

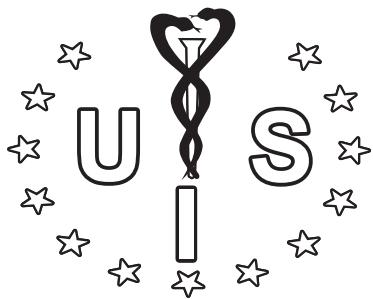
INTERNIST

**NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE**

**SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE**

VOLUME 5, MAJ 2013, BROJ 1

ISSN 1821-0872



INTERNIST

NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE

SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 5, MAJ 2013, BROJ 1

INTERNIST

Predsednik izdavačkog saveta:
Branko Lović - Predsednik
Udruženja internista Srbije

Glavni urednik:
Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:
Dragan Lović

INTERNIST

President of editorial council
Branko Lović
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:
Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:
Dragan Lović

IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL

Aleksandra ARANĐELOVIĆ	Tomica MILOSAVLJEVIĆ
Milika AŠANIN	Marija MITIĆ-MILIKIĆ
Branko BELESLIN	Radomir NAUMOVIĆ
Mirjana BOGIĆ	Ljudmila NAGORNI-OBRADOVIĆ
Branka BONAĆI-NIKOLIĆ	Milan NEDELJKOVIĆ
Mirko BULAJIĆ	Ivana NEDELJKOVIĆ
Dušica ČELEKETIĆ	Miodrag OSTOJIĆ
Dragomir DAMJANOV	Tatjana PEJČIĆ
Nemanja DAMJANOV	Radmila PETROVIĆ
Ana ĐORĐEVIĆ-DIKIĆ	Nada PILIPOVIĆ
Aleksandra DUDVARSKI-ILIĆ	Andreas PITTARAS (Greece)
Jan Wiliam ELTE (Netherland)	Milica PROSTRAN
Višeslav HADŽITANOVIC	Nebojša RADOVANOVIC
Harry Van HULSTEIJN (Netherland)	Sanvila RAŠKOVIĆ
Nenad JOKSIMOVIĆ (FYR Macedonia)	Ivana STANKOVIĆ
Dragana JOVANOVIĆ	Aleksandra STANKOVIĆ
Valentin KOKORIN (Russian Federation)	Vesna STOJANOV
Goran KORAĆEVIĆ	Siniša STOJKOVIĆ
Anna KOTULSKA (Poland)	Petar SVORCAN
Mirjana KROTIN	Vesna ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ
Miodrag KRSTIĆ	Davor ŠTIMAC (Croatia)
Eugene Joseph KUCHARZ (Poland)	Ivan TASIĆ
Katarina LALIĆ	Vesna TOMIĆ-SPIRIĆ
Nebojša LALIĆ	Stevan TRBOJEVIĆ (Bosnia and Herzegovina)
Zorica LAZIĆ	Violeta VUČINIĆ -MIHAJLOVIC
Goran MILAŠINOVIC	Miodrag VUKČEVIĆ
Branislava MILENKOVIC	Vladan VUKČEVIĆ
	Danijela ZAMAKLAR

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Dušan BASTAĆ
Živoslava BRANKOVIĆ
Zorica CVETKOVIĆ
Nenad CRNČEVIĆ
Vladimir ČOLIĆ
Dragan DJORDJEVIĆ
Dimitrije JANKOVIĆ
Tanja JOZIĆ
Aleksandra MILOŠEVIĆ
Predrag MITROVIĆ
Viktor STOIČKOV
Vladan PETROVIĆ
Snežana RALJEVIĆ
Dragan VASIĆ
Marija ZDRAVKOVIĆ
Radmila ŽIVKOVIĆ



Petar Svorean, Srđan Marković, Jelena Đorđević,
Dušica Vrnić, Daniela Bojić, Slobodan Kažić,
Njegica Jojić-Vignjević

KBC "Zvezdara" Beograd
Kliničko odeljenje
za gastroenterologiju i hepatologiju

Rad poslat: april, 2013.
Revizija urađena: april, 2013.
Rad prihvaćen: maj, 2013.

HEPATOCELULARNI KARCINOM – OD EPIDEMIOLOGIJE DO TERAPIJE

HEPATOCELLULAR CARCINOMA – FROM EPIDEMIOLOGY TO THERAPY

ABSTRACT

In this review article authors discusses about epidemiological factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC), pathophysiology and genetics, clinical monitoring and treatment options for these patients.

Hepatocellular carcinoma is the most common primary tumor of the liver. Pathophysiology of this tumor is closely associated with the evolution of liver cirrhosis, a mechanism that accelerates cancerogenesis as the shortening of telomere, inhibition of growth factors due to the change microenviroment due to cirrhosis. Therapy of HCC is complex and often complicated by the previous liver disease. Potential therapeutic modalities include systemic therapy, surgical approach (resection or transplantation) and local therapy. It is necessary to define a strategy for early diagnosis of these neoplasms in order to implement a timely treatment.

Key words: hepatocellular carcinoma, cancerogenesis, therapy.

Hepatocellularni karcinom (HCC) je maligni i najčešći primarni tumor jetre (preko 90%). Najznačajniji faktor rizika za razvoj HCC je ciroza jetre. Njegov nastanak je nedvosmisleno povezan sa: hepatitisom B (HBV) ili hepatitisom C (HCV), aflatoksinom. Pa ipak četvrtina pacijenata koji razvijaju HCC nemaju pomenute faktore rizika. Ova neoplazma je jedan od uzroka smrti kod pacijenata sa cirozom jetre. Epidemiološki podaci o prirodnom toku HCV virusne infekcije kao i o povećanoj incidenci ove infekcije, vodi povećanoj incidenci HCC sa tendencijom porasta (1). Najpoznatiji faktori rizika za razvoj HCC se mogu svrstati u cetiri grupe: infektivni tj. virusni (hronični B i C hepatitis), toksični (alkohol, aflatoksin, vinil hlorid), metabolički (dijabetes, nealkoholni steatohepatitis, hereditarna hemohromatozoza) i autoimuni (primarna biliarna ciroza, autoimuni hepatitis) (2). Potrebno je definisati strategiju za ranu dijagnozu ove neoplazme kako bi se sprovelo pravovremeno lečenje.

HBV infekcija je najčešći faktor rizika za HCC obzirom na 300 miliona ljudi sa hroničnom infekcijom širom sveta. Studije su pokazale da nosioci ovog virusa imaju od 5 do 15 puta veći rizik za HCC poredeći sa zdravom populacijom. HBV infekcija je udružena sa oko 40% svih HCC sirom

sveta. Najveća učestalost HCC na terenu HBV infekcije postoji u područjima gde je infekcija endemska. U ovim područjima transmisija je obično vertikalna i rezultuje hronicitetom u preko 90% slučajeva. U područjima sa horizontalnom transmisijom (seksualni i parenteralni način prenosa) više od 90% akutnih infekcija nema hronični tok (3). HBV nosioci imaju povećan rizik za nastanak HCC kada su muškog pola, starijeg uzrasta, familijarnu anamnezu na HCC, izloženost aflatoksinu, konzumiranje alkoholnih pića, pušenje ili koinfekcija sa HCV ili HDV. U jednoj tajvanskoj studiji objavljena je pozitivna korelacija između nivoa cirkulišeg testosterona i HCC kod HBV inficiranih muškaraca. U toku hronične B infekcije spontana ili terapijski indukovana pojava antitela (antiHBs At i anti HBe At) predstavlja pozitivan klinički parametar za razvoj HCC (4). Meta-analiza, 12 studija sa 1187 pacijenata koji su dobijali interferon i 665 nelečenih pacijenata praćeni su 5 godina. Manja pojava HCC bila je u grupi lečenih pacijenata (1,9% kod lečenih pacijenata i 3,2 % kod nelečenih). Ovo se nije pokazalo statistički značajnim (5).

HCV infekcija predstavlja drugi veliki faktor rizika za HCC. HCV je najvažniji faktor rizika za HCC u zemljama zapadne Evrope i Severne

Amerike, obzirom da su epidemiološke studije pokazale da oko 70% pacijenata sa HCC imaju u serumu antiHCV antitela.⁶ Meta-analizom od 21 studije utvrđeno je da HCV infekcija povećava 17 puta rizik za nastanak HCC. HCC ima najveću prevalencu kod pacijenata sa HCV cirozom, mada virus poseduje i mutageno dejstvo, obzirom da postoje i pacijenti sa HCV infekcijom bez ciroze sa razvojem HCC (7). Kod HCV inficiranih pacijenata isti su faktori rizika kao i kod HBV inficiranih koji povećavaju rizik za nastanak HCC (starost, muški pol, alkoholizam, dijabetes, gojaznost, koinfekcija). Nema dokaza koji od virusnih faktora uključujući genotip, nivo replikacije je od posebne važnosti za progresiju infekcije u cirozu i/ili HCC (8). Mada su neki od njih, posebno genotipovi 1 i 4 vezani su za lošiji odgovor na Interferon, te verovatno i za teži tok hronične infekcije i češću evoluaciju u hepatocelularni karcinom.

Iako je alkoholizam faktor rizika za cirozu jetre, nema dovoljno dokaza o direktnom kancerogenom efektu ove supstance. Alkoholizam sinergistički sa HCV ili HBV infekcijom promoviše nastanak ciroze i HCC. U grupi HCV pozitivnih alkoholičara rizik za nastanak HCC je dodatno povišen (dva puta) (9).

Aflatoksin je mikotoksin koji stvara Aspergillus fungus. Ova gljivica obično raste u namirnicama (kukuruz, kikiriki) koje se čuvaju u toplim i vlažnim uslovima. Na animalnom modelu dokazan je moćni hepatokancerogeni efekat ovog toksina. Nakon ingestije on se metabolije u AFB1-exo-8,9-epoksid koja uzrokuje oštećenje DNK i inaktivaciju tumor-supesornog gana (p53; 249 ser). Ova mutacija se nalazi u 30-60% HCC u aflatoksin-endemskim područjima (10).

Razvoj angiosarkoma jetre, ali ne i drugih patohistoloških tipova je udružena sa izloženošću vinil hloridu. (11)

Sumnja se da je određen broj slučajeva kriptogene ciroze i HCC uzrokovano nealkoholnim steatohepatitisom (NASH). Američke studije nisu uspele da identifikuju faktor rizika u 30-40% pacijenata sa HCC. Ovi pacijenti bili su HCV i HBV negativni i nisu uzimali alkohol. (12) Teško je na patohistološkom nivou povezati NASH i HCC, obzirom da se razvojem ciroze i malignom transformacijom, hepatocit gubi patohistološke karakteristike za NASH. Nekoliko kliničkih studija pokazale su da se kod pacijenata sa HCC na terenu kriptogene ciroze češće javljaju kliničke i demografske karakteristike sugestivne za NASH (ženski pol, dijabetes i gojaznost). (13) Abdominalni tip gojaznosti i insulinska rezistencija su poznati uzročnici steatoze jetre. Visok nivo steatoze hepatocita povećava stepen nekroze, inflamacije i fibroze. Češće se bolest

jetre javlja kod pacijenata sa metaboličkim poremećajem, dok insulinska rezistencija ubrzava njenu progresiju. (14) Japanske studije su pokazale da je dijabetes faktor rizika za nastanak HCC. (15) Potrebna su dodatna istraživanja u kojim bi sa ispitalo da li dužina trajanja šećerne bolesti i tip terapije utiču na pojavu HCC.

Više od 50 studija proučavalo je povezanost pušenja i HCC. Obično je pušenje zbujujući faktor jer je udruženo i sa konzumacijom alkoholnih pića. Pijenje kafe za razliku od pušenja smanjuje rizik za nastanak HCC, što je pokazano na animalnom modelu kao i u brojnim epidemiološkim studijama. (16)

Odavno je poznata povezanost oralnih kontraceptiva i tumora jetre. Estrogen i progesteron indukuju i promovišu rast tumora jetre kod životinja. Ovaj efekat na prvom mestu estrogena, nastaje zbog ubrzane proliferacije hepatocita i nagomilavanja spontanih mutacija. (17) Nekoliko humanih studija je pokazalo da oralni kontraceptivi dovode do nastanka adenoma i fokalne nodularne hiperplazije. (18) U redim slučajevima oralni kontraceptivi dovode do malignih tumora jetre kao što su HCC, mešoviti hepatocelularni i duktalni karcinom, holangiookarcinom i hepatoblastom. Šest studija u metaanalizi koja se sastojala od 12 studija ukazala je na značajno veći rizik za HCC povezan sa dugotrajnom upotrebo oralnih kontraceptiva (više od 5 godina). Rizik je 2 od 20 puta veći kod ovih žena. (17)(18) Za sada nema podataka o novijoj generaciji oralnih kontraceptiva sa manjom dozom pomenutih hormona.

Homozigotni nosioci poznate HFE mutacije (C282Y) imaju 1,7 puta veći rizik za nastanak HCC. Na ovaj podatak ukazali su švedski autori na osnovu populacione studije i 1800 pacijenata sa hereditarnom hemohromatozom koji su najčešće bili homozigoti za pomenutu mutaciju. (19)(20) Nema podataka o riziku za HCC kod heterozigotnih nosilaca ove mutacije kao i kod homozigota za drugu mutaciju povezanu sa hereditarnom hemohromatozom (H63D).

Patofiziologija HCC je multifaktorijsalna. Nakon što je 1981. godine Beasley povezao HBV infekciju sa razvojem HCC, mislilo se da je uzrok jasan, obzirom na integraciju virusnog u genom hepatocita. Naredne studije nisu to dokazale, obzirom na razvoj HCC i kod pacijenata bez bilo kakvih znakova HBV infekcije.

Inflamacija, nekroza, fibroza uz regeneraciju hepatocita karakterišu stanje ciroze jetre i teren za razvoj HCC. Kod pacijenata inficiranih HBV, HCC se razvija i bez ciroze jetre, za razliku od HCV pozitivnih pacijenata gde se najčešće prvo razvije ciroza pa HCC. Ova razlika verovatno potiče od činjenice da se HBV integriše u genom domaćina, jer

je DNK virus, što za posledicu ima produkciju HBV X proteina koji je ključan za hepatokancerogenezu. HCV je RNK virus čija se replikacija odvija u citoplazmi bez integracije u DNK hepatocita. Evolucija same bolesti koja rezultuje malignom transformacijom uključuje brojne intracelularne puteve koji su obično modifikovani eksternim i faktorima sredine, što dovodi do nagomilavanja genetskih abnormalnosti, koje za krajnji rezultat ima odlaganje apoptoze i povećanu ćelijsku proliferaciju što je glavna karakteristika maligno izmenjene ćelije.

