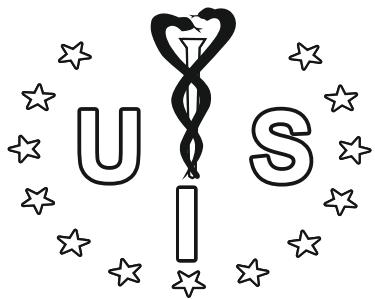


ISSN 1821-0872



INTERNIST

NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE

SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 2, DECEMBER 2010, BROJ 3

Naučni časopis
Udruženja internista Srbije

INTERNIST

Predsednik izdavačkog saveta:
Prof. dr Branko Lović - predsednik Udruženja internista
Srbije

Glavni urednik:
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:
dr Dragan Lović

Scientific Jurnal of
Serbian Association of internal medicine

INTERNIST

President of editorial council
Prof. dr Branko Lović
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:
dr Dragan Lović

IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL

Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić
Akademik Prof. dr Vladimir Kanjuh
Prof. dr Zorana Vasiljević
Prof. dr Milan Nedeljković
Prof. dr Nebojša Lalić
Prof. dr Nemanja Damjanov
Prof. dr Dragana Jovanović
Prof. dr Marija Mitić-Milikić
Prof. dr Mirjana Bogić
Prof. dr Dušica Čeleketić
Prof. dr Mirko Bulajić
Prof. dr Miodrag Krstić
Prof. dr Petar Seferović
Doc. dr Branko Beleslin
Prof. dr J.W.F Elte (Netherland)
Prof. dr Eugene Joseph Kucharz (Poland)
Prof. dr Anna Kotulska (Poland)
Prof. dr Aleksandra Stanković
Prof. dr Stojan Radić
Prof. dr Slobodan Antić
Prof. dr Stevan Trbojević, (BiH)
Prof. dr Davor Štimac, (Croatia)
Prof. dr Nenad Joksimović, (FYR of Macedonia)
Prof. dr Ivana Stanković
Prof. dr Tanja Pejčić
Prof. dr Dušan Jovanović
Prof. dr Dragomir Damjanov
Prof. dr Ivan Tasić
Doc. dr Petar Svorcan
Prof. dr Zorica Lazić

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

dr Zorica Cvetković
dr Nenad Crnčević
dr Tanja Jozić
Ass. dr Predrag Mitrović
dr Aleksandra Milošević
dr Dimitrije Janković
dr Dragan Vasić
dr Živoslava Branković
dr Radmila Živković
Doc. dr Svetlana Apostolović
Doc. dr Dragan Djordjević
Ass. dr Viktor Stoičkov
dr Vladan Petrović
dr Vladimir Colić

Vlasnik i izdavač:
Udruženje internista Srbije
Niš, Jovana Ristića 20-2
www.uis.org.rs

Published by
Serbian Association of internal medicine
Niš, Jovana Ristića 20-2, Serbia
www.uis.org.rs



Dragan Lović¹, Milan Lović², Vesna Stojanov³,
Dragan Đorđević², Branko Lović¹,
Branko Jakovljević⁴, Katarina Paunović⁴

¹Specijalistička ordinacija "InterMedica-dr Lović"

²Institut "Niška Banja"

³Klinički centar Srbije, Beograd

⁴Medicinski fakultet, Beograd

Rad poslat: avgusta 2010

Revizija uradjena: oktobra 2010

Rad prihvaćen: oktobra 2010

ZNAČAJ HIPERTENZIVNE HIPERTROFIJE LEVE KOMORE

THE IMPORTANCE OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN ARTERIAL HYPERTENSION

ABSTRACT

Myocardial hypertrophy is characterized by increased myocardial mass in relation to the established normal values. It represents a physiological response to the increased hemodynamic heart overload by pressure and/or by volume. Left ventricular hypertrophy (LVH) in hypertension is a compensative mechanism in its early stage, because it evolves as an adaptation to the increased stress of left ventricular wall. However, it is also the first stage toward the development of manifest clinical disease.

In the clinical practice, the diagnosis of LVH can be made by the most accessible methods, primarily by electrocardiography, echocardiography and X-ray imaging. Echocardiography has been shown to be more specific and more sensitive method compared to electrocardiography and X-ray imaging. When patients with arterial hypertension are taken into account, LVH could be diagnosed by echocardiography in 48% of cases, by electrocardiography in 22% of cases, and by X-ray imaging in about 3% of cases.

Many studies have demonstrated that several predisposing factors, other than hypertension alone, play an important role in the development of LVH in hypertensive patients. These factors include high cholesterol and high triglyceride levels, insulin resistance, dysfunction of the vegetative nervous system with the dominance of sympathetic activity, and genetics. Scientific research so far has related left ventricular hypertrophy to the development of many cardiovascular events, including the diastolic dysfunction of left ventricle, ischemic heart disease, heart failure, malignant heart rhythm disorders and sudden heart death. So far, LVH has been proved to be an independent predictor of serious cardiovascular events.

Key words: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, sudden heart death

DEFINICIJA

Srčana hipertrofija se karakteriše povećanom miokardnom masom, u odnosu na utvrđene normalne vrednosti, i predstavlja fiziološki celishodan odgovor na povećano hemodinamsko opterećenje srca pritiskom i/ili zapreminom.

Hipertrofija miokarda leve komore (LVH) u hipertenziji je u svom početnom stadijumu uspešan kompenzatorni mehanizam i predstavlja adaptaciju na rastući stres zida leve komore (l.k.); međutim to je takođe prvi stepen prema razvoju jasne kliničke bolesti.(1)

Praktično razvoj LVH bi se proizvoljno mogao podeliti u tri faze: prve dve bi predstavljale adaptivnu i kompenzatornu fazu pri čemu ova događaja oslobođaju l.k. od povećanog punjenja i stresa zida praćenog reverzibilnom kontraktilnom

disfunkcijom; treća faza razvoja LVH bi bila patološka faza u kojoj kontraktilna funkcija postaje abnormalana i uklanjanje ekcesivnog faktora nije praćeno povratkom na normalnu kontraktilnu funkciju. Najvažniji patološki znaci kod LVH hipertrofija kardiocita i intersticijalna perivaskularna zamena vezivnog tkiva fibrozom igraju značajnu ulogu u smanjenju sistolno dijastolnih performansi leve komore.(2)

DIJAGNOZA

Anatomske studije su pokazale da gornja granica normalnog srca za muškarce iznosi 450 gr a za žene 400gr; ali se ove vrednosti moraju korigovati za debljinu epikarda, telesnu masu i godine života.(3)

U kliničkoj praksi dijagnoza LVH se može postaviti nama najpristupačnijim dijagnostičkim

metodama kao što su elektrokardiografija, ehokardiografija i rendgengrafija. Evropsko udruženje za hipertenziju i Evropsko udruženje kardiologa su 2003. godine dali vodič kriterijuma za dijagnozu LVH pri primeni napred navedenih metoda.(4) Tako za elektrokardiografsku dijagnozu LVH su kao kriterijumi preporučeni Sokolow Lyon indeks >38 mm ili pak Cornell-ov voltažni kriterijum > 2440 mm/sec. Ehokardiografski kriterijumi bi se odnosili na merenje debljine septuma, zadnjeg zida i enddiastolne šupljine leve komore i iz toga izračunavanja indeksa mase leve komore deljenjem mase leve komore sa telesnom površinom. Ehokardiografski kriterijumi za LVH bi bili debljina interventrikularnog septuma(IVS) i zadnjeg zida(ZZ) >11 mm a endijastolni dijametar l.k. (EDD) u granicama od 39-56 mm; ovi parametri bi zadovoljavali kriterijume za određivanje koncentrične hipertrofije l.k. ali kod drugih tipova hipertrofije gde dolazi do povećanja EDD parametri nisu validni pa je danas opšte prihvaćeno da se za hipertrofiju miokarda l.k. izračunava indeks mase leve komore koji za muškarce iznosi do 125 gr/m² a za žene 110 gr/m²; veće vrednosti od toga bi govorile za postojanje LVH. Rendgen grafija u dijagnozi LVH se danas manje koristi i tu se koristi izračunavanje kardio-torakalnog indeksa i ukoliko je on manji od 2:1 govorи se o uvećanju leve komore.(4);(5)

Elektrokardiografija ima nisku senzitivnost za detekciju LVH ali je pokazano da ovko dijagnostikovana hipertrofija l. k. može biti nezavistan prediktor budućih kardiovaskularnih događaja. Ehokardiografija se pokazala kao specifičnija, ponovljiva i daleko više senzitivnija metoda za određivanje čak i početnih stadijuma hipertrofije l.k. u poređenju sa elektrokardiografijom. Međutim, i pored toga zbog lakšeg izvođenja, pristupačnosti i lage interpretacije EKG određivanje hipertrofije l.k. je i dalje najšire primenjivana metoda u kliničkoj praksi.(6)

UČESTALOST I RIZIK LVH

Učestalost LVH se različito prikazuje zavisno od metode utvrđivanja ovog stanja i referentnosti ustanove koja se bavi praćenjem hipertrofije leve komore. Ako bi se posmatrali bolesnici sa arterijskom hipertenzijom procenat LVH se može otkriti ehokardiografski u 48%, pomoću EKG-a u 22% a pomoću Rendgen dijagnostike ovaj procenat je znatno niži i iznosi oko 3%. (7)

Tako u Framingamskoj studiji elektrokardiografski utvrđena LVH u opštoj populaciji je mala i kreće se do 3%; ehokardiografski utvrđena LVH pokazuje porast od 5% za subjekte mlađe od 30 godina do 50% za subjekte starije od 70 godina;

bolesnika sa blagom hipertenzijom LVH je ehokardiografski utvrđena u 15-20% pacijenata i pokazuje dalji rast kod pacijenata sa težim stepenom hipertenzije i kreće se i preko 50%. (1)

Učestalost LVH u pacijenata sa blagom hipertenzijom, utvrđena ehokardiografski, se kreće od 15-30% a veći procenti se mogu naći u saopštenjima referentnih centara.(8)

Da je rizik od kardiovaskularnih komplikacija veći kod bolesnika sa LVH pokazali su Vakili i sar. Oni su utvrdili da pacijenti sa LVH imaju 2-4 puta višestruko veću stopu kardiovaskularnih komplikacija. Takođe su pokazali da koncentrična hipertrofija, koja je inače karakteristična kod arterijske hipertenzije, nosi najveći rizik dok ekscentrična hipertrofija nosi srdnji rizik.(9)

FAKTORI KOJI PREDISPONIRAJU RAZVOJ LVH

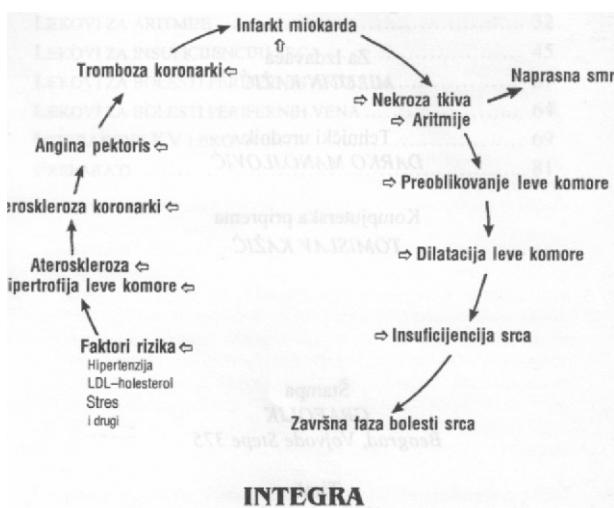
Mnoga ispitivanja su pokazala da ne postoji zakonomeran odnos između visine i dužine trajanja arterijske hipertenzije i razvoja LVH. Poznato je da postoje i blagi stepeni hipertenzije sa već razvijenom LVH-om a takođe i dugotrajne hipertenzije čak i težeg stepena bez postojanja LVH. Te činjenice su dovele do povezivanja LVH ne samo za hipertenziju već i za druge tzv. predisponirajuće faktore za podsticaj razvoja LVH, pa se danas na osnovu poznavanja tih faktora mogu čak odrediti osobe koje će razviti LVH. Među tim faktorima na osnovu kojih se mogu predodrediti hipertenzivni bolesnici koji će razviti LVH navode se godine života, pol, rasa, BMI, šećerna bolest, hiperlipidemije, preterani unos soli, hronični stres. Po mnogim autorima ipak najvažniji faktori koji u hipertenzivnih bolesnika značajno povećavaju prevalenciju nastanka LVH su hiperholsterolemija i hipertrigliceridemija, inzulinska rezistencija i visok nivo inzulina, disfunkcija vegetativnog nervnog sistema sa prevagom simpatičke aktivnosti i genetski faktori.(10)

Imajući u vidu da su mnoge studije pokazale da skoro svi pacijenti sa arterijskom hipertenzijom osim osnovne bolesti imaju i još neki od dodatnih faktora rizika za razvoj LVH i ateroskleroze jasno je kolika je ugroženost ovih bolesnika za nastanak ovih vrlo ozbiljnih komplikacija na kardiovaskularnom sistemu.(11)(12).

