji na sistematičnem pregledu literature z meta-analizami in oblikovanje priporočil v skladu z metodološkim okvirjem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Znotraj teh priporočil je težko obravnavati vsa klinična vprašanja, ki se porajajo v klinični praksi, še posebno pa tista, za katera randomizirane kontrolirane raziskave (še) ne obstajajo. V nadaljevanju predstavljam ključne poudarke in novosti v smernicah.

## **POUDARKI IZ EVROPSKIH SMERNIC ZA CROHNOVO BOLEZEN 2024**

### **Odmik od termina »konvencionalna terapija«**

Zdravila, ki so se za zdravljenje Crohnove bolezni uporabljala pred razvojem bioloških zdravil in majhnih molekul, smo v klinični praksi pogosto imenovali »konvencionalna terapija« z namenom ločevanja od »biološke terapije« in kasneje »tarčne terapije«, ki poleg monoklonskih protiteles vključuje še majhne molekule, kot so zaviralci Janusovih kinaz ali modulatorji sfingozinskih receptorjev. Mednje sodijo 5-aminosalicilati (ki v zdravljenju Crohnove bolezni nimajo nikakršnega mesta), kortikosteroidi, tiopurini in metotreksat. Kljub svoji uveljavljenosti, je izraz lahko zavajajoč, saj nakazuje, da so preostala zdravila »nekonvencionalna«. V dosedanjih priporočilih, pa tudi protokolih kliničnih raziskav, je bila zakoreninjena zahteva, da smo morali pri pacientih bodisi dokazati neučinkovitost »konvencionalne« terapije bodisi potrditi, da je ne prenašajo, preden je bilo upravičeno predpisati drugačno terapijo. Teh razlik v novih smernicah ni več, seveda pa je od lokalnih administrativnih razmer odvisno, kakšna bodo pravila za predpisovanje različnih učinkovin.

### **Šibko priporočilo za uporabo sistemskih kortikosteroidov v indukcijskem zdravljenju**

Kljub svoji učinkovitosti za indukcijo klinične remisije so neželeni učinki sistemskih kortikosteroidov precejšnji, kar njihovo uporabo postavlja pod vprašaj posebno sedaj, ko obstajajo primerljivo hitro učinkovite in varnejše molekule za indukcijo klinične remisije (3). Priporočilo za njihovo uporabo je sedaj ocenjeno kot le »šibko«, smernice jih priporočajo le še, ko ni alternative. Že od prej je jasno, da kortikosteroidov ni dopustno uporabljati za vzdrževalno zdravljenje.

### **Novi učinkovini: risankizumab in upadacitinib**

Za uporabo sta bili odobreni učinkovini risankizumab, zaviralec interlevkina-23 (4, 5), in upadacitinib, zaviralec Janusove kinaze (6). Zdi se, da je risankizumab učinkovitejši od sorodne učinkovine ustekinumab pri pacientih, ki so že bili izpostavljeni zaviralcem tumorje nekrotizirajočega dejavnika alfa (7). Upadacitinib je prvi zaviralec Janusove kinaze, ki je prva peroralna učinkovina, ki je učinkovita za Crohnovo bolezen.

### **Sočasno zdravljenje z dvema biološkima zdraviloma ali biološkim zdravilom in majhno molekulo**

Ta pristop je smotrno predvsem pri bolnikih s pridruženo imunsko posredovano boleznijo ali neobvladanimi ekstraintestinalnimi manifestacijami Crohnove bolezni. Pogojno je sprejemljiv tudi pri refraktarni Crohnovi bolezni, pod pogojem, da je bila preverjena tudi možnost kirurškega ukrepanja. Zaenkrat ni nikakršnega dokaza za uporabo tega pristopa pri še nezdravljenih pacientih, ne glede na agresivnost fenotipa bolezni.

## **ZAKLJUČEK**

Aktualne smernice za zdravljenje Crohnove bolezni prinašajo številne novosti, preostajajo pa izzivi glede optimalnega umeščanja novih zdravil v terapevtske algoritme.

**LITERATURA**

1. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn Colitis* 2024;18:1531-55.
2. Adamina M, Minozzi S, Warusavitame J, Buskens CJ, Chaparro M, Verstockt B, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohn Colitis* 2024;18:1556-82.
3. Hanzel J, Sedano R, Jeyarajah J, Zou G, McFarlane SC, Ma C, et al. Similar Clinical Improvement Rates Among Biologic Drug Classes in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Regression. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:1462-4.
4. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022;399:2015-30.
5. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 2022;399:2031-46.
6. Loftus EV, Jr, Panes J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New Eng J Med* 2023;388:1966-80.
7. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2024;391:213-23.

# PRISTOP K ERITROCITOZI

Saša Anžej Doma

*Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

## IZVLEČEK

Eritrocitoza predstavlja spekter heterogenih stanj, od dednih do pridobljenih. Najpogosteje je kompenzacijski odgovor na hipoksijo, ki jo lahko povzroča kardiopulmonalna bolezen, hipoventilacija (nočne apneje, smrcanje...), življenje na visoki nadmorski višini, uživanje tobaka, lahko pa je tudi posledica določenih zdravil (diuretiki, zaviralci natrij-glukozenega prenašalnega sistema 2, anabolni steroidi), vključno z eksogenim eritropoetinom (EPO). Ektopična sekrecija EPO iz tumorjev ali pri nekaterih boleznih ledvic je še en mehanizem sekundarne eritrocitoze. Edina primarna pridobljena eritrocitoza je policitemija vera (PV), ki jo uvrščamo med mieloproliferativne novotvorbe. Čeprav redka, je prirojena eritrocitoza vse bolj prepoznana kot vzrok pri bolnikih, pri katerih so bili pridobljeni vzroki izključeni, še posebej, če gre za eritrocitozo v družini. Prirojeno eritrocitozo povzročajo mutacije v genu za EPO receptor in v genih, ki so vključeni v zaznavanje ravnih kisika v krvi ali pa vplivajo na afiniteto hemoglobina za kisik. Kljub vse več znanim mutacijam pa včasih vzroka ne najdemo in tako eritrocitozo poimenujemo idiopatska. Na Kliničnem oddelku za hematologijo smo v zadnjih letih izboljšali diagnostiko eritrocitoze, ki v preteklosti razen potrditve ali izključitve PV pogosto ni bila dalje opredeljena. Napravili smo algoritem, po katerem neopredeljene bolnike na koncu napotimo še na genetsko testiranje. Za zdravljenje imamo na voljo acetilsalicilno kislino in/ali venepunkcije do ciljnega hematokrita, citoredukcija pa je indicirana le v primeru PV.

**Ključne besede:** eritrocitoza, prirojena eritrocitoza, eritropoetin, sekvenciranje nove generacije (NGS).

## UVOD

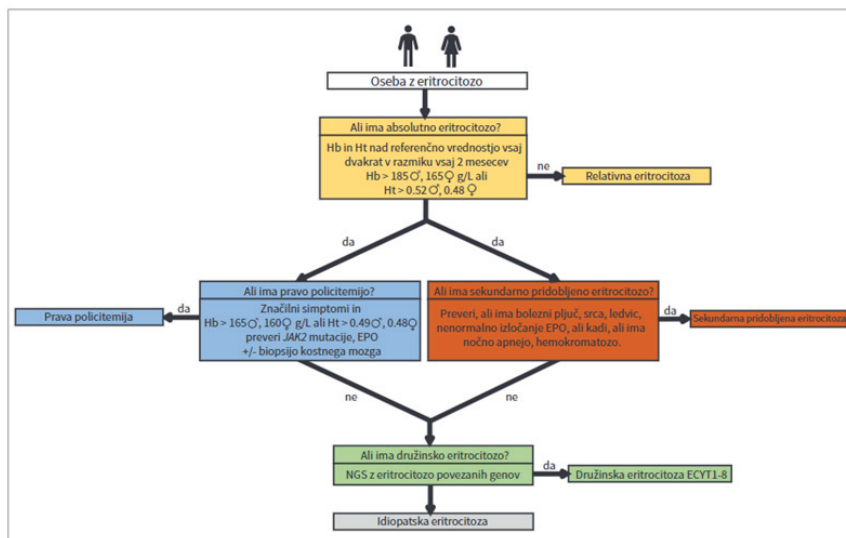
Eritrocitoza je stanje povečane mase eritrocitov, kar se kaže običajno tudi s povišanim hemoglobinom (hb) in hematokritom (ht). Pomembno je poudariti, da je pomembna le absolutna eritrocitoza (kadar je masa eritrocitov večja od 125% predvidene za spol in telesno maso), ne pa relativna (kjer je skupna masa eritrocitov normalna, zmanjšana pa je prostornina plazme, npr. zaradi dehidracije). Eritrocitoza je lahko primarna, kjer je motnja v procesu eritropoeze, ali sekundarna, kjer pa je motnja zunaj kostnega mozga. Obe dalje razdelimo na prirojene in pridobljene. Edina primarna pridobljena eritrocitoza je policitemija vera (PV), ki jo uvrščamo med mieloproliferativne novotvorbe. Povezana je z genetskimi različicami *JAK2*. Najpogosteje je eritrocitoza sekundarna in pridobljena; posledica številnih bolezni ali stanj, ki jih spremlja hipoksemija (bolezni srca in pljuč, nočne apnoe, kajenje, življenje na veliki nadmorski višini...) ali neustrezno čezmerno in avtonomno izločanje eritropoetina (EPO), do česar lahko pride pri določenih tumorjih (hepatocelularni ali ledvični karcinom, cerebelarni hemangioblastom, meningeom,



feokromocitom, leiomiom maternice, adenom/karcinom obščitnic) in ledvičnih cistah, vzrok je lahko tudi eksogen vnos EPO. Kompenzatorna eritrocitoza nastane, kadar je saturacija arterijske krvi s kisikom nižja od 92%, pa tudi pri povečani koncentraciji karboksihemoglobina v krvi, kar najdemo pri kadilcih. Tudi nočne apnoe pri ljudeh s čezmerno telesno težo lahko povzročajo kompenzatorno eritrocitozo. Eritrocitozo lahko povzročajo nekatera zdravila (zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2, anabolni steroidi). Izjemoma imajo eritrocitozo bolniki s hemokromatozo. Prirojena eritrocitoza je prav tako izjemno redka, razlogi so zelo različni. Lahko gre za mutacijo v hematopoetskih progenitornih celicah, najpogosteje v receptorju za EPO ali pa na nivoju zaznave kisika in transporta kisika. Edina primarna prirojena eritrocitoza je družinska eritrocitoza tipa 1 (ECYT1); nastane kot posledica genetskih različic v EPO receptorju (*EPOR*). Sekundarne prirojene eritrocitoze tipa 2–8 (ECYT2–8) so posledica prirojenih genetskih različic genov *VHL*, *EGLN1*, *EPAS1* in *EPO*, ki so vključeni v zaznavanje ravni kisika v krvi, ter genov *HBB*, *HBA1*, *HBA2* in *BPGM*, ki vplivajo na afiniteto hemoglobina za kisik. V zadnjem času so odkrili, da so tudi mutacije v *PIEZ01* povezano z eritrocitozo. Kljub več kot 250 znanim mutacijam, ki jih danes povezujemo z eritrocitozo, še vedno večina bolnikov s prirojeno eritrocitozo ostane etiološko neopredeljenih (1,2).

## DIAGNOSTIKA

Po sedanjih kriterijih je ob ustrezni klinični sliki na PV potrebno pri moških pomisliti že pri vrednosti hb nad 165 g/l oz. ht nad 0,49, pri ženskah pa pri hb nad 160 g/L in ht nad 0,48. Pri bolnikih s PV običajno dokažemo pozitivno *JAK2* mutacijo in nizek (znižan) EPO (3). Opredelitev neklonske eritrocitoze je bolj težavna, saj gre za številna in zelo heterogena stanja. Večina strokovnjakov se strinja, da je obravnava neklonske eritrocitoze potrebna pri višjih vrednostih hb in ht, čeprav ni dobre korelacije med maso eritrocitov (ki je pri nas ni mogoče meriti) in vrednostjo hb in ht (1). V zadnjih letih smo na KO za hematologijo razvili diagnostični algoritem za natančnejšo opredelitev eritrocitoze, saj smo ugotovili, da ta pri mnogo bolnikih ni bila dobro opredeljena; v večini primerov se diagnostika po izključitvi PV ni več nadaljevala (4). Po tem algoritmu (slika 1) (5) eritrocitozo poskušamo opredeliti, kadar je hb nad 185 g/L in ht nad 0,52 pri moških oz. hb preko 165 g/L in ht nad 0,48 pri ženskah, pri čemer morajo biti te vrednosti določene vsaj dvakrat v razdobju vsaj 2 mesecev. Če ne identificiramo razloga za sekundarno eritrocitozo, bolnika lahko napotimo na genetsko testiranje za opredelitev prirojene eritrocitoze. V sodelovanju z Inštitutom za biokemijo in molekularno genetiko smo pri naših bolnikih z nepojasnjeno eritrocitozo napravili genetsko preiskavo z uporabo sekvenciranja nove generacije (NGS). Na ta način smo pri eni bolnici potrdili patogeno različico v genu *EPAS1* (c.1609G > A, p.Gly537Arg) z dokazano vzročnostjo za družinsko eritrocitozo tipa 4 (ECYT4). Druge identificirane različice so bile različice neznanega pomena (VUS) v genih *EGLN1*, *EPAS1*, *JAK2* in *SH2B3*. Ugotovili smo, da so bolniki z eritrocitozo pogosto tudi nosilci mutacij v genu *HFE*, ki je povezan z dedno hemokromatozo (6-8).