Skorašnje studije ukazuju na bitne genetske momente u hepatokarcinogenezi. Geni koji su kandidati za bkljucno mesto u kancerogenezi su P53, PIKCA, gen za Beta katenin, obično su mutirani u HCC. Potrebna su dalja ispitivanja signalnih puteva koji su kompromitovani u kancerogenezi. Dva signalna puta uključena u celularnu diferencijaciju *Wnt β -catenin, Hedgehog*, su često alterisana u HCC. Up-regulacija Wnt signalnog puta se često nalazi u preneoplastičnim adenomima koje su prekursorske lezije. Delecije u APC genu i konsektivna aktivacija β katenin signalnog puta je dovoljna da izazove HCC na animalnom modelu. (21) Skorašnje studije ukazale su na mogućnost da su u razvoju HCC uključene stem ćelije u jetri koje proliferišu kao odgovor na hroničnu inflamaciju i prisustvo virusnog genetskog materijala. (22) Mutacija p53 u hepatokancerogenezi je rani događaj i vodi ekspanziji hepatocita sa disfunkcionalnim telomerama, hromozomskoj nestabilnosti i inicijaciji HCC. Takođe mutacija ovog gena dovodi do izostanka apoptoze. (23) P16/Rb je drugi važni signalni put u hepatokancerogenezi i checkpoint ćelijskog ciklusa, i nalazi se disfunkcionalnim u 80% HCC. Inaktivacija se obično dešava u metialcijom promotora p16. Povećana ekspresija inhibitora p16 koreliše sa rizikom za nastanak HCC. (24) Gubitak heterozigotnosti za receptor Insulinu-sličnom faktora rasta 2 (IGF2R) je još jedan važan događaj u ranoj kancerogenezi i dešava se u oko 60% displastičnih nodulusa u HCC. Gubitak IGF2R dovodi do hiper-ekspresije faktora rasta (Insuluni sličan), što je česta karakteristika ovog tumora. U ovom slučaju dolazi do degradacije IGF2 mitogena i aktivacije transformišućeg faktora rasta β (TGF β) koji je hiperekspresiran u cirozi jetre. Interesantna je lokacija gena za IGF2R u subtelomeričnom regionu hromozoma 6, ukazujući na činjenisu da skraćenje telomera može direktno uticati na inaktivaciju ovog gena i ubitak heterozigotnosti lovog genskog lokusa. (24) Skraćenje telomera limitira proliferacioni kapacitet humanih ćelija pa i hepatocita. Ovo je jedan od mehanizama kojim se podstiče hromozomska nestabilnost. Kada telomera dostigne kritičnu dužinu, hepatocit ima duži životni vek, sa većom mogućnošću akumu-

lacija hromozomskih grešaka indukujući signalne puteve kojima se nagomilavaju mutacije i najbolji mogući put ovakvog hepatocita je apoptoza. Da skraćenje telomera vodi u hromozomsku nestabilnost pokazano je pozitivnom korelacijom aneuploidije i kratkih telomera u ćelijama HCC. Disfunkcija telomera uzrokuje i inaktivaciju DNK repair mehanizama, čime se broj mutacija u ćeliji povećava. Na animalnom modelu je pokazano da je skraćivanje telomera inicijalni momenat u nastanku HCC, tako što telomeraza-deficijentni miševi brže razvijaju tumor u dejstvu kancerogena. (23) Smanjenje proliferativnog potencijala hepatocita u cirozi podstiče kancerogenezu. Skraćivanje telomera i starenje hepatocita kao posledicu imaju gubitak replikativne rezerve tokom ciroze. P21 je primerni traget p53, kojim se indukuje zaustavljanje ćelijskog ciklusa. Hiperekspresija ovog proteina ćelijskog ciklusa predstavlja rizik za nastanak HCC u cirotično izmenjenoj jetri. (26)

Nastankom ciroze menja se mikrosredina hepatocita, na prvom mestu zbog aktivacije stelatnih ćelija, čime se dovodi do povećane produkcije ekstracelularnog matriksa, citokina, faktora rasta i produkata oksidativnog stresa. Aktivacija ćelijskih onkogena predstavlja kasni događaj u heptocelularnoj karcinogenezi. Korelacija aktivacije c-myc i veličine tj. progresije tumora. Mehanizam aktivacije ovog onkogena je amplifikacija koja nastaje zbog telomerazne disfunkcije. (27)

U cirotično izmenjenoj jetri nalaze se noduli različite veličine, uključujući i displastične i regenerativne noduluse, bez jasnog pravila u kojima će se javiti HCC. Prospektivne studije ukazale su da veći neoplastični potencijal imaju manji displasticni nodulusi, u odnosu na velike lezije koje obično nisu pod velikim rizikom za alteraciju.

Simptomi i klinički znaci HCC su obično odsutni u ranoj fazi, ali i nespecifični kada se javi na terenu odmakle bolesti jetre. Vaskularni šum iznad jetre se može čuti u 10–20% slučajeva i može ukazati na HCC. Kako se najveći broj slučajeva otkriva u cirozi jetre, nova faza dekompenzacije može ukazati na HCC, ali je isti broj slučajeva u kojima se HCC razvija u kompenzovanoj fazi ciroze jetre. Neretko je prva prezentacija HCC palpabilna hepaticka masa, hemoperitoneum ili znaci dekompenzacije sa komplikacijama u sklopu portne hipertenzije. Najčešće je za postavljanje dijagnoze HCC dovoljan ehosonografiski pregled u kombinaciji sa serumskim nivoom α -fetoprotein (AFP). Populacione studije su pokazale da mortalitet i morbiditet ljudi koji su pod rizikom za HCC, u najvećoj meri zavisi od praćenja. Praćenje se sastoji od ehosonografskog pregleda abdomena i određivanja serumskog nivoa AFP na svakih šest meseci do godinu dana. Rana detekcija

alteracije u parenhimu cirotične jetre omogućava efektnije lečenje.

Pri ehosonografskom praćenju se mogu identifikovati lezije u jetri koje su suspektne na HCC. Dalje vođenje takvog pacijenta zavisi od veličine promene u jetri (manja od 1cm, od 1 do 2cm, veća od 2cm). Lezija manja od 1cm ima malu verovatnoću da se radi o alterisanoj promeni, potrebno je učestalije ehosonografsko praćenje na svaka tri meseca u periodu od 1 do 2 godine. U slučaju njenog porasta tretira se kao HCC, ukoliko ne raste, ehosongrafski skrining se nastavlja na 6 meseci.

Za lezije u jetri veličine od 1 do 2cm, potrebna je potvrda drugom vizualizacionom metodom (CT i/ili MRI). Ukoliko lezija na dobijenim snimcima ima karakteristike alterisane promene tretira se kao HCC, u suprotnom indikovana je biopsija promene. U slučaju da nema elemenata alteracije u bioptičkom materijalu, promena se prati svaka 3 meseca, stav je isti kao kod lezija do 1cm.

Lezije veće od 2cm sa tipičnom vaskularizacijom pri vizualizaciji jednom metodom, se tretiraju kao HCC, biopsija nije indikovana. U slučaju da lezije u jetri prati povišena vrednost AFP, preko 200 µg/l, verovatnoća HCC je veća. (28)

U ranom stadijumu HCC, serumski nivo AFP je obično u fiziološkim granicama, i zato se ne preporučuje kao jedini skrining test. Posebno su važni lažno pozitivni rezultati, zbog toga što je povišen i u egzacerbaciji hroničnog hepatitisa. Specifičnost ovog tumorskog markera je velika kada je vrednost AFP u serumu preko 500 µg/l. Ove vrednosti se postižu u 2/3 uznapredovale faze bolesti. Specifičnost ovog testa varira od 39-97%, senzitivnost 76-95%, dok je pozitivna prediktivna vrednost 9-32%. Poseban problem su pacijenti sa granično povišenom vrednosti AFP. (29)

Terapija HCC je kompleksna i često iskomplikovana preegzistentnom bolešću jetre. Potencijalni terapijski modaliteti uključuju sistemsku terapiju, hirurški pristup (resekcija ili transplantacija) i lokalna terapija (radiofrekventna ablacija, RFA i transarterijska hemembolizacija, TACE). Sistemská hemoterapija je često limitirana obzirom na brojna toksična dejstva i bolesnu jetru.

Hirurški pristup predstavlja zlatni standard u lečenju HCC. Objavljena stopa resekabilnosti HCC iznosi 10% u zapadnim i čak 28% u istočnim zemljama koje imaju skrining programe za ranu detekciju HCC.(30) Opšte stanje pacijenta i prisustvo komorbiditeta uključujući kardiovaskularne bolesti, dijabetes ili bubrežnu insuficijenciju su bitni kriterijumi za odluku o resekciji jetre u cilju lečenja HCC. Potrebno je proceniti funkcionalnu rezervu jetre i tako izbeći postoperativnu insuficijenciju jetre i letalni ishod. Treba imati u vidu da ovi pacijenti

imaju primarno smanjenu funkcionalnu rezervu u slučaju preegzistentne ciroze. U pojedinim centrima se razmatra hepatogram i kategorizacija po Childs-u u smislu procene postoperativnog rizika. U drugim centrima se koriste razni testovi, kao sto su lidokainski test, zatim test sa metabolitom lidokaina – monoetylglucinsilidide (MEGX), galaktoza eliminacioni test (GEC) i drugi za procenu funkcionalne rezerve jetre. Veličina tumora je druga važna determinanta resekabilnosti. Merenje zapremine jetre pomoću CT volumetrije se pokazalo kao koristan metod u selekciji pacijenata za veće resekcije. Za pacijenta kojima je potrebna veća resekcija HCC, bez adekvatne funkcionalne rezerve, može se preoperativno izvršiti embolizacija portne vene i atrofija lobusa koji je zahvaćen karcinom sa posledičnom hipertrofijom drugog lobusa. Ovo omogućava bezbedniju resekciju i minimizira postoperativni morbiditet i mortalitet. (31) EASL (European Association for Study of Liver) /AASLD (American Associations for Study of Liver Diseases) ukazuju na jasno definisane stavove u vezi resekcione hirurgije u lečenju HCC: pacijenti sa solitarnim HCC i očuvanom funkcijom jetre bez znakova portne hipertenzije su kandidati za ovaj modalitet lečenja (32).

Uprkos težnji da se ovaj malignitet otkrije u ranoj fazi, neretko smo suočeni sa prvom prezentacijom velikih tumorskih lezija (>5cm). U Japanu 10-20% pacijenata se prezentuje sa tumorom većim od 10 cm. EASL/AASLD ukazuju da resekcija HCC veći od 5cm se treba uvek izuzetno izvesti obzirom na vaskularnu invaziju i lošiju prognozu. Veličina tumora je negativan prediktivni faktor i inverzno koreliše sa stopom preživljavanja. (33)

U slučajevima multinodularnog HCC, transplantacija je terapijski pristup izbora unutar Milanskih kriterijuma (do tri nodulusa <=3cm); pacijenti van ovih kriterijuma mogu imati benefit od resekcije, posebno u slučajevima sa dva dijagnostikovana nodulusa. Stopa preživljavanja je u ovom slučaju veća u odnosu na TACE ili konzervativnu terapiju. Svi pacijenti van ovih kriterijuma kandidati su za konzervativnu terapiju. (34) Pacijentima sa znacima portne hipertenzije resekcija je kontraindikovana, ali su potrebna dalja istraživanja. Pacijenti sa blagim stepenom portne hipertenzije mogu biti kandiadati za resekciju jetre i ne treba ove pacijente staviti na listu čekanja za transplantaciju.(35)

Dok je transplantacija povezana sa malim procentom recidiva, mortalitet usled posttransplantacijskih komplikacija kao i usled lista čekanja, zahteva razmatranje.(36) Rađena je retrospektivna analiza 204 pacijenata sa parcijalnim resekcijama jetre i 43 pacijenata kojima je rađena transplantacija [30.2% sa kadavera i 69.8% živih donora] kod

pacijenata sa HCC na terenu ciroze jetre uz pomoć Milanskih kriterijuma.(37) Ukupno preživljavanje je veće u kohorti transplantiranih pacijenata (5-godišnje preživljavanje 81% versus 68%, $P = 0.017$). Nakon analize prisustva mikrovaskularne invazije koja je bila signifikantno značajnija u resekovanoj grupi (29.9% versus 13.9%, $P = 0.033$), utvrđeno je da nije bilo uticaja na ukupno preživljavanje u grupi transplantiranih pacijenata (5-godišnje 82% versus 77%, $P = 0.125$ odnosno 0.342 bez i sa mikrovaskularnom invazijom). Nezavisni faktori povezani sa lošijom prognozom su prisustvo antiHCV antitela [hazard ratio (HR) 2.09, $P = 0.006$], tumor veći od 3cm (HR 1.70, $P = 0.027$), više od jednog tumora (HR 2.66, $P = 0.002$), kao i prisutvo mikrovaskularne invazije (HR 2.46, $P = 0.001$). Transplantacija nakon pojave recidiva HCC posle primarne resekcije smatra se realnom opcijom.(37) Hwang i sar. su pokazali da nema značajne razlike u preživljavanju između pacijenata kojima je inicijalno urađena transplantacija i transplantacije nakon pojave recidiva. Petogodišnje preživljavanje je bilo veće kod pacijenata sa primarnom transplantacijom i iznosilo je 71,8% dok je druga grupa imala 54%. Četiri pacijenta su razvili recidiv u transplantiranom jetri.(38) Razmatranje karakteristika tumora na prvom mestu vaskularne invazije i histološkog gradusa su najvažniji za selekciju pacijenata kojima bi se nakon racidiva uradila transplantacija jetre (salvage transplantation). Dve studije su pošle od pretpostavke da je transplantacija jetre sa živog donora (LDLT-living donor liver transplantation) ekvivalent transplantaciji jetre sa kadavera (DDLT-deceased donor liver transplantation). Utvrđena je značajnija pojava recidiva u LDLT. U obe studije pojava recidiva je bila 29% u LDLT grupi i 0% u DDLT grupi nakon trogodišnjeg praćenja.(39)(40)

U poslednjih 10 godina širom sveta selekcija za transplantaciju jetre ima veliki značaj, potrebno je izabrati pacijente u ranom stadijumu bolesti. Ovo su pokazali Mazzaferro i sar. kod kojih je 85% pacijenata imalo petogodišnje preživljavanje.(41) Razvojem transplantacione medicine i mogućnostima transplantacije jetre sa živih donora mnogi centri u svetu su proširili ovaj stav. Neke studije su pokazale da je ishod kod pacijenata nakon transplantacije jetre isti bez obzira da li su ispoštovani Milanski kriterijumi. Pacijenti sa tumorom < 8 cm ili ≥ 8 cm, ali dobro differentovanim uz nivo serumskog AFP < 400 ng/ml mogu imati stopu petogodišnjeg preživljavanja od 70% nakon transplantacije. Sličan ishod se dobija sledeći Milanske kriterijume. Drugim rečima, transplantacija jetre može biti efikasna terapijska mera kod dodatnih 37,5% pacijenata. Proširani kriterijumi su usvojeni u mnogim zemljama (Kalifornija, San Francisko, Tokio kriterijumi).

Sledeći ove kriterijume čak i pacijenti sa tumorom > 8 cm mogu imati benefit od transplantacije samo ukoliko imaju povoljnije patohistološke karakteristike i nivo AFP manji od 400 ng/ml.(41)(42) Koji god se kriterijumi sledili ostaje značajan procenat pacijenata sa intra ili ekstrahepatičkim recidivom nakon transplantacije. Recidiv je najčešće posledica cirkulišućih kancerskih ćelija koje se deponuju u novoj jetri – hipoteza “tlo i seme”. Ako je ova hipoteza tačna, predikcija recidiva i selekcija pacijenata bi trebalo biti bazirana na detekciji cirkulišućih kancerskih ćelija umesto na radiološkim i patohistološkim karakteristikama HCC. Za sada postoje kontraverzne studije.