Poznavajući faktore rizika može se predvideti prirodna evolucija kardiovaskularnih bolesti poznata u literaturi kao INTEGRA.(13)

Takođe je jasno da se značajni rezultati, u prekidu razvoja prirodnog toka kardiovaskularnih bolesti, mogu postići uspešnom borbom protiv faktora rizika.

Postavlja se pitanje značaja LVH u nastanku budućih kardiovaskularnih akcidenata. Dosadašnja saznanja su pokazala mnogostruki značaj LVH u nastanku ozbiljnih događaja na kardiovaskularnom sistemu i to od dijastolne disfunkcije leve komore preko ishemiske bolesti srca i srčane insuficijencije do malignih poremećaja srčanog ritma i iznenadne srčane smrti.



HLKI AKCIDENTI NA KV SISTEMU

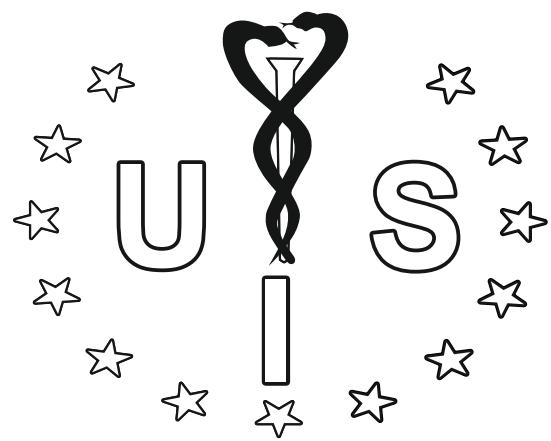
- Dijastolna disfunkcija l.k.
 - fibrilacija pretkomora
 - komplikacije na CNS
- Smanjenje koronarne rezerve i ishemija miokarda
 - angina pectoris
 - infarkt miokarda
- Srčana insuficijencija (sistolna disfunkcija l.k.)
- Maligni poremećaji srčanog ritma
- Iznenadna srčana smrt

Tako kod hipertenzivnih bolesnika LVH se pokazala kao jak, nezavistans prediktor kardiovaskularnih događaja uključujući srčanu insuficijenciju i sve slučajevne smrtnosti. Na kraju u suprotnosti prema fiziološkoj LVH, patološka LVH je uvek praćena lošom prognozom.(14).

Sve napred navedeno navodi na zaključak da bi najbolja zaštita od nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u LVH bila prevencija njenog nastanka. Dakle, rano i pravovremeno otkrivanje subjekata sa postojanjem faktora rizika za nastanak LVH i njihovo pravovremeno lečenje bi bila prva mera za njihovu zaštitu od nastanka ove ozbiljne komplikacije.

LITERATURA

1. Devereux RB. Hypertensiv cardiac hypertrphy. Pathophysiology and clinical characteristics. In: Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Laragh Jh, Breuer BM. 2 ed edition. Raven Press, New York, 1995.
2. Rossi MA. Pathological fibrosis and connection tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. J Hypertens 1998;16:1031-1041.
3. Olivetti G., Giardino G., Corradi D. Et al. Gender difference and aging: effects on human heart. J Am Cardiol 1995;26:1068-1079.
4. Guidelines Committee 2003. European Societi of Hypertension- European Societiy of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
5. Berkin KE, Bell SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. Heart 2001;86: 467-475.
6. Enrico Agabiti Rosei, M. Lorenza Muiesan. Hypertension and left ventricular hypertrophy. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2007;8: No 10.
7. Nagulić S. Kardiologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd 1991.
8. Bernard Waeber.Early detection of target organ damage in Luis M Ruilope: Reducing cardiovascular risk in hypertensiv patients. Fondation for the Prevention of Cardiovascular Risk 2007:34-44.
9. Vakili B., Okin P., Devereux RB. Prognostic implication of left ventricularhypertrophy. Am Heart J 2001;141:334-341.
10. Post Ws.,Larsen MG., Myers RH et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. Hypertension 1997; 30:1025-1028.
11. Nesbit SD., Julius D., Egan BM., Grozuski M. For the TROPHY Study Investigators. Is low-risk hypertension factor faction? Cardiovascular risk profil in the Trophy study. Am J Hypertension 2005;18:980-985.
12. Garry Jennings.Obesity and left ventricular hypertrophy: does my heart look big on this. Journal of Hypertension2010, Vol 28, N°11, 2190-2193.
13. Kažić T. Kardiovaskularni lekovi: priručnik za terapiju. Beograd; Integra, 2004.
14. Frohlich DE, Gonzalez A, and Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocic hypertrophy. J of Hypertension, 2011; Vol 29, N° 1; 17-26.
15. Lović D. at all. Etiopatogeneza arterijske hipertenzije, Internist 2009; 1 (1): 13-21



INTERNIST



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

KBC "Zvezdara" Beograd
Kliničko odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju

Rad poslat: septembra 2010
Revizija uradjena: oktobra 2010
Rad prihvaćen: oktobra 2010

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.

Hepatocelularni 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 porasta¹. 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 (diabetes, nealkoholni steatohepatitis, hereditarna hemohromatoza) i autoimuni (primarna bilijarna 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 tok³. HBV nosioci imaju povećan rizik za nastanak HCC kada su muškog pola, starijeg uzrasta, familijarna anamneza HCC, izloženost aflatoksinu, konzumiranje alkoholnih pića, pušenje ili koinfekcija sa HCV ili HBV. U jednoj tajvanskoj studiji objavljena je pozitivna korelacija između nivoa cirkulišćeg testosterona i HCC kod HBV inficiranih muškaraca. U toku hronične B infekcije spontana ili terapijski indukovana pojava antitela (antiHBs At i anti HB e 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 za lošiji odgovor na Interferon, te verovatno i za teži tok hronične infekcije i češću evoluciju 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 puta⁹).

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 metaboliše u AFB1-exo-8,9-epoksid koji uzrokuje oštećenje DNK i inaktivaciju tumor-supesornog gena (p53; 249 ser.). Ova mutacija se nalazi u 30-60% HCC u aflatoksin-endemskim područjima¹⁰.

Razvoj angiosarkoma jetre, ali ne i drugih patohistoloških tipova je udružena sa izloženošću vinilhloridu.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 pokazalo je 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 fiboze. Češće se bolest jetre javlja kod pacijenata sa metaboličkim poremaćajem, 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 konfaunding 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, holangiokarcinom i hepatoblastom. Šest studija u meta-analizi koja se sastojala od 12 studija ukazala je na značajno veći rizik za HCC povezan sa dugotrajnom upotrebom 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 multifaktorijska. Nakon što je 1981. godine Beasley povezao HBV infekciju sa razvojem HCC, mislilo se da je uzrok jasan, obzirom na integraciju virusa 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 ključno 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 signalana puta uključena u celularnu diferencijaciju *Wntβ-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 check-point ćelijskog ciklusa, i nalazi se u 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-sličanom 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 hiperekspresije faktora rasta (Insulin 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 subtelomiričnom regionu hromozoma 6, ukazujući na činjenicu da skraćenje telomera može direktno uticati na inaktivaciju ovog gena i gubitak 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 akumulacije hromozomske 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.²⁵ 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 nodulusi 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 displastični 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 hepatička masa, hemoperitoneum ili znaci dekompenzacije sa komplikacijama u sklopu portne hipertenzije. Najčešće je za postavljanje dijagnoze HCC dovoljan ehosonografski pregled u kombinaciji sa serumskim nivoom α-fetoproteina (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. Potečajni terapijski modaliteti uključuju sistemsku terapiju, hirurški pristup (resekcija ili transplantacija) i lokalna terapija (radiofrekventna ablacija, RFA i transarterijska hemoembolizacija, TACE). Sistemska 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 komorbiditet 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 metabolitima lidokaina – monoetilglicinksilide (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 pacijente 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 lečenja³².

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 većih 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 transplantiranoj 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 ztransplantacije jetre isti bez obzira da li su ispoštovani Milanski kriterijumi. Pacijenti sa tumorom < 8 cm ili ≥ 8 cm, ali dobro diferentovanim 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. Prošireni 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 stopu 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 direktn kontakt sa tumorskim ćelijama i minimalnu sistemsku apsorpцију. Iako lokalna, ova terapija može imati komplikacije u vidu apscesa 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 nerezektabilnog 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-Radosavljevic 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



Dušan Bastać¹,
Zoran Joksimović²

¹Internistička ordinacija
"Dr Bastać", Zaječar

²Internistička ordinacija
"Joksimović", Bor

Rad poslat: avgusta 2010
Revizija uradjena: oktobra 2010
Rad prihvaćen: novembra 2010

REGRESIJA HIPERTROFIJE MIOKARDA I PROMENA GEOMETRISKOG TIPO HIPERTROFIJE LEVE KOMORE U ODNOSU NA AMBULATORNO MERENJE KRVNOG PRITiska U BOLESNIKA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM LEČENIH BLOKATORIMA RECEPTORA ANGIOTENZINA I INHIBITORIMA ANGIOTENZIN KONVERTAZE

ABSTRACT

Apart from having different degrees of left ventricular hypertrophy (LVH), patients with arterial hypertension also have different types of ventricular geometry. The effect of different antihypertensive treatments has been considerably studied in relation to the degree of LVH regression but not to the change of geometric type of hypertrophy, namely remodeling of the left ventricle.

METHODS: A total of 63 untreated or inadequately treated patients with second degree of hypertension (24 h ambulatory blood pressure TA 167/106 mm Hg) were studied: the patients were randomly divided into three groups according to the type of treatment and each group had 21 patient: Group A – was treated with lisinopril only, in the dose of 20 to 40 mg, group B was treated with losartan only in the dose of 50 to 100 mg and group C was treated with a combination of 10 to 20 mg of lisinopril and 25 to 50 mg of losartan. In addition to standard monitoring methods, clinical and ECG ones, color Doppler echocardiography was performed along with 24 hour ambulatory registration of arterial blood pressure (ARBp) before treatment and after 6 months.

RESULTS: Before treatment the mean 24-hour arterial pressure was 167/106 mmHg and 148/93 at night, while the individual distribution registered a similar number of patients without a nocturnal fall of pressure (non-dipper) in group A and C 4 (19%) and in group B 5 (24%). After 6 months and dose titration, mean ambulatory 24-hour pressure was 138/89 mmHg for all patients and the number of non-dippers remained constant. In control ARBP ambulatory mean pressure was 138/87 mmHg in group A, 139/89 mmHg in group B, 137/89 mmHg in group C and without statistically significant differences, with over 70% of achieved target values (achieving mean TA less than 130/80 mmHg). Evaluation of left ventricular mass index (LVMI) showed no difference in the degree of LVH regression between group A (lisinopril) and B (losartan) ($p = NS$). However, analysis of variance obtained significantly greater regression of LVMI in group C ($p < 0.01$) for a further 24% reduction in myocardial mass in combination of ACE inhibitors and AT1 receptors compared to monotherapy. Prevalence of concentric left ventricular hypertrophy was reduced in group A from 38% to 14%, in group B from 33% to 9%, in group C from 42% to 9% which is a significantly better effect of combined therapy. A similar result was obtained with concentric left ventricular remodeling, and there was no statistically significant difference between groups in terms of eccentric LVH. Adverse effects of drugs during the monitoring were rare and did not require discontinuation of therapy.