**Slika 1.** Diagnostični algoritem za opredelitev eritrocitoze. Povzeto po (5). Legenda: Hb – hemoglobin; Ht – hematokrit; EPO – eritropoetin; NGS – sekvenciranje naslednje generacije; ECTY – prirojena ali družinska eritrocitoza.

Različne oblike prirojene eritrocitoze sicer lahko ločimo na osnovi ravni EPO; znižane vrednosti najdemo pri mutacijah v EPO receptorju. Kadar je EPO normalen ali zvišan, pa gre lahko za prisotnost hb s povečano afiniteto za kisik (*HBA*, *HBB*). Pomik disociacijske krivulje za kisik v levo ali kadar je venski P50 < 24 mm Hg, je dober presejalni test za mutacije, ki povzročajo povečano afiniteto hb za kisik, lahko pa kaže na pomanjkanje 2,3-bifosfoglicerata, methemoglobinemijo ali različice v *PIEZO1*. Motnje v poti zaznave kisika (genih *VHL*, *PHD2* in *HIF2A*) ne vplivajo na vrednost P50 in EPO je lahko povišan ali neustrezno normalen. Pri normalnem P50 gre lahko tudi za mutacije v *EPO* genu. Elektroforeza hemoglobinov je alternativna metoda za detekcijo hemoglobinov s povečano afiniteto za kisik (2).

Šele ko izključimo PV, sekundarno pridobljeno eritrocitozo in prirojeno eritrocitozo, lahko zaključimo, da gre za t. i. idiopatsko eritrocitozo, kar je lahko odraz še neprepznanih genetskih različic ali skrajnega desnega repa Gaussove porazdelitve (1).

## ZDRAVLJENJE

Ukrepanje pri PV je jasno dorečeno; antiagregacijska terapija in tarčni ht pod 0,45, kar dosegamo z venepunkcijami ali citoreduktivno terapijo [3]. Pri ostalih oblikah eritrocitoz tako jasnih, na dokazih temelječih priporočil ni. Osnova zdravljenja bolnikov s sekundarno eritrocitozo je obvladovanje osnovne bolezni (uvredba zdravljenja

s kisikom pri hipoksemiji, CPAP maska pri nočnih apneah, prehodna ukinitvev testosterona, če je ta razlog eritrocitoze, prenehanje kajenja ipd). Citoreduktivno zdravljenje tu nima mesta. Venepunkcije pridejo v poštev za kontrolo simptomov oz. pri simptomih hiperviskoznosti, vendar ne do tako nizkega ciljnega ht, kot to velja za PV. Ve se, da nekatere oblike prirojene eritrocitoze nagibajo k tromboemboličnim zapletom. Podobno kot pri PV se tudi tu poslužujemo aspirina, še posebej če ima bolnik tudi druge dejavnike tveganja za tromboembolične zaplete. Nasprotno pa venepunkcije pri nekaterih prirojenih eritrocitozah lahko celo škodijo, saj je povišan ht pri nekaterih genetskih defektih lahko kompenzacija oz. fiziološka prilagoditev na hipoksemijo. Poznavanje vzročne mutacije nam omogoči bolj ciljano zdravljenje (1). Pri bolnikih z idiopatsko eritrocitozo se lahko odločamo za aspirin, če ni kontraindikacij, pa tudi za venepunkcije, posebej ob anamnezi že utrpelih trombotičnih zapletov (9).

## ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov z *JAK2* negativno eritrocitozo še vedno predstavlja izziv. Sledenje diagnostičnemu algoritmu in uvedba genetskega testiranja v klinično prakso pomaga pri boljši opredelitvi eritrocitoze. Nove najdbe na NGS vodijo v vedno manjši delež bolnikov z idiopatsko eritrocitozo. S tem je tudi ukrepanje lahko bolj ciljano in ustreznejše.

## LITERATURA

1. McMullin MF. Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. *Genes (Basel)* 2021;12(8):1151.
2. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. *JAK2* unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2023;98:965-81.
3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98:1465-87.
4. Anžej Doma S, Drnovšek E, Kristan A, Fink M, Sever M, Podgornik H, et al. Diagnosis and management of non-clonal erythrocytosis remains challenging: a single centre clinical experience. *Ann Hematol* 2021;100:1965-73.
5. Drnovšek E, Anžej Doma S, Kristan A, Debeljak N, Preložnik Zupan I. Obravnava bolnikov z neklonsko eritrocitozo. *Zdrav Vestn* 2023;92:173–81
6. Anžej Doma S, Kristan A, Debeljak N, Preložnik Zupan I. Congenital erythrocytosis - A condition behind recurrent thromboses: A case report and literature review. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021;79:417-21.
7. Kristan A, Pajič T, Maver A, Režen T, Kunej T, Količ R, et al. Identification of Variants Associated With Rare Hematological Disorder Erythrocytosis Using Targeted Next-Generation Sequencing Analysis. *Front Genet* 2021;12:689868.
8. Anžej Doma S, Kraljič N, Kristan A, Debeljak N, Maver A, Pajič T, et al. Utility of next-generation sequencing in identifying congenital erythrocytosis in patients with idiopathic erythrocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1440712.
9. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2019;184:161-75.

# DEREGULIRANI PROCESI V KOŽI ODRASLIH BOLNIKOV Z VASKULITISOM IgA KOT OSNOVA ZA ODKRITJE NOVIH SERUMSKIH BIOMARKERJEV

Matija Bajželj<sup>1,3</sup>, Matjaž Hladnik<sup>2</sup>, Rok Blagus<sup>2,4</sup>, Vesna Jurčič<sup>5</sup>, Ana Markež<sup>6</sup>, Tanya Deniz Toluay<sup>2</sup>, Snežna Sodin-Šemrl<sup>1,2</sup>, Alojzija Hočevar<sup>1,3</sup>, Katja Lakota<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; <sup>2</sup>Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Koper; <sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; <sup>4</sup>Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; <sup>5</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; <sup>6</sup>Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani

## UVOD

IgA vaskulitis (IgAV) uvrščamo med vaskulitise malih žil, za katerega so značilni IgA depoziti in nevtrofilni infiltrati v prizadetih tkivih (1). Incidenca pri odraslih v Sloveniji je približno 5 na 100 000 prebivalcev (2). Potek IgAV je pri odraslih bolnikih hujši kot pri otrocih in lahko vodi v življenjsko ogrožajoče stanje (3). Bolezen se kaže s prizadetostjo kože v obliki purpura in/ali petehij, kar je ključno za diagnozo, lahko pa nastopi tudi prizadetost sklepov, gastrointestinalnega trakta (GIT) ali ledvic (4). Za potrditev diagnoze je potrebno opraviti biopsijo kože, s katero se potrdi prisotnost IgA depozitov. Krvavitev v GIT in prizadetost ledvic sta ključna dejavnika za smrtnost, povezano z IgAV (5). Kljub temu trenutno niso na voljo specifični napovedni kazalci za prizadetost notranjih organov pri IgAV. Raziskali smo deregulirane procese v koži pri odraslih bolnikih z IgAV na transkriptomskem nivoju in na osnovi dereguliranih procesov izbrali analite, ki smo jih pomerili v serumu odraslih bolnikov z IgAV.

## METODE

Za preučevanje dereguliranih bioloških procesov v koži odraslih bolnikov z IgAV smo izvedli RNA sekvenciranje kožnih biopsij bolnikov in zdravih kontrol. Koncentracije 15 serumskih analitov (adiponektin, lipopolisaharid-vezavni protein (LBP), matriksna metaloproteinaza-1 (MMP1), C-C motiv kemokin ligand (CCL) 19, kalikrein-5, CCL3, leptin, CXCL5, osteopontin, interleukin (IL)-15, CXCL10, angiopoetinu-podoben protein 4 (ANGPTL4), SERPIN A12/vaspin, IL-18 in protein, maščobne kisline vezajoči protein 4 (FABP4)) so bile izmerjene v serumu bolnikov z IgAV in zdravimi kontrolami z uporabo Luminex platforme. Za preučevanje sposobnosti merjenih analitov za napovedovanje prisotnosti IgAV smo uporabili strojno učenje.

## REZULTATI

Analiza glavnih komponent (PCA) rezultatov RNA sekvenciranja kožnih biopsij je pokazala, da je možno razlikovati med bolniki s prizadetostjo ledvic, bolniki z na kožo omejeno obliko bolezni in zdravimi kontrolami. Diferencialna analiza izražanja genov je razkrila 49 spremenjeno izraženih genov pri vseh bolnikih z IgAV v primerjavi z zdravimi

kontrolami. Pri bolnikih s prizadetostjo ledvic smo ugotovili 507 spremenjeno izraženih genov, pri bolnikih z na kožo omejeno obliko bolezni pa 46. Biološka interpretacija podatkov RNA sekvenciranja kože IgAV je pokazala najpomembnejšo deregulacijo v presnovi lipidov, akutnem vnetnem odzivu in zunajceličnem matriksu. Na podlagi dereguliranih procesov smo identificirali osrednje gene in raziskali, ali bi na osnovi njihovega proteinskega nivoja lahko razlikovali med IgAV bolniki in zdravimi kontrolami. Med 15 izmerjenimi analiti so bile ravni 11 analitov (osteopontin, LBP, ANGPTL4, IL-15, FABP4, CCL19, kalikrein-5, CCL3, leptin, IL-18 in MMP1) statistično značilno višje ( $p$ -adj < 0,05) pri ne-zdravljenih odraslih bolnikih z IgAV v primerjavi z zdravimi kontrolami. S pomočjo metode naključnega gozda smo lahko dobro napovedali IgAV, z vrednostjo površine pod krivuljo 0,94 (95 % interval zaupanja (CI) 0,82-1,00). Prizadetost ledvic in prebavil predstavlja glavne zaplete pri bolnikih z IgAV, zato smo preučili povezave med izmerjenimi analiti in prizadetostjo teh notranjih organov. LBP je bil statistično značilno povišan pri bolnikih s prizadetostjo ledvic v primerjavi z bolniki z na kožo omejeno obliko bolezni. Vsi bolniki s prizadetostjo prebavil so imeli statistično značilno nižje serumske ravni adiponektina in CXCL10.

## ZAKLJUČEK

V serumu bolnikov smo pokazali povišane ravni 11 proteinov, povezanih s prirojenim imunskim odzivom, vključno z reaktanti akutne faze (LBP), adipokini (leptin, ANGPTL4), kemokini (CCL3, CCL19) in citokini (IL-15, IL-18). Prav tako smo pokazali, da je bila povišana koncentracija LBP v serumu povezana z ledvično prizadetostjo, medtem ko sta bili znižani koncentraciji adiponektina in CXCL10 v serumu povezani s prizadetostjo prebavil. Z našimi raziskavami smo prispevali k boljšemu razumevanju molekularnih in celičnih mehanizmov vpletenih v patofiziologijo IgAV in omogočili identifikacijo novih diagnostičnih biomarkerjev za IgAV.

## LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatism* 2013;65:1-11.
2. Hocevar A, Rotar Z, Ostrovsnik J, Jurcic V, Vizjak A, Dolenc Voljc M, et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. *Br J Dermatol* 2014;171:524-7.
3. Cai F, Phipps L, Wu P, Lin MW. A Case Series of Adult Patients Diagnosed with IgA Vasculitis Requiring Systemic Immunosuppression. *Am J Case Rep* 2021;22:e933407.
4. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev* 2017;16:1246-53.
5. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:171-8.