Lokalna terapija je potentna alternativa hirurškim modalitetima lečenja i transplantaciji jetre u lečenju HCC. Radiofrekventna ablacija (RFA) i transarterijska hemoembolizacija (TACE) su tradicionalne lokalne terapije u lečenju ovog maligniteta. Ostale alternative poput perkutane injekcije etanola (PEI) se još ispituju. Problem kod ove vrste terapije su recidivi. U jednoj studiji poređen je efekat RFA i kombinacije RFA- PEI. U studiji su učestvovala 113 pacijenata sa solitarnim HCC do 7 cm i stopa trogodišnjeg preživljavanja je bila veća kod pacijenata koji su lečeni kombinovanom terapijom. Takođe je i pojava lokalnih recidiva bila signifikantno niža u ovoj grupi pacijenata. Ova studija je pokazala da je RFA efikasna kod tumora koji su manji od 3 cm.(43) U drugoj studiji su poređeni pacijenti tretirani RFA ili TACE. Svi pacijenti su imali tumor manji od 5 cm i manje od 4 nodulusa. Mortalitet nije zabeležen ni u jednoj grupi pacijenata dok su komplikacije bile značajno više u RFA grupi. Preživljavanje u obe grupe je bilo slično, bez statistički značajne razlike. Prednost TACE se ogleda u minimalnoj sistemskoj toksičnosti. Intraarterijskom injekcijom hemoterapeutika se postiže bolji efekat obzirom na direktni kontakt sa tumorskim ćelijama i minimalnu sistemsku apsorpciju. Iako lokalna, ova terapija može imati komplikacije u vidu apsesa jetre, rupture tumora, akutne insuficijencije jetre, pleuralne efuzije, krvarenja iz variksa jednjaka, spontanog bakterijskog peritonitisa. Dužina hospitalizacije nakon TACE je kratka i iznosi u proseku 2 dana.(44)

Sistemski hemoterapeutici su obično opcija za pacijente koji nisu kandidati za resekciju niti za transplantaciju. Primenuju se različite kombinacije citostatika sa većim ili manjim uspehom za preživljavanje ovih pacijenata, ali su rezultati veoma skromni. Kombinacija Gemcitabin- Oxaliplatin (GEMOX) je postigla preživljavanje od 11,5 meseci (95% CI 8.5-14.3) kod pacijenta sa uznapredovalim, nelečenim HCC u poređenju sa šest meseci koliko je prosečno preživljavanje ovih pacijenata.(45) Sorafenib (Nexavar) kao multikinazni inhibitor je

lek novije generacije u lečenju HCC. Prema internacionalnoj randomizovanoj-placebo studiji preživljavanje uz Sorafenib bilo je 10.7 meseci u odnosu na grupu koja nije dobijala lek (7.9 meseci). (46)

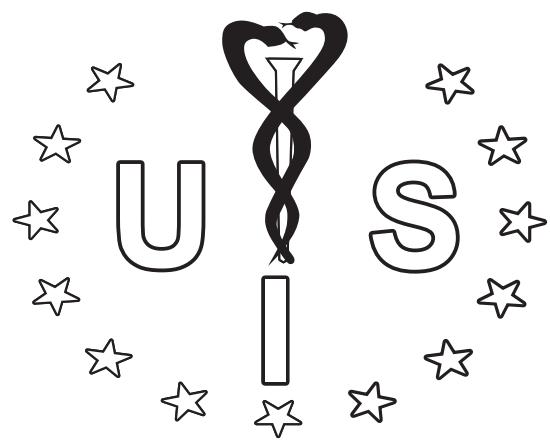
Dalja proučavanja molekularnih i signalnih puteva dovodi do novijih terapijskih agensa tj. target-terapije. U terapiji nerezekabilnog HCC su proučavani i drugi molekuli koji su uključeni u

različite signalne puteve. Jedan od njih je Erlotinib, inhibitor receptora epidermalnog faktora rasta koji ima tirozin kinaznu aktivnost. 40 pacijenata je tretirano 28 dana. 17 pacijenata je bilo bez kliničke progresije, iako nisu uočeni radiografski znaci regresije samog tumora u 16 nedelji. Srednje preživljavanje je bilo 10.7 meseci u poređenju sa standardnim preživljavanjem od 6 meseci. (47)

LITERATURA

1. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
2. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist. *Am J Med* 2007; 120: 194–202.
3. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 1172–1179.
4. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1207–1209.
5. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593–602.
6. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, El-Serag HB. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 266–269.
7. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124–1130.
8. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 748–755.
9. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323–331.
10. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl): S441–S448.
11. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 220–222.
12. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349–1354.
13. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134–140.
14. Adams LA, Lymp JF, St SJ, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121.
15. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S72–S78.
16. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293–300.
17. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *West J Med* 1991; 155: 416–418.
18. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43: 643–652.
19. Cauza E, Peck-Radosavljević M, Ulrich-Pur H, et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 442–447.
20. Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 17.
21. Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17216–17221.
22. Chiba T, Kita K, Zheng YW, et al. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 2006; 44: 240–251.
23. Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, Kamino K, Lehmann U, Kubicka S, Schirmacher P, Jonkers J, Rudolph KL. Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1465–1475.
24. Matsuda Y, Yamagiwa S, Takamura M, et al. Overexpressed Id-1 is associated with a high risk of hepatocellular carcinoma development in patients with cirrhosis without transcriptional repression of p16. *Cancer* 2005; 104: 1037–1044.
25. Breuhahn K, Vreden S, Haddad R, et al. Molecular profiling of human hepatocellular carcinoma defines mutually exclusive interferon regulation and insulin-like growth factor II overexpression. *Cancer Res* 2004; 64: 6058–6064.
26. Wagayama H, Shiraki K, Yamanaka T, et al. p21WAF1/CTP1 expression and hepatitis virus type. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2074–2079.
27. Wang Y, Wu MC, Sham JS, Zhang W, Wu WQ, Guan XY. Prognostic significance of c-myc and AIB1 amplification in hepatocellular carcinoma. A broad survey using high-throughput tissue microarray. *Cancer* 2002; 95: 2346–2352.
28. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42: 1208–1236.
29. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52: 11–18.
30. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD practice guideline. *Hepatology* 2005; 42(5): 1208–35.
31. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005 May; 140(5): 450–7.

32. L. Capussotti, A. Ferrero, L. Vigano, R. Polastri, M. Tabone. Liver resection for HCC with cirrhosis: Surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines. *EJSO* 35 (2009) 11-15.
33. Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002 May;194(5):592-602.
34. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multiinstitutional database. *Ann Surg Oncol* 2005 May;12(5):364-73.
35. Capussotti L, Ferrero A, Vigano' L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg* 2006 Jan;30(6):992-9.
36. Bruix J, Llovet JM. Prognosis and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1019-1021.
37. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007; 245:51-58.
38. Hwang S, Lee SG, Moon DB, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13:741-746. Similar survival in salvage LDLT compared with primary LDLT for recurrent HCC after resection
39. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Living donor versus decreased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2007; 94:78-86. Possible increased risk of HCC recurrence associated with LDLT.
40. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:1601-1608.
41. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
42. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8:765-774.
43. Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology* 2007; 244:599-607. RFA/PEI offers a therapeutic advantage over RFA alone among a subset of patients.
44. Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al. Comparable survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization. *Arch Surg* 2006; 141:1231-1236.
45. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer* 2007; 109:1384-1390.
46. Llovet J. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). Abstract presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting; 4 June 2007; Chicago, Illinois, USA.
47. Thomas M, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110:1059-1067.



INTERNIST



Zorica Cvetković, Dušica Čeleketić

Služba hematologije Klinike za internu medicine KBC Zemun,
Beograd, Nastavna baza Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Rad poslat: april, 2013.
Revizija uradena: april, 2013.
Rad prihvaćen: maj, 2013.

Hiperviskozni sindrom (HVS) predstavlja skup kliničkih simptoma i znakova koji nastaju usled povećanja viskoziteta krvi. Reč viskoznost nosi poreklo od latinskog naziva za belu imelu (lat. *viscum alba*) čije su se bobice koristile za dobijanje gustog lepka, i predstavlja meru otpora proticanju tečnosti i kretanju tela kroz tečnosti (1).

Na visokoznost krvi utiču uobičeni elementi i komponente plazme. U zdravim osoba, hematomkrit je glavno merilo viskoznosti pune krvi. Iako je albumin najzastupljeniji protein plazme, na njenu viskoznost kod zdravih osoba najviše utiče fibrinogen zbog svoje veličine, asimetričnog oblika i nanelektrisanja. Viskoznost plazme se meri Ostwaldovim viskozimetrom, jednostavnim instrumentom koji meri brzinu isticanja tečnosti kroz kapilarnu „U“ cev pod dejstvom Zemljine teže. Normalna viskoznost plazme iznosi 1,4-1,8 cP (2).

Povećanje viskoznosti krvi može nastati usled povećane mase uobičenih elemenata krvi, kao i usled povećane koncentracije proteina plazme (3).

HVS predstavlja urgentno stanje u hematologiji i najčešće se javlja usled:

1. Povećanja mase eritrocita (Prava policitemija)
2. Hiperleukocitoze i leukostaze (Akutna mijeloidna lekemija i Akutna limfoidna lekemija)
3. Prisustva monoklonskih imunoglobulina (limfoproliferativne neoplazme -Waldenström-ova makroglobulinemija i Multipli mijelom, sistemske bolesti vezivnog tkiva)

HVS se takođe javlja i kod naslednih anemija. *Anemija srpastih eritrocita* („sickle cell disease“) uzrokovana je prisustvom HbS koji je manje solubilan od normalnog hemoglobina i polimerzuje u uslovima hipoksije i sniženog pH. To dovodi do promene konformacije eritrocita u rigidni, srpast oblik i taloženja eritrocita u mikrocirkulaciji. Kod *hereditarne sferoцитозе*, postoji nedostatka proteina skeleta (spektrina ili ankirina) i poremećaj aktivnosti Na^+/K^+ ATP-aze u eritrocitnoj membrani koji uzrokuje povećan efluks katjona koji prati i efluks vode. Takvi „dehidrirani“ eritrociti su okrugli i mali, nemaju mogućnost deformabilnosti prilikom prolaska kroz mikrocirkulaciju, što dovodi do intravaskularne hemolize

HIPERVISKOZNI SINDROMI U HEMATOLOGIJI

ali i nastanka HVS (1).

Dokazano je da je HVS nezavisni loš prognostički faktor u nastanku kardiovaskularnih bolesti (4), a klinička slika i način lečenja zavise od osnovnog oboljenja koje je uzrokovalo HVS.

Prava policitemija (*Polycythemia vera*)

Prava policitemija (Polycythemia vera –PV) je retko oboljenje iz grupe Mijeloproliferativnih neoplazmi (incidenta 0,5 do 2 slučaja na 100.000 stanovnika). Karakteriše se klonalnom proliferacijom multipotentnih progenitora kostne srži. Stečena mutacija u JAK- 2 (JAK2 V617F) je prisutna u skoro svih bolesnika sa PV. Najčešći uzroci komplikacija i smrti u PV su tromboze, pre svega arterijske, potom krvarenja, transformacija u mijelofibru ili akutnu leukemiju (5). Hiperviskoznost krvi usled povećane mase eritrocita je najvažniji uzrok vaskularnih poremećaja. HVS u PV doprinoсе i hiperagregabilnost trombocita kao i leukocitoza.

Klinički se HVS u PV manifestuje letargijom, svrabom kože, pletorom, arterijskom trombozom (najčešće infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult ili gubitak vida usle tromboze centralne arterije retine), trombozom hepatične vene (Bud-Chiari sindrom). Stoga je cilj lečenja PV usmeren na smanjenje rizika od tromboze, i bolesnici su shodno riziku od tromboze svrstani u grupe sa visokim, umerenim ili niskim rizikom u zavisnosti od starosnog doba (stariji od 60 godina) i postojanja prethodnih trombotskih dešavanja. Cilj lečenja PV prema preporukama European LeukemiaNet (ELN) grupe je održavanje hematokrita ispod 0,45 kod muškaraca, odnosno ispod 0,42 kod žena. To se postiže terapijskim flebotomijama (uklanjanje 250-500ml krvi svakog ili svakog drugog dana, odnosno uklanjanje 200-300ml krvi dva puta nedeljno kod starijih bolesnika sa kardiovaskularnim rizikom) i/ili lekovima (hidroksurea i alfa interferon, kod starijih se u prvoj liniji ponovo se preporučuje primena busulfana). Dokazana je efikasnost malih doza aspirina (100mg/d) u prevenciji kardiovaskularnih dešavanja. Još uvek nisu dostupni rezultati kliničkih studija o efikasnosti primene JAK-2 inhibitora u lečenju PV (6).

Leukostaza

Hiperlekocitoza sa leukostazom koja se javlja u akutnim mijeloidnim leukemijama (AML) i akutnim limfoblastnim leukemijama (ALL) predstavlja urgentno stanje u hematologiji sa smrtnošću preko 40% ukoliko se na vreme ne prepozna i ne leči. Rizik za nastanak leukostaze znatno raste sa porastom broja leukocita iznad $100 \times 10^9/L$ (hiperlekocitoza). Hiperlekocitoza na prezentaciji se javlja u 5-13% u bolesnika sa AML (najčešće FAB M3, M4 i M5) i 10-30% odraslih bolesnika sa ALL (7). Volumen leukocita zdravih osoba predstavlja svega 1% ukupnog volumena krvi, za razliku od eritrocita koji zauzimaju prosečno 45% volumena krvi. Viskoznost krvi u akutnim leukemia je prezentuju hiperlekocitozom je retko veoma povećana zbog prateće izražene anemije koja je najčešće prisutna u ovih bolesnika. To je važno naglasiti zato što transfuzije eritrocita u cilju korekcije anemije u bolesnika sa asimptomatskom hiperlekocitozom mogu rapidno dovesti do manifestne leukostaze (8).

Patofiziološki mehanizam leukostaze je još uvek nepoznat. Smatra se da direktna adhezivna interakcija između blasta i endotelijalnih ćelija može dovesti do oslobođanja citokina koji dovode do oštećenja endotelnih ćelija i migriranje leukemijskih ćelija u perivaskularni prostor. Klinička slika HVS u AL se može ispoljiti dispneom ili kašljem (pulmonarna leukostaza), kvantitativnim i kvalitativnim poremećajem svesti ili izolovanom paralizom kranijalnih nerava (cerebralna leukostaza), kao i gubitkom vida (retinalna hemoragija ili tromboza centralne retinalne vene). Lečenje leukostaze je urgentna leukoredukcija što se može postići bilo hemoterapijom ili leukaferezom... Ukoliko nije moguće odmah započeti indupcionu hemoterapiju, urgentna citoredukcija se postiže primenom hidroksiuree u dozi 1-2g na 6h. Citoredukcija može smanjiti broj leukocita za 50-80% u toku 24h i nosi sa sobom visoki rizik od nastaka *tumor lysis syndrome* ukoliko se ne primeni allopurinol uz adekvatnu hidraciju bolesnika i alkalinizaciju urina. Leukocitofereza se sprovodi kontinuirano pomoću posebnih mašina – ćelijskih separatora i ima neposredan, ali kratkotrajan efekat ukoliko nije praćena citoredukcijom. Ne preporučuje kod bolesnika sa akutnom promijelocitnom leukemijom zbog mogućnosti pogoršanja diseminovane intravaskularne koagulacije koja prati ovaj tip AML (2)(7)(8)(9).

Paraproteinemije

Paraproteinemije su stanja koja karakteriše produkcija monoklonskih imunoglobulina (mIg).

Imunoglobulin M (IgM) je najveći imunoglobulin molekulske mase 925 kDa. Molekulska masa ostalih imunoglobulina je značajno manja - monomera IgA je 160 kDa, a IgG 150 kDa. Posebno je značajna sposobnost nekih imunoglobulina da se međusobno povezuju u veće molekule, tj. polimerizuju. U *Makroglobulinemiji Waldenström (MW)* monoklonski IgM polimerizuje u pentamere, po čemu je i oboljenje dobilo naziv. Preko 80% svih slučajeva HVS je zabeleženo u MW. U *Multipom mijelomu (MM)* koji čini 10% svih malignih hemopatija, polimerizacija imunoglobulina je manje izražena i karakteristična je samo za molekule IgA koji se udružuju u dimere. U ostalim mijelomima imunoglobulini se nalaze uglavnom u obliku monomera.

Koncentracija paraproteina važna je za dijagnozu i prognozu obe limfoproliferativne neoplazme. Internacionalni staging sistem (ISS) navodi sledeće prognostičke parametre od značaja za MW: starosno doba, nivo hemoglobina, broj trombocita, koncentraciju monoklonskog IgM i nivo beta-2 mikroglobulina (10). U Durie-Salmon klasifikacionom sistemu, koncentracija mIg je takođe uvrštena u prognostičke parametre. Ovaj klasičan klasifikacioni system se sve više zamenuje ISS klasifikacionim sistemom baziranim na koncentracijama beta-2 mikroglobulina i albumina, dopunjениm u poslednje vreme koncentracijom serumske laktične dehidrogenaze i odnosom kappa/lambda lakih lanaca imunoglobulina (11).