CONCLUSION: Antihypertensive combination treatment of AT1 blocker with ACE inhibitor more effectively reduces left ventricular mass and reduces the prevalence of concentric LVH and concentric left ventricular remodeling than monotherapy, despite the same degree of reduction in 24-hour ambulatory blood pressure, with no statistically significant differences in changes of eccentric geometric type of LVH

Key words: Arterial hypertension, regression of left ventricular hypertrophy, geometric type of myocardial hypertrophy, concentric hypertrophy, angiotensin AT1 receptor blockers, angiotensin convertase inhibitors

UVOD

Od većeg broja neželjenih promena u kardiovaskularnoj morfološkoj funkciji u vezi sa arterijskom hipertenzijom, povećana masa leve komore je jedna od najozbiljnijih. Mada uobičajeno označena kao hipertrofija leve komore (LVH), ona reflektuje povećanje kako veličine miocita, tako i povećanje ekstracelularnog matriksa, te i najčešće povećanje veličine srčanog rada [1, 2]. Hipertrofija leve komore (LVH) određena putem ehokardiografije je jak nezavisan prediktor loše prognoze, i u mnogim slučajevima, jači od konvencionalnih rizik faktora kao što su nivo krvnog pritiska, diabetes mellitus, holesterol i pušački status [1, 2]. U Fremenemskoj studiji je pokazano da 35% muškaraca i 20% žena umre unutar 5 godina od pojave elektrokardiografskih znakova hipertrofije leve komore [3]. U pacijenata bez ili sa angiografskim dokazanim koronarnim arterijskim bolestima, prisustvo LVH povećava relativni rizik od smrti za 2 do 4 puta, respektivno [4]. Prisustvo ventrikularne aritmije je takođe suštinski češće u hipertoničara sa LVH nego u onih koji nemaju remodelaciju srca i ovaj povećani rizik od ventrikularnih aritmija povezuje LVH i napravnu smrt [5]. Ehokardiografija je superiorna u odnosu na elektrokardiografiju u kvalitativnoj i kvantitativnoj proceni hipertrofije leve komore, što su pokazali radovi Devereux gde je u odnosu na nalaz težine leve komore na obdukciji, nadjena senzitivnost jednodimenzionske ehokardiografije 98%, u odnosu na elektrokardiografiju koja ima senzitivnost 10 do 38% za umerenu hipertrofiju i 30-57% za teži stepen LVH. Efekat različitih antihipertenzivnih tretmana je dosta proučavan na regresiju stepena LVH [6], i nadjeno je da se već posle 6 meseci može da javi dobra regresija mase leve komore i u značajnom procentu (oko 60%) potpuna reverzija hipertrofije leve komore na normalnu masu [1, 6]. Pacijenti sa hipertenzijom osim različitog stepena hipertrofije miokarda leve komore (LVH) u gramima imaju različite tipove ventrikularne geometrije. Longitudinalne studije su zapazile da arhitektonika leve komore, odnosno geometrijsko remodelovanje leve komore može da dodatno utiče na stratifikaciju rizika [7]. Ove studije su pokazale da je rizik od kardiovaskularnih bolesti povišen u pacijenata sa koncentričnim remodelovanjem leve komore u odnosu na osobe sa normalnom geometrijom leve komore kao i na povećan rizik u pacijenata sa koncentričnom hipertrofijom sa istom masom leve komore u odnosu na pacijente sa ekscentričnom hipertrofijom u pacijenta sa hipertenzivnom LVH [1, 6]. Efekat različitih antihipertenzivnih tretmana na promenu geometrijskog tipa hipertrofije odnosno

remodelovanje leve komore je malo proučavan [8]. Efekti, mehanizam dejstva, farmakokinetika i indikacije klase inhibitora enzima angiotenzin konvertaze (ACE inhibitori) i blokatora receptora AT1 za angiotenzin su dobro poznati, te ovde neće biti detaljno prikazani.

BOLESNICI I METODE

Ispitivano je ukupno 63 bolesnika, 33 muškarca i 30 žena, prosečne starosti $49,3 \pm 8,4$ godina, nelečenih ili neadekvatno lečenih sa drugim stepenom hipertenzije - (Ambulatorni Srednji 24h TA 167/106 mm Hg) koji su metodom slučajnog izbora, putem tablice slučajnih brojeva podeljne u tri grupe od po 21 bolesnika prema vrsti tretmana. Doza leka je titrirana do postizanja pritiska manje od 140/90mmHg. Grupi A je uključen kao monoterapija lizinopril u dozi od 20 do 40 mg, prosečno 36,6 mg. U grupi B monoterapija samo losartanom u dozi od 50 do 100 mg, prosečno 78 mg dok je grupa C - lečena kombinacijom lizinopril 10 do 20 mg, prosečno 25 mg sa losartanom od 25 do 50 mg, prosečno 32,1 mg. Kontrolnu grupu sačinjavalo je 60 zdravih normotenzivnih osoba odgovarajuće polne i starosne strukture. Uz standardne metode praćenja, anamnezu, rizik faktori, klinički pregled I elektrokardiografija (EKG), radjeno je i 24časovno ambulatorno registrovanje arterijskog pritiska svim bolesnicima pre tretmana i posle oko 6 meseci. Pre tretmana je srednji arterijski 24 časovni pritisak bio 167/106mmHg a noćni 148/93mmHg, dok je u individualnoj distribuciji bio sličan broj pacijenata bez noćnog pada pritiska (non-dipper) u grupi A i C po 4 (19%) a u grupi B 5 (24%). Posle 6 meseci i titracije doze lekova srednji 24 časovni pritisak je bio 138/89mmHg a broj non-dipper je ostao konstantan. Svim pacijentima je urađen radiorenogram, ehosonogram bubrega, pregled fundusa i rutinska laboratorijska ispitivanja. Antropometrijska merenja su obuhvatala visinu, težinu, a izračunavanje preko algoritma telesne površine. Kod svih bolesnika urađen je ehokardiografski pregled u jednodimenzionskoj (M-MOD) tehniči, dvodimenzionskoj (B-MOD), tehniči pulsног, kontinuiranog i kolor Doplera pre uvodjenja adekvatne terapije i posle oko 6 meseci terapije.

Ehokardiografski pregled je vršen na komercijalnoj ehokameri marke Toshiba POWERVISION 6000. Dimenzije leve komore (LK) u parasternalnom uzdužnom položaju merene su ultrazvučnim snopom uperenim za dobijanje standardne ravni po RL Poppu [9]. Svi jednodimenzionski (M-MOD) ehokardiogrami su dobijeni pod kontrolom dvodimenzionske

ehokardiografije sa živom slikom (real-time) radi dobijanja najidealnijeg eho preseka. Teledijastolna dimenzija leve komore (TDD, EDD) je merena od vodeće ivice endokarda leve strane interventrikularnog septuma do vodeće ivice endokardijalnog eha posteriornog zida u nivou početka QRS kompleksa elektrokardiograma. Telesistolna dimenzija leve komore (TSD; ESD) je merena na istom mestu preseka, samo u momentu vrha kontrakcije posteriornog zida po preporuci Američkog društva za ehokardiografiju (A.S.E.) []. Debljina interventrikularnog septuma je merena u ravni preseka merenje leve komore, na početku R talasa elektrokardiograma po metodi A.S.E.¹⁵ Masa miokarda leve komore (u gramima) je procenjivana po formuli R.B.Devereux⁶:

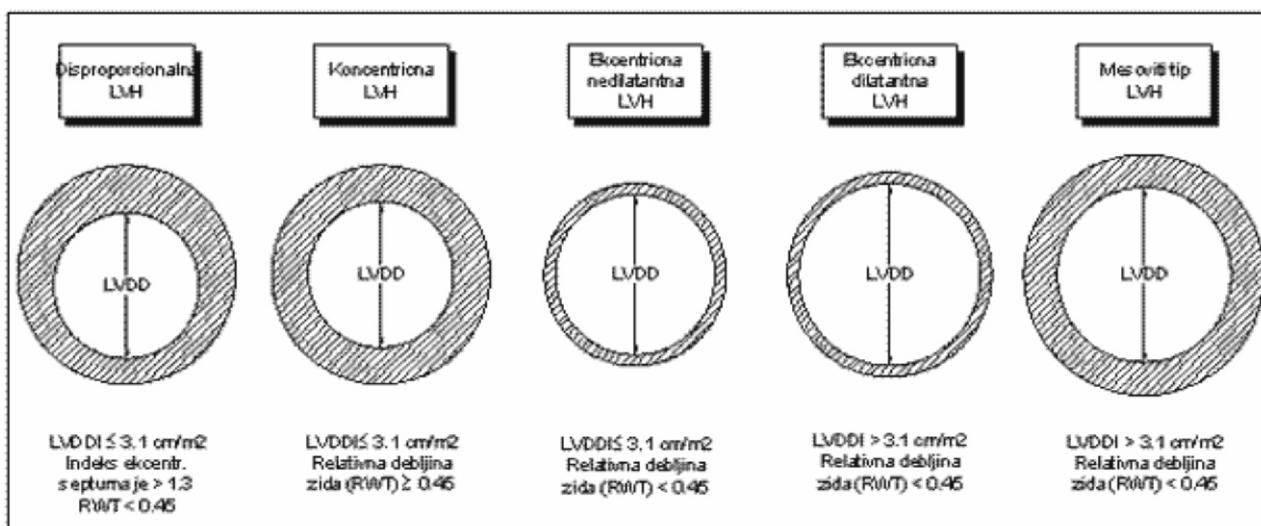
$$\text{Masa miokarda } g = [(TDD + ZZd + \text{SEPTUMd})^3 - (TDD)^3] \times 1.05 - 13.4$$

Indeks mase miokarda smo izračunavali deljenjem mase miokarda telesnom površinom(BSA).

Relativnu debljinu zida (RWT) dobijali smo kada smo dvostruku vrednost dijastolne debljine posteriornog zida podelili sa teledijastolnom dimenzijeom $RWT = 2ZZd/TDD$

Indeks teledijastolne dimenzije leve komore se dobija kada se ona podeli sa telesnom površinom (BSA). $LVDDI = TDD(\text{cm}) / BSA(\text{m}^2)$.

Hipertrofija miokarda se deli na osnovu tri kriterijuma na različite geometrijske tipove. (*Slika 1*)



Slika 1. Geometrijski tipovi hipertrofije miokarda

Normalnu geometriju podrazumeva normalan LVM (manje od 134 g/m^2 za muškarce i 110 g/m^2 za žene, po preporuci Evropskog udruženja za hipertenziju cut-off je 125 g/m^2), normalnu relativnu debljinu zida (RWT manje od 0.45) i normalan indeks teledijastolne dimenzije leve komore(LVDDI manje od 3.1 cm/m^2) te normalan

indeks ekcentričnosti septuma (manje od 1.3). Kod hipertrofije miokarda povećana relativna debljina zida preko 0.45 uz normalan LVDDI je kriterijum za koncentričnu hipertrofiju. Ekcentrična nedilataciona hipertrofija se odlikuje normalnom relativnom debljinom zida uz normalan LVDDI, dok povećan LVDDI označava ekcentričnu dilatacionu hipertrofiju. Disproporcionalna hipertrofija septuma (razlikovati od asimetrične hipertrofije kod hipertroficične kardiomiopatije) se nalazi kod indeksa ekcentričnosti septuma većeg od 1,3 uz predhodne normalne parametre.

Statistička obrada je radjena kompjuterskim programom statgrafik i korišćeni su sledeći parametrijski testovi za testiranje hipoteze: Studentov T test i analiza varijanse a od neparametrijskih Hi kvadrat test i Mc Nemarov test.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Utvrđiti prevalencu, stepen i geometrijski tip hipertrofije miokarda u bolesnika sa drugim stepenom hipertenzije pre lečenja.