**V.  
PUBLIKACIJE INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA,  
KI SO INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED MEDLINE -  
ZA LETO 2024.**

# KLINIČNI ODDELEK ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN BOLEZNI PRESNOVE

Predstojnik: **prof.dr. Andrej Janež, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-023): **prof.dr. Andrej Janež, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 35; od tega raziskovalcev: 24

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Pantea Stoian A, Bica IC, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, ..., **Janež A**, ..., et al; Cardiometabolic Panel of International Experts on Syndemic COVID-19 (CAPISCO). New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Ther* 2024;15:33-60. Erratum in: *Diabetes Ther* 2024;15:297-9. (IF=2.8)
2. **Volčanšek Š, Janež A**, Rizzo M, Muzurović E. Monitoring the liver as a part of the cardio-renal-metabolic continuum - What is cooking and burning with non-invasive tests and treatment options? *J Diabetes Complications* 2024;38:108875. (IF=2.9)
3. Czupryniak L, Mosenzon O, Rychlík I, Clodi M, Ebrahimi F, **Janež A**, et al. Barriers to early diagnosis of chronic kidney disease and use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for renal protection: A comprehensive review and call to action. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:4165-77. (IF=6.5)
4. **Jensterle M, Ferjan S, Janež A**. The maintenance of long-term weight loss after semaglutide withdrawal in obese women with PCOS treated with metformin: a 2-year observational study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1366940. (IF=3.9)
5. Kolnikaj TS, **Herman R, Janež A, Jensterle M**. The Current and Emerging Role of Statins in the Treatment of PCOS: The Evidence to Date. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:244. (IF=2.4)
6. **Janež A**, Muzurović E, Bogdanski P, Czupryniak L, Fabryova L, Fras Z, et al. Modern Management of Cardiometabolic Continuum: From Overweight/Obesity to Prediabetes/Type 2 Diabetes Mellitus. Recommendations from the Eastern and Southern Europe Diabetes and Obesity Expert Group. *Diabetes Ther* 2024;15:1865-92. (IF=2.8)
7. Koceva A, **Herman R, Janež A, Rakusa M, Jensterle M**. Sex- and Gender-Related Differences in Obesity: From Pathophysiological Mechanisms to Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2024;25:7342. (IF=4.9)
8. **Herman R, Janež A**, Mikhailidis DP, Poredos P, Blinc A, Sabovic M, ..., **Jensterle M**. Growth Hormone, Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease: Exploring the Spectrum from Acromegaly to Growth Hormone Deficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:28-35. (IF=2.8)
9. **Gregorič N**, Tara A, Kastelic R, **Sikonja J, Peklaj K, Mesojedec M**, Kopac P, **Janež A**. Pegvaliase-induced immediate hypersensitivity reaction after the discontinuation of antihistamine therapy in a patient with phenylketonuria - Case report. *Mol Genet Metab Rep* 2024;40:101115. (IF= 1.8)
10. Salmen T, Potcovaru CG, Bica IC, Giglio RV, Patti AM, Stoica RA, ..., **Janež A**, ..., et al. Evaluating the Impact of Novel Incretin Therapies on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Early Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17:1322. (IF=4.3)
11. Repas J, Frlic T, Snedec T, Kopitar AN, Sourij H, **Janež A**, Pavlin M. Physiologically Achievable Concentration of 2-Deoxy-D-Glucose Stimulates IFN- $\gamma$  Secretion in Activated T Cells In Vitro. *Int J Mol Sci* 2024;25:10384. (IF=4.9)
12. **Rakusa M, Janež A, Jensterle M**. Sompacitan-induced reversible lipoatrophy in an adult woman with hypopituitarism. *Pituitary* 2024;27:737-9. (IF=3.3)



13. **Jensterle M**, Rizzo M, **Janež A**. Emerging treatment strategies for polycystic ovary syndrome women with obesity: Focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Diabetes Complications* 2024;38:108872. (IF=2.9)
14. **Gregorič N**, **Šikonja J**, **Janež A**, **Jensterle M**. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2024 Nov 7. (IF= 6.5)
15. Pantea Stoian A, Bica IC, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, ..., **Janež A**, ..., et al; Cardiometabolic Panel of International Experts on Syndemic COVID-19 (CAPISCO). Letter to: New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Ther* 2024 Jan;15:297-9. (IF= 2.8)
16. **Janič M**, **Janež A**, Šabovič M, El Tanani M, Rangraze I, Rizzo M, **Lunder M**. Glucometabolic efficacy of the empagliflozin/metformin combination in people with type 1 diabetes and increased cardiovascular risk : a sub-analysis of a pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2024;13:1-12. (IF=3.0)
17. **Volčanšek Š**, **Lunder M**, **Janež A**. Patterns of health enhancing physical activity in older patients with diabetes mellitus = Modes d'activité physique chez les personnes âgées atteintes de diabète. *Sci Sports* 2024;39:162-9. (IF=0.8)
18. **Janič M**, Maggio V, **Janež A**, Rizzo M. Novel antidiabetic therapies in patients with peripheral artery disease : current perspective. *Front Clin Diabetes Healthcare* 2024;5:2673-6616. (IF=)
19. **Jensterle M**, Rizzo M, **Janež A**. Emerging treatment strategies for polycystic ovary syndrome women with obesity : focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Diab Complications* 2024;38:1-2. (IF=2.9)
20. **Volčanšek Š**, **Janež A**, Rizzo M, Muzurovič E. Monitoring the liver as a part of the cardio-renal-metabolic continuum : what is cooking and burning with non-invasive tests and treatment options? *J Diab Complications* 2024;38:1-3. (IF=2.9)
21. Antignani PL, Jezovnik MK, Blinc A, Mikhailidis DP, Anagnostis P, Scherthner GH, **Jensterle M**, Studen KB, Sabovic M, Poredos P. Hyperparathyroidism and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22(2):88-94. (IF= 2.8)
22. Studen KB, Gaberscek S, Zaletel K, Blinc A, Sabovic M, Scherthner GH, ..., **Jensterle M**, ..., et al. Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:36-40. (IF=2.8)
23. Anagnostis P, Mikhailidis DP, Blinc A, **Jensterle M**, Ježovnik MK, Scherthner GH, et al. Peripheral Arterial Disease: An Underestimated Aspect of Menopause-related Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:153-4. IF=2.8)
24. Poredoš P, Scherthner GH, Blinc A, Mikhailidis DP, **Jensterle M**, Anagnostis P, et al. Endocrine Disorders and Peripheral Arterial Disease - A Series of Reviews Cushing Syndrome-Cortisol Excess. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:236-41. (IF= 2.8)
25. **Rakusa M**, Koritnik B, Leonardis L, Goricar K, Rudolf T, Firbas D, Snoj Ž, **Jensterle M**. The endocrine manifestations of adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2024;70:1230-9. (IF=2.8)
26. Pintus G, Seccia TM, Amar L, Azizi M, Riestler A, Reincke M, ..., **Kocjan T**, ..., et al. Subtype Identification of Surgically Curable Primary Aldosteronism During Treatment With Mineralocorticoid Receptor Blockade. *Hypertension* 2024;81:1391-9. (IF=10.1)
27. Kobayashi H, Nakamura Y, Abe M, Ragnarsson O, Gkaniatsa E, Grytaas MA, ..., **Kocjan T**, ..., et al. Assessing Lateralization Index of Adrenal Venous Sampling for Surgical Indication in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;15:dgae336. (IF= 6.1)
28. Merzel Šabovič EK, **Kocjan T**, Zalaudek I. Treatment of menopausal skin - A narrative review of existing treatments, controversies, and future perspectives. *Post Reprod Health* 2024;30:85-94. (IF=)
29. Felbabič T, Velnar T, **Kocjan T**. Hypopituitarism, Diabetes Insipidus, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion after Pituitary Macroadenoma Surgery with Indocyanine Green Dye. *Diagnostics (Basel)* 2024;14:1863. (IF=3.0)
30. **Munda A**, Kovacic C, **Pongrac Barlovic D**. Real-world data on the Minimed 780G advanced hybrid closed-loop system use during type 1 diabetes pregnancy: One centre observational study. *J Diabetes Complications* 2024;38:108795. (IF=2.9)

31. **Munda A**, Kompan Erzar KL, Peric H, **Pongrac Barlovič D**. Gestational diabetes perception profiles based on attachment style: a cross-sectional study. *Acta Diabetol* 2024;61:773-80. (IF=3.1)
32. **Groti Antonic K**, Antonic B, Caliber M, Dhindsa S. Men, testosterone and Covid-19. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;100:56-65. (IF=3.3)
33. **Groti Antonič K**, Zitzmann M. Novel perspectives of testosterone therapy in men with functional hypogonadism: traversing the gaps of knowledge. *Aging Male* 2024;27:2296460. (IF=2.7)
34. Kokkorakis M, Muzurović E, **Volčanšek Š**, Chakhtoura M, Hill MA, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Steatotic Liver Disease: Pathophysiology and Emerging Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev* 2024;76:454-99. (IF=19.3)
35. Zečević K, **Volčanšek Š**, Katsiki N, Rizzo M, Milardović TM, Stoian AP, Banach M, Muzurović E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) - in search of ideal diagnostic criteria and precise treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2024;85:14-25. (IF=5.6)
36. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančić-Rovan V**, ..., et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev* 2024;40:e3687. (IF=4.6)
37. Peters EJG, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančić-Rovan V**, ..., et al. Interventions in the management of diabetes-related foot infections: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2024;40:e3730. (IF=4.6)
38. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, ..., **Urbančić-Rovan V**, ..., et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2024;40:e3723. (IF= 4.6)
39. Slivnik M, Navodnik Preložnik M, Fir M, Jazbar J, Čebren Lipovec N, Locatelli I, Liette Lauzon H, **Urbančić Rovan V**. A randomized, placebo-controlled study of chitosan gel for the treatment of chronic diabetic foot ulcers (the CHITOWOUND study). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024;12:e004195. (IF= 3.7)
40. **Šikonja J**, Groselj U, Scarpa M, la Marca G, Cheillan D, Kölker S, et al. Towards Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening across Europe. *Int J Neonatal Screen* 2022;8:31. (IF=3.5)
41. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI, ..., **Šikonja J**, ..., et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:2301-11. (IF=8.4)
42. Uršič T, Kogoj R, **Šikonja J**, Roškarič D, Jevšnik Virant M, Bogovič P, Petrovec M. Performance of nasopharyngeal swab and saliva in detecting Delta and Omicron SARS-CoV-2 variants. *J Med Virol* 2022;94:4704-11. (IF=6.8)
43. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (...**Šikonja J**...). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet* 2024;403:55-66. (IF=98)
44. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (...**Šikonja J**...) (EAS FHSC). Association of BMI, lipid-lowering medication, and age with prevalence of type 2 diabetes in adults with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a worldwide cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:811-23. (IF=44)
45. Škrkat S, Harlander M, **Janič M**. Obesity and Insulin Resistance in Asthma Pathogenesis and Clinical Outcomes. *Biomedicines* 2024;12:173. (IF=3.9)
46. Merzel Šabović EK, Kraner Šumenjak T, Božič Mijovski M, **Janič M**. Arterial function is preserved in successfully treated patients with psoriasis vulgaris. *Sci Prog* 2024;107:368504241287893. (IF=2.6)
47. Merzel Šabović EK, Kraner Šumenjak T, **Janič M**. Residual metabolic burden in young psoriasis patients successfully treated with biologics. *Arch Dermatol Res* 2024;316:647. (IF=1.8)

48. Winter SF, Walsh D, Catsman-Berrevoets C, Feigin V, Destrebecq F, Dickson SL, ..., **Zaletel J**, ..., et al. National plans and awareness campaigns as priorities for achieving global brain health. *Lancet Glob Health* 2024;12:e697-e706. (IF= 25.4)
49. **Zaletel J**, Farkaš Lainščak J. Creation of a Different Landscape for Cardiovascular Diseases and Diabetes in Europe Through JACARDI Joint Action. *Zdr Varst* 2024;63:109-12. (IF=1.6)
50. Armocida B, Formenti B, Silano M, Aszalos A, Bueno H, Elyamani M, ..., **Zaletel J**, ..., et al; JACARDI Consortium. Tackling the challenge of cardiovascular diseases and diabetes across Europe: a joint action by more than 300 public health professionals. Commentary. *Ann Ist Super Sanita* 2024;60:4-7. (IF=1.1)
51. Šulak M, Jevnikar K, Drnovšek F, Vrhovec L, Urbančič M, Potrč M, Thaler A, Čokl N, **Zaletel J**, Petrovič MG. A stepwise implementation of the Slovenian National Diabetic Retinopathy Screening Program - evaluation of the first 4.5 years. *Eur J Ophthalmol* 2024;11206721241267029. (IF=1.5)
52. **Jensterle M**, Blinc A, Mikhailidis DP, Scherthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Studen KB, Šabovič M, Poredoš P. Response to the letter to the editor: Rare Endocrine Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024; in press. (IF 3.5)
53. **Janič M**, Yamashita S, Su TC, Rizzo M. The Role of Lipid Metabolism in Dyslipidemias and Atherosclerosis. *Metabolites* 2024;14:596. (IF=3.4)
54. **Janič M**, **Janež A**, El-Tanani M, Maggio V, Rizzo M. Diabetes: Recent Advances and Future Perspectives. *Biomedicines* 2024; in press (IF=3.9)
55. Bokal U, Jeruc J, **Kočan T**, Volavšek M, Jerebic J, **Rakuša M**, Mencinger M. Management of adrenocortical carcinoma in Slovenia: A real-life analysis of histopathologic markers, treatment patterns, prognostic factors, and survival. *Radiol Oncol* 2024; in press (IF=2.1)
56. Yang J, Burrello J, Goi J, Reincke M, Adolf C, Asbach E, ..., **Kočan T**, ..., et al. Primary aldosteronism medical treatment outcomes (PAMO): an international consensus and analysis of treatment response in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; in press. (IF=44.0)
57. Siuka D, **Rakuša M**. Combined adalimumab and etonogestrel/ethinylestradiol treatment associated with hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in a young woman with hidradenitis suppurativa. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2024; in press. (IF=1.8)
58. Nicholson N, Štrotl I. A generic framework for the semantic contextualization of indicators. *Front Comp Sci* 2024. (IF=2.4)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	2.059
- Scopus (CI)	2.180