U bolesnika sa *seropozitivnim reumatoidnim artritisom* (RA) uglavnom onih sa Felty sindromom (udruženost RA, splenomegalije i neutropenije), *Sjögrenovim sindromom i sistemskim lupusom* takođe je opisan HVS. Mehanizam nastanka HVS u ovim bolestima je kompleksan. Reuma faktor (RF) predstavlja antitelo klase IgM koje se vezuje za Fc fragment molekula IgG i dovodi do njihove agregacije (12). Ovi agregati monoklonskog IgM i poliklonskog IgG imaju sposobnost precipitacije na temperaturama ispod $37^\circ C$ i pripadaju II tipu krioglobulinemije tzv. mešanoj krioglobulinemiji. Učestalost HVS u mešanoj krioglobulinemiji je mala (manje od 3%) (13).

HVS je najvažniji uzrok mortaliteta i morbideta u paraproteinemijama. Na nastanak HVS utiču povećana viskoznost plazme i povećana agregabilnost eritrocita. Za MM je karakterističan tzv. „rouleax“ fenomen tj. slepljivanja eritrocita poput niza novčića koje nastaje usled njihovog oblaganja imunoglobulinima što uzrokuje promenu površinske naboja eritrocitne membrane.

Bolesnici sa viskozitetom serumisa ispod 3cP su uglavnom asimptomatski. HVS se obično javlja kada viskoznost serumisa dostigne 4-5 cP što obično koreliše sa koncentracijama monoklonskog IgM

većim od 30g/L, monoklonskog IgA preko 100-110 g/L, polimerizovanog IgA preko 60-70 g/L, koncentraciji monoklonskog IgG preko 150 g/L i polimerizovanog IgG preko 40-50g/L. Shodno tome, incidenca simptomatskog HVS u MW iznosi 10-30%, a u IgG MM 2-6% (14).

Klasična trijada HVS u paraproteinemijama podrazumeva:

1. Neurološke poremećaje koji nastaju kao posledica oštećene mikrocirkulacije mozga i manifestuju se letargijom, glavoboljama, gubitkom pamćenja, konfuzijom, nistagmusom, vrtoglavicama

2. Poremećaje vida koji nastaju usled promena mikrociirkulacije retine, tzv. „fundus paraproteinaemicus“ koji karakterišu dilatirane tortuozne vene i koji mogu progredirati do kompletne okluzije vene i retinalnih krvarenja i gubitka vida

3. Krvarenja koja se manifestuju muko-zalnim hemoragijsima i purpurom

Paraproteinemije mogu uzrokovati i hemoragijsku dijetezu usled oblaganja trombocita para-

proteinima kojim ometaju njihovu funkciju, ali i povećanu sklonost trombozi. Pored hiperviskoziteta, trombozi doprinose i hipofibrinoliza, sinteza prokoagulantnih autoantitela, inflamatornih citokina (IL-6) kao i stečena rezistencija na protein C (APCR)

Ređe se HVS u paraproteinemijama ispoljava nastankom kongestivne srčane slabosti, akutne tubularne nekroze, plućnog edema sa nastankom multiorganske disfunkcije i neizbežnim smrtnim ishodom ukoliko se ne preduzme urgentno lečenje (15).

Najbrži i najefektivniji metod lečenja HVS u paraproteinama su plazmafereze. Plazmafereza je naročito efikasna u IgM-paraproteinemijama budući da se 80% monoklonskog IgM nalazi intravaskularno. HVS uzrokovan monoklonskim IgA ili IgG mogu zahtevati izmene većih volumena i dugotrajniju terapiju jer je sniženje koncentracija ovih paraproteinova u serumu praćeno njihovom redistribucijom iz ekstravaskularnog u vaskularni prostor.

LITERATURA

1. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*, 2012;119:2205-8.
2. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*, 2011. doi: 10.3322/caac.20124. [Epub ahead of print]
3. Rampling MW. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders. *Semin Thromb Hemost*, 2003;29:459-65.
4. Lowe GDO. Measurement of thrombosis and its prevention. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 54:96-100.
5. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al.. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*,2013;36822-33
6. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev*, 2012;26:205-11.
7. MajhailNS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleve Clin J Med*.2004;71:633-7.
8. Nwose EU, Richards RS. Whole blood viscosity issues VII: the correlation with leucocytosis and implication on leukapheresis. *North Am J Med Sci*, 2010; 2: 576-9.
9. Kurnaz F, Sivgin S, Pala C, et Yildirim R, Baldane S, Kaynar L, Solmaz M, Ozturk A, Eser B, Cetin M, Unal A. Effect of volume replacement during therapeutic leukapheresis on white blood cell reduction in patients with extremeleukocytosis. *Transfusion*. 2013 Mar 3. doi: 10.1111/trf.12141.
10. Gertz MA. Waldenströmmacroglobulinemia. *Hematology*. 2012; Suppl 1:S112-6.
11. Maltezas D, Dimopoulos MA, Katodritou I, et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol Oncol*. 2012. doi: 10.1002/hon.2026. [Epub ahead of print]
12. Zakzook SI, Yunus MB, Mulconrey DS. Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis with Felty's syndrome: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 2002;21:82-5.
13. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*, 2012;379:348-60.
14. Kwaan HC. Hyperviscosityinplasma cell dyscrasias. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013.. doi: 10.3233/CH-131691
15. Zangari M, Berno T, Zhan F, Tricot G, Fink L. Mechanisms of thrombosis inparaproteinemias: the effects of immuno-modulatory drugs. *Semin Thromb Hemost*, 2012;38:768-79.



INTERNIST



Rajica Stošović, Mirjana Bogić,
Vesna Tomic-Spirić

Klinika za alergologiju i imunologiju,
Klinički centar Srbije, Beograd

Rad poslat: mart, 2013.
Revizija urađena: april, 2013.
Rad prihvaćen: maj, 2013.

KLINIČKI EFEKTI IMUNOTERAPIJE KOD BOLESNIKA SA PERENIJALNOM ALERGIJSKOM ASTMOM

CLINICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH PERENNIAL ASTHMA

ABSTRACT

The evaluation of effectiveness is the most common and one of the central issue in allergen specific immunotherapy of allergic bronchial asthma. The objective of this study were to analyze clinical effectiveness of immunotherapy added to pharmacological therapy in comparison with generally adopted pharmacological therapy of allergic perennial asthma. Prospective randomized and controlled study included 38 patients with allergic perennial asthma indicated for immunotherapy. The experimental group consisted of 26 patients subjected to subcutaneous immunotherapy and pharmacological therapy, while 12 matched patients who were administered pharmacological therapy only were the controls. Clinical effectiveness of immunotherapy was evaluated by measurement of the asthma symptom drug score before and after 1, 3 and 5 years of continuous application of immunotherapy. The results of our study revealed that in allergic perennial asthma patients, immunotherapy abated the symptoms and reduced the utilization of drugs. Complementary use of immunotherapy and pharmacological therapy was more efficient than pharmacological therapy only. The most favorable, i.e. high level of clinical efficacy of immunotherapy was achieved during 3 to 5 years of its application. The results of our study verified clinical effectiveness of immunotherapy added to pharmacological treatment for treatment of allergic perennial asthma.

Key words: allergic asthma, immunotherapy, clinical effectiveness

UVOD

Klinička efikasnost je jedno od najčešćih pitanja u imunoterapiji alergijske astme. Danas je prihvaćen jedinstven stav da je monitoring kliničkih manifestacija jedini pouzdan kriterijum za evaluaciju efikasnosti imunoterapije (1)(2). Dosadašnja iskustva su pozitivna, a formirana su na osnovu većeg broja odabranih, dvostruko slepih, placebom kontrolisanih studija, kao i dodatnom meta analizom odgovarajućih kliničkih studija (3)(4)(5)(6). Većina ovih studija je sprovedena u prosečnom trajanju od godinu dana, čime je testirana kontrola osnovne bolesti, bronhijalne astme tj. kurativni efekat imunoterapije. Iako su stečena iskustva pozitivna, stečena na naučno zasnovanim, randomiziranim, dvostruko-slepinim studijama, njihov značaj umanjuje činjenica da je imunoterapija sagledavana u poređenju sa placebom a ne sa drugim vidovima terapije alergijske astme. Pri tome, samo manji broj studija je pratilo efekte imunoterapije duže od jedne godine, bez jasnog odgovora kada treba prekinuti njeno sprovođenje.

CILJ

Cilj našeg ispitivanja je bio da se ispituju klinički efekti imunoterapije pridodati standardnoj farmakološkoj terapiji astme, posle jedne, tri i pet godina kontinuiranog sprovodenja u poređenju sa standardnom farmakološkom terapijom, kod bolesnika sa perenijalnom alergijskom astmom.

BOLESNICI I METODI

Odabrani su bolesnici sa perenijalnom alergijskom astmom usled preosetljivosti na grinje iz kućne prašine Dermatophagoides pteronyssinus uzrasta izmedju 10 i 55 godina sa balgom i umereno teškom astmom u trajanju od najmanje godinu dana. Kod svih bolesnika su postojale indikacije za uvođenje imunoterapije i pisana saglasnost bolesnika za njenu primenu. Od ukupno 38 odabranih bolesnika, njih 26 je uključeno u eksperimentalnu grupu, a 12 u kontrolnu, međusobno upareni prema polu i uzrastu, početku, trajanju i težini alergijske astme. Svi

bolesnici eksperimentalne grupe imunoterapiju su primali godinu dana, njih 11 tri godine, a šest bolesnika ukupno 5 godina. Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna, randomizirana i kontrolisana klinička studija u 2 faze i u ukupnom trajanju od 6 godina. U prvoj fazi izvršen je odabir bolesnika, postavljena dijagnoza, uvedena farmakološka terapija i napravljen plan za dugoročno lečenje shodno preporukama globalne strategije za lečenje i prevenciju astme. Posle godinu dana kontinuiranog praćenja izdvajani su bolesnici sa blagom i umereno teškom astmom koji ispunjavaju kriterijume za ulazak u studiju i randomizirani u eksperimentalnu i kontrolnu grupu. U drugoj fazi, bolesnici eksperimentalne grupe dodatno su podvrgnuti kontinuiranoj subkutanoj imunoterapiji, dok su bolesnici kontrolne grupe nastavili lečenje samo farmakološkom terapijom. Primjenjivan je konvencionalni protokol visokodozne subkutane imunoterapije sa komercijalno dostupnim alergenskim vakcinama instituta „Torlak“. Klinički efekti imunoterapije su procenjivani simptom lek skorom metodom dnevnika (7), pri čemu su vrednovani kumulativni mesečni simptom i lek skor na kraju prve faze ispitivanja i posle prve, treće i pete godine druge faze ispitivanja. Za statističku obradu rezultata istraživanja korišćen je softverski paket statističkih programa SPSS i adekvatna baza podataka.

REZULTATI

Ispitanici sa perenijalnom alergijskom astmom podvrgnuti imunoterapiji, ostvarili su statistički značajno ($p<0,01$) smanjenje simptom skora posle prve, treće i pete godine kontinuirane primene u odnosu na opservacioni period kada su lečeni isključivo farmakološkom terapijom. Najmanji skor simptoma su imali bolesnici koji su najduže primali imunoterapiju, pri čemu je on bio značajno bolji ($p<0,01$) od onih koji su imunoterapiju primali samo jednu tj. tri godine. Ispitanici kontrolne grupe koji su lečeni isključivo farmakološkom terapijom takođe su imali statistički značajno smanjenje simptom skora ($p<0,01$). Medjutim kod bolesnika podvrgnutih imunoterapiji trend smanjenja simptoma astme je bio značajno veći, pa su oni imali statistički značajno manje simptoma ($p<0,01$) od bolesnika lečenih isključivo farmakološkom terapijom. Ispitanici podvrgnuti imunoterapiji takođe su ostvarili statistički značajno ($p<0,01$) i progresivno smanjenje lek skora, posle prve, treće i pete godine kontinuirane primene u odnosu na period pre uvodjenja. Najmanju potrebu za lekovima registrovali su bolesnici koji su najduže primali imunoterapiju i ona je bila

statistički značajno manja ($p<0,01$) od bolesnika koji su imunoterapiju primali jednu tj. tri godine. Ispitanici kontrolne grupe takođe su smanjili potrošnju lekova i to posle prve, treće i pete godine druge faze ispitivanja i ona je bila statistički značajna ($p<0,01$). Međutim, ispitanici podvrgnuti imunoterapiji su trošili statistički značajno manje ($p<0,01$) lekova za astmu u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika.

DISKUSIJA

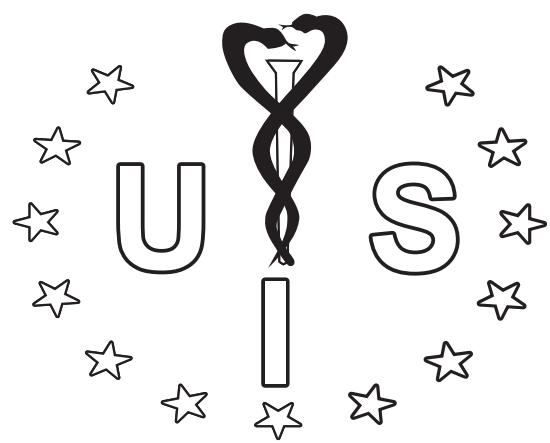
Rezultati sprovedenog ispitivanja pokazuju da imunoterapija pridodata standardnoj farmakološkoj terapiji, smanjuje simptome perenijalne alergijske astme i potrebu za lekovima. Postignuti efekat je srazmeran dužini primene imunoterapije i bolji je od efekta primene isključivo standardne farmakološke terapije. Klinički efekti imunoterapije kod bolesnika sa perenijalnom alergijskom astmom su od prve do pete godine kontinuirane primene bili bolji od standardne farmakološke terapije uz stalni porast amplitude postignute efikasnosti. Najveću efikasnost imunoterapija je ispoljila kod bolesnika koji su bili najduže podvrgnuti njenoj primeni. Jednogodišnja primena imunoterapije je ispoljila nizak stepen kliničke efikasnosti a tek njen dalji nastavak tokom tri ili pet godina kontinuirane primene je doveo do porasta amplitude do nivoa visoke efikasnosti (5). Na slične rezultate ispitivanja ukazuju i drugi autori, pri čemu je većina ovih studija sprovedena u ukupnom trajanju ne dužem od godinu dana (8)(9)(10)(11)(12). U većini studija imunoterapija je visoku kliničku efikasnost ispoljila kod bolesnika sa polenskom astmom a nisku kod onih sa perenijalnom. Dobijeni rezultati ispitivanja jasno ukazuju na dominantan doprinos imunoterapije uspostavljanju kontrole simptoma perenijalne alergijske astme uz istovremeno prisutno permanentno smanjenje potrebe za lekovima, tek posle tri i pet godina kontinuirane primene.

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg ispitivanja potvrđuju povoljan efekat imunoterapije u terapiji perenijalne alergijske astme. Sprovedenim ispitivanjem je pokazano da komplementarna primena imunoterapije i farmakološke terapije ima brži i bolji klinički efekat od standardne farmakološke terapije u kontroli perenijalne alergijske astme. Za visoku kliničku efikasnost imunoterapije u perenijalnoj alergijskoj astmi neophodna je kontinuirana primena tokom tri do pet godina.