Izvršiti komparativnu analizu stepena regresije i reverzije hipertrofije leve komore pod različitom antihipertenzivnom terapijom posle 4 meseca.

Analizirati promenu arhitektonike leve komore-promenu geometrijskog tipa hipertrofije leve komore pod različitom antihipertenzivnom terapijom.

REZULTATI RADA

Opšte karakteristike ispitivanih grupa i vrednosti arterijskog pritiska pre uvodjenja terapije i posle oko 6 meseci su prikazane na *Tabeli 1*. Sve grupe imaju sličnu polnu i starosnu strukturu, kao i sličnu težinu i indeks telesne mase. Arterijski krvni

Tabela 1. Opšte karakteristike grupa i srednji arterijski pritisak: (TT) Telesna težina (u kg), TV telesna visina (u cm), TP Telesna površina (u m²), BMI Indeks telesne mase (u kg/m²), TA – Arterijski krvni pritisak)

	GRUPA A	GRUPA B	GRUPA C
pol M/Ž	11/10	11/10	11/10
starost	49.3 ± 7.4	48.2 ± 9.5	47.5 ± 10.1
TT	79.5 ± 10.8	78.5 ± 10.7	79.9 ± 8.7
TV	169.4 ± 8.4	171.1 ± 6.5	168.9 ± 7.4
TP	1.83 ± 0.15	1.78 ± 0.16	1.77 ± 0.14
BMI	26.6 ± 2.6	26.8 ± 3.8	26.3 ± 2.8
TA PRE TH	165/104	167/107	164/106
TA posle TH	138/87	139/89	137/89

pritisak je pod terapijom snižen do normalnog nivoa u oko 70% bolesnika i ne razlikuje se između grupa i pre i posle terapije. Hipertrofija leve komore u nelečenih bolesnika sa hipertenzijom je prisutna u 45 bolesnika(71%) a do statistički značajne regresije hipertrofije dolazi bez obzira na vrstu tretmana u 37 bolesnika (67%) a do vraćanja na normalnu masu miokarda-reverzija hipertrofije se javlja u 24 pacijenta (53%). 8 (18%) pacijenta sa hipertrofijom i pored normalizovanja arterijskog krvnog pritiska zadržavaju isti stepen hipertrofije miokarda uprkos lečenju (takozvani non responders). Prevalenca hipertrofije miokarda leve komore (LVH) u individualnoj distribuciji pre terapije, se statistički ne razlikuje u ispitivanim grupama (Tabela 2). Posle 6 meseci terapije se statistički visoko signifikantno ($p<0.001$) smanjuje broj pacijenata sa LVH u sve tri grupe, testirano McNemarovim testom za vezane uzorke($p<0,01$). Najveće smanjenje LVH u individualnoj distribuciji je u grupi sa kombinovanom terapijom.

Tabela 2. Prevalenca hipertrofije leve komore u ispitivanim grupama

	PRE TERAPIJE	POSLE 4m Th
1. Grupa A (lizinopril) N=21	15 (71%)	8(38%) , p < 0.001
2. Grupa B (lozartan) N=21	14 (67%)	7(33%) , p < 0.001
3. Grupa C (kombinovana terapija) N=21	16 (76%)	6(28%) , p < 0.001
4. Kontrolna grupa zdravih N = 60	8(13%)	

Indeks mase miokarda leve komore (LVMi) je služio kao kriterijum za diskriminaciju prisustva hipertrofije miokarda u ispitivanim grupama. Srednje vrednosti indeksa mase miokarda za tri terapijske grupe i zdrave je prikazana u Tabeli 3. Evaluacijom vrednosti indeksa mase miokarda leve komore (LVMi) dobija se statistički visoko signifikantna razlika u masi miokarda pre i posle terapije u sve tri grupe, dok medju grupama nije bilo razlike u stepenu regresije LVH. Urađena je dalja analiza grupa na podgrupe sa LVH pre i posle terapije (Tabele 4, 5 i 6).

Redukcija Indeksa mase miokarda je visoko statistički značajno najviša pod kombinovanim tretmanom za prosečno -26 g/m², u odnosu na monoterapiju lizinoprilom (-19,4 g/m²) odnosno losartanom (-19.2 g/m²).

Dvofaktorskom analizom varijanse je dobijena značajno veća regresija LVMi u grupi C ($p<0.01$) za dodatno 24% redukcije mase miokarda - kombinovani tretman ACE inhibitor i blokator AT1 receptora u odnosu na monoterapiju ($F= 12,7$, $p=0.0001$). Takođe je i u podgrupama sa hipertrofijom došlo do statistički značajnog smanjenja mase leve komore ka normalnoj geometriji (respektivno u grupama A, B i C je $p<0,07$, $p<0,03$, $p<0,03$). U odnosu na indeks mase kontrolne grupe 99 ± 23 g/m² najveće je smanjenje mase miokarda u grupi C na 89 g/m², što je statistički visoko značajno ($p<0,01$).

Arhitektonika tipa hipertrofije Distribucija arhitektonike leve komore pre i posle 4 meseca terapije je prikazana na *Grafikonu 1* i *Tabeli 7*

Prevalenca koncentrične hipertrofije miokarda smanjena je u grupi A od 38% na 14% grupi, B- od 33% na 9% a u grupi C od 42% na 9%, čime je jasno prikazan signifikantno bolji efekat kombinovane terapije. (Mc Nemar, $p<0,01$). Ekscentrični tip hipertrofije zastupljen je identično u sve tri grupe(33%) i ne menja se statistički značajno pod terapijom. U odsustvu hipertrofije u hipertenziji dominira koncentrična remodelacija, koja i sama povećava kardiovaskularni rizik. Pod terapijom dolazi do statistički značajnog smanjenja zastupljenosti koncentrične remodelacije leve komore u grupama B i C (Mc Nemar $p<0,05$), dok se u A grupi paradoksalno povećava zbog prelaska koncentrične hipertrofije u koncentričnu remodelaciju.

Tabela 3. srednje vrednosti indeks mase miokarda(LVMI) za cele terapijske grupe i kontrolnu grupu zdravih

LVMI (g/m ²)	A	B	C	kontrol
	lizinopril N=21	lozartan N=21	Kombinacija N=21	kontrolna grupa N=60
PRE TH	133 ± 18	134 ± 23	141 ± 20	98.72 ± 22.6
POSLE TH	117 ± 16	117 ± 20	118 ± 20	

Tabela 4. Bitne karakteristike lečenja na hipertrofiju miokarda leve komore u grupi A

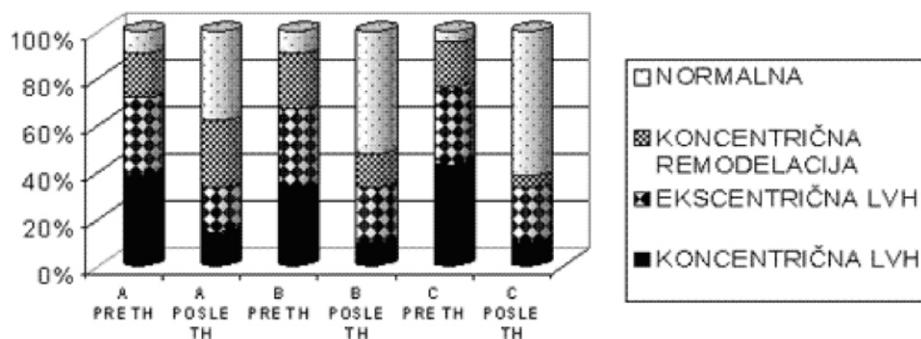
	SA LVH 15 PTS (71%)	BEZ LVH 7 PTS (29%)
PRE TERAPIJE LVMI	144 ± 9 g/m ²	105 ± 4 g/m ²
POD LIZINOPRILOM	124 ± 13 g/m ²	99 ± 4 g/m ²
STAT ZNAČAJNOST – T-TEST	P < 0.001	P = 0.007
PROSEČNO SMANJENJE MASE	-19.4 g/m ² (-13%)	-6.2 g/m ² (-11%)
REVERZIJA HIPERTROFIJE	7(47%)	/
REGRESIJA HIPERTROFIJE	5(33%)	/
BEZ EFEKTA – NON-RESPONDERS	3 (20%)	/

Tabela 5. Bitne karakteristike lečenja na hipertrofiju miokarda leve komore u grupi B

	SA LVH 14 PTS (67%)	BEZ LVH 7 PTS (33%)
PRE TERAPIJE LVMI	145 ± 11 g/m ²	102 ± 7 g/m ²
POD LOZARTANOM	126 ± 17 g/m ²	94 ± 6 g/m ²
STAT ZNAČAJNOST – T-TEST	P < 0.001	P = 0.003
PROSEČNO SMANJENJE MASE	-19.2 g/m ² (-13%)	-7.9 g/m ² (-8%)
REVERZIJA HIPERTROFIJE	7(50%)	/
REGRESIJA HIPERTROFIJE	5(37%)	/
BEZ EFEKTA – NON-RESPONDERS	2 (13%)	/

Tabela 6. Bitne karakteristike lečenja na hipertrofiju miokarda leve komore u grupi C

	SA LVH 16 PTS(76%)	BEZ LVH 5 PTS(24%)
PRE TERAPIJE LVMI	150 ± 10 g/m ²	104 ± 26 g/m ²
POD KOMBINACIJOM LEKOVA	124 ± 16 g/m ²	89 ± 6 g/m ²
STAT ZNAČAJNOST – T-TEST	P < 0.001	P = 0.003
PROSEČNO SMANJENJE MASE	-25.6 g/m ² (-17%)	-14.7 g/m ² (-16%)
REVERZIJA HIPERTROFIJE	10(63%)	/
REGRESIJA HIPERTROFIJE	4(25%)	/
BEZ EFEKTA – NON-RESPONDERS	2 (12%)	/



Grafikon 1. Uticaj terapije na promenu geometrijskog tipa remodelacije leve komore

Tabela 7. Uticaj terapije na promenu geometrijskog tipa remodelacije leve komore

GEOMETRIJSKI TIP LEVE KOMORE	KONCENTRIČNA LVH	EKCENTRIČNA LVH	KONCENTRIČNA REMODULACIJA	NORMALNA GEOMETRIJA
GRUPA A PRE TH	8 (38%)	7 (33%)	4 (19%)	2 (9%)
GRUPA A POSLE TH	3 (14%)	4 (19%)	6 (25%)	8 (38%)
GRUPA B PRE TH No	7 (33%)	7 (33%)	5 (24%)	2 (9%)
GRUPA B POSLE TH	2 (9%)	5 (24%)	3 (14%)	11 (52%)
GRUPA C PRE TH No	9 (42%)	7 (33%)	4 (19%)	1 (5%)
GRUPA C POSLE TH	2 (9%)	5 (24%)	1 (4.7%)	13 (62%)

Neželjeni efekti lekova tokom praćenja bili su retki i nisu zahtevali prekid terapije. Glavni neželjeni efekat bio je kod lisinoprilu bilo sam ili u kombinaciji u 6 bolesnika (14%) suv kašalj i u 3(14%) prolazna hipotenzija. U pacijenata lečenih samo losartanom hipotenzija se javila u 2(10%) a lisinoprilom u 3 pacijenta (14%). Registrovana je blaga hiperkaliemije u 2 (10%) pacijenta i blag pad klijenska kreatinina u 2 (10%) pacijenta u kombinovanoj terapiji. Nije bilo drugih neželjenih kliničkih ni metaboličkih efekata

DISKUSIJA

Studija je prospективna i longitudinalna studija – praćenje regresije LVH i promene geometrijskog tipa LVH pod antihipertenzivnom terapijom. Greške pri ponovnom ehokardiografskom merenju intraobserver variability su izbegnute optimalnim dizajnom studije sa kontrolom kvaliteta merenja mase leve komore kao u LIVE studiji [8]. Prevalenca hipertrofije leve komore (LVH) je visoka u svim ispitivanim grupama od 67 do 76% i značajano se razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu, gde ima 13%