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	15.479
- Scopus (CI)	18.178
- h <sub>10</sub> -index (WoS/Scopus)	57

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# KLINIČNI ODDLEK ZA GASTROENTEROLOGIJO

Predstojnik: **prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-011): **prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 40; od tega raziskovalcev: 33

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, ..., **Drobne D**, ..., et al. INSPIRE and COMMAND Study Group. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2024;332:881-97. (IF=63.1)
2. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, ..., **Hanzel J**, ..., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18:1531-55. (IF= 8.7)
3. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, Buskens CJ, Chaparro M, Verstockt B, ..., **Hanzel J**, ..., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18:1556-82. (IF= 8.7)
4. Jairath V, Zou G, Wang Z, Adsul S, Colombel JF, D'Haens GR, ..., **Hanzel J**, ..., et al. Determining the optimal treatment target in patients with ulcerative colitis: rationale, design, protocol and interim analysis for the randomised controlled VERDICT trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2024;11:e001218. (IF=3.4)
5. **Hanzel J**, Ma C, Jairath V. Upadacitinib for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Immunotherapy* 2024;16:345-57. (IF=2.5)
6. **Drnovsek J**, Homan M, Zidar N, Smid LM. Pathogenesis and potential reversibility of intestinal metaplasia - a milestone in gastric carcinogenesis. *Radiol Oncol* 2024;58:186-95. (IF= 2.3)
7. Vuyyuru SK, Solitano V, Singh S, **Hanzel J**, Macdonald JK, Danese S, ..., et al. Scoring Indices for Perianal Fistulising Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2024;3;18:836-50. (IF=8.7)
8. Rieder F, Ma C, **Hanzel J**, Fletcher JG, Baker ME, Wang Z, et al. Stenosis Therapy and Anti-Fibrotic Research (STAR) Consortium. Reliability of CT Enterography for Describing Fibrostenosing Crohn Disease. *Radiology* 2024;312:e233038. (IF= 13.4)
9. Vermeire S, **Hanzel J**, Löwenberg M, Ferrante M, Bossuyt P, Hoentjen F, ..., et al. LOVE-UC study group. Early Versus Late Use of Vedolizumab in Ulcerative Colitis: Clinical, Endoscopic, and Histological Outcomes. *J Crohns Colitis* 2024;18:540-7. (IF=8.7)
10. Anjie SI, **Hanzel J**, Gecke KB, D'Haens GR, Brandse JF. Anti-drug antibodies against anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease: an evaluation of possible strategies. *Scand J Gastroenterol* 2024;59:169-75. (IF= 1.9)
11. Resál T, Bacsur P, Keresztes C, Bálint A, Bor R, Fábán A, **Franko M**, **Drobne D**, et al. Real-Life Efficacy of Tofacitinib in Various Situations in Ulcerative Colitis: A Retrospective Worldwide Multicenter Collaborative Study. *Inflamm Bowel Dis* 2024;30:768-79. (IF=4.9)
12. Tratenšek A, Locatelli I, Grabnar I, **Drobne D**, Vovk T. Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Redox Biol* 2024;77:103380. (IF= 10.8)
13. Wong C, van Oostrom J, Pittet V, Bossuyt P, **Hanzel J**, ... et al. Baseline Data and Measurement Instruments Reported in Observational Studies in Inflammatory Bowel Disease: Results from a Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2024;18:875-84. (IF= 8.7)
14. Solitano V, Vuyyuru SK, Yuan Y, Singh S, Narula N, Ma C, **Hanzel J**, et al. Management of complications in patients with an ileostomy: an umbrella review of systematic reviews for the EndOTrial Consortium. *Int J Colorectal Dis* 2024;39:147. (IF= 2.8)

15. Purg D, **Hanžel J, Strniša L, Plut S, Finderle S, Ocepek A, Sever N**. An unusual case of severe gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2024;62:747-51. (IF=0.37)
16. **Strnisa L, Plut S, Golob S, Gavric A**. Endoscopic resection of a large symptomatic duodenal lipoma. *Gastroenterol Hepatol* 2024;47:384-6. (IF= 1.0)
17. **Pintar Š, Hanžel J, Drobne D, Koželj M, Kurent T, Smrekar N, Novak G**. Remission Is Maintained after Switch from Dose-Optimised Intravenous Treatment to Subcutaneous Treatment with Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:296. (IF=2.9)
18. Tepeš K, **Hanžel J, Štubljar D, Strmšek K, Erjavec L, Supovec E, . . . , Smrekar N, Novak G, Koželj M, Kurent T, Simonič J, Pintar Š, Štabuc B, Drobne D**. Biological treatment approach to inflammatory bowel disease is similar in academic and nonacademic centres - prime time for decentralisation of inflammatory bowel disease care? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024;1;36:728-34. (IF= 2.6)
19. **Gavric A, Sanchez LR, Brunori A, Bravo R, Balaguer F, Pellisé M**. Endoscopic management of patients with familial adenomatous polyposis after prophylactic colectomy or restorative roctocolectomy - systematic review of the literature. *Radiol Oncol* 2024;58:153-69. (IF= 2.3)
20. **Zaplotnik M, Boc N, Gavric A**. Regression of a rectal lesion in a patient with Lynch syndrome after treatment with pembrolizumab. *Gastrointest Endosc.* 2024; 00(5):957-958. doi: 10.1016/j.gie.2024.06.020. (IF= 7.7)
21. **Hanzel J, Ma C, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands BE, Jairath V**. Differences Between the 2016 and 2022 Food and Drug Administration Guidance-Implications for Design and Interpretation of Clinical Trials in Ulcerative Colitis. *Crohns Colitis* 360 2024;6:otae038. (IF=1.5)
22. **Hari A, Štabuc B**. Possible use of 2D shear wave liver elastography in new-onset ascites evaluation. *BMC Gastroenterol* 2024;24:68. (IF=2.5)
23. **Gavric A, Krajc M, Strnisa L, Gavric AU, Plut S**. MSH3-related adenomatous polyposis in a patient with the negative family history of colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol* 2024;47:397-400. (IF=1.0)
24. **Hanzel J, Ma C, De Silva TA, Alphonsus L, Guizzetti L, Crowley E, et al**. Approval Timelines for Advanced Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease: A Comparison Between the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration. *Inflamm Bowel Dis* 2024;30:1211-4. (IF= 4.9)
25. Osredkar J, Vičič V, Hribar M, Benedik E, **Siuka D, Jerin A, et al**. Seasonal variation of total and bioavailable 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the healthy adult Slovenian population. *Acta Biochim Pol* 2024;71:13108. (IF=1.41)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	469
- Scopus (CI)	531

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	8.095
- Scopus (CI)	9.230
- h <sub>10</sub> -index (WoS/Scopus)	35

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# KLINIČNI ODDELEK ZA HEMATOLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Samo Zver, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-043): **prof. dr. Samo Zver, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 36; od tega raziskovalcev: 33

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

- Gagelmann N, Hobbs GS, Campodonico E, Helbig G, **Novak P**, Schroeder T, et al. Splenic irradiation for myelofibrosis prior to hematopoietic cell transplantation: A global collaborative analysis. *Am J Hematol* 2024;99:844-853. (IF=10.1)
- Sever M**, Drozd-Sokolowska J, Gras L, Koster L, Folber F, Mielke S, et al. Satisfactory outcomes following a second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in poor stem cell mobilizers: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024; Nov 12. (IF=4.5)
- Drofenik A, Blinc A, Mijovski MB, Pajic T, Vrtovec M, **Sever M**. Relation of *JAK2* V617F allele burden and coronary calcium score in patients with essential thrombocythemia. *Radiol Oncol* 2024;Oct 4. (IF=2.1)
- Anžej Doma S**, **Sever M**, **Jakoš G**, **Podgornik H**. FLAG/FLAG-Ida Regimen in Secondary and Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia-Even in the Era of New Treatment Modalities Still a Significant Player. *J Clin Med* 2024;13:1842. (IF=3)
- Rupnik E**, Grasic Lunar K, **Sever M**, **Preložnik Zupan I**, **Zver S**. Changes in Nutritional Intake, Body Composition, and Handgrip Strength in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study. *Nutr Cancer* 2024;76:424-31. (IF=2)
- Anžej Doma S**, **Kraljić N**, Kristan A, Debeljak N, Maver A, Pajič T, Preložnik Zupan I. Utility of next-generation sequencing in identifying congenital erythrocytosis in patients with idiopathic erythrocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1440712. (IF=3.1)
- Zapotocka E, Batorova A, Bilic E, Boban A, Ettingshausen CE, Kotnik BF, ..., **Zupan IP**, ..., et al. florio® HAEMO: A Longitudinal Survey of Patient Preference, Adherence and Wearable Functionality in Central Europe. *Adv Ther* 2024;41:2791-807. (IF=3.4)
- Bombač Tavčar L, Hrobat H, Gornik L, **Preložnik Zupan I**, Vidmar Šimic M, Pečlin P, Kavšek G, Lučovnik M. Maternal Fatigue after Postpartum Anemia Treatment with Intravenous Ferric Carboxymaltose vs. Intravenous Ferric Derisomaltose vs. Oral Ferrous Sulphate: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med* 2024;13:758. (IF=3)
- Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, Marolt TP, Svetina M, Košnik M, ..., **Zver S**, **Škerget M**, ..., et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary  $\alpha$ -tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy*. 2024;79:2458-69. (IF=12.6)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	474
- Scopus (CI)	497

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	4.862
- Scopus (CI)	5.641
- $h_{10}$ -index (WoS/Scopus)	30

---

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# KLINIČNI ODELEK ZA HIPERTENZIJO

Predstojnik: **doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-002): **doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 11; od tega raziskovalcev: 11

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. **Brguljan Hitij J**, Gaciong Z, Simić D, Vajer P, Zelveian P, Chazova IE, Jelaković B; Precious trial investigators. Differences in sex and age response to single pill combination based antihypertensive therapy reflecting in blood pressure and arterial stiffness. *J Hypertens* 2024 Nov 7. (IF=3.3)
2. **Brguljan Hitij J**. A critical commentary on connection between changes in kidney function and recurrent stroke and dementia. *J Hypertens* 2024;42:1311-12. (IF=3.3)
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, . . . ., **Brguljan Hitij J**, . . . , et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071. Erratum in: *J Hypertens* 2024;42:194. (IF=3.3)
4. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiasan ML, . . . , **Brguljan Hitij J**, . . . , et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med* 2024;126:1-15. (IF=5.1)
5. Cauwenberghs N, Verheyen A, Sabovčik F, Ntalianis E, Vanassche T, **Brguljan J**, Kuznetsova T. Serum proteomic profiling of carotid arteriopathy: A population outcome study. *Atherosclerosis* 2023;385:117331. (IF=5.3)
6. Asayama K, Stolarz-Skrzypek K, Yang WY, Hansen TW, **Brguljan-Hitij J**, Odili AN, Li Y, Staessen JA. What did we learn from the International Databases on Ambulatory and Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome? *Hypertens Res* 2023;46:934-49. (IF=4.3)
7. An DW, Martens DS, Mokwasi GG, Yu YL, Chori BS, Latosinska A, . . . , **Brguljan-Hitij J**, . . . , et al. Urinary Proteomics and Systems Biology Link Eight Proteins to the Higher Risk of Hypertension and Related Complications in Blacks Versus Whites. *Proteomics* 2024:e202400207. (IF=3.4)
8. Thomopoulos C, **Brguljan Hitij J**, De Backer T, Gkaliagkousi E, Kreutz R, Lopez-Sublet M, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'. *J Hypertens* 2024;42:1109-32. (IF=3.3)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	769
- Scopus (CI)	1.137