LITERATURA

1. Bousquet J, Lockley RF, Maillling HJ. WHO position paper allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(44):6-30.
2. Bousquet J, Lockley R, Maillling HJ, Cuesta EA, Canonica GW, Champan MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccine for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.
3. Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta analysis of randomised controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
4. Abramson M, Puy R, Wiener J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
5. Mallung HJ. EAACI/PTA Symposium reviews. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
6. Bonifazi F, Bilo MB. Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy* 1997;52:698-710.
7. Wasserfallen JB, Gold K, Schulman K, Baraniuk JN. Development and validation of a rhinoconjunctivitis and asthma symptom score for use as an outcome measure in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:16-22.
8. Cools M, Van Bever P, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000;55:69-73.
9. Torres C, Placido JL, Moreira S, Delgado L, Vaz M. Effects of immunotherapy on symptoms, PEFR, spirometry and airway responsiveness in patients with allergic asthma to house dust mites (*D. pteronyssinus*) on inhaled steroid therapy. *Allergy* 1996;51:238-44.
10. Bousquet J, Heijaoui A, Clauzel AM, Guerin B, Dhivert H, Brociek WS, et al. Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1998;82:971-7.
11. Olagüibel JM, Tabar AL, Figueroa BEG, Cortes C. Immunotherapy with standardized extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in bronchial asthma: a dose titration study. *Allergy* 1997;52:168-78.
12. Pifferi M, Baldini G, Marazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002;57:785-90.



INTERNIST



Dragan Đorđević¹, Sladana Mićić¹,
Ivan Tasić¹, Dragan Lović²

¹Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet,
Institut za lečenje i rehabilitaciju
„Niška Banja“
²Intermedica – dr Lović

Rad poslat: februar, 2013.
Revizija urađena: april, 2013.
Rad prihvaćen: april, 2013.

USPEŠNOST DOSTIZANJA CILJNIH VREDNOSTI ARTERIJSKOG KRVNOG PRITiska KOD BOLESNIKA LEČENIH U AMBULANTI TERCIJARNE ZDRAVSTVENE USTANOVE

THE EFFECTIVENESS OF ATTAINMENT OF TARGET VALUES OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN PATIENTS TREATED IN THE OUTPATIENT CONDITIONS OF TERTIARY HEALTH INSTITUTION

ABSTRACT

Introduction/Aim: Attainment of target values of the arterial blood pressure is not obtainable in all patients. In literature we often find a low percentage of achieved target blood pressure values in different countries in the world. The aim of the research is to study the possibility of attaining the target values of the arterial blood pressure in the outpatient conditions of a tertiary health institution.

Method: Consecutive patients with arterial hypertension (422 patients) treated by 22 doctors in Institute for Treatment and Rehabilitation “Niska Banja” during $33,1 \pm 14,3$ months were involved in this research. The patients were checked, on average every $3,5 \pm 1,8$ months with the correction of the antihypertensive therapy.

Results: The average age of the patients was $64,6 \pm 10,0$ years. As far their sex is concerned, there were 183 (43,4%) men and 239 (56,6%) women. The systolic blood pressure (SBP) was significantly reduced in the above mentioned period of treatment: at the beginning of the treatment, it was $143,4 \pm 19,3$ mmHg, and at the end $130,1 \pm 13,5$ mmHg ($p < 0,0001$). The diastolic blood pressure (DBP) was reduced from $86,1 \pm 9,4$ mmHg to $79,1 \pm 6,6$ mmHg ($p < 0,0001$). The SBP values lower than 140 mmHg were present in 144 (34,1%) patients at the beginning of the research and in 292 (69,2%) at the end ($p < 0,0001$). The value of DBP lower than 90 mmHg was found in 246 (58,3%) patients at the beginning of the research, while it was in 375 (88,9%) patients at the end ($p < 0,0001$). The medium value of the average SBP values obtained by measuring every 3,5 months on average, was $134,6 \pm 10,5$ mmHg, and DBP was $81,7 \pm 5,3$ mmHg. On the basis of the average values, SBP was lower than 140 mmHg in 304 (72%) patients and DBP was lower than 90 mmHg in 391 (92,6%) patients. Attaining target values of both systolic and diastolic BP simultaneously was achieved in 258 (61,1%) patients when the limiting values were included in high-risk hypertensive patients (diabetes mellitus, renal insufficiency). The above mentioned values were reached by using one antihypertensive medication with 9 (2,1%) patients, two medications with 156 (37%) patients, three medications with 140 (33,2%) patients, four medications with 106 (25,1%) patients and five medications with 11 (2,6%) patients, that is 3 ± 1 medications on average. Beta blocker was used by 385 (91,2%) patients, ACE inhibitors by 350 (82,9%) patients, angiotensin receptor blockers by 40 (9,5%) patients, calcium antagonists by 215 (50,9%) patients, diuretics by 185 (43,8%) patients and Spironolactone by 47 (11,1%) patients.

Conclusion: During an average period of $33,1 \pm 14,3$ months of treatment of hypertensive patients by using on average three antihypertensive medications, good control of both systolic and diastolic blood pressure simultaneously, was achieved in 61,1% patients, and in 33% hypertensive patients with diabetes mellitus, in accordance with the recommendation for the limiting values of blood pressure.

Key words: management, arterial hypertension, target blood pressure values

UVOD

Arterijska hipertenzija je vodeći faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih i udruženih bolesti, kao i bolesti koje značajno utiču na povećanje ukupnog kardiovaskularnog rizika. Ova činjenica, kao i široka prevalenca visokog krvnog pritiska u

populaciji, objašnjavaju zašto se u izveštajima Svetске zdravstvene organizacije arterijska hipertenzija kotira kao vodeći uzrok mortaliteta u svetu. (1)

Osnovni cilj lečenja arterijske hipertenzije je maksimalno dugoročno smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika, što podrazumeva smanjenje vrednosti krvnog pritiska, ali i kontrolu svih pridru-

ženih promenljivih faktora rizika. (1, 2) Krvni pritisak treba smanjiti ispod 140/90 mmHg kod svih bolesnika. (2) Prema preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju iz 2007. godine ciljne vrednosti krvnog pritiska su vrednosti niže 130/80 mmHg kod bolesnika sa dijabetesom i kod bolesnika sa visokim ili vrlo visokim rizikom, odnosno sa udruženim nekim kliničkim stanjima (bubrežna insuficijencija i disfunkcija, proteinuria, moždani udar, infarkt miokarda). (1) Prema revidiranim preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju, ciljna vrednost kojoj se teži za sistolni krvni pritisak je 130–139 mmHg, a za dijastolni 80–85 mmHg. (3) Jedino u slučaju kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom kada proteinurijski prelazi 1 g za 24 časa, ciljne vrednosti krvnog pritiska su niže (<125/75 mmHg). (2)

Postizanje navedenih ciljnih vrednosti krvnog pritiska može biti otežano i pored istovremene primene više antihipertenziva. Teškoće u lečenju arterijske hipertenzije se posebno očekuju kod starijih bolesnika, kao i onih sa dijabetesom, gojaznošću i već prisutnim oštećenjima kardiovaskularnog sistema. Prema novijim preporukama ciljne vrednosti sistolnog krvnog pritiska (SKP) za populaciju starijih hipertenzivnih bolesnika (> 80 godina) jesu < 150 mmHg (nivo dokaza C). Arterijska hipertenzija se smatra rezistentnom (refrakternom) ukoliko se ciljne vrednosti krvnog pritiska ne postižu i pored primene adekvatnih doza tri antihipertenziva, od kojih je jedan diuretik. (2)

CILJ RADA

Cilj istraživanja bio je da se ispita mogućnost dostizanja ciljnih vrednosti arterijskog krvnog pritiska u ambulantnim uslovima tercijarne zdravstvene ustanove.

ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi bolesnici sa arterijskom hipertenzijom koji su došli na lečenje tokom dva uzastopna meseca (novembar i decembar 2011. godine) kod svih lekara specijalista interne medicine. Kontrolni pregledi su uzeti iz baze podataka Medicinskog informacionog sistema u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ od novembra meseca 2006. godine do aprila meseca 2012. godine. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su dijagnostikovana arterijska hipertenzija, praćenje i lečenje najmanje godinu dana unazad sa redovnim kontrolnim pregledima uz prisustvo bar jednog antihipertenzivnog leka. Na ovaj način izdvojeno je 422 bolesnika, koji su praćeni prosečno $33,1 \pm 14,3$ meseca i lečeni u uslovima specijalističke ambulante kod 22 lekara specijalista interne medicine, uz

kontrolu na prosečno $3,5 \pm 1,8$ meseci uz korekciju antihipertenzivne terapije.

Za dalju analizu uzete su vrednosti krvnog pritiska koje su izmerene na svim pregledima, uključujući prvi i sve kontrolne preglede zaključno sa poslednjim koji je obavljen u vremenu prikupljanja podataka. Posebno su analizirane vrednosti krvnog pritiska koje su izmerene na prvom i poslednjem pregledu, kao i prosečna vrednost koja je dobijena kada su uzete u obzir vrednosti krvnog pritiska koje su izmerene na svim pregledima od početka do kraja praćenja. Iz dobijenih vrednosti izračunavani su sledeći parametri: 1) srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska (SKP) i dijastolnog krvnog pritiska (DKP) na početku lečenja - prvom pregledu 2) srednja vrednost SKP i DKP na kraju lečenja - poslednjem pregledu 3) srednja vrednost prosečnih vrednosti SKP i DKP dobijenih merenjem na periodičnim kontrolnim pregledima.

U cilju određivanja adekvatnih ciljnih vrednosti krvnog pritiska analizirane su kliničke karakteristike bolesnika (dijabetes melitus, bubrežna disfunkcija i bubrežna insuficijencija, koronarna bolest) i prisustvo ranijih kardiovaskularnih događaja uključujući i način lečenja istih (perkutana koronarna intervencija, hirurška revaskularizacija, zamena zalisca). Analizirani su i dostupni podaci sprovedenih biohemiskih analiza krvi - lipidni status, vrednosti glikemije i kreatinina na početku i na kraju lečenja i izražavani sa manjom statističkom značajnošću.

Posebno je analizirana ordinirana medikamentna terapija, pre svega antihipertenzivna: blokatori beta adrenergičkih receptora, ACE inhibitori, kalcijum antagonisti, blokatori angiotenzinskih receptora, diuretici, posebno Spironolakton, a zatim i zastupljenost statina, antiagregacione i stalne antiakoagulantne terapije.

Pod dostignutim ciljnim vrednostima podrazumevano je smanjenje arterijskog krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg u opštoj populaciji hipertenzivnih ispitanika, odnosno ispod 130/80 mmHg za grupu visokorizičnih bolesnika (dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija).

Statistička analiza

Podaci su analizirani pomoću softverskog programa za statističku obradu podataka "IBM SPSS Statistics" verzija 20 i iskazivani su kao srednja vrednost \pm SD i/ili u procentima. Korisćen je Studentov t-test i neparametrijski χ^2 test za ispitivanje dostizanja ciljnih terapijskih vrednosti ispitivanih pacijenata. Vrednost $p < 0,05$ izražavala je statističku značajnost.

REZULTATI

U pogledu starosne dobi, prosečna starost ispitanika na početku lečenja (u vreme prvog pregleda) bila je $64,6 \pm 10,0$ godina. U pogledu pola, bila je veća zastupljenost žena, 239 žena (56,6%) u odnosu na hipertenzivne ispitanike muškog pola kojih je bilo 183 (43,4%).

U pogledu kliničkih karakteristika, odnosno udruženosti kliničkih stanja, kod 248 (58,8%) bolesnika zabeleženo je prisustvo jednog ili više udruženih kliničkih stanja ili/i ranijih kardiovaskularnih događaja (tabela 1).

Tabela 1. Kliničke karakteristike ispitivanih hipertenzivnih bolesnika

Kliničke karakteristike ispitanika / pridružena klinička stanja	Bolesnici n (%)
Sa udruženim kliničkim stanjem	248 (58,8)
Dijabetes melitus	85 (21,1)
Angina pektoris	137 (32,5)
Infarkt miokarda	67 (15,9)
Hirurška revaskularizacija miokarda	18 (4,3)
Perkutana koronarna intervencija	16 (3,4)
Prisustvo veštačkog zaliska	8 (1,9)
Atrialna fibrilacija	60 (14,5)
Bubrežna disfunkcija i bubrežna insuficijencija	15 (3,5)

Tokom perioda lečenja od prosečno $33,1 \pm 14,3$ meseca, postignuto je značajno smanjenje sistolnog krvnog pritiska i dijastolnog krvnog pritiska ($p < 0,0001$; tabela 2).

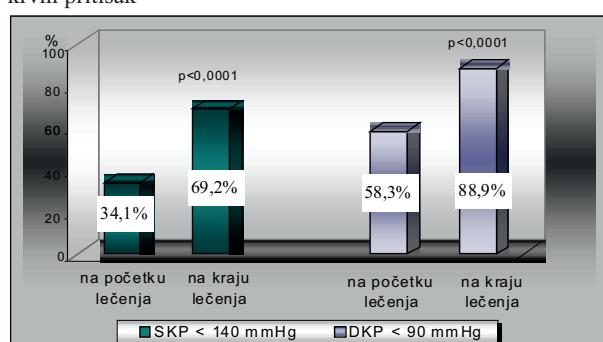
Od ukupnog broja ispitanika (422) vrednosti arterijskog krvnog pritiska ≤ 139 mmHg za SKP i ≤ 89 mmHg za DKP istovremeno, imalo je 135 (32%) bolesnika na prvom pregledu, a na poslednjem 276 odnosno 65,4% bolesnika ($p < 0,0001$).

Na početku ispitivanja kod 144 (34,1%) bolesnika zabeležene su vrednosti SKP manje od 140 mmHg, a na kraju kod 292 (69,2%) bolesnika ($p < 0,0001$), što je 35,1% više u odnosu na početak lečenja. U pogledu dijastolnog krvnog pritiska, vrednosti manje od 90 mmHg imalo je 246 (58,3%) bolesnika na početku lečenja, a na kraju 375 bolesnika, odnosno 88,9% od ukupnog broja bolesnika ($p < 0,0001$), što je 30,6% više nego na početku lečenja (slika 1).

Tabela 2. Srednja vrednost SKP i DKP na početku i na kraju lečenja

Parametar	Na početku lečenja (mmHg)	Na kraju lečenja (mmHg)
srednja vrednost SKP	$143,4 \pm 19,3$	$130,1 \pm 13,5^*$
srednja vrednost DKP	$86,1 \pm 9,4$	$79,1 \pm 6,6^*$

* $p < 0,0001$; SKP = sistolni krvni pritisak; DKP = dijastolni krvni pritisak



SKP - sistolni krvni pritisak; DKP - dijastolni krvni pritisak
Slika 1. Procenat bolesnika sa vrednostima SKP < 140 mmHg i DKP < 90 mmHg na početku i na kraju lečenja

Srednja vrednost prosečnih vrednosti SKP dobijenih merenjem na periodičnim kontrolnim pregledima (prosečno na svakih $3,5 \pm 1,8$ meseci) bila je $134,6 \pm 10,5$ mmHg, dok je srednja vrednost prosečnih vrednosti DKP iznosila $81,7 \pm 5,3$ mmHg, pri čemu su za SKP zabeležene vrednosti od $135,44 \pm 10,5$ mmHg kod ispitanika ženskog i $133,64 \pm 10,5$ mmHg kod ispitanika muškog pola.

Na osnovu prosečnih vrednosti, SKP bio je niži od 140 mmHg kod 304 (72%) bolesnika, dok je prosečna vrednost DKP niža od 90 mmHg zabeležena kod 391 (92,6%) bolesnika. Prosečene vrednosti niže od 140 mmHg (≤ 139 mmHg) za SKP i niže od 90 mmHg (≤ 89 mmHg) za DKP istovremeno, zabeležene su kod 292 (69,2%) bolesnika.

Dobra kontrola istovremeno SKP i DKP (na osnovu vrednosti KP na kraju lečenja) od ukupnog broja ispitanika dostignuta je kod 258 (61,1%) bolesnika, kada su uključene granične vrednosti za visokorizične bolesnike (dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija).

U grupi hipertenzivnih ispitanika bez udruženosti kliničkih stanja i/ili ranijih kardiovaskularnih događaja (ukupno 174 bolesnika) dobra kontrola istovremeno SKP i DKP dostignuta je kod 121 (69,5%) bolesnika.