LVH. Kontrolna grupa ima sličnu prevalencu hipertrofije kao i opšta populacija Fregingemske studije gde je hipertrofija miokarda u kontrolnoj grupi u odsustvu organske bolesti zastupljena u 12% muškaraca i 14% u žena. U literaturi se sreću vrlo različite vrednosti prevalence hipertrofije leve komore u umerenoj (stepen II hipertenziji) s tm što se uvek mora uzeti u obzir trajanje hipertenzije pre početka adekvatnog lečenja. U hipertenzivnoj populaciji je takođe važan klinički spektar za vrednost prevalence. Verdecchia i saradnici[] stratifikacijom putem ambulatornog merenja TA u grupi sa II stepenom hipertenzije nalaze prevalencu LVH u 40% slučajeva. U studiji iz 1995, Gottdiener[] i saradnici navode ukupnu prevalencu hipertrofije na 692 pacijenta sa blagom i umerenom hipertenzijom u iznosu od 63% a starost je prosečno 58 godina. Komparacijom studija može se zaključiti da je prevalenca u ovoj studiji od 71% nešto viša od Gottdienerove zbog selekcije pacijenata i karakteristika ove populacije Istočne Srbije, koja po ranijem istraživanju D. Bastaća []. iznosi 59% i ipak je slična nalazu Gottdienera. Karakteristična je heterogenost u prevalenci hipertrofije miokarda i na velikim serijama od 25% do 63%, što upućuje da

genetska predispozicija, zavisno od genskog fonda populacije određuje odgovor na hemodinamski stimulus za hipertrofiju. Dalfo i saradnici na hipertenzivnoj populaciji Barcelone na 267 pts nalaze 64 % prevalencu hipertrofije[1]. Efekat različitih antihipertenzivnih tretmana na regresiju stepena LVH je manje proučavan nego prevalence hipertrofije i nadjeno je da se već posle 6 meseci može da javi dobra regresija mase leve komore i u značajnom procentu (oko 60%) potpuna reverzija hipertrofije leve komore na normalnu masu[2]. U LIVE studiji na 505 pacijenata indapamid SR je signifikantno redukovao posle 12 meseci LVMI za 8.4 g/m², dok enalapril nesignifikantno za 1.9 g/m² (Gosse P i sar [3]). LIFE studija [4], je na 9193 hipertenzivna pacijenta, komparirajući atenolol i losartan uz dodavanje hidrochlortiazida, da bi se regulisao pritisak, pokazala da regresija hipertrofije miokarda posle 4,8 godina praćenja bila signifikantno bolja (LVMI- 21.7 g/m²) u grupi sa losartanom, nego 17.7 g/m² u grupi sa atenololom. U našoj studiji losartan i lizinopril respektivno su imali značajno niži stepen redukcije LVMI , 19,2 i 19.4 g/m², jer je lečenje trajalo 6 meseci dok je njihova kombinacija bila potentnija sa redukcijom od -25,6 g/m², što je veće od efekta samo losartana u LIFE studiji. LIFE studija je takođe pokazala da regresija hipertrofije miokarda dovodi do smanjenja rizika od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [22]. Za svakih 10g/m² redukcije mase miokarda smanjuje se relativni rizik za kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i moždani udar za RR=0.90 (95%CI, p<0,009) ili 90%. Iako se u ovoj studiji najveći stepen regresije hipertrofije miokarda odigrao sa kombinacijom losartana i lizinoprla, korišćenje ove kombinacije je dovedeno u pitanje zbog rezultata ONTARGET studije [5]. ONTARGET studija je nova studija o kardiovaskularnom protektivnom dejstvu kombinacije ACEI i ARB u bolesnika sa visokim KV rizikom. Testiran je efekat 10 mg ramiprila dnevno u odnosu na 80 mg telmisartana i njihovu kombinaciju na kardiovaskularni ishod. Telmisartan nije bio superioran prema ramiprilu, uprkos tome sto telmisartan 80 mg bolje snizava krvni pritisak u toku 24 h nego ramipril 10 mg. Kombinacija telmisartana i ramiprila ne menja kardiovaskularni ishod sa nusefektima hipotenzije, sinkope, bubrežne disfunkcije i hiperkaliemije. Medjutim u hipertenzivnih pacijenata sa niskim i srednjim KV rizikom ima i manje neželjenih efekata kombinovane th. Naprotiv, dodavanje ARB uz ACEI daje bolje rezultate u teskoj srcoj slabosti sa ejeckionom frakcijom leve komore oko 25% U VALHEFT I CHARM studiji.U hroničnoj bubrežnoj bolesti sa proteinurijom , kombinacija ARB i ACEI

usporeva progresiju proteinurije bolje nego svaki pojedinačno, prema ogromnoj metaanalizi KUNZA i sardnika iz 2008 godine. Prema reviziji preporuka Evropskog udruženja za hipertenziju [6]. iz 2009 godine dokazi iz Ontarget studije govore protiv kombinacije ACEI i ARB u bolesnika sa vrlo visokim KV rizikom, ali ostaje da se ustanovi da li ova kombinacija ima benefit u hipertenzivnih pacijenata sa nižim kardiovaskularnim rizikom, što se u praksi dosta često koristi , kao i kod bubrežnih oštećenja sa proteinurijom.

U proceni korelacije sa stepenom težine ateroskleroze, ispitivanjem putem karotidne ehosonografije nadjena je najveća prevalenca aterosklerotskih plakova u osoba sa koncentričnom hipertrofijom, čak 56%. Medjutim u ekcentričnoj hipertrofiji i koncentričnoj remodelaciji prevalenca plakova na karotidi je slična - oko 42% a kod normalne geometrije je 21%. Jasno je da koncentrična hipertrofija doprinosi težim kardiovaskularnim komplikacijama od drugih geometrijskih tipova, te da je najrizičniji tip hipertrofije.

Postoji velika heterogenost i u prevalenci geometrijskih tipova hipertrofije. U ovoj studiji je koncentrična hipertrofija zastupljena u 38 do 42% a ekcentrična 33%. U studiji Gottdienera [18]. 58% ima koncentričnu a 34% ekcentričnu hipertrofiju dok, u Fremenemskoj studiji [7], u opštoj populaciji u muškaraca odnosno žena dominira koncentrični tip 45 vs 48%, zatim sledi ekcentrični nedilatacioni 31% vs 33%, ređa je ekcentrična dilataciona 20 vs 14% a najređa je disproportionalna septalna hipertrofija u 4 % i 6%. Andren B. i sar. naprotiv u hipertenziji starih na 115 pacijenata nalazi 15% koncentrični tip a 31 % ekcentrične hipertrofije [8]. Prevalenca koncentrične hipertrofije opada sa starošću, te francuski autori Du Cailar i sar [9] na 55 nikad lečenih hipertenzivaca nalaze 16% koncentrični tip hipertofije i 14% ekcentričnu nedilatirajuću LVH. 70% nije imalo hipertrofiju a od njih je 7% imalo koncentričnu remodelaciju a normalnu geometriju 63%. Kada se izdvoje samo pts sa LVH onda 53% ima koncentričnu a 47% ima ekcentričnu nedilatantnu hipertrofiju. Roman MJ i Devereux RB [10]. u studiji sa nelečenom hipertenzijom gde nalaze 39% koncentrične hipertrofije a 61% ekcentrične nedilatirajuće hipertrofije, što je suprotno od očekivanog dejstva hemodinamskog stimulusa—opterećenja pritiskom. U onih bez LVH koncentrična remodelacija je nađena u 23% [27] što je slično ovoj studiji (19 do 24%). Lin M. i saradnici u grupi od 124 hipertenzivna pts sa prevalencom hipertrofije od 39%, nalaze 52% sa koncentričnom i 48% sa ekcentričnom hipertrofijom a u podgrupi bez LVH 34% sa koncentričnom remodelacijom što je

nešto više od naših rezultata (19 do 25%). I u distribuciji raspodele geometrijskog tipa hipertrofije i remodelacije postoji izražena heterogenost što indirektno upućuje na zavisnost od genetskih faktora.

Pošto je masa leve komore veća u pacijenata sa koncentričnim remodelovanjem nego u onih sa normalnom geometrijom i takođe veća u pacijenata sa koncentričnom hipertrofijom nego u onih sa ekcentričnom LVH, nezavisni prognostički uticaj geometrije leve komore je redukovani zbog preklapanja prognostičke vrednosti samog uvećanja mase leve komore. Novije studije pokazuju da metodološki zbog nekorisćenja korekcije formule za relativnu debljinu zida u odnosu na životnu dob se potcenjuje realan broj koncentričnih hipertrofija^[1]. Pre terapije u ovoj studiji dominira koncentrična hipertrofija respektivno po grupama 38%, 33%, te 42% u celoj grupi od 63 iznosi 38% pre terapije. U ranijoj studiji geometrijskog tipa hipertrofije miokarda, u populaciji Istočne Srbije, Bastać i saradnici nalaze u 124 hipertenzivnih bolesnika, od kojih 73 ima hipertrofiju leve komore 32% je sa koncentričnom hipertrofijom. U podgrupi sa normalnom geometrijom 37% ima koncentričnu remodelaciju leve komore. Cuspidi i saradnici^[2] na 669 hipertenzivnih pacijenata nalaze najmanje povišen ambulatorni pritisak u grupi sa normalnom geometrijom leve komore, umereno povišene vrednosti ambulatornog pritiska su udružene sa koncentričnom remodelacijom ili ekcentričnom hipertrofijom, dok je koncentrična hipertrofija vezana za visoke vrednosti ambulatornog krvnog pritiska, nedovoljnim noćnim padom pritiska i karotidnim i bubrežnim subkliničkim oštećenjima. Ovi nalazi ukazuju na to da je geometrijski tip hipertrofije leve komore reflektuje različite nivoje opterećenja pritiskom i subklinička ekstrakardijalna oštećenja pa uz absolutnu veličinu mase leve komore jeste nezavisan marker kardiovaskularnog rizika.

Nema većih kontrolisanih randomizovanih studija o uticaju lečenja na promenu geometrijskog tipa hipertrofije. U ispitivanoj grupi ove studije posle 6 meseci dolazi do značajnog smanjenja zastupljenosti koncentrične hipertrofije respektivno na 14%, 9%, 9%, za celu grupu 11%. Ekcentrična hipertrofija je zastupljena u 33% i pod terapijom se statistički značajno ne menja, jer zavisi više ne samo od nivoa pritiska, već i od drugih hemodinamskih i nehemodinamskih faktora hipertrofije. Najveća prospективna studija o uticaju lečenja na promenu geometrijskog tipa hipertrofije jeste studija Conrady i saradnika^[3] na 100 pacijenata lečenih sa više raznih lekova. Nađena je promena geometrijskog tipa hipertrofije u 21 pacijenta (23%). Zaključuje se da je

geometrijska remodelacija relativno stabilna karakteristika hipertrofije miokarda, što nije slučaj u naših pacijenta, gde je najveća promena iz koncentrične hipertrofije u normalnu geometriju bila u 7 pacijenata (33%). Ovu razliku možda može da objasni genetski faktor tj porodična agregacija abnormalne geometrije leve komore u dve generacije kod 1093 porodice Framingamske studije nedavno objavljene^[4]. Koncentrična hipertrofija ima relativni rizik da se pojavi u potomstvu RR=3.9 dok ekcentrična samo RR=1.4. Neophodne su veće, randomizovane studije o regresiji hipertrofije u kontekstu promene geometrijske remodelacije u odnosu na efekat odredjene klase lekova i komparacije individualnih lekova iz iste klase.

ZAKLJUČAK

Prevalenca hipertrofije leve komore u nelečenih bolesnika sa hipertenzijom je 45 (71%), do statistički značajne regresije hipertrofije dolazi bez obzira na vrstu tretmana u 37 (67%) a do vraćanja na normalnu masu miokarda-reverzija hipertrofije se javlja u 24 pacijenta (53%). 8 (18%) pacijenta sa hipertrofijom i pored normalizovanja arterijskog krvnog pritiska zadržavaju isti stepen hipertrofije miokarda uprkos lečenju (takozvani non responders).

Regresija hipertrofije miokarda izražena redukcijom indeksa mase miokarda je visoko statistički značajno najviša pod kombinovanim tretmanom za prosečno -26 g/m², u odnosu na monoterapiju lizinoprilom (-19,4 g/m²) odnosno losartanom (-19,2 g/m²).