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	4.477
- Scopus (CI)	9.708
- h <sub>10</sub> -index (WoS/Scopus)	26

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# KLINIČNI ODDELEK ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO

Predstojnik: **doc. dr. Peter Radšel, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-022): **akad. prof. dr. Marko Noč, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 25; od tega raziskovalcev: 15

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Hering D, Villegas Sierra L, Schrage B, Scherer C, . . . , **Noc M**, . . . , et al. Scrutinizing the Role of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Has Clinical Practice Outpaced the Evidence? *Circulation* 2024;149:1033-52. (IF=35.5)
2. Desch S, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Duerschmied D, Rassaf T, . . . , **Noc M**, . . . , et al. Routine extracorporeal life support in infarct-related cardiogenic shock: 1-year results of the ECLS-SHOCK trial. *Eur Heart J* 2024;45:4200-3. (IF=39.3)
3. Zeymer U, Heer T, Ouarrak T, Akin I, **Noc M**, Stepinska J, et al. Current spectrum and outcomes of infarct-related cardiogenic shock: insights from the CULPRIT-SHOCK registry and randomized controlled trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2024;13:335-46. (IF=4.0)
4. **Fister M, Mikuz U**, Ziberna K, **Franco D, Radsel P**, Bunc M, **Noc M, Goslar T**. Early unfractionated heparin treatment in patients with STEMI - trial design and rationale. *PLoS One* 2024;19:e0303376. (IF=2.9)
5. **Kordis P, Berden J, Mikuz U, Noc M**. Immediate Platelet Inhibition Strategy for Comatose Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Mild Therapeutic Hypothermia. *J Clin Med* 2024;13:2121. (IF=3.9)
6. Umiriska JM, Ratajczak J, Pstrągowski K, Buszko K, Nadolny K, Fabiszak T, Steblovník K, **Noč M**, Kubica J. The impact of mild therapeutic hypothermia on platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest with acute myocardial infarction treated with ticagrelor. *Cardiol J* 2024;31:472-8. (IF=2.5)
7. **Živanović I**, Miš K, Pirkmajer S, Marić I, **Goslar T**. Markers of Mitochondrial Injury and Neurological Outcomes of Comatose Patients after Cardiac Arrest. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:1286. (IF=2.4)
8. Marquez AM, Kosmopoulos M, Kalra R, **Goslar T**, Jaeger D, Gaisendrees C, et al. Mild (34 °C) versus moderate hypothermia (24 °C) in a swine model of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resusc Plus* 2024;19:100745. (IF=2.0)
9. Dillenbeck E, Hollenberg J, Holzer M, Busch HJ, Nichol G, **Radsel P**, et al. The design of the PRINCESS 2 trial: A randomized trial to study the impact of ultrafast hypothermia on complete neurologic recovery after out-of-hospital cardiac arrest with initial shockable rhythm. *Am Heart J* 2024;271:97-108. (IF=3.7)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	1.035
- Scopus (CI)	1.108

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	8.983
- Scopus (CI)	12.978
- $h_{10}$ -index (WoS/Scopus)	39

---

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024



## KLINIČNI ODDELEK ZA KARDIOLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Bojan Vrtovec, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-035): **prof. dr. Bojan Vrtovec, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 46; od tega raziskovalcev: 35

### I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Guthoff H, Abdel-Wahab M, Kim WK, Witberg G, Wienemann H, Thurow M, ..., **Bunc M**, ..., et al; IMPPACT TAVR Investigators. Impact of Measured and Predicted Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2024;17:2626-35. (IF=11.7)
2. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, **Bunc M**, et al; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs* 2024; Nov 4. (IF=13.0)
3. Sammartino S, Laterra G, Pilgrim T, Amat Santos IJ, De Backer O, Kim WK, ..., **Bunc M**, ..., et al. Characterization and Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Clin Med* 2024;13:3497. (IF=3.9)
4. Fister M, Mikuz U, Zibera K, Franco D, Radsel P, **Bunc M**, Noc M, Goslar T. Early unfractionated heparin treatment in patients with STEMI - trial design and rationale. *PLoS One* 2024;19:e0303376. (IF=2.9)
5. Royen NV, Amat-Santos IJ, Hudec M, **Bunc M**, Ijsselmuiden A, Laanmets P, ..., et al. Early outcomes of the novel Myval THV series compared to SAPIEN THV series and Evolut THV series in individuals with severe aortic stenosis. *EuroIntervention* 2024:EIJ-D-24-00951. (IF=7.6)
6. Baumbach A, van Royen N, Amat-Santos IJ, Hudec M, **Bunc M**, Ijsselmuiden A, ..., et al; LANDMARK trial investigators. LANDMARK comparison of early outcomes of newer-generation Myval transcatheter heart valve series with contemporary valves (Sapien and Evolut) in real-world individuals with severe symptomatic native aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2024;403:2695-708. (IF=98.4)
7. Witberg G, Levi A, Talmor-Barkan Y, Barbanti M, Valvo R, Costa G, ..., **Steblovnik K**, ..., **Bunc M**, ..., et al. Outcomes and predictors of left ventricle recovery in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2024;20:e487-95. (IF=7.6)
8. Armario X, Carron J, Simpkin AJ, Elhadi M, Kennedy C, Abdel-Wahab M, ..., **Bunc M**, ..., et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Global TAVR Activity: The COVID-TAVI Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2024;17:374-87. (IF=11.7)
9. Kranjec I, Klemenc M, **ZavrI Džananovic D**, **Bunc M**, Gregoric ID, Kar B. In search for »healthy« landing zones for coronary stent placement: are the largest intrasegmental lumens adequate? *J Thorac Dis* 2024;16:457-68. (IF=2.5)
10. Smiseth OA, Rider O, **Cvijic M**, Valkovič L, Remme EW, Voigt JU. Myocardial Strain Imaging: Theory, Current Practice, and the Future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;S1936-878X(24)00301-2. (IF=12.8)
11. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M, ..., **Cvijic M**, ..., et al; ESC National Cardiac Societies. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. *Eur Heart J* 2024;45:4019-62. (IF=38.1)
12. **Ambrožič J**, **Cvijic M**. Looking beyond the right ventricular strain: right atrial strain in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:1069-70. (IF=6.7)

13. **Ambrožič J**, Lučovnik M, **Cvijić M**. The role of lung and cardiac ultrasound for cardiovascular hemodynamic assessment of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2024;6:101306. (IF=8.7)
14. **Ambrožič J**, **Rauber M**, **Berlot B**, Škofic N, **Tošlišek J**, **Bervar M**, **Cvijić M**. Challenges and pitfalls in classification of disproportionate mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2024;40:757-67. (IF=1.5)
15. Stähli BE, Schindler M, Schweiger V, Cammann VL, Szawan KA, Niederseer D, ..., **Pogljajen G**, ..., et al. Cardiac troponin elevation and mortality in takotsubo syndrome: New insights from the international takotsubo registry. *Eur J Clin Invest* 2024;54:e14317. (IF=4.4)
16. Schweiger V, Cammann VL, Crisci G, Gilhofer T, Schlenker R, Niederseer D, ..., **Pogljajen G**, ..., et al. Temporal Trends in Takotsubo Syndrome: Results From the International Takotsubo Registry. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:1178-89. (IF=21.7)
17. Qayyum AA, **Frljak S**, Juhl M, **Pogljajen G**, **Zemljič G**, **Cerar A**, Litman T, Ekblond A, Haack-Sørensen M, Højgaard LD, Kastrup J, **Vrtovec B**. Mesenchymal stromal cells to treat patients with non-ischaeamic heart failure: Results from SCIENCE II pilot study. *Eur J Heart Fail* 2024; Jul 22. (IF=16.9)
18. Schweiger V, Di Vece D, Cammann VL, Koleva I, Würdinger M, Gilhofer T, ..., **Pogljajen G**, ..., et al. Cardiac biomarkers for diagnosing Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2024;45:2254-8. (IF=38.1)
19. **Žižek D**, **Mrak M**, Jan M, **Zupan Mežnar A**, **Ivanovski M**, **Žlahtič T**, **Kajdič N**, **Antolič B**, **Klemen L**, Skale R, Avramović Gregorič J, Štublar J, **Pernat A**, **Šinkovec M**. Impact of preventive substrate catheter ablation on implantable cardioverter-defibrillator interventions in patients with ischaemic cardiomyopathy and infarct-related coronary chronic total occlusion. *Europace* 2024;26:euae109. (IF=7.9)
20. **Pernat A**, Zavrtanik M, Robles AG, Romano S, Sciarra L, **Antolič B**. Assessment of Esophageal Shifts during Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using Intracardiac Ultrasound Integrated with 3-Dimensional Electroanatomical Mapping System. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024;11:110. (IF=2.4)
21. Futyma P, Sultan A, Zarębski Ł, Imnadze G, Maslova V, Bordignon S, ..., **Antolič B**, ..., et al. Bipolar radiofrequency ablation of refractory ventricular arrhythmias: results from a multicentre network. *Europace* 2024;26:euae248. (IF=7.9)
22. De Luca G, Nardin M, Algowhary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, ..., **Cercek M**, ..., et al. Impact of hypertension on mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: insights from the international multicenter ISACS-STEMI registry. *J Hypertens* 2024; Oct 14. (IF=3.3)
23. **Pavsic N**, **Kacar P**, **Dolenc J**, **Prokselj K**. One-minute sit-to-stand test in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A single-center prospective study. *Hellenic J Cardiol* 2024;75:41-7. (IF=2.7)
24. **Pavsic N**, **Kacar P**, **Dolenc J**, **Prokselj K**. High-sensitivity troponin increase after exercise in patients with a systemic right ventricle. *Kardiol Pol* 2024;82:315-7. (IF=3.7)
25. **Kačar P**, **Pavšič N**, **Prokselj K**. Exercise-induced hypertension after aortic coarctation repair: Our experience and a systematic review. *Kardiol Pol* 2024;82:625-31. (IF=3.7)
26. Iannaccone G, Bautista-Rodriguez C, **Kacar P**, Kempny A, Dimopoulos K, Fraise A, Montanaro C. Early Failure of VenusP-Valve in Pulmonary Position: Thrombosis and Inflammation? *JACC Cardiovasc Interv* 2024;17:1738-40. (IF=11.7)
27. Umei M, Erdenebileg A, Lim J, Giannakopoulou I, Svab S, Bruce C, **Kacar P**, et al. Prevalence, risk factors and potential implications of nail biting in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2025;418:132652. (IF=3.2)
28. Budts W, **Prokselj K**, Lovrić D, **Kacar P**, Gatzoulis MA, Brida M. Adults with congenital heart disease: what every cardiologist should know about their care. *Eur Heart J* 2024;ehae716. (IF=38.1)
29. Albertini M, Santens B, Fusco F, Sarubbi B, Gallego P, Rodriguez-Puras MJ, **Prokselj K**, et al. External Validation of a Risk Score Model for Predicting Major Clinical Events in Adults After Atrial Switch. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032174. (IF=5.0)

30. van der Zande JA, Ramlakhan KP, **Prokselj K**, Muñoz-Ortiz E, Baroutidou A, Lipczynska M, et al; ROPAC investigators. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use During Pregnancy: Data From the ESC Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Am J Cardiol* 2024;230:27-36. (IF=3.7)
31. **Zupan Mežnar A, Mrak M, Žižek D**. Reply: Methodological issues on atrioventricular (AV)-optimized conduction system pacing for treatment of AV dromotopathy: A randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2024;35:2263-4. (IF=2.3)
32. **Zupan Mežnar A, Mrak M, Žižek D**. Letter regarding the article 'Predictors of the efficacy of His bundle pacing in patients with a prolonged PR interval: A stratified analysis of the HOPE-HF randomized controlled trial'. *Eur J Heart Fail* 2024; Oct 24. (IF=16.9)
33. Heeger CH, Almorad A, Scherr D, Szegedi N, Baran J, Duytschaever M, . . . , **Rauber M**, . . . , et al. Temperature guided high and very high-power short duration ablation for atrial fibrillation treatment - The peQasus multicentre study. *Europace* 2024;euae284. (IF=7.9)
34. Rehberger Likozar A, Ugovšek S, **Šebeštjen M**. Effects of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors on inflammatory and hemostatic parameters in post myocardial infarction patients. *Eur J Pharmacol* 2024;963:176232. (IF=4.2)
35. Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Levstek T, Trebušak Podkrajšek K, Zupan J, **Šebeštjen M**. Haplotype of the Lipoprotein(a) Gene Variants rs10455872 and rs3798220 Is Associated with Parameters of Coagulation, Fibrinolysis, and Inflammation in Patients after Myocardial Infarction and Highly Elevated Lipoprotein(a) Values. *Int J Mol Sci* 2024;25:736. (IF=4.9)
36. Vodnjov N, Maver A, Teran N, Peterlin B, **Toplišek J**, Writzl K. Clinical Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Proband with the Founder Variant c.913\_914del in MYBPC3: A Slovenian Cohort Study. *J Cardiovasc Transl Res* 202; Aug 19. (IF=2.4)
37. **Toplišek J, Cvijić M**. Overlapping Strain Patterns in Patients With Cardiac Amyloidosis and End-Stage Renal Disease. *Echocardiography* 2024;41:e70039. (IF=1.6)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI) 2.663
- Scopus (CI) 4.979