U grupi ispitivanih hipertenzivnih bolesnika sa prisutnim nekim od analiziranih kliničkih stanja i/ili ranijih kardiovaskularnih događaja (ukupno 248 bolesnika) dobra kontrola istovremeno SKP i DKP dostignuta je kod 128 (51,6%) bolesnika kada su uključene granične vrednosti za visokorizične bolesnike.

Od 85 hipertenzivnih ispitanih sa dijabetes melitusom, dobra kontrola istovremeno SKP i DKP dostignuta je kod 28 (33%) bolesnika prema definisanim ciljnim vrednostima za visokorizične bolesnike. Vrednosti krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg dostignute su kod 50 odnosno 62,5% hipertenzivnih bolesnika sa dijabetes melitusom.

Na osnovu srednje vrednosti prosečnih vrednosti krvnog pritiska dobijenih merenjem na periodičnim kontrolnim pregledima (na prosečno svakih 3,5 meseci), dobra kontrola istovremeno SKP i DKP dostignuta je kod 250 (59,2%) bolesnika, kada su uključene i granične vrednosti za visokorizične bolesnike (dijabetes melitus, burežna insuficijencija).

Kada su istovremeno uzete u obzir vrednosti KP na kraju lečenja i prosečne vrednosti KP dobijene merenjem na kontrolnim pregledima tokom prosečno 33 meseca lečenja, dobra kontrola istovremeno SKP i DKP dostignuta je kod ukupno 205 (48,6%) bolesnika kada su uključene ciljne vrednosti za visokorizične bolesnike.

Navedene vrednosti krvnog pritiska su dostignute upotreboom jednog antihipertenzivnog leka kod 9 (2,1%) bolesnika, dva leka kod 156 (37%) bolesnika, tri leka kod 140 (33,2%) bolesnika, četiri leka kod 106 (25,1%) bolesnika i pet lekova kod 11 (2,6%) bolesnika, odnosno prosečno 3 ± 1 leka (tabela 3).

Dobra kontrola istovremeno SKP i DKP kada su uključene i granične vrednosti za visokorizične bolesnike, dostignuta je jednim lekom kod 6 bolesnika (1,4%), sa dva leka kod 113 (26,8%) bolesnika, sa tri leka kod 84 (19,9%) bolesnika, sa četiri leka kod 55 (13%) bolesnika. Ni kod jednog od 11 bolesnika koji su imali pet antihipertenzivnih lekova u terapiji nije dostignuta dobra kontrola istovremeno SKP i DKP krvnog pritiska (tabela 3).

Blokator beta adrenergičkih receptora je koristilo 385 (91,2%) bolesnika od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, ACE inhibitore 350 (82,9%) bolesnika, blokatore angiotenzinskih receptora 40 (9,5%) bolesnika, antagoniste kalcijuma 215 (50,9%) bolesnika, diuretike 185 (43,8%) bolesnika i Spironolakton 47 (11,1%) bolesnika (tabela 4).

Tabela 3. Antihipertenzivna medikamentna terapija

Broj antihipertenzivnih lekova	Bolesnici	
	Svi bolesnici n (%)	Sa dostignutom dobrom kontrolom KP n (%)
1 lek	9 (2,1)	6 (1,4)
2 leka	156 (37)	113 (26,8)
3 leka	140 (33,2)	84 (19,9)
4 leka	106 (25,1)	55 (13)
5 lekova	11 (2,6)	0

KP = krvni pritisak

Tabela 4. Zastupljenost antihipertenzivnih lekova

Lekovi	Bolesnici n (%)
Blokatori beta adrenergičkih receptora	385 (91,2)
ACE inhibitori	350 (82,9)
Blokatori angiotenzinskih receptora	40 (9,5)
Antagonisti kalcijuma	215 (50,9)
Diuretici	185 (43,8)
Spironolakton	47 (11,1)

ACE = angiotenzin konvertirajući enzim

DISKUSIJA

Iako se danas raspolaže brojnim antihipertenzivnim lekovima, novim invazivnim procedurama i nefarmakološkim načinima lečenja arterijske hipertenzije i dalje je krvni pritisak loše kontrolisan kod značajnog broja bolesnika. Istraživanje koje je obuhvatilo studije sprovedene 90-tih godina u 5 evropskih zemalja, Kanadi i SAD, beleži razlike u kontroli arterijskog krvnog pritiska između Evrope i Severne Amerike. Među hipertenzivnim bolesnicima tretiranih antihipertenzivnom terapijom, vrednosti krvnog pritiska ispod 140/90 mmH imalo je 29% bolesnika u SAD, 17% bolesnika u Kanadi i $\leq 10\%$ bolesnika u Evropi. Sa vrednostima KP 140/90 mmHg, dve trećine do tri četvrtine hipertenzivnih bolesnika u Kanadi i Evropi nije bilo tretirano antihipertenzivima u poređenju sa nešto manje od polovine u SAD. (4) Novija studija, BP-CARE studija sprovedla je istraživanje u periodu od februara meseca do aprila meseca 2008. godine u ukupno devet zemalja centralne i istočne Evrope (uključujući Srbiju) i obuhvatila 7860 hipertenzivnih bolesnika. Prosečna starost ispitanih bila je 60,1 godina. Upotreboom antihipertenzivne terapije meređeno u ambulantnim uslovima ciljne vrednosti krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg dostignute su kod

27,1% ispitanika, dok su ambulatornim monitoringom krvnog pritiska ciljne vrednosti ispod 130/80 mmHg zabeležene kod 35,7% hipertenzivnih bolesnika. Kontrola krvnog pritiska je varirala među zemljama, bila bolja u pogledu sistolnog nego dijastolnog krvnog pritiska i nešto uspešnija kod bolesnika lečenih od strane lekara specijalista. (5) U našem istraživanju kontrola krvnog pritiska bila je značajno bolja (61,1%).

Kada su u pitanju bolesnici sa arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom, uspešnost dobre kontrole krvnog pritiska je znatno manja. Kanadska meta analiza čiji su rezultati objavljeni 2006. godine, ukazala je na generalno suboptimalnu kontrolu arterijskog krvnog pritiska kod bolesnika sa hipertenzijom i dijabetes melitusom. Obuhvaćeno je ukupno 47 964 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i dijabetesom. Uključene su sve studije koje su objavljene na bilo kom jeziku u periodu od januara meseca 1990. godine do juna meseca 2004. godine. Izdvojene su 44 studije iz 19 zemalja, pri čemu je 35 studija bilo iz Evrope, SAD i Kanade. Od toga, u 5 studija kontrola arterijskog krvnog pritiska definisana je vrednostima KP ispod 160/90 mmHg i 37% ispitanika je dostiglo ove vrednosti. U 26 studija dobra kontrola arterijskog krvnog pritiska je definisana vrednostima KP ispod 140/90 mmHg što je dostignuto kod 29% bolesnika. Ukupno 24 studije definisale su dobru kontrolu krvnog pritiska dospolnim cilnjim vrednostima ispod 130/80 mmHg što je zabeleženo kod 12% bolesnika. (6) U našoj studiji postignuta je značajno bolja kontrola krvnog pritiska (kod 33% bolesnika), što je daleko od optimalne kontrole.

EURIKA studija objavljena 2011. godine je prva studija koja je ukazala na nisku kontrolu faktora rizika u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja u 2010. godini. Studija je simultano sprovedena u 12 evropskih zemalja u periodu od maja meseca 2009. godine do janura meseca 2010. godine i obuhvatila je 7641 bolesnika bez ranijih kardiovaskularnih događaja i sa bar jednim klasičnim faktorom rizika za iste. Prosečna starost ispitanika bila je 63 godine. Od ukupno 94,2% hipertenzivnih bolesnika samo je 38,8% dospolilo ciljnu vrednost krvnog pritiska $< 140/90$ mmHg. Pri tom, veliki broj ispitanika, čak 87,2% bio je sa udruženim dijabetes melitusom (od kojih 36,7% sa dobrom glikoregulacijom). (7) U našem istraživanju dobijeni su znatno bolji rezultati, gde su vrednosti krvnog pritiska $< 140/90$ mmHg dospolile kod 69,5% hipertenzivnih bolesnika bez udruženih kliničkih stanja i/ili ranijih kardiovaskularnih događaja. U pogledu hipertenzivnih bolesnika sa dijabetes melitusom, sa ili bez ranijih kardiovaskularnih događaja, u našem istraži-

vanju vrednosti KP $< 140/90$ mmHg dospolile su kod 62,5% bolesnika.

Velike evropske EUROASPIRE I (1995-1996), II (1999-2000) i III (2006-2007) studije koje su sprovele istraživanje o kontroli faktora rizika među koronarnim bolesnicima, beleže nezadovoljavajuću kontrolu krvnog pritiska. Retrospektivnom analizom sve tri studije, u okviru istraživanja sprovedenih u hospitalnim uslovima, prema intervjuu 56% bolesnika je imalo povišen krvni pritisak ($> 140/90$ mmHg; $> 130/80$ mmHg kod bolesnika sa dijabetes melitusom). U 9 evropskih zemalja koje su uključene bile u sve tri EUROASPIRE studije, procenat ispitanika sa višim krvnim pritiskom je skoro ostao nepromenjen 51,8%; 58,3%; 60,9%. Terapijska kontrola arterijskog krvnog pritiska je bila nezadovoljavajuća i kod samo 37,3% ispitanika dospolile su ciljne vrednosti uključujući i vrednosti za bolesnike sa dijabetesom. Skoro tri petine hipertenzivnih bolesnika uz antihipertenzivnu terapiju nije dospolilo ciljne vrednosti arterijskog krvnog pritiska u EUROASPIRE III studiji, za razliku od rezultata našeg istraživanja gde je tri petine bolesnika dospolile ciljne vrednosti krvnog pritiska. Zastupljenost kardioprotektivne terapije, uključujući antihipertenzivne lekove, se tokom studija uvećavala: beta blokatori 56,0%, 69,0% i 85,5%; ACE inhibitori / blokatori AT receptora 31,0%, 49,2% i 74,2%. U okviru opšte prakse samo je 26,35 ispitanika dospolilo ciljne vrednosti krvnog pritiska. (8)(9)(10) U našem istraživanju zastupljenost beta blokatora i ACE inhibitora je bila veća.

Antihipertenzivna terapija je bila reevaluirana u ESH (European Society of Hypertension, Mancia et al, 2009) (3)(11) i ADA (American Diabetes Association, 2011) vodičima (11), a brojne studije novijeg datuma su ispitivale efikasnost kombinovane antihipertenzivne medikamentne terapije, pre svega dvojne i trojne u kontroli krvnog pritiska. (12)(13)(14)(15) U našem istraživanju kod najvećeg broja hipertenzivnih bolesnika dobra kontrola krvnog pritiska dospolila je upotrebom dva i tri antihipertenzivna leka, uz najveću zastupljenost bokatora beta adrenergičkih receptora i ACE inhibitora, a zatim antagonista kalcijuma i diuretika. Izazov je lečenje rezistentne hipertenzije čija je definicija data u uvodnom delu. ASPIRANT studija iz 2011. godine beleži značajno sniženje sistolnog krvnog pritiska uz nesignifikantno sniženje dijastolnog krvnog pritiska dadatnom terapijom Spironolaktonom u dozi od 25 mg dnevno, kod bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom. (12)(16) Rezultati našeg istraživanja ukazuju na zastupljenost Spironolaktona kod 11,1 % hipertenzivnih bolesnika.

ZAKLJUČAK

Tokom prosečno 33-mesečnog perioda lečenja hipertenzivnih bolesnika, upotrebom prosečno tri antihipertenzivna leka dostignuta je dobra kontro-

la istovremeno sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kod 61,1% bolesnika, odnosno kod 33% hipertenzivnih bolesnika sa dijabetes melitusom, u skladu sa preporukama za granične vrednosti krvnog pritiska.

LITERATURA

1. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology, Guidelines for the management of arterial hypertension 2007. European Heart Journal 2007; 28:1462-1536; also appear in the Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije, klinički vodič 7/11, oktobar 2011.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27:2121-2158.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004; 43:10-17.
5. Grassi G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, Redon J, Farsang C, Viigimaa M, Erdine S, Brambilla G, Bombelli M, Dell'Oro R, Notari M and Mancia G. Blood pressure control and cardiovascular riskprofile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. European Heart Journal 2011; 32: 218-225.
6. DL McLean, SH Simpson, FA McAlister, RT Tsuyuki. Treatment and blood pressure control in 47,964 people with diabetes and hypertension: A systematic review of observational studies. Can J Cardiol 2006; 22(10):855-860.
7. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. European Heart Journal Volume 32, 17 (September 2011); pp.2143-2152.
8. Kotseva K, on behalf of the EUROASPIRE Study Group Cardiovascular Medicine, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, International Centre for Circulatory Health, London, United Kingdom. Refresher corner, Lessons from EUROASPIRE I, II, and III surveys. Heart Metab. 2011; 50:32-35.
9. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373(9667):929-940.
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, on behalf of EUROASPIRE study Group. EUROASPIRE III, Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high risk subjects in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Europ J Cardiovasc Prev Rehabilitation 2010; 17:530-540.
11. Nilsson PM, Target blood pressure in diabetes patients with hypertension - What is the accumulates evidence in 2011? J Zhejiang Univ-Sci B. 2011; 12(8):611-623.
12. Wander GS, Chhabra ST, Ludhiana TC. Newer Clinical Trials in Hypertension: Changing Guidelines and Current Approach in Management. Medicine Update 2012; Vol. 22:135-145.
13. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple Antihypertensive Therapy with Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide a randomized clinical trial. Hypertension 2009; 54:32-39.
14. Nilsson PM, Cederholm J, Diabetes, Hypertension, and Outcome Studies: Overview 2010. Diabetes Care May 2011; supplement 2, volume 34:109-113.
15. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370(9590):829-840.
16. Vaclavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Hypertension 2011; 57:1069-1075.



Ljiljana Stefanović, Sanvila Rašković,
Aleksandra Perić Popadić, Jasna Bolpačić,
Snežana Arandjelović, Žikica Jovičić,
Mirjana Bogić

Klinika za alergologiju i kliničku imunologiju
Klinički centar Srbije, Beograd

Rad poslat: januar, 2013.
Revizija uradena: mart, 2013.
Rad prihvaćen: april, 2013.

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I SEKUNDARNI ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM. PRIKAZ SLUČAJA

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. CASE REPORT

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APSy) is characterised with antiphospholipid antibodies (aPL) as lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (AclA IgG or IgM klase) and Anti beta 2 glycoprotein I antibodies (β 2GPI IgG or IgM klase) which are associated with venous and arterial thrombosis, recurrent miscarriages, preterm delivery. Systemic lupus erythematosus (SLE) is autoimmune disease most commonly associated with APSy, when that syndrome is classified as secondary.

Diagnosis of APSy is simple : enough for making diagnosis is one clinical and one laboratory criteria, confirmed on two times in period of six weeks and in certain concentration(for AclA \geq 40 GPL/MPL). Except mentioned, no other clinical presentation of illness (APSy) is involved as clinical criteria.

However, antiphospholipid antibodies may be associated with other important clinical manifestations such as heart valve disease . Libman Sacks (LS) endocarditis , meaning vegetations on heart valves, valve thickening with consecutive dysfunction, are frequent in SLE with APSy, and its appearance is much than 50% in such of patients. Anatomical abnormalities are generally most frequently found in the mitral and than aortic valves. About 5% of patients with cardiac valve disease require valve replacement.

On the other hand, the risk for developing coronary artery disease (CAD) in SLE is greater too, and its estimation is 4-8 times higher than controls. In young women, the risk of myocardial infarction is increased 50-fold. Ischemia due to vasculitis is more frequent in young people with active disease, while ischemia due to atherosclerosis (although occurring earlier in SLE patients than in normal population-premature atherosclerosis) affects more frequently older SLE/APSy patientss with long-standing disease and a longer period of corticosteroid intake. Knowing the reasons of developing CAD in SLE is of the greatest importance, thus leading to adequate modality of choice for therapy.