Arhitektonika tipa hipertrofije: Prevalenca dominantnog tipa koncentrične hipertrofije miokarda smanjena je u grupi A od 38% na 14%, grupi B od 33% na 9% a u grupi C od 42% na 9%, što je signifikantno bolji efekat kombinovane terapije. Pre terapije dominira u sve tri grupe koncentrični, najrizičniji tip hipertrofije respektivno 38%, 33% te 42%, dok je ekcentrični tip hipertrofije zastupljen identično u sve tri grupe(33%) i ne menja se statistički značajno pod terapijom, osim u slučaju kombinovanog tretmana u grupi C.

U odsustvu hipertrofije u hipertenziji dominira koncentrična remodelacija, koja i sama povećava kardiovaskularni rizik. Pod terapijom dolazi do smanjenja u grupama B i C, dok se u A grupi paradoksalno povećava, zbog prelaska koncentrične hipertrofije u remodelaciju. Neophodne su veće, randomizovane studije o regresiji hipertrofije u kontekstu promene geometrijske remodelacije u odnosu na efekat odredjene klase lekova i komparacije individualnih lekova iz iste klase. Neželjeni efekti lekova tokom

praćenja bili su retki i nisu zahtevali prekid terapije. Antihipertenzivni kombinovani tretman AT1 blokatorom sa ACE inhibitorom uspešnije redukuje masu miokarda leve komore i smanjuje prevalencu koncentrične LVH i koncentrične remodelacije leve

komore nego monoterapija, i pored istog stepena redukcije ambulatornog 24 h krvnog pritiska, dok nema statistički signifikantne razlike u pogledu promene ekcentričnog geometrijskog tipa LVH.

LITERATURA

- Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and rennin –angiotensin –aldosterone system. *Circulation* 1991;83: 1849-65.
- Ganau a, Devereux RB, Roman MJ: Paterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *Circulation* 1991;83:1849-65.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD and al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Liao Y, Cooper RS, Mc Gee DL: The relative effects of left ventricular hypertrophy, CAD and ventricular dysfunction on survivasl ammong black adult. *JAMA* 1995;273: 1592-1597.
- Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75:4-11.
- Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography: anatomic validation, standardisation and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9Suppl:II9-26
- Devereux RB, Dahlof B. Criteria for an informative trial of left ventricular hypertrophy regression. *J Hum Hypertens* 1994; 8:735-9.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR1.5 mg versus enalapril 20 mg:the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-75
- Devereux RB, Palmieri V, Charpe N. Effects of once –dayli ACE inhibition and calcium channel blockade based antihypertensive treatment regimens on LVH and diastolic filling in hypertension: the Prospective randomized enalapril study evaluating regression in ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104: 1248-54.
- Koren MJ , Devereux RB, Casale PN : Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.
- Muesian ML, Salvetti M., Monteduro C. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731-738.
- Verdecchia P and Angeli F. Reversal of Left ventricular hypertrophy.What have recent trials Taught us. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:369-378.
- Verdecchia P, SchillaciG, BorgioniC. Adverse prognostic significance of concentric remodelling of left ventricle in hypertensive subjects with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871-8.
- Popp RL: Effect of tranducer placement on echocardiographic left ventricular dimension. *Am J Cradiol* 1975; 35:537.
- O'Rourke R et al: Report of the joint international society and federation of Cardiology, World Health Organisation Task force on recommendation for standardisation of measurements from M-mod echocardiograms. *Circulation* 1984; 69:854.
- Mancia G., et al: 2007 Guidelines for the Management of arterial Hypertension of the European Society of hypertension(ESH) and of European Society of cardiology(ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- Verdecchia P et al: Risk stratification of left ventricular hzpertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990; 66:583.
- Gottdiener JS, livengood SV, Meyer PS. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy. Test related reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:424-30.
- Dušan Bastać et al: Ehokardiografska komparativna studija dijastolne funkcije u hipertrofiji miokarda leve komore. *Zbornik radova 13 Kongres kardiologa Jugoslavije, Novi Sad 2001. Kardiologija 2001 Supplement*
- Dalfo A et al: Left ventricular hypertrophy in general population in Barcelona, *Med Clin Barc* 1995; 30:105.
- Devereux RB, Palmieri V, Charpe N. Effects of once –dayli ACE inhibition and calcium channel blockade based antihypertensive treatment regimens on LVH and diastolic filling in hypertension: the Prospective randomized enalapril study evaluating regression in ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104: 1248-54.
- Dahlof B Devereux RB Kjeldsen et al.cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study(LIFE) a randomised trial against atenolol *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Devereux RB, Dahlof B et al: regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol.. LIFE trial. *Circulation* 2004;110:1456-62.
- ONTARGET investigators, Yusuf S. Et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E. et al : Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension(ESH) Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:000-000.
- Savage D et al: The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population semple: The Framingham study. *Circulation* 75(SupplI) 1987; I-26.
- Andren B et al: Left ventricular hypertrophy and geometry in a population semple of elderly males. *Eur Heart J* 1996; 17:1800.
- Du Cailar et al: Hypertrophie ventriculaire gauche et morphologie de l'oreillette gauche chez l'hypertendu jamais traite. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1995; 88:1111.
- Roman MJ, Devereux RB et al: Relationof arterial structure and function to left ventricular geometric patern in hypertensive adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:751.
- De Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Devereux RB: Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans:evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005; 45:64-8.
- Dusan Bastac et al: Differences in Left-Ventricular geometric Remodeling induced by Hypertension and Obesity. *Internacional Journal of Obesity, hypertension and reated metabolic disorders.* 2001; 25: S3-S4.
- CuspidiC, Giudici V, NEghri F, Sala C, Mancia G.: Left ventricular geometry, ambulatori blood pressure and extra-cardiac organ damage in untreated essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2010; 15(3):124-131.
- Conrad AO, Rudomanov OG, Zaharov DV. Prospective study of the changes in left ventricular mass and geometry patterns in hyperten. patients during 5 years of follow-up. *Circ J* 2005; 69:1374-9.
- Lam CS, Liu X, Redfield MM et al: Familial aggregation of Left Ventricular Geometry anf Association with Parental Heart Failure:The Framingam Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010 Sept 30; epub ahead of print.



INTERNIST



Snežana Sretenović

Klinički Centar Kragujevac,
Interna klinika, Centar za Hematologiju

Rad poslat: avgusta 2010
Revizija uradjena: oktobra 2010
Rad prihvaćen: oktobra 2010

NON - HODGKIN LYMPHOMA – EKSTRANODALNA LOKALIZACIJA

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA- EXTRANODAL LOCALIZATION

ABSTRACT

Introduction: Malignant lymphomas are defined as heterogeneous malignant neoplasm of lymphatic tissue, whose heterogeneity maintains lymph cells malignant transformation on any level of B and T cell lineage differentiation (1). Non-Hodgkin's lymphoma is often presented as extranodal tumour which is rare for Hodgkin's lymphoma (2).

- Aims:**
1. Determine the most frequent subtype of Non-Hodgkin's lymphoma at our patients with extranodal localization
 2. Determine the most frequent extranodal localization of Non-Hodgkin's lymphoma
 3. Determine if there is a difference in sex and age of the patients with diagnosed extranodal localization of Non-Hodgkin's lymphoma among our examinees
 4. Determine the frequency of Helicobacter pylori positivity among the patients with ventricular localization of Non-Hodgkin's lymphoma.

Methods: The trial was conducted by the principle of prospective study from 01.01.2008. to 01.12.2009., that is during 23 months, by analysing 65 patients with newly diagnosed Non-Hodgkin's lymphoma in only one ambulance for Hematology ,The Centre for Hematology , Intern Clinic, Clinic Centre Kragujevac. The analyses were performed only at patients with extranodal disease localization on the initial presentation, and there were 35 of them. The procedures conducted during the work are : physical examination, additional tests(EHO of abdomen, Rtg pulmo et cor,gastroscopy with polytopic biopsies along with IHH, Helicobacter pylori test, CT of thorax and abdomen, bone biopsy and IHH). At all patients diagnosis was based on pathohistologic tissue analyses, obtained by biopsy. Descriptive statistics, measures of central tendencies, arithmetic mean, percentage, tabulation and graphs were used in this work.

Results: The examined population during 23 months included 35 (21 men and 41 women) patients with extranodal disease localization. The average age is in accordance with literary data with no difference in sex, and that is not in accordance with literary data. The most frequent extranodal localization at our examinees is GIT, ventricul, which is in accordance with literary data in West countries. Lymphoma type and Helicobacter positivity at our examinees is not pursuant to literary data.

Conclusion: Good anamnesis, adequate examination, doubts, disease diagnosis in early clinic stage /CS/ are necessary; in that way patients have better prognosis and higher survival rate. Frequency of non Hodgkin's lymphoma with extranodal localization associated with infection imposes thinking about obligatory endoscopic examination, especially at higher clinical stages.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma/NHL/, Extranodal localization, Helicobacter pylori

UVOD

Maligni limfomi se definišu kao heterogene maligne neoplazme limfnog tkiva, čija heterogenost odražava sposobnost maligne transformacije limfnih ćelija na bilo kom stepenu diferencijacije B i T loze (1). Non Hodgkinov limfom se često prezentuje kao ekstranodalni tumor što je retkost za Hodgkinov limfom. Termin „maligni limfom" se odnosi na neoplazmu limfatičnog (retikuloendotelnog

sistema) i obuhvata dve glavne kategorije malignih bolesti Hodgkinov limfom (HL) i Non Hodgkinov limfom (NHL) (2). Približno 40% Non - Hodgkinovog limfoma nastaje van limfnog nodusa, pri čemu je gastrointestinali trakt najčešća lokalizacija (3, 4).

CILJ RADA

1. Utvrditi najčešćiju podvrstu Non-Hodgkinovog limfoma među našim bolesnicima sa

ekstranodalnom lokalizacijom

2. Utvrditi najučestaliju ekstranodalnu lokalizaciju Non Hodgkinovog limfoma

3. Utvrditi da li postoji razlika u polu i prosečnoj starosti bolesnika sa dijagnostikovanom ekstranodalnom lokalizacijom Non Hodgkinovog limfoma među našim ispitanicima.

4. Utvrditi učestalost Helicobacter pylori pozitivnosti među bolesnicima sa ventrikularnom lokalizacijom Non Hodgkinovog limfoma

METODE

Ispitivanje je sprovedeno po principu prospektivne studije za period od 01.01.2008. do 01.12.2009.godine, odnosno za 23 meseca, analizom 65 bolesnika sa novodijagnostikovanim Non Hodgkinovim limfomom, u samo jednoj hematološkoj ambulanti Centra za hematologiju, Interne klinike, Kliničkog Centra u Kragujevcu. Analizirani su samo bolesnici sa ekstranodalnom lokalizacijom bolesti na inicijalnoj prezentaciji a bilo ih je 35. U radu su korišćeni fizikalni pregled, dopunska ispitivanja (EHO g. abdomena, Rtg pulmo et cor, gastroskopija sa politopskim biopsijama uz IHH, test za Helicobacter pylori, CT grudnog koša i abdomena, biopsija kosti uz IHH). Kod svih bolesnika dijagnoza je postavljena na osnovu patohistološke analize tkiva, dobijene biopsijom. Tip limfoma određen je na osnovu morfološkog izgleda i imuno-fenotipa prema kriterijumu WHO klasifikacije od 2008. godine. Kod bolesnika su analizirane sledeće karakteristike: pol, starost, klinički stadijum (CS) prema Ann Arbor klasifikaciji, a B simptomatologija podrazumeva postojanje bar jednog opštег simptoma (povišene temperature, profuznog noćnog znojenja, gubitka u telesnoj težini od 10 % za poslednjih 6 meseci), ekstranodalna lokalizacija, ureaza test i vrsta limfoma. U radu je korišćena deskriptivna statistika, mere centralne tendencije, aritmetička sredina, procenti, tabelarni prikazi i grafikoni.