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI) 34.798
- Scopus (CI) 56.071
- h<sub>10</sub>-index (WoS/Scopus) 48

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

## KLINIČNI ODDELEK ZA NEFROLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Miha ArnoI, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-024): **prof.dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 57; od tega raziskovalcev: 39

### I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. **Belčič-Mikič T, ArnoI M.** The Use of machine learning in the diagnosis of kidney allograft rejection: current knowledge and applications. *Diagnostics* 2024;14:2482. (IF=3,0)
2. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, Böhmig G, Bromberg J, Budde K, Barner M, . . . , **ArnoI M**, et al. Subthreshold rejection activity in many kidney transplants currently classified as having no rejection. *Am J Transplant* 2024; 24:S1600-6135(24)00461-1. (IF=8.9)
3. Boenink R, Kramer A, Msoud S, Rodriguez-Benot A, Helve J, Bistrup C, **ArnoI M**, et al. International comparison and time trends of first kidney transplant recipient characteristics across Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:648-58. (IF= 4.8)
4. ElHafeez AS, Kramer A, Arici M, **ArnoI M**, Asberg A, Bell S, et al. Incidence and outcomes of kidney replacement therapy for end-stage kidney disease due to primary glomerular disease in Europe: findings from the ERA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:1449-60. (IF=4.8)
5. Kramer A, Boenink R, Mercado Vergara CG, Bell S, Kerschbaum J, Rodríguez Arévalo OL, . . . , **ArnoI M**, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39: 1-13. (IF=4.8)
6. Gauthier P, Madill-Thomsen K, Demko Z, Prewett A, Gauthier P, Halloran PF, . . . , **ArnoI M, Večerić-Haler Ž**, et al. Distinct molecular processes mediate donor-derived cell-free DNA release from kidney transplants in different disease states. *Transplantation* 2024;108:898-910. (IF=5.5)
7. Assfalg V, Miller G, Stocker F, Huser N, Hartmann D, Heemann U, . . . , **ArnoI M**, et al. Rescue allocation modes in eurotransplant kidney transplantation: recipient oriented extended allocation versus competitive rescue allocation: a retrospective multicenter outcome analysis. *Transplantation* 2024;108:1200-11. (IF=5.5)
8. **Bezelj N**, Kojc N, **ArnoI M, Večerić-Haler Ž**, Boštjančič E. Tissue miRNA profile is associated with acute tubular necrosis, rejection phenotypes and BK polyomavirus-associated nephropathy in kidney allografts. *Nephron* 2024;148:300-11. (IF=2.3)
9. **Borštnar Š, ArnoI M, Večerić-Haler Ž, Mlinšek G.** Preexposure prophylaxis against Covid-19 with tixagevimab/cilgavimab in slovenian national cohort of kidney transplant recipients. *J Nephrol Kid Dis*2024;6:137. (IF=0)
10. **Bogataj Š**, Pajek M, Kren A, **Kurnik Mesarič K, Pajek J.** Randomized controlled trial of intradialytic cognitive and physical training to enhance functional capacity. *Kidney Int Rep* 2024;9:2028-36. (IF=5.7)
11. **Bogataj Š**, Roelands B, Pajek M, **Pajek J.** Intradialytic cycling and cognitive training to mitigate decreased functional and physiological status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:1198-1200. (IF=4.8)
12. Gušić M, Stantić T, Lazić A, Andrašić S, Roelands B, **Bogataj Š.** Effects of hyperbaric oxygen therapy on recovery after a football match in young players: a double-blind randomized controlled trial. *Front Physiol* 2024;15:1483142. (IF=3.2)
13. Kotnik P, Roelands B, **Bogataj Š.** Prolonged theoretical classes impact students' perceptions: an observational study. *Front Psychol* 2024;15:1278396. (IF=2.6)

14. Roelands B, **Bogataj Š**. Optimizing athletic performance through brain endurance training. *Int J Sports Physiol Perform* 2024;19:973-4. (IF=3.5)
15. Van Biesen V, **Buturović-Ponikvar J**, Fontana M, Mehmet MS, Sawhney S, Luyckx V. Ethical considerations on the use of big data and artificial intelligence in kidney research from the ERA ethics committee. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:gfae267. (IF=4.8)
16. Luyckx V, Van Biesen V, **Buturović-Ponikvar J**, Heering P, Abu-Alfa A, Silberzweig J, et al. Ethics in humanitarian settings: relevance and consequences for dialysis and kidney care. *Clin Kidney J* 2024; 17: sfae290. (IF=3.9)
17. Lomonte C, Rossini M, Ibeas J, Forcella M, **Buturović-Ponikvar J**, Gallieni M, et al. Nephrology Partnership for Advancing Technology in Healthcare (N-PATH) program: the teachers' perspective. *Clin Kidney J* 2024;17:sfad299. (IF=3.9)
18. **Gubenšek J**. Doppler ultrasound assessment of calcified radial arteries prior to radio-cephalic arterio-venous fistula placement :an observational study. *J Vasc Access* 2024;25:897-903. (IF=1.6)
19. Škrlep M, **Knap B**. Protein, phosphate intake and serum phosphate values in peritoneal dialysis patients. *J Food Sci Nutr Res* 2024;7:1-6. (IF=3.8)
20. Petrič M, **Kurnik Mesarič K**, Kodrič J, Janjuševc P. Psychometric validation of the Slovenian version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale - child and parent versions (RCADS and RCADS-P). *Slov J Public Health* 2024;63:164-71. (IF=1.6)
21. Rihar E, **Peršič V**, Jerman A, Plankar Srovin T, Mlakar G, **Bezeljak N**, Pokorn M, Fister P. Hemoperfusion with CytoSorb® in pediatric patients: a monocentric case series. *J Clin Med* 2024;13:6587. (IF= 3.0)
22. Petek B, **Vodušek M**, Acceto T, Zorec M, Zalar P, Oberčkal J, Marinšek-Logar R. Isolation and characterization of highly active keratinolytic microorganisms with promising potential for waste sheep wool processing. *J Material Cycles Waste Manag* 2024;26:360-72. (IF=2.7)
23. **Vrečko-Malgaj M**, **Aleš-Rigler A**, **Borštnar Š**, **Večerič-Haler Ž**. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy: a single-center experience. *Int J Mol Sci* 2024;25:12475. (IF=4.9)
24. **Zrimšek M**, **Vajdič-Trampuž B**, Jelenc M, Kšela J, **Gubenšek J**. Complications on the feeding artery after an arterio-venous fistula closure in patients after kidney transplantation - a national cohort study. *Clin Kidney J* 2024; 17:sfae360. (IF=3.9)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	743
- Scopus (CI)	838

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	5.812
- Scopus (CI)	7.013
- h <sub>10</sub> -index (WoS/Scopus)	34

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# KLINIČNI ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJE

Predstojnik: **doc.dr. Matevž Harlander, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-045): **doc. dr. Matevž Harlander, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 16; od tega raziskovalcev: 13

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Alvarado-Vazquez PA, Mendez-Enriquez E, Salomonsson M, Kopac P, Koren A, Bidovec-Stojkovic U, **Škrjat S**, et al. Targeting of the IL-5 pathway in severe asthma reduces mast cell progenitors. *J Allergy Clin Immunol* 2024;S0091-6749(24)01169-2. (IF=14.2)
2. Aliberti S, Ringshausen FC, Dhar R, Haworth CS, Loebinger MR, Dimakou K, ..., **Škrjat S**, ..., et al. Objective sputum colour assessment and clinical outcomes in bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J* 2024;63:2301554. (IF=33.8)
3. Polverino E, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Haworth CS, Loebinger MR, ..., **Škrjat S**, ..., et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1553–62. (IF=14.2)
4. Spinou A, Hererro-Cortina B, Aliberti S, Goeminne PC, Polverino E, Dimakou K, ..., **Škrjat S**, ..., et al. Airway clearance management in people with bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J* 2024;63:2301689. (IF=33.8)
5. Polverino E, De Soyza A, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Crichton ML, ..., **Škrjat S**, ..., et al. The Association between Bronchiectasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Am J Respir Crit Care Med* 2024;210:119–27 (IF=24.7)
6. **Škrjat S, Harlander M, Janič M.** Obesity and Insulin Resistance in Asthma Pathogenesis and Clinical Outcomes. *Biomedicines* 2024;12:173. (IF=3.9)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	133
- Scopus (CI)	186

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	1.628
- Scopus (CI)	2.234
- $h_{10}$ -index (WoS/Scopus)	18

---

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# KLINIČNI ODDELEK ZA REVMA TOLOGIJO

Predstojnik: **doc.dr. Žiga Rotar, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-006): **doc. dr. Katja Lakota, mag.farm**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 42; od tega raziskovalcev: 31

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Emeršič A, Karikari TK, Kac PR, Gonzalez-Ortiz F, Dulewicz M, Ashton NJ, ..., **Čučnik S**, ..., et al. Biomarkers of tau phosphorylation state are associated with the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024;90:105801. (IF=3.2)
2. Jevnikar K, Jaki Mekjavić P, Vidovič Valentinčič N, Ambrožič A, **Hočevar A**. Central retinal vein and cilioretinal artery occlusion in a case of systemic sclerosis treated with a JAK inhibitor figlotinib. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:e273–5. (IF=4.7)
3. Emeršič A, Ashton NJ, Vrillon A, Lantero-Rodriguez J, Mlakar J, Gregorič Kramberger M, ..., **Čučnik S**, ... et al. Cerebrospinal fluid p-tau181, 217, and 231 in definite Creutzfeldt-Jakob disease with and without concomitant pathologies. *Alzheimers Dement* 2024;20:5324–37. (IF=4.0)
4. Karadag O, Bolek EC, Ayan G, Mohammad AJ, Grayson PC, Pagnoux C, ..., **Hočevar A**, ... et al; GLOBAL-PAN Collaborators. Clinical Characteristics and Outcomes of Polyarteritis Nodosa: An International Study. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:1120–9. (IF=11.4)
5. Linde L, Georgiadis S, Ørnbjerg LM, Rasmussen SH, Michelsen B, Askling J, ..., **Rotar Ž**, ... et al. Comparing DAPSA, DAPSA28, and DAS28-CRP in Patients With Psoriatic Arthritis Initiating a First Tumor Necrosis Factor Inhibitor Across Nine European Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76:1558–65. (IF=3.7)
6. Georgiadis S, Ørnbjerg LM, Michelsen B, Kvien TK, Di Giuseppe D, Wallman JK, ..., **Rotar Ž**, **Perdan Pirkmajer K**, ... et al. Cut-Offs for Disease Activity States in Axial Spondyloarthritis With Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) Based on C-Reactive Protein and ASDAS Based on Erythrocyte Sedimentation Rate: Are They Interchangeable? *J Rheumatol* 2024;51:673–7. (IF=3.6)
7. **Bajželj M**, Hladnik M, Blagus R, Jurčič V, Markež A, Toluay TD, **Sodin Šemrl S**, **Hočevar A**, **Lakota K**. Deregulation in adult IgA vasculitis skin as the basis for the discovery of novel serum biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2024;26:85. (IF=4.2)
8. Ørnbjerg LM, Brahe CH, Linde L, Jacobsson L, Nissen MJ, Kristianslund EK, ..., **Rotar Ž**, ... et al. Drug effectiveness of 2nd and 3rd TNF inhibitors in psoriatic arthritis - relationship with the reason for withdrawal from the previous treatment. *Joint Bone Spine* 2024;91:105729. (IF=2.1)
9. Christiansen SN, Horskjær Rasmussen S, Ostergaard M, Pons M, Michelsen B, Pavelka K, ..., **Rotar Ž**, ... et al. Effectiveness of secukinumab in radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: a European routine-care observational study. *RMD Open* 2024;10:e004166. (IF=4.7)
10. Benčina M, Rawat N, Paul D, Kovač J, **Lakota K**, **Žigon P**, et al. Enhanced Hemocompatibility and Cytocompatibility of Stainless Steel. *ACS Omega* 2024;9:19566–77. (IF=4.1)
11. Mathew AJ, Hetland ML, Pedersen MP, Rasmussen SH, Glintborg B, Loft AG, ..., **Rotar Ž**, **Tomšič M**, ... et al. Enthesitis in a European registry-based cohort of patients with psoriatic arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors: clinical burden, patient-reported outcomes, and treatment response. *Scand J Rheumatol* 2024;53:237–47. (IF=4.7)