We represent a 39 years old male patient, with SLE and secondary APSy, who, among all ACR criteria for diagnosis underlying disease (SLE) and satisfied criteria for APSy, on initial presentation in department of our Clinic, had severe damages of cardial structures with consecutive developing of life threatening conditions (congestive cardial insufficiency, valve vegetations with endocarditis Libman-Sacks on aortic position, aortic valve insufficiency, acute non STEMI myocardial infarction). The therapy which has been applied was succesfull, with reducing activity of disease, leading gradually to complete and stable clinical and laboratory remission and normalisation of all , earlier patologyc, echocardiographic abnormalities and parametars.

Overall, presence of secondary APSy in SLE patients is significantly associated with an increased risk for heart valve disease, including LS endocarditis. Thus, systematic echocardiographic examinations in SLE patients with APSy should be always and repeatedly performed.

Key words: antiphospholipid syndrome ; systemic lupus erythematodes; endocarditis; heart valve involvement

UVOD

Antifosfolipidni sindrom (APSy) se karakteriše prisustvom antifosfolipidnih antitela (aPL), kao što su lupus antikoagulans (LA), anti-

kardiolipinska antitela(AclA IgG ili IgM klase) i anti beta 2 glikoprotein I antitela (β 2GPI IgG ili IgM klase) koja su udružena sa venskim i arterijskim trombozama, spontanim pobačajima, prevremenim porodnjajem. Sistemski eritemski lupus (SLE) je

autoimunsko oboljenje najčešće udruženo sa APSy, kada se ovaj sindrom označava kao sekundarni.

Dijagnoza APSy je jednostavna: dovoljan je jedan klinički i jedan laboratorijski kriterijum, potvrđen u dva navrata u vremenskom intervalu od 6 nedelja i u odredjenoj koncentraciji (za AclA ≥ 40 GPL/MPL). Sem navedenih, nijedana druga klinička manifestacija APSy nije uključena u kliničke kriterijume.

Medutim, antifosfolipidna antitela mogu biti udružena i sa drugim važnim kliničkim manifestacijama kao što su valvularne srčane mane. Vegetacije srčanih valvula i/ili njihovo zadebljanje sa posledičnom disfunkcijom su česte manifestacije u SLE sa APSy, i javljaju se u čak 50% ovakvih pacijenata. Anatomske abnormalnosti se najčešće razvijaju na mitralnoj i potom aortnoj valvuli. Oko 5% ovakvih pacijenata zahteva operativno lečenje –zamenu srčane valvule.

Sa druge strane, i rizik nastanka koronarne arterijske bolesti (CAD) u SLE je 4-8 puta viši. Kod mladih žena sa SLE rizik infarkta miokarda je povećan čak 50 puta. Ishemija kao posledica vaskulitisa je češća kod mladih osoba sa aktivnom bolešću, dok ishemija kao posledica ateroskleroze(mada se ova javlja ranije u SLE pacijenata no u normalnoj populaciji) pogadja češće starije SLE pacijente sa dugotrajnom bolešću i dugim periodom upotrebe kortikosteroidne terapije. Poznavanje razloga nastanka CAD u SLE je od izuzetnog značaja u odabiru adekvatnog terapijskog modaliteta.

Prisustvo APSy kod SLE pacijenata je značajno udruženo sa oboljenjem srčanih valvula, uključujući Libman-Sacks endokarditis. Stoga je sistematsko ehokardiografsko ispitivanje kod svih ovakvih bolesnika obavezno.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo pacijenta muškog pola, uzrasta 39 godina, sa SLE i pridruženim APSy, koji je pored svih ACR kriterijuma za dijagnozu osnovne bolesti (SLE) i zadovoljenih kriterijuma za APSy, pri inicijalnoj prezentaciji na odeljenju naše Klinike, imao i teško oštećenje srčanih struktura sa posledičnim razvojem vitalno ugrožavajućih stanja (kongestivna srčana insuficijencija,verukozni endokarditis Libman-Sacks na poziciji aortne valvule, insuficijencija aortne valvule, akutni infart miokarda).

Pacijent se naglo razboleo početkom aprila 2007., pojavom slabosti,izrazitog zamaranja i ne-podnošenjem uobičajenog fizičkog napora. Osećaj otežanog disanja javlja se najpre u naporu, potom i u miru. Tegobe su progredirale do te mere da je sa kliničkim znacima teške kongestivne srčane insuficijencije upućen hitno u Koronarnu jedinicu Urgentnog Centra KCS (KJ UC KCS) iz mesta u

kome je živeo. Oko 2 meseca pred prijem primetio je lividne mrežaste promene na koži ledja i imao kratkotrajne bolove u sredogrudju u trajanju od nekoliko sekkundi, kao i povремen migratorne bolove u oba MCP zglobova uz manje otoke. Dva dana pred prijem osetio je naglo gušenje koje se progresivno pogoršavalo. Faktori rizika za koronarnu bolest: pušač 11 godina po 30 cigareta dnevno. Bez hipertenzije, diabetes mellitus, hiperlipoproteinemije. Objektivno na prijemu u KJ svestan, izrazito dispnoičan, ortopnoičan, cijanotičan, afebrilan, bled, livedo reticularis kože ledja, grudnog koša i ekstremiteta. Vene vrata lako naglašene. Bez šumova nad magistralnim arterijskim krvnim sudovima vrata. Nad plućima auskultatorno oslabljeno disanje u bazalnim trećinama plućnih polja uz inspirijumske pukote do polovine plućnih polja. Srčana akcija tahikardična, fr=140/min, tonovi tihi, ritam galopa, dijastolni šum 3/6 nad aortom, slab sistolni šum nad aortom i ictusom. TA-190/100mmHg obostrano. Jetra palpabilna 7 cm ispod desnog rebarnog luka. Slezina palpabilna za 5 cm. Izraženi testasti pretibijalni edemi. Pedalne arterijske pulzije simetrično palpabilne. Pri navedenoj hospitalizaciji uradjena je sledeća dijagnostika:

EKG: sinusna tahikardija, dekstrogram, redukovani r u V2-V5, „zamrznuta“ ST elevacija sa promenom ST segmenta konkavnom navise, ST depresija u V5 ,V6, tranzitorna pojava negativnih T talasa u diafragmalnim odvodima.Rtg pluća : mrljaste-trakaste konsolidacije plućnog parenhima difuzno. Zastojni hilusi.Bilateralni pleuralni izliv. Srce miopatsko, uvećano na račun leve komore. EHO srca: aorta šira u korenu(4,1), aortna valvula trivelarna, debelih veluma, levi i nekoronarni velum po komisurama srasli, izmenjene morfološke strukture. Značajna Ao regurgitacija 3+. Leva komora dilatirana (EDD 7,4; ESD 5,9), debljih zidova, globalno redukovane kontraktilnosti, EF 36%. Mitralna valvula bez značajnih morfoloških promena, blaga MR1+. Leva pretkomora uvećana (5,1). TR1+ bez HD značaja. U perikardu slobodna tečnost, max 12 mm u dijastoli. U oba pleuralna prostora izliv, izraženiji levo. EHO abdomena: jetra homogena, uvećana, kk promera desnog lobusa 160mm, v. portae 14-15mm bez znakova tromboze. Pankreas b.o. Slezina uvećana 138x60mm, homogena. Bubrezi: obostrano izrazito hiperehogen parenhim, akcentovane piramide, kao u akutnoj insuficijenciji. Bez staze. Obostrano u pleurama velika količina izliva i kompresivna atelektaza pluća obostrano. Bez ascitesa. Nefrološki EHO: oba bubrega normalne veličine, oko 11,6cm, ali je parenhim hiperehogen, gr.I-II, proširene piramide. Laboratorijske analize: SE-54/ fibrinogen-4,6 CRP-45,9(n.v.<3) aPTT-40,1s INR-1,09 CK max-457

CK-MB-19 troponin-3,7 glc-7,7 ureja-32,6 kreatinin-274 LDH-718 holesterol-5,48 LDL-3,2 HDL-0,83 tgl-3,2 Na-144 K-4,8..6,7 Fe-3,8 TIBC-32 Hgb-130..91 MCV-85 Le-10,9 Tr-217 AST, ALT, bilirubin, haptoglobin-u referentnim granicama. Sediment urina: hijalini cilindri, eritrocitacija, leukocitacija. Imunološke analize: ANA+1:80 homogeno, dsDNA+ 1:160 C3-0,96 C4-0,047(n.v.>0,1) AclA IgG-83,4 (n.v.<5GPLU) AclA IgM-2,4 LA-1,6 (pozitivan)

Lečenje sprovedeno diureticima, nitrovazodilatatorima, ACE inhibitorima, antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom, po stabilizaciji karvedilolom. Započeto lečenje glikokortikoidima (metilprednizolon 1 mg/kg tel. mase, 80 mg dnevno frakcionirano) i radi nastavka dijagnostike i lečenja preveden na naše odeljenje, sa sugestijom da se po stabilizaciji opštег stanja razmotri koronarografija. U otpusnim dijagnozama iz KJ: Insufficientia cordis congestiva. Insuff. valv. semilunaris aortae. Infarctus myocardii par.inferoapicalateralis sine Q. Lupus erythematoses systemicus. Sy. antiphospholipid sec vs. Insuff. renal.

Po prevodu na naše odeljenje u ponovljenim laboratorijskim analizama Le-4,94 Ly-0,45 Hgb-82 Hct-0,23 MCV-84 Tr-199 Fe-11,1 TIBC-32 feritin-641 Coombs direktni-slabo pozitivan haptoglobin-0,84 LDH-523 bilirubin-2,11 ukupni proteini-45 albumini-19 holesterol-5,91 trigliceridi-2,41 Na-135 K-6,4 ureja max-28,1 kreatinin max-391 Normalne vrednosti AST, ALT, GGT, ALP. Urin:proteini 2+,10-12 svežih, dosta bledih Er. Proteinurije: 10,8..14,4..17,6 g/24h. Ponovljena AclA IgG , kao i LA –pozitivni. ANA + homogeno 1:40 dsDNA + 1:40 C3-0,447 C4-0,056 CRP<6 Na kontrolnom UZ srca: aortna valvula sa sraslim nekoronarnim i levim listićem i strukturama sa aortne strane koje mogu odgovarati aseptičnim verukama. Dopplerom se registruje značajna regurgitacija ekscentričnog mlaza, procenjena na 3+.LK značajno uvećane dijastolne dimenzije (EDD 7,0), hipertrofičnih zidova. EF oko 56% sa hiperehogenim subendokardnim slojem. U lako većoj levoj pretkomori registrovana blaga mitralna regurgitacija. Desne srčane šupljine nisu značajnije promenjene. Potoji blaga TR, a indirektno procenjen pritisak u DK oko 30mmHg. Perikard raslojen malim izlivom. Nishodna Th Ao 2,2 , Abd Ao 1,7. (nije sugerisana potreba za dodatnim transezofagealnim UZ). CDS vena donjih ekstremiteta: obostrano-v.femoralis comm i spf., v.poplitea, v.tibialis post.-sve bez znakova tromboze. Na desnoj nozi delimično organizovane trombne mase u gastroknemičnim venama. EHO abdomena sa dopplerom: jetra bez fokalnih promena,desni režanj 16,5cm. Portna vena: promera 12mm, protok 35cm/s, bez tromba.

Heptične vene: protok u levoj VH fazičan do 40cm/s, protok u srednjoj VH 22cm/s i u desnoj VH fazičan do 43 cm/s. VL: protok fazičan do 30 cm/s, sa trihuspidalizacijom. Slezina 15x6,5cm, homogen. DESNI bubreg:VR protok fazičan 41 cm/s, promer d. bubrega 11,5x5,5cm, naglašene piramide medularno, parenhim debljine 2 cm, nehomogen, zbrisana granica prema čašicama, protok u AR u hilusu 40/13cm/s RI 0,68. LEVI bubreg: istih struktturnih osobina kao i desni, promera 11x4cm, parenhim 1,5cm. AR sin. protok fazičan u hilusu 28/12cm/s RI 0,57, a u parenhimu protoci do 20 cm/s sniženi. Nadbubrežne žlezde se ne vide. Retroperitonealne lgl se ne vide.Aorta promera 16mm, bez plakova. AMS 9 mm. VCI protok fazičan do 101cm/s.Nema ascitesa. Uradjen je NMR endokranijuma, u nalazu: kortikalne reduktivne promene sa lakunarnim ishemičnim lezijama u koroni radijati fronto-parijetalno obostrano kao i kortikalno u levoj cerebelarnoj hemisferi. (St.post multiinfarctus cerebri frontoparietalis bill.St.post infarctus cerebelli corticalis lat.sin.) CDS magistralnih krvnih sudova vrata : bez hemodinamski značajnih promena na ACI bill., bez plakova.

Imajući u vidu težinu kliničke slike, pacijent je lečen intenzivnom imunosupresivnom terapijom: inicijalno metilprednizolon 3x20mg i.v., uz postepenu redukciju doze i prevodjenje na per os terapiju (prednizolon 30 mg dnevno). Primio je „pulseve“ ciklofosfamida 2x400 mg, „pulseve“ metilprednizolona 6x500 mg.U terapiju je uveden mikofenolat mofetil u dozi od 2 g dnevno. Sve vreme na anti-agregacionoj terapiji (Cardiopirin 100 mg) i oralnoj antikoagulantnoj terapiji (uz održavanje terapijskog opsega INR 2,5-3), kombinovanoj antihipertenzivnoj/diuretskoj terapiji, uz obustavljanje spirinolaktona i redukciju doze ACE inhibitora zbog hiperkalijemije.Tok bolesti i terapijska procedura su bili dodatno komplikovani pojmom izražene citopenije (leukopenija 2,5 uz neutropeniju 2,0 i limfopeniju 0,3 kao i anemija sa značajnim padom Hgb-74) uz istovremenu pojavu izraženih digestivnih smetnji (dispeptičke tegobe, prolongirane dijareje), što je povezano sa primenom mikofenolat mofetila, odn. ispoljavanjem poznatih neželjenih efekata ovog leka. Pokušaj redukcije doze leka (najpre na 1,5 g potom na 1 g dnevno) je ostao bez efekta, u više navrata je primao transfuzije Er, te je lek isključen iz terapije. Digestivne tegobe se nakon toga veoma brzo povlače i spontano se koriguje krvna slika: Le-9,01(Seg-6,85 Ly-1,5) Hgb-98. Sva primenjena terapija je imala povoljan efekat na tok bubrežne lezije.Redukuje se masivna proteinurija (inicijalno 17,6 g/24h, tako da se za 5 nedelja registruju značajno niže vrednosti : 1,2 i 0,945 g/24h uz potpuno povlačenje edema,

regulisanje hipertenzije. Biopsijabubrega nije radjena zbog aktuelne antikoagulatne terapije i rizika retromboze po njenom obustavljanju radi procedure. Povlače se izliv, koriguje krvna slika, normalizuju laboratorijski parametri zapaljenja. Lečenje je nastavljeno primenom „pulsne“ imunosupresivne terapije (ciklofosphamid, metilprednizolon) po protokolu naredne 2 godine i obezbedilo održavanje trajne i stabilne kliničke i laboratorijske remisije osnovne bolesti. Terapija je nastavljena primenom nižih doza glikokortikoida (prednizolon 20 mg na II dan), uz uvodjenje antimalarika i statina u terapiju, uz doživotnu oralnu antikoagulantnu terapiju.

Nakon godinu dana od postavljanja dijagnoze (aprila 2008.) pacijent je uspešno operisan u IKVB KCS, implantirana je vešt. valvula na aortnoj poziciji (St.Jude No A-23). Prethodno uradjena koronarografija nije pokazala promne na koronarnim krvnim sudovima, te nije bilo indikacija za dodatnim invazivnim procedurama (PCI), niti operativnim (by-pass).