REZULTATI

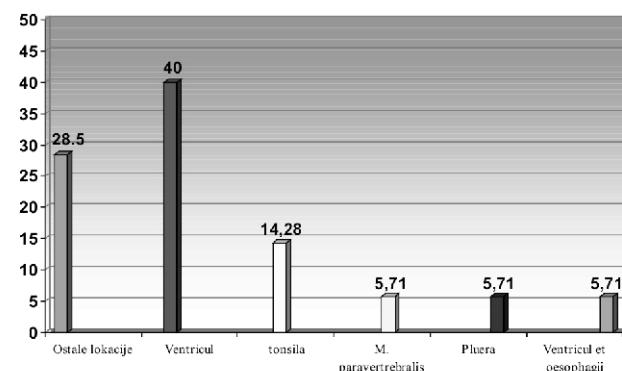
Ispitivana populacija tokom 23 meseca obuhvatila je 35 bolesnika sa ekstranodalnom lokalizacijom bolesti, i to 21 muškarac i 14 žena.

Prosečna starost muškaraca je 66,6 godina a žena 64,80 godina.

Najučestalija podvrsta limfoma sa ekstranodalnom lokalizacijom je NHL DBCL, zatim NHL MALT, slede NHL folliculare, a po jedan bolesnik je imao Burkittov limfom i NHL / SLL.

Tab. nb. 1. Podvrste Non Hodgkin lymphoma

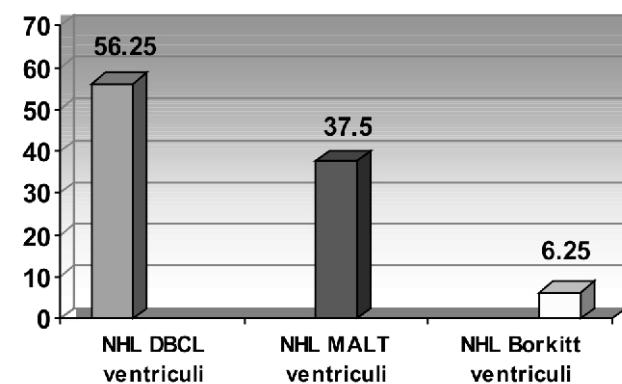
Vrsta limfoma	Muški	ženski	n	%
HL DBCL	11	7	18	51,43
NHL Folliculare	2	2	4	11,43
NHL MALT	7	4	11	31,42
NHL Burkitt	1	0	1	2,86
NHL SLL	1	0	1	2,86
	22	13	35	100



Grafikon nb 1. Prikaz ekstranodalnih lokalizacija Non Hodgkin lymphoma

Tab. nb. 2. Rasподела gastričnog Non Hodgkinovog lymphoma prema polu

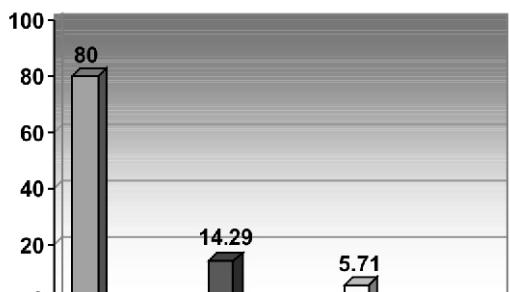
NHL ventriculi	M	Ž	n	%
NHL DBCL	5	4	9	56,25
NHL MALT	5	1	6	37,50
NHL Burkitt	1	0	1	6,25
suma	11	5	16	100



Grafikon nb 2. Podvrste gastrične lokalizacije Non -Hodgkin lymphoma

Tab. nb. 3. Helicobacter pylori u gastričnom Non Hodgkinovom lymphomu

NHL ventriculi	H.pylori pozitivni	H.pylori negativni	suma
suma	12	4	16
%	75	25	100



Grafikon nb 3. Prikaz kliničkog stadijuma bolesnika na prezentaciji /CS / po Ann Arbor

Tab. nb. 4. Prikaz opštih simptoma na prezentaciji

Simptomi A	9	25,7 %
Simptomi B	26	74,3%
suma	35	100%

DISKUSIJA

Neke definicije non-Hodgkin lymphoma insistiraju na klonalnosti kao osnovnoj karakteristici ovih bolesti, uz osrvt na kliničko ponašanje, nodalni rast, ekstranodalni rast ili leukemijski rast (5). Klonalnost se tumači kao posledica tzv. *razvojnog zastoja* /aresta/ koji može nastati na bilo kom nivou razvoja /ontogeneze/ B i T limfocita, i sa nishodnim rastom porodice /klona/ malignih ćelija porekla jedne roditeljske ćelije, sa karakterističnim markerima zajedničkim za sve ćelije jednog kiona (6). NHL mogu biti porekla T ili B limfocita. 85 % NHL je porekla B limfocita, 10 % porekla T limfocita i 5 % su limfomi mešovitog porekla. Danas se zna za preko 30 tipova NHL, pa je shodno tome u više navrata pokušana njihova klasifikacija prvo je bila radna klasifikacija (Working formulation) za kliničku upotrebu od 1980 do 1994. godine, a potom REAL doneta 1994 godine, da bi 2001. godine Svetska Zdravstvena Organizacija donela novu klasifikaciju limfoidnih neoplazmi, koja je bila validna sve do 2008 godine, kada je ponovo revidirana. Non Hodgkinovi limfomi su maligne bolesti koje poslednjih nekoliko decenija beleže visok i neobjašnjiv porast incidence. Aproksimativno svaki treći non-Hodgkin limfom je u tkivu različitom od limfnog čvora i iz tog razloga oni se obično označavaju terminom ekstranodalni limfomi. Poređenje naših rezultata gde je za 23 meseca novodijagnostikovano 65 Non Hodgkinovih limfoma i od toga 35 sa ekstranodalnom lokalizacijom, nije u korelaciji sa literalnim podacima. Incidenca limfoma u poslednje dve decenije je u porastu a evidentan je rapidan porast ekstranodalnih limfoma u odnosu na nodalne (18, 19, 20). Po podacima National Cancer Institutae (NCI) iz Betezde (SAD), u periodu 1973–1997 godine zabeležen je porast incidence ovih bolesti sa 10 na 19,2 na 100 000 stanovnika, kao i porast

mortaliteta ovih bolesnika sa 5,8 na 8,7 na 100 000 stanovnika. Dramatičan porast incidence prati uznapredovalu dob (76 na 100 000 za dob preko 65 godina) uz ispoljene rasne razlike, veća incidenca u beloj nego u crnoj rasi i razlike po polu, 1,5 do 2 puta viša incidenca u muškaraca (7). Dve procentualno najbrojnije kategorije NHL su difuzni B krupnoćelijski (DBKL) – 31 % i folikularni limfom (FL) – 22 %, oba porekla germinativnog centra (8). Difuzni B krupnoćelijski limfom može biti lokalizovan u limfnim čvorovima, slezini, timusu, Waldijerovom prstenu, a čak 40 % DBKL ima ekstranodalnu lokalizaciju (gastrointestinalni trakt, CNS, kost, meka tkiva) (1). Razlike u kliničkoj prezentaciji, morfologiji, imunofenotipu, genetske i molekularne alteracije, jasno sugerisu da je DBKL heterogena grupa agresivnog B limfoma pre nego jedan kliničko patološki entitet (21, 22). Najčešća ekstranodalna lokalizacija non Hodgkinovog limfoma je gastrointestinalni trakt i to želudac u zemljama zapada dok je tanko crevo najčešće napadnuto u zemljama srednjeg istoka. Limfomi čine 10 % svih malignih tumora želuca, njihova učestalost se povećava iz godine u godinu, ili se možda sve češće prepoznaje priroda lezije koje su ranije poznate pod nazivom * pseudolimfoma * (9). Nešto veća učestalost je saopštена u zemljama sa visokom prevalencom Helicobacter pylori infekcije; učestalost je slična u muškaraca i žena, prosečna starost varira ali je većinom iznad 50 godina života (10). MALT limfomi su prvi put opisani 1983. godine od strane Isacsona i Wrighta. MALT limfomi pripadaju ekstranodalnom non Hodgkinovom limfomu (NHL) B ćelijskog tipa. Karakterišu se prisustvom neoplastičnih marginalnih ćelija koje pokazuju različiti stepen varijabilnosti u kolonizaciji germinativnih centara, plazmocitnu diferencijaciju i destruktivnu diferencijaciju epitelialnu infiltraciju, formirajući limfoepitelijalne lezije tkiva (24). Najčešća lokalizacija MALT limfoma je gastrointestinalni trakt. Berger i sar. su opisali ukupno 43 slučaja MALT limfoma od čega je 27 bilo gastrointestinalne lokalizacije, a ostalih 16 su lokalizovani u orbiti, paratiroidnoj pljuvačnoj žlezdi, plućima, tonzilama i tiroideji (25). MALT limfomi se najčešće javljaju u periodu između 3 i 5 decenije života i to češće kod žena nego kod muškaraca u odnosu 6:1,7 (26). Pionirski radovi o MALT limfomu su ukazali na udruženost ovog tumora sa H. pylori infekcijom u 92 -98 % slučajeva, dok se H. pylori infekcija nalazi ređe u limfomima visokog stepena maligniteta, tj. u 25–38% (11, 12). Helicobacter pylori je ubikvitarna gram negativna mikroaerofilna bakterija koja naseljava želudac, prepoznaje se kao aktivator hroničnog gastritisa , peptičnog ulkusa i u asocijaciji je sa adenokarcinomom i MALT limfomom (16, 17).

Prva etapa u razvoju primarnog gastričnog limfoma je formiranje organizovanog limfnog tkiva iz koga se može razviti limfom. Kod većine slučajeva je stvaranje limfnih folikula udruženo sa infekcijom Helicobacter pylori (13). Bolesnici sa limfomom posebno niskog stepena mogu imati dugo nespecifične simptome uključujući dispepsiju, gađenje i povraćanje. Ponekad je teško razlikovati gastritis od MALT limfoma, te je neophodno uzeti dovoljan broj biopsija – do 8, iz endoskopski suspektnih polja. Drugi B ćelijski limfomi u GIT – u pre svega u želucu su retki. Difuzni B krupnoćelijski limfom pokazuje potpuno uništenu građu želudačnih žlezda velikim ćelijama sa vezikularnim jedrom i upadljivim nukleolusom. Klasičan Burkitt–ov limfom, može se, mada retko, otkriti i u želucu. Ove ćelije pokazuju ekspresiju CD 10 pored svih pan B markera a Ki – 67 je skoro 100 %. Smatra se da ekstranodalni limfomi koji imaju somatske hipermutacije, potiču od B – ćelija koje su prošle kroz germinativni centar, a zatim migrirale i naselile ekstranodalna mesta (15). Dijagnoza se postavlja histopatološkom i detaljnom imunohistohemijskom analizom bioptiranog uzorka. Stepen proširenosti bolesti se određuje kliničkim stadijumom bolesti (CS) po Ann Arbor internacionalnoj klasifikaciji donetoj 1971 godine i originalno predloženoj za Hodgkinovu bolest, uz obavezno notiranje prisustva ili odsustva B simptomatologije. U ovom radu je učinjena analiza starosne strukture bolesnika sa bilo kojom ekstranodalnom lokalizacijom non Hodgkin limfoma i ona je u saglasnosti sa literalnim podacima oko 65 godina. Analiza naših bolesnika nije pokazala razliku po polu, što nije u skladu sa literalnim podacima u kojima se navodi veća učestalost u pripadnika muškog pola. Međutim, mora se imati na umu i relativno kratak posmatrani period, kao i mala serija. Najčešća zahvaćenost GIT-a je u skladu sa literalnim podacima kao i činjenica da je vodeća lokalizacija želudac, čak u 45,71 %. Ali zastupljenost NHL DBKL porekla germinativnog

centra sa čak 56,25 % u odnosu na NHL MALT -37,5 %, nije u korelaciji u našoj populaciji sa literalnim podacima u kojima se MALT limfom navodi kao vodeći. Utvrđena pozitivnost na Helikobacter pylori među našim ispitanicima je čak 75%, a imajući u vidu dominaciju NHL DBKL koja u literaturi nije u visokoj korelaciji sa infekcijom ovim ubikvitarnim mikroorganizmom, nameće potrebu obavezne eradikacije bez obzira na vrstu limfoma. Rezultati analiziranih bolesnika pokazali su kasno otkrivanje NHL ekstranodalne lokalizacije. Činjenica da je 80 % bolesnika bilo na prezentaciji u CS IV, a 73,4 % bolesnika imalo B simptomatologiju, nažalost u korelaciji je sa literalnim podacima. Prospektivno praćenje bolesnika novotkrivenih u toku 23 meseca, je rezultovalo smrtnim ishodom kod čak 28,6 % kao posledica progresije osnovne bolesti i svi su bili u CS IV sa B simptomatologijom na prezentaciji.