12. **Žigon P**, Boštic N, **Ambrožič A**, **Rotar Ž**, **Blokar E**, **Ogrič M**, **Čučnik S**. Establishment of ELISA-comparable moderate and high thresholds for anticardiolipin and anti- $\beta 2$  glycoprotein I chemiluminescent immunoassays according to the 2023 ACR/EULAR APS classification criteria and evaluation of their diagnostic performance. *Clin Chem Lab Med* 2024; Jul 24. (IF=3.8)
13. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, . . . , **Hočevar A**, . . . et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:741–51. (IF=20.3)
14. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, De Cock D, . . . , **Rotar Ž**, . . . et al. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the "JAK-pot" study). *Ann Rheum Dis* 2024;83:421–8. (IF=20.3)
15. Farisogullari B, Lawson-Tovey S, Hyrich KL, Gossec L, Carmona L, Strangfeld A, . . . , **Hočevar A**, . . . et al. Factors associated with disease flare following SARS-CoV-2 vaccination in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the physician-reported EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) Registry. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1584–95. (IF=20.3)
16. Vogrinc D, Redenšek Trampuž S, Blagus T, Trošt M, Gregorič Kramberger M, Emeršič A, . . . Čučnik S, . . . et al. Genetic variability of incretin receptors affects the occurrence of neurodegenerative diseases and their characteristics. *Heliyon* 2024;10:e39157. (IF=4.5)
17. Ørnbjerg LM, Georgiadis S, Kvien TK, Michelsen B, Rasmussen S, Pavelka K, . . . , **Rotar Ž**, **Perdan Pirkmajer K**, . . . et al. Impact of patient characteristics on ASDAS disease activity state cut-offs in axial spondyloarthritis: results from nine European rheumatology registries. *RMD Open* 2024;10:e004644. (IF=4.7)
18. **Ogrič M**, **Švec T**, **Poljšak KM**, **Lakota K**, Podovšovnik E, Kolopp-Sarda MN, **Hočevar A**, **Čučnik S**. Insights into the immunological description of cryoglobulins with regard to detection and characterization in Slovenian rheumatological patients. *Immunol Res* 2024;72:185–96. (IF=3.2)
19. Edalat SG, Gerber R, Houtman M, Lückgen J, Teixeira RL, Palacios Cisneros MDP, . . . , **Rotar Ž**, **Tomšič M**, **Čučnik S**, **Sodin-Šemrl S** . . . et al. Molecular maps of synovial cells in inflammatory arthritis using an optimized synovial tissue dissociation protocol. *iScience* 2024;27:109707. (IF=4.8)
20. Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, Gottenberg J-E, . . . , **Rotar Ž**, . . . et al. Oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: Results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine* 2024;91:105671. (IF=2.1)
21. Ørnbjerg LM, Rugbjerg K, Georgiadis S, Rasmussen SH, Jacobsson L, Loft AG, . . . , **Rotar Ž**, **Tomšič M** . . . et al. Patient-Reported Outcomes (PROs) and PRO Remission Rates in 12,262 Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Routine Care. *J Rheumatol* 2024;51:378–89. (IF=3.6)
22. Christiansen SN, Horskjær Rasmussen S, Pons M, Michelsen B, Gintborg B, Gudbjornsson B, . . . , **Rotar Ž**, **Perdan Pirkmajer K** . . . et al. Patient-reported outcomes in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis patients treated with secukinumab for 24 months in daily clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 2024;65:152388. (IF=4.3)
23. Kac PR, González-Ortiz F, Emeršič A, Dulewicz M, Koutarapu S, Turton M, . . . , **Čučnik S** . . . et al. Plasma p-tau212 antemortem diagnostic performance and prediction of autopsy verification of Alzheimer's disease neuropathology. *Nat Commun* 2024;15:2615. (IF=15.4)
24. Linde L, Ørnbjerg LM, Georgiadis S, H Rasmussen S, Lindström U, Asklng J, . . . **Rotar Z**, **Tomšič M** . . . et al. Predictors of DAPSA28 remission in patients with psoriatic arthritis initiating a first TNF inhibitor: results from 13 European registries. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:751–64. (IF=4.7)
25. De Miguel E, Macchioni P, Conticini E, Campochiaro C, Karalilova R, Monti S, . . . , **Hočevar A**, . . . et al. Prevalence and characteristics of subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:158–64. (IF=4.7)



26. Linde L, Ørnberg LM, Heegaard Brahe C, Wallman JK, Di Giuseppe D, Závada J, . . . , **Rotar Ž, Tomšič M, . . .** et al. Second and third TNF inhibitors in European patients with axial spondyloarthritis: effectiveness and impact of the reason for switching. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:1882–92. (IF=4.7)
27. Hellamand P, van de Sande MGH, Nurmohamed MT, van Vollenhoven RF, Hollick RJ, Rotariu O, . . . , **Rotar Ž, Perdan Pirkmajer K . . .** et al. Sex differences in patient-reported outcomes and the association with clinical factors in axial spondyloarthritis patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2024;kea370. (IF=4.7)
28. Hellamand P, van de Sande MGH, Ørnberg LM, Klausch T, Eklund KK, Relas H, . . . , **Rotar Ž, Tomšič M, . . .** et al. Sex Differences in the Effectiveness of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriatic Arthritis: Results From the European Spondyloarthritis Research Collaboration Network. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:587–98. (IF=11.4)
29. Delle Sedie A, Terslev L, Bruyn GAW, Cazenave T, Chrysidis S, Diaz M, . . . , **Hočevar A, . . .** et al. Standardization of interstitial lung disease assessment by ultrasound: results from a Delphi process and web-reliability exercise by the OMERACT ultrasound working group. *Semin Arthritis Rheum* 2024;65:152406. (IF=4.3)
30. Geraldes R, Santos M, Ponte C, Craven A, Barra L, Robson JC, . . . , **Hočevar A, . . .** et al. Stroke frequency, associated factors, and clinical features in primary systemic vasculitis: a multicentric observational study. *J Neurol* 2024;271:3309–20. (IF=4.5)
31. De Miguel E, Karalilova R, Macchioni P, Ponte C, Conticini E, Cowley S, . . . , **Hočevar A, . . .** et al. Subclinical giant cell arteritis increases the risk of relapse in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2024;83:335–41. (IF=20.3)
32. Inanc N, Jousse-Joulin S, Abacar K, Cimsit Ç, Cimsit C, D'Agostino M-A, . . . , **Hočevar A, . . .** et al. The Novel OMERACT Ultrasound Scoring System for Salivary Gland Changes in Patients With Sjögren Syndrome Is Associated With MRI and Salivary Flow Rates. *J Rheumatol* 2024;51:263–9. (IF=3.6)
33. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, . . . , **Hočevar A, . . .** et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2024;83:48–57. (IF=20.3)
34. **Ogrič M, Švec T, Poljšak KM, Žigon P, Hočevar A, Čučnik S.** Verification, implementation and harmonization of automated chemiluminescent immunoassays for MPO- and PR3-ANCA detection. *Clin Chem Lab Med* 2024;62:682–9. (IF=3.8)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI) 2.029
- Scopus (CI) 2.241

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI) 21.028
- Scopus (CI) 24.693
- $h_{10}$ -index (WoS/Scopus) 61

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

## KLINIČNI ODDELEK ZA ŽILNE BOLEZNI

Predstojnik: **prof. dr. Borut Jug, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (O312-001): **prof.dr. Mirza Šabovič, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 78; od tega raziskovalcev: 41

### I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, **Boc V**, Bossone E, Brodmann M, ..., et al; ESC Scientific Document Group (... **Jug B** ...). 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538-700. (IF=36.7)
2. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (EAS FHSC - ... **Fras Z, Jug B, Cevc M** ...). Association of BMI, lipid-lowering medication, and age with prevalence of type 2 diabetes in adults with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a worldwide cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:811-23. (IF=44)
3. **Košuta D, Novaković M, Božič Mijovski M, Jug B**. Acute effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on haemostasis in patients with coronary artery disease. *Sci Rep* 2024;14:1963. (IF=3.8)
4. **Fras Z, Jug B**, Jakše B, Kreft S, Mikec N, Malek Ž, Bavec M, Vovk A, Freljh-Larsen A, Fidler Mis N. Slovenia's Food-Based Dietary Guidelines 2024: Eating for Health and the Planet. *Foods* 2024;13:3026. (IF=4.7)
5. **Jug B**, Sedlar Kobe N, **Stojinic D**, Lainscak M, Farkas J. Cardiac rehabilitation patient perspectives during COVID-19 pandemic: quantitative and qualitative study. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1373684. (IF = 2.8)
6. Racman M, **Kafol J, Jug B**, Stankovic M, Piljic D, Ksela J. Rapidly Growing and Ruptured Great Saphenous Vein Aneurysm in a Liver Transplant Patient. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:290. (IF=2.4)
7. **Vercek G, Jug B, Novakovic M**, Antonic M, Djordjevic A, Ksela J. Conventional and Novel Inflammatory Biomarkers in Chronic Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:1238. (IF=2.4)
8. **Košuta D, Hvala U, Fras Z, Jug B**. Prognostic impact of optimal lifestyle advice and medical therapy in patients with peripheral arterial disease. *Vasa* 2024;53:39-44. (IF=2.1)
9. Rašiová M, Schlager O, Heiss C, Brodmann M, Olinic DM, **Boc V**, Buso G, Belch J, Mazzolai L, Madaric J. Adverse reactions after intravascular iodinated contrast media administration and their management. *Vasa* 2024;53:193-203. (IF=2.1)
10. **Boc V**, Schlager O. Can statins compensate for ambient air pollution and affect the risk of stroke in patients with particulate matter exposure? *Eur J Prev Cardiol* 2024 Apr 8;zwae131. (IF = 8.4)
11. **Poredos P**, Stanek A, Catalano M, **Boc V**. Ankle-Brachial Index: Diagnostic Tool of Peripheral Arterial Disease and Predictor of Cardiovascular Risk-An Update of Current Knowledge. *Angiology* 2024;33197241226512. (IF=2.6)
12. Hanna L, Rodway AD, Garcha P, Maynard L, Sivayogi J, Schlager O, ..., **Boc V**, ..., et al. Safety and procedural success of daycase-based endovascular procedures in lower extremity arteries of patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2024;75:102788. (IF = 9.6)
13. **Boc V, Pelicon K**, Petek K, **Boc A**, Kejžar N, **Blinc A**. Validation of the OAC<sup>3</sup>-PAD Bleeding Risk Score in Patients with Peripheral Arterial Disease after Endovascular Treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;68:266-7. (IF=5.7)
14. **Pelicon K**, Petek K, **Boc A**, Kejžar N, **Blinc A**, **Boc V**. External validation of the OAC<sup>3</sup>-PAD risk score after endovascular revascularisation. *Vasa* 2024; Nov 20. (IF = 2.1)