DISKUSIJA

Prikazali smo pacijenta kod koga je na osnovu anamnestičkih podataka, objektivnog nalaza i učinjenih dopunskih pretraga i laboratorijskih analiza postavljena Dg. Sistemskog eritemskog lupusa na osnovu ACR kriterijuma: artralgiye, cito-penija (anemija: Coombs + ali bez laboratorijskih parametara prisutne hemolize-bilirubin, LDH, haptoglobin u granicama normale, tako da anemija odgovara anemiji tipa hronične bolesti-normocitna hipohromna hiposideremijska, i limfopenija), poliserozitis (bilateralni pleuralni izliv, perikardni izliv), uz endokarditis Libman-Sacks aortne valvule, bubrežna lezija (sa očuvanom diurezom oko 2500 ml, hron. renalnom insuficijencijom-max vrednost sCr 391 i s ureje 28,1; nefrotskim sindromom-izraženi edemi, masivna proteinurija i do 17,6 g/24h, hipoproteinemija, hipoalbuminemija, hiperlipidemija, hiperkalijemija, uz hipertenziju max. 190/110 mmHg koja je inicijalno zahtevala primenu kombinovane terapije), +ANA, + dsDNA, + AclA IgG, uz potršnju C3 i C4 komponente komplementa.

Zadovoljeni su kriterijumi za dg. Sekundarnog APSy: klinički: livedo reticularis, DVT desne potkolenice, indirektni doppler znaci mikrotromboziranja krvnih sudova bubrega (jako redukovani protoci u parenhimu levog bubrega), ishemiske lezije CNS (verifikovane NMR-om), i laboratorijski: +AclA IgG u visokom titru, +LA.

Valvularne abnormalnosti označavaju zadebljanje listića valvule, pojavu iregularnih nodularnih ekskrescencija na atrijalnoj strani mitralne valvule i/ili vaskularnoj strani aortne

valvule, često dovodeći do regurgitacije. Opsežnost lezija se može graduisati od minimalnog zadebljanja do teške valvularne distorzije i disfunkcije koja zahteva hiruršku zamenu.

Klinička slika i UZ nalaz srca kod našeg pacijenta je sugerisala Libman Sacks endokarditis (na osnovu UZ pregleda opisane aseptične veruke na aortnoj valvuli), sa teškom aortnom insuficijencijom koja je u daljem toku zahtevala operativno lečenje uz stanje nakon inferoapikalateralnog non q infarkta miokarda, sa postinfarktnom ishemijskom dilatativnom kardiomiopijom (EDD LK 7,0).

Ehokardiografske studije dizajnjirane za pacijente sa APSy su pokazale da je prevalenca valvularnih lezija 32-38% ukoliko se pregled obavlja transtorakalnom ehokardiografijom (TTE) sa najčešćim zahvatanjem mitralne, a potom aortne valvule, dok je prevalenca detekcije valvularnih lezija značajno viša korišćenjem senzitivnije metode transezofagealne ehokardiografije (TEE) i iznosi čak 82%. U istoj studiji je pokazano da zadebljanje mitralne valvule koreliše sa titrom AclA, tako da titar AclA > 40 GPL predstavlja faktor rizika za tromboembolijske dogadjaje, koji se dešavaju kod 25% pacijenata.

U istoj studiji valvularne lezije (valvule leve komore), dijagnostikovane TEE pristupom, su bile prisutne kod svih pacijenta sa moždanim udarom i drugim znacima afekcije CNS (epilepsija, tranzitorni ishemični ataci, kognitivni poremećaji i dr.).

U jednoj od studija koja je vršila komparaciju primarnog APSy, SLE+APSy i SLE, kod pacijenata su uočene abnormalnosti valvularnog aparata srca u 36, 48 i 35% respektivno.

Internacionalni Konsenzus klasifikacionih kriterijuma za definitivnu dijagnozu APSy, objavljen 2006. obezbedio je relevantnu definiciju oboljenja valvula srca (HVD) u APSy, i ukazao na njihov značaj, ali je ostala preporuka protiv prihvatanja ovog kliničkog entiteta u kriterijume za APSy. Ovakav izbor motivisan je postojanjem kontradiktornih podataka u to vreme. U istraživanju meta-analiza ehokardiografskih studija autora S.Zuily et all objavljenog 2011. u časopisu Circulation pokazano je da postoji 3-5,5 viši rizik za HVD kod aPL pozitivnih u poređenju sa aPL negativnim SLE pacijentima i čak viši rizik za HVD udružen sa LA. Ovakav stepen rizika je komparabilan sa rizikom nastanka venskog tromboembolizma ili obstetričkih komplikacija udruženih sa LA, pri čemu su navedena klinička stanja sastavni deo kliničkih kriterijuma za postavljanje dijagnoze definitivnog APSy. U svetu ovakvih nalaza i uzimajući u obzir magnitudu asocijacije sa venskim tromboembolizmom/obstetričkim komplikacijama, HVD (uključujući LS

endokarditis) u skoroj budućnosti trebalo bi da bude razmotren kao ravnopravni kriterijum dijagnoze APSy.

Koronarna arterijska bolest sa ili bez infarkta miokarda ima visoku prevalencu kod pacijenata sa SLE sa sekundarnim APSy i češće je posledica ateroskleroze nego vaskulitisa. Stoga, strategija lečenja ateroskleroze kod pacijenata sa SLE i APSy nalaže agresivnu kontrolu svih tradicionalnih risk faktora, uključujući hiperlipidemiju, hipertenziju, pušenje, gojaznost i diabetes mellitus, koja treba da se sprovodi kako upotreboom odgovarajućih lekova, tako i promenama u stilu života. Od nedavno, preporučeni su dodatni risk faktori za aterosklerozu. Oni uključuju inflamatorne markere (C-reaktivni protein, fibrinogen, interleukin-6), kostimulatorne molekule (CD40/CD40L), athezorne molekule, obavezno određivanje prisustva antifosfolipidnih antitela (i to AclA i Anti-beta2GPI), anti-oksidovani lipoprotein male gusine(anti-oxLDL), homocistein i HDL. Lupus antikoagulans i anti-beta 2GPI su definitivno dokazani risk faktori za infarkt miokarda kod pacijenata sa SLE i njihov titar je u korelaciji sa incidencom i težinom akutnog koronarnog sindroma. Treba pomenuti i uticaj osnovne antiinflamatorne/ imunosupresivne terapije u lečenju autoimunske bolesti-glikokortikoida , koji su direktno aterogeni i sami doprinose daljem razvoju ateroskleroze. Stvara se „začaran krug“. Stoga je optimalan izbor trapije, doza, dužina trajanja terapije, odluka o uvodjenju kombinacije drugih imunosupresivnih lekova od najvećeg značaja. Profilaktička terapija ateroskleroze uključuje anti trombocitne lekove, doživotnu oralnu antikoagulantnu terapiju u APSy, kao i statine, folnu kiselinu, B vitamine i antimalarik-hydroxychloroquine (HCQ). HCQ ima adicionalni protektivni efekat, multifaktorijski, obuhvatajući korist u odnosu na aktivnost lupusa, hiperlipidemiju, antitrombocitno svojstvo i mogućnost redukcije titra aPL.Terapija statinima je udružena sa regresijom

aterosklerotičnih lezija i time redukcijom kardiovaskularnih komplikacija. Statini takođe mogu uticati na anti-beta2GPI indukovanim proathezivnim i proinflamatornim endotelijalnim fenotipom.

ZAKLJUČAK

Sistemski eritemski lupus sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom može se prezentovati krajnje teškom kliničkom slikom. Oštećenje osnovnom bolešcu može pogoditi sva tkiva i organe. Ovakvo stanje nalaže opsežnu i detaljnu dijagnostiku, ponavljanje dijagnostičkih procedura, spremnost za očekivanje nastanka komplikacija kako od strane bolesti, tako i od primenjene terapije.

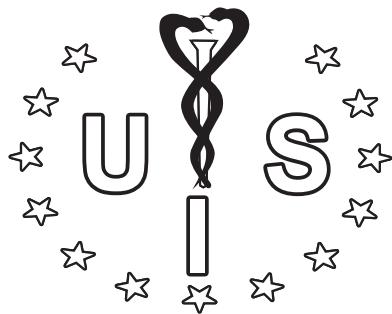
Kod našeg pacijenta primenjena terapija , konzervativna i operativna (zamena srčane valvule), je imala povoljan efekat na tok bolesti, dovodeći postepeno do potpune i stabilne kliničke i laboratorijske remisije kao i normalizacije svih , ranije patoloških, ehokardiografskih parametara. Kontrolni UZ srca nakon 2 godine konzervativnog i operativnog lečenja bez značajnih patoloških parametara(mitralni aparat b.o. mala MR 1+ u nor,alnu levu pretkomoru. LK je normalnih dimenzija, normalne debljine zidova, dobre ukupne EF, bez segmentnih ispada kinetike. Veštački zalistak na aortnoj poziciji dobro funkcionalan. DK normalnih dimenzija Perikard b.o. Leva pretkomora=3,2 DK=3,0 EDD=4,7 ESD=3,2 Septum=0,9EF=63%).)Takođe postignuta je kompletna klinička i laboratorijska remijija stepena inicijalno teške bubrežne lezije (bez patološkog sedimenta urina, fiziološke proteinurije, povlačenje bubrežne slabosti (fiziološke vrednosti serumske ureje i kreatinina)

Prisustvo APSy kod SLE pacijenata je značajno udruženo sa oboljenjem srčanih valvula (HVD), uključujući Libman-Sacks endokarditis. Stoga je sistematsko ehokardiografsko ispitivanje kod ovakvih bolesnika obavezno.

LITERATURA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi D, et al . International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 1995; 74(1): 329-337.
2. Erkan D, Lockshin MD, Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19 : 424-427.
3. Lockshin M, Tenedios F, Petri M et al . Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12 : 518-523.
4. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M , Shoenfeld Y, Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology* 2006; 45 : iv8-iv13.
5. Doria A, Shoenfeld Y, Paulette P. Premature coronary disease in systemic lupus. *N Eng J Med* 2004; 350 : 1571-1575.
6. Turiel M, Muzzupappa S, et al . Evaluation of cardiac abnormality and embolic sources in antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus* 2000; 9 : 406-412.
7. Zulily S, Regnault V, et al . Increased risk for Heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with Systemic Lupus with antiphospholipid antibodies in patients with Systemic Lupus ythematosus. *Circulation* 201;124:215-224.
8. Doria A, Iaccarino L, et al . Cardiac Involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 683-686.

INTERNIST



*Petar Svorcan, Srđan Marković, Jelena Đorđević, Dušica Vrinić, Daniela Bojić,
Slobodan Kažić, Njegica Jojić-Vignjević*

HEPATOCELULARNI KARCINOM – OD EPIDEMIOLOGIJE DO TERAPIJE 233

Zorica Cvetković, Dušica Čeleketić

HIPERVISKOZNI SINDROMI U HEMATOLOGIJI 241

Rajica Stošović, Mirjana Bogić, Vesna Tomić-Spirić

KLINIČKI EFEKTI IMUNOTERAPIJE KOD BOLESNIKA
SA PERENIJALNOM ALERGIJSKOM ASTMOM 245

Dragan Đorđević, Slađana Mićić, Ivan Tasić, Dragan Lović

USPEŠNOST DOSTIZANJA CILJNIH VREDNOSTI ARTERIJSKOG KRVNOG PRITiska
KOD BOLESNIKA LEČENIH U AMBULANTI TERCIJARNE
ZDRAVSTVENE USTANOVE 249

*Ljiljana Stefanović, Sanjila Rašković, Aleksandra Perić Popadić, Jasna Bolpačić,
Snežana Arandjelović, Žikica Jovičić, Mirjana Bogić*

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I SEKUNDARNI ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM.
PRIKAZ SLUČAJA 255



INTERNIST

Uputstvo za pisanje rada

Opšta upustva

Tekst rada kucati u programu WORD, Latinicom, sa dvostrukim prevodom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 (12Pt). Posle svakog znaka interpukcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Radove slati isključivo na srpskom jeziku, osim sažetka rada koji je na engleskom jeziku.

Radove slati putem elektronske pošte na adresu (email: info@uis.org.rs)

Rad mora da sadrži:

1. Naslovna strana

Na prvoj stranici treba navesti sledeće:

- Naslov rada
- Puna imena i prezimena autora (bez titula)
- Zvaničan naziv ustanove u kojima autori rade i mesto i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora.
- Ukoliko je rad saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti naziv sastanka, kao i mesto i vreme održavanja.
- Na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt i email adresu, jednog od autora radi korespondencije.

2. Sažetak (abstrakt)

Sažetak, na posebnom listu na engleskom jeziku, do 500 reči, u prikazima slučajeva do 200, na kraju sažetka navesti 2-6 ključnih reči. Sažetak mora da sadrži: uvod, cilj rada, metod rada, rezultate i zaključak.

3. Tekst

Tekst originalnog rada mora da sadrži: uvod, cilj rada, metodologiju, rezultate, diskusiju, zaključak, literaturu.

Prikaz bolesnika: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena.

4. Literatura

Korišćenu literaturu otkucati na posebnom listu iza teksta. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navodjenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30.

5. Legende za slike, grafikone, tabele

Legende za slike poslati na posebnom listu, na kraju rada iza literature. Grafikone poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad grafikona. Tabele poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad tabele

Obim rukopisa: Celokupni rukopis rada mora iznositi za originalni rad, do 5000 reči, za prikaz bolesnika do 2000 reči.

Propratno pismo: Uz rad obavezno poslati propratno pismo, koje treba da sadrži:

- Izjavu da rad nije predhodno publikovan i da nije podnet za objavlјivanje u nekom drugom časopisu
- Izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi koautori.

Slanje rada: Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se putem emaila: info@uis.org.rs

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

616.1/4.

INTERNIST : naučni časopis Udruženja internista Srbije = scientific journal of Serbian Association of Internal Medicine / glavni urednik Aleksandar Nagorni . - Vol. 1 (2009) . - Niš (Jovana Ristića 20-2) : Udruženje internista Srbije, 2009 (Niš : Punta) . - 28 cm

Tromesečno
ISSN 1821-0872 = Internist (Niš)
COBISS.SR-ID 156455436

Instructions for writing a paper

General instructions

Type the text of the paper in WORD program, in Latin, with double spacing, using only Times New Roman font of size 12 (12Pt). After every punctuation mark, leave just one blank space. If special signs (symbols) are used in the text, use Symbol font. Send the papers only in Serbian, except for the paper abstract which should be in English.

Send the papers by e-mail address (email: info@uis.org.rs)

The paper has to contain:

1. Front page

State the following on the front page:

- Paper title
- Full names and surnames of the authors (without titles)
- Official name of the institution and town where authors work in the order respective to the indexed numbers of the authors
 - If the paper has been presented at some scientific meeting, name the meeting, as well as when and where it was held.
 - At the bottom of the page, state the name and surname, contact address and e-mail address of one of the authors for the sake of correspondance

2. Abstract

Abstract, should be on a separate sheet of paper in English, up to 500 words, in case reports up to 200 words, with 2-6 key words stated at the end. Abstract should contain: introduction, purpose of the paper, working method, results and the conclusion

3. Text

Text of the original paper must contain: introduction, purpose of the paper, methodology, results, discussion, conclusion and literature.

Patient's report: introduction, patients' report, discussion, literature. Names of patients, initials or numbers of case reports should not be used

For medication names use just generic names.

4. Literature

Type used literature on a separate sheet of paper after the text. References should be numbered by ordinal Arabic numbers according to their appearance in the text. Number of references should not exceed over 30.

5. Legends for pictures, graphs and tables

Send legends for pictures on a separate sheet, at the end of the paper after literature. Send graphs on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the graph. Send tables on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the table.

Manuscript opus: The entire manuscript for original paper must have 5000 words, that is 2000 words for patient's report

Covering letter: It is obligatory to send with the paper a covering letter which should contain:

- A statement that the paper has not been published before and that it has not been submitted for publishing in another magazine
- A statement that the manuscript has been read and approved by all co-authors

Sending of the paper: Paper manuscript and all the supplements should be sent by email: info@uis.org.rs