15. Antignani PL, Jezovnik MK, **Blinc A**, Mikhailidis DP, Anagnostis P, Scherthaner GH, Jensterle M, Studen KB, **Sabovic M**, **Poredos P**. Hyperparathyroidism and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:88-94. (IF=2.8)
16. Paraskevas KI, Dardik A, Schermerhorn ML, Liapis CD, Mansilha A, Lal BK, ..., **Blinc A**, ..., et al. Why selective screening for asymptomatic carotid stenosis is currently appropriate: a special report. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2024;22(4-5):159-165. (IF=1.8)
17. **Poredoš P**, Mukherjee D, **Blinc A**. Statins and Venous Thromboembolic Disease - Where are we Now? *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:297-300. (IF=2.8)
18. **Poredoš P**, Scherthaner GH, **Blinc A**, Mikhailidis DP, Jensterle M, Anagnostis P, Antignani PL, Studen KB, **Šabović M**, Ježovnik MK. Endocrine Disorders and Peripheral Arterial Disease - A Series of Reviews Cushing Syndrome-Cortisol Excess. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:236-41. (IF=2.8)
19. Paraskevas KI, **Poredos P**, Stanek A, **Blinc A**, Jawien A, Antignani PL, Mansilha A, Mikhailidis DP. Dyslipidemia and lower extremity arterial disease. *Int Angiol* 2024;43:450-7. (IF=1.5)
20. **Kozak M**, **Poredoš P**, **Blinc A**, Kaja Ježovnik M, **Poredoš P**. Peripheral arterial disease in women. *Vasa* 2024;53:366-70. (IF=2.1)
21. Studen KB, Gaberscek S, Zaletel K, **Blinc A**, **Sabovic M**, Scherthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle M, Mikhailidis DP, **Poredos P**. Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:36-40. (IF=1.8)
22. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Ringleb PA, Brown MM, Dardik A, **Poredos P**, ..., **Blinc A**, ..., et al. An international, multispecialty, expert-based Delphi Consensus document on controversial issues in the management of patients with asymptomatic and symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2024;79:420-35.e1. (IF=3.9)
23. Anagnostis P, Mikhailidis DP, **Blinc A**, Jensterle M, Ježovnik MK, Scherthaner GH, Antignani PL, Studen KB, **Sabovic M**, **Poredos P**. Peripheral Arterial Disease: An Underestimated Aspect of Menopause-related Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:153-4. (IF=2.8)
24. Pillon S, Gomatou G, Dimakakos E, Stanek A, Pecsvary Z, **Kozak M**, ..., **Blinc A**, ..., et al. A RAND/UCLA-Modified VAS Study on Telemedicine, Telehealth, and Virtual Care in Daily Clinical Practice of Vascular Medicine. *J Clin Med* 2024;13:1750. (IF=3.8)
25. **Blinc A**, Paraskevas KI, Stanek A, Jawien A, Antignani PL, Mansilha A, Mikhailidis DP, **Poredoš P**. Diet and exercise in relation to lower extremity artery disease. *Int Angiol* 2024;43:458-67. (IF=1.5)
26. **Poredoš P**, Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Stanek A, Jawien A, Antignani PL, **Blinc A**. Specificities of primary and secondary prevention of lower extremity artery disease: introduction to a series of reviews. *Int Angiol* 2024;43:374-7. (IF=1.5)
27. **Poredoš P**, Mikhailidis DP, Paraskevas KI, **Blinc A**, Antignani PL, Stanek A, Mansilha A, **Cevc M**. Management of arterial hypertension in patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2024;43:541-7. (IF=1.5)
28. Herman R, Janez A, Mikhailidis DP, **Poredos P**, **Blinc A**, Sabovic M, Studen KB, Scherthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle M. Growth Hormone, Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease: Exploring the Spectrum from Acromegaly to Growth Hormone Deficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:28-35. (IF=2.8)
29. Stanek A, Mikhailidis DP, Paraskevas KI, Jawien A, Antignani PL, Mansilha A, **Blinc A**, **Poredoš P**. Specificities of primary and secondary prevention of lower extremity artery disease in patients with diabetes mellitus. *Int Angiol* 2024;43:367-73. (IF=1.5)
30. Drogenik A, **Blinc A**, **Bozic Mijovski M**, Pajic T, Vrtovec M, Sever M. Relation of *JAK2* V617F allele burden and coronary calcium score in patients with essential thrombocythemia. *Radiol Oncol* 2024;58:565-72. (IF=2.1)
31. **Poredoš P**, Mukherjee D, **Blinc A**. Statin Use May be Regarded as one of the General Measures for Reducing the Risk of Venous Thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol* 2024;22:447. (IF=2.8)

32. Jezovnik MK, Poredos P, **Poredos P**. Benefits of prophylactic carotid revascularization in patients with asymptomatic carotid artery stenosis undergoing coronary artery bypass surgery: A narrative review. *Vasc Med* 2024 Oct 27;1358863X241291450. (IF=3.8)
33. **Poredos P**, Antignani PL, Poredos P, Mansilha A. Organization of angiology in countries with associate societies of International Union of Angiology. *Int Angiol* 2024;43:548-52. (IF=1.5)
34. Frol S, Oblak JP, **Šabovič M**, Kermer P. Andexanet Alfa: What We Have Learned from Clinical Trials and Real-World Data. *CNS Drugs* 2024;38:163-8. (IF=7.4)
35. Frol S, Pretnar Oblak J, **Šabovič M**, van Zwam WH, Ntaios G, Lövblad KO, Gruber A, Kermer P. Specific Reversal Agents for Direct Oral Anticoagulants in Acute Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024 Jan-Dec;30:10760296241279545. (IF=2.3)
36. Frol S, Pretnar Oblak J, **Šabovič M**, Ntaios G, Kermer P. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute stroke: a review and clinical update. *Front Neurol* 2024;15:1389283. (IF=2.7)
37. Frol S, Pretnar Oblak J, Kermer P, Ntaios G, Papanagiotou P, **Šabovič M**. Higher efficacy of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke taking direct oral anticoagulants-A new relevant hypothesis. *Front Neurol* 2024;15:1458697. (IF=2.7)
38. Janič M, Janež A, **Šabovič M**, El-Tanani M, Rangraze I, Rizzo M, Lunder M. Glucometabolic Efficacy of the Empagliflozin/Metformin Combination in People with Type 1 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk: A Sub-Analysis of a Pilot Randomized Controlled Trial. *J Clin Med* 2024;13:6860. (IF=3.0)
39. Merzel Šabovič EK, Kraner Šumenjak T, **Božič Mijovski M**, Janič M. Arterial function is preserved in successfully treated patients with psoriasis vulgaris. *Sci Prog* 2024;107:368504241287893. (IF=2.6)
40. Onelöv L, **Božič-Mijovski M**, Mavri A. Clot time ratio (CTR) and treatment outcomes in Apixaban-treated atrial fibrillation patients. *Sci Rep* 2024;14:6831. (IF=3.8)
41. Onelöv L, Theodorsson E, **Božič-Mijovski M**, Mavri A. Clot time ratio (CTR) and relation to treatment outcome in patients with atrial fibrillation treated with Rivaroxaban. *Thromb J* 2024;22:24. (IF=3.8)
42. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC; ... **Fras Z** ...). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024;403:1027-50. (IF = 98.4)
43. Gaita L, Timar B, Timar R, **Fras Z**, Gaita D, Banach M. Lipid Disorders Management Strategies (2024) in Prediabetic and Diabetic Patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17:219. (IF=4.3)
44. Goodman SG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators (... **Fras Z** ...). Safety of the PCSK9 inhibitor alirocumab: insights from 47 296 patient-years of observation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024;10:342-52. (IF=5.3)
45. Gautier A, Picard F, Ducrocq G, Elbez Y, Fox KM, Ferrari R, et al. (... **Fras Z** ...). New-onset atrial fibrillation and chronic coronary syndrome in the CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2024;45:366-75. (IF=37.6)
46. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M, et al. (... **Fras Z** ...). European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. *Eur Heart J* 2024;45:4019-62. (IF=37.6)
47. Roger G, Ducrocq G, Mesnier J, Sayah N, Abtan J, Ferrari R, et al. (... **Fras Z** ...). Chronic coronary syndromes without standard modifiable cardiovascular risk factors and outcomes: the CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2024;45:2396-406. (IF=37.6)
48. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, ..., **Fras Z**, ..., et al; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs* 2024 Nov 4. (IF=13)

49. Janez A, Muzurovic E, Bogdanski P, Czupryniak L, Fabryova L, **Fras Z**, et al. Modern Management of Cardiometabolic Continuum: From Overweight/Obesity to Prediabetes/Type 2 Diabetes Mellitus. Recommendations from the Eastern and Southern Europe Diabetes and Obesity Expert Group. *Diabetes Ther* 2024;15:1865-92. (IF=2.8)
50. Jakše B, Godnov U, **Fras Z**, Fidler Mis N. Associations of Dietary Intake with Cardiovascular Risk in Long-Term »Plant-Based Eaters«: A Secondary Analysis of a Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2024;16:796. (IF=4.8)
51. Ain Q, **Cevc M**, Marusic T, Sikonja J, Sadiq F, Sustar U, ..., **Fras Z**, ..., et al. Genetic and clinical characteristics of patients with lipoprotein lipase deficiency from Slovenia and Pakistan: case series and systematic literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1387419. (IF=3.9)
52. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group (... **Fras Z** ...). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912-4018. (IF=37.6)
53. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al (... **Fras Z** ...). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415-537. (IF=37.6)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	8.117
- Scopus (CI)	11.391

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	49.131
- Scopus (CI)	74.012
- $h_{10}$ -index (WoS/Scopus)	67

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# CENTER ZA KLINIČNO TOKSIKOLOGIJO IN FARMAKOLOGIJO

Predstojnik: **prof.dr. Miran Brvar, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-047): **prof.dr. Miran Brvar, dr.med.**

Število vseh registriranih raziskovalnih sodelavcev: 13; od tega raziskovalcev: 13

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. **Dobaja Borak M**, Leonardi A, Požek K, Reberšek K, Podgornik H, Pirnat A, ..., **Brvar M**, ..., et al. Reversible Thrombocytopenia of Functional Platelets after Nose-Horned Viper Envenomation Is Induced by a Snaclec. *Thromb Haemost* 2024; Sep 23. (IF=5.0)
2. **Podobnik B, Demšar L, Šarc L**, Jerin A, Osredkar J, Trontelj J, Rožkar R, **Brvar M**. N-Acetylcysteine Ineffective in Alleviating Hangover from Binge Drinking: A Clinical Study. *Toxics*. 2024;12(8):585. Published 2024 Aug 12. (IF=3.9)
3. Waters ML, Dargan PI, Yates C, Dines AM, Eyer F, Giraudon I, ..., **Brvar M**, ..., **Grenc D**, ..., et al. Clinical effects of cannabis compared to synthetic cannabinoid receptor agonists (SCRAs): a retrospective cohort study of presentations with acute toxicity to European hospitals between 2013 and 2020. *Clin Toxicol (Phila)* 2024;62:378-84. (IF=3.0)
4. **Dobravc Verbič M**, Grabnar I, **Brvar M**. Association between Prescribing and Intoxication Rates for Selected Psychotropic Drugs: A Longitudinal Observational Study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17:143. (IF=4.3)
5. **Dobravc Verbič M**, Grabnar I, Eyer F, **Brvar M**. Acute Quetiapine Intoxication: Relationship Between Ingested Dose, Serum Concentration and Clinical Presentation-Structured Literature Review and Analysis. *J Xenobiot* 2024;14:1570-94. (IF=6.8)
6. Donker EM, Spitaleri Timpone P, Brinkman DJ, Richir MC, Papaioannidou P, et al; Network of Teachers in Pharmacotherapy (... **Brvar M**...). The European List of Key Medicines for Medical Education: A Modified Delphi Study. *Clin Pharmacol Ther* 2024;115:515-24. (IF=6.3)
7. Bezeljak N, Jerman A, **Grenc D**, Krziszak Zorman S. Inadvertent Intoxication with Salbutamol, Treated with Hemodialysis: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Case Rep Nephrol Dial* 2024;14:88-96. (IF=0.7)
8. **Razinger G**, Rotovnik Kozjek N. The Impact of Caustic Ingestion on Nutritional Status: Case Report. *Case Rep Gastroenterol* 2024;18:195-203. (IF=0.5)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI)	111
- Scopus (CI)	130

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI)	923
- Scopus (CI)	1261
- h <sub>10</sub> -index (WoS/Scopus)	18

---

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

# INTERNISTIČNA PRVA POMOČ

Predstojnik: **doc. dr. Hugon Možina, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 1

## I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2024

1. Osredkar J, Bajrić A, **Možina H**, Lipar L, Jerin A. Cardiac Troponins I and T as Biomarkers of Cardiomyocyte Injury—Advantages and Disadvantages of Each. Appl Sci 2024;14:6007. (IF=2.8)
2. Perčič S, Hojs A, Pohar M, Bitenc K, Medved A, Lampič V, **Možina H**. Association between heatwaves and Emergency Department visits at the Ljubljana University Medical Centre from 2013 to 2017. Slov Med J 2024;93:1-12. (IF=0.1)
3. Černila M, Logar M, **Možina H**, Osredkar J. Comparison between the Sofia SARS Antigen FIA Test and the PCR Test in Detection of SARS-CoV-2 Infection. Lab Med 2023;54(2):e44-e48. (IF=1.9)

## II. CITIRANOST\*

### Leto 2024

- WoS (CI) 9
- Scopus (CI) 9

### Obdobje 2014-2024

- WoS (CI) 151
- Scopus (CI) 195
- $h_{10}$ -index (WoS/Scopus) 5

---

\*povzeto po SICRIS, 04.12.2024