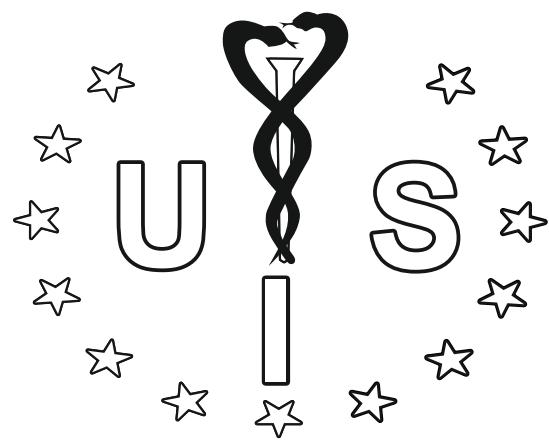
ZAKLJUČCI

1. Najučestalija podvrsta non Hodgkin lymphoma u novodijagnostikovanih bolesnika sa ekstranodalnom lokalizacijom je NHL DBKL
2. Vodeća ekstranodalna lokalizacija je gastrointestinalni trakt tj želudac .
3. Nema razlike među polovima u oboljevanju od ekstranodalnog non - Hodgkin lymphoma u odnosu na lokalizaciju i godine .
4. Helicobacter pylori pozitivnost prisutna je u visokom procentu kod ventrikularne lokalizacije non Hodgkinovog limfoma.
5. Dijagnoza se postavlja u odmaklom kliničkom stadijumu, što nije dobar prognostički parametar za dužinu preživljavanja .
6. Sva poređenja su napravljena prema literarnim podacima a koji ne potiču sa ovih prostora
7. Nameće se pitanje da li u okviru *staginga* nodalne lokalizacije NHL DBKL posebno CS III, treba učiniti obavezno i endoskopski pregled ventricula sa politopskim biopsijama?

LITERATURA

1. Čolović D Milica i Janković M. Gradimir, Patologija limfoma, Maligne bolesti krvi, 1999, 223 – 289, 255 – 257, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva – Beograd
2. Sutcliffe S, MK Gospodarowicz: Primary extranodal lymphomas, in: The lymphomas, by GP. Canellos, TA Lister, JL. Sklar, ed 1998, p: 449
3. Ott, C. Kirchne, T. Seidi et al, Primary gastric lymphoma is rarely associated with Epstein – Barr virus. Wirth Arch . B cell Pathol. Incl. Mol. Pathol, 1993, 64 : 287 – 291
4. Freemanc C, Berg J W and Cutter SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas, Cancer, 1972, 29 : 252-260
5. Prof Dr Labar B, Prof Dr E Haupthmann i dr, Bolesti limfocita, Hematologija 1998, 166-167, 172–173, Školska knjiga – Zagreb
6. Rodriguez M, Cabanillas F, Deisseroth A: Non-Hodgkin lymphoma u: Hematology a problem – oriented Approach, Williams & Wilkins, Baltimore 1996, 325 – 337
7. Manns A, Sqambati M: Epidemiology and pathogenesis of lymphoid malignancies u: Annual of lymphoid Malignancies, Martin Dunitz, London 2001, 1 – 15
8. Mellstedt H: Non Hodgkin lymphomas ESMO/EONS educational Symposium. Budapest, Hungary, june 28 – juli 2001
9. Hayes J, and Dunn E: Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? Cancer 1989; 63:20730-2076
10. Doglioni C, Watherspoon AC, Moschini A, et al, High incidence of primarygastric lymphoma in northeastern Italy, Lancet,1992 ; 339 :834 – 835

11. Wotherspoon SC, Ortiz HC, Falzon MR et al, Helicobacter pylori associated gastritis and primary B – cell gastric lymphoma, Lancet 1991; 338: 1175–1176
12. Bouzerone H, Haefliger T, Delacretaz F et al, The role of Helicobacter pylori in primary gastric MALT lymphoma. Histopathology, 1999; 34: 118–123
13. Neubauer A, Association between H. pylori infection and gastric MALT lymphoma, in Surgical Pathology, edited by Hauptman S, Dietel M, and Sobrinho Simoes M, 18 European Congres of Pathology, Berlin, Leiben, ABW Wissenschaftsverlag, 2001: 421–421
14. Andoh A, Takaya H, Bamba M et al. Primary gastric lymphoma presenting with c – myc gene rearrangement, J Gastroenterol. 1998, 33: 710-715
15. Gaidano G, Dalla – Favera R: Pathology of non-Hodgkin lymphomas, in Hematology basic principles and practice 3 rd edition, Chepter 66, Churchill Livingstone, 2000
16. Suerbaum S, Michetti P, Helicobacter pylori infection, N. Eng. J Med 2002; 347: 1175–1186
17. Eurogast Investigators An International association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer The Eurogast study group. Lancet 1993; 341: 1359–1362
18. Harris NL: Mature B –cell neoplasmas, in EJ Jaffe, Harris NL, Stein H et al (eds): Who Classification of Tumors: Pathology and genetics of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France, Iarc Press, 2001, pp 121–126
19. Zucca E, Cavalli F: Extranodal lymphomas, Ann Oncol, 2000; 11 (suppl 13): 219-222
20. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al: Primary extranodal non –Hodgkins lymphomas, part 1: gastrintestinal, cutaneus and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997; 8: 727 -737:
21. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma study group, Blood 1997; 84 : 3909 –3918
22. Gatter KC, Warnke RA: Diffuse large B – cell lymphomas in Jaffes, Harris NL, Stein H (eds): Who classification of tumors: Pathology and genetics of Tumors haematopoietic and lymphoid Tissues. Lyon, France, Iarcpress, 2001: 171 – 174
23. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa –associated lymphoid tissue: a distinctive type of B – cell lymphoma, cancer 1983; 52: 1410 – 1416
24. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. Cancer 1984; 53: 2515 – 2524
25. Berger F, Felman P, Sonet A et al. Non follicular small B – cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. Blood 1994; 83: 2829 – 2835
26. Isaacson PG. The MALT lymphoma concept updated. Ann Oncol 1995; 6: 319 - 320



INTERNIST



Živkica Branković,
Zorana Vasiljević

Kardiološko internistička ordinacija
Intermedica, Smederevo,
Institut za kardiovaskularne bolesti,
Klinički centar Srbije, Beograd

Rad poslat: septembra 2010
Revizija uradjena: oktobra 2010
Rad prihvaćen: oktobra 2010

ODNOS TIPOA LIČNOSTI I POREMEĆAJ RITMA KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TYPE BEHAVIOUR AND ARRHYTMIAS IN A PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

According to ESC guidelines, stress and negative emotions are associated with coronary artery disease.

Objective: The aim of our study was to evaluate: 1. relationship between type A and type B behavior and acute myocardial infarction and 2. type behavior and arrhythmias in acute myocardial infarction.

Design and methods: We analyzed 100 acute myocardial infarction patients treated in Clinical Center Serbia from 1.12.1989-1.2.1991; 72 men, mean age $55,2 \pm 10,7$ y. and 28 women, mean age $61,1 \pm 8,7$ y. Type A, B and AB behavior ordered according to Bortner scale. Rhythm abnormalities included ventricular (VES>II Lown class, VT, VF) and supraventricular (SVES and AF) arrhythmias.

Results: Type A behavior was present in 78/100, type AB in 15/100 and type B in 7/100 patients. ($p < 0,001$) Arrhythmias were present in 36/100 patients. VT and VF were present in 11/36 patients and they belonged to type A. Arrhythmias was not present in type B.

Conclusion: Type A behavior was present significantly frequent in acute myocardial infarction than type AB and type B. Ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction were significantly frequent in patient with type A behavior.

Key words: type behavior, acute myocardial infarction, arrhythmias

UVOD

Prema Preporukama evropskog udruženja kardiologa, socioekonomski status, socijalna izolacija, stres na poslu i kod kuće, depresija i anksioznost imaju uticaj na kardiovaskularni sistem.¹

Značajan uticaj svesti i psihe na kardiovaskularni sistem je zabeležen pre tri i po veka. W. Harvey je napisao na osnovu svog iskustva 1623. godine da „svaki jači osećaj zadovoljsrva, bola, nade ili straha ima uticaja i na srce“. Uticaj psihe na koronarnu bolest postaje značajan predmet istraživanja.²

Poznato je od pre nekoliko decenija da je koronarna bolest „menadžerska bolest“. Od nje boluju „menadžeri“, ljudi koji su izuzetno aktivni, ambiciozni i često uspešni u svom rukovodećem poslu.³

Povezanost kardiovaskularnog sistema i različitim stresnim situacijama pobudjuje sve veću pažnju. Održavaju se naučni skupovi, a jedan od njih je pod nazivom „Mentalni stres kao okidač kardiovaskularnih oboljenja.“⁴

Psihosocijalni faktori mogu imati značajnu ulogu u incidenciji koronarne bolesti srca. Više prospektivnih studija je pokazalo da postoji korelacija depresije, anksioznosti i neurotičnosti sa pojavom koronarne bolesti.⁵

Prema Jankinsu, emocionalni stres prethodi pojavi koronarne bolesti, odnosno nekoliko meseci pre pojave koronarne bolesti statistički značajan broj bolesnika je imao emocionalan stres.⁵ Istraživanja ukazuju na značajnu korelaciju između emocionalnih faktora i pojave akutnog infarkta miokarda.^{6,7}

Medutim i pored ovih podataka teško je tačno definisati stres pa samim tim i odnos akutnog infarkta miokarda i stresa, što je glavna zamerka ovih studija. S druge strane, mehanizmi mnogih psihosocijalnih faktora, pa i stresa i njegovog odnosa sa kardiovaskularnim sistemom, odnosno koronarnom bolešću, nisu sasvim jasni. Smatra se da su povećani kateholamini u krvi i promena odnosa simpatikusa i parasimpatikusa, uz povećane vrednosti, ili stalne promene arterijskog pritiska, način delovanja emocionalnog stresa na pojavu koronarne

bolesti. Jedna od pretpostavki je da su navedene promene razlog nastanka dominantnog simpatičkog odgovora koji dalje vodi potenciranju ateroskleroze.^{8,9,10,11}

Poznata podela na tip A ličnosti i tip B ličnosti Rosemana i Fridmana, bazira se upravo na neadekvatnom simpatičkom odgovoru.¹² Pretpostavka je da tip ličnosti A ima povećan simpatički odgovor, dok je kod tipa B ličnosti odnos simpatikusa i parasimpatikusa uravnotežen. Iako je podela poznata više godina, kada je Rosenman definisao tip ličnosti kao nezavisan faktor rizika u koronarnoj arterijskoj bolesti, tek je 1986 godine on priznat kao značajan.¹²

Podela na tip A i tip B ličnosti prvi je pokušaj da se povežu odredjene psihosocijalne karakteristike ličnosti, odnosno konstitucije ličnosti i da se utvrdi njihov odnos sa oboljenjem od koronarne bolesti. Tip A ličnosti podrazumeva: 1. ambiciozno, agresivno, borbeno i nestrpljivo ponašanje, 2. napregnute mišiće, 3. karakterističan emocionalni odgovor: neprijateljstvo, iritacija ili ljutnja.

Navedene osobine karakteristične za tip A ličnosti se nesumnjivo mnogo češće sreću kod ambicioznih, vrednih, uspešnih ljudi. Interesantan je podatak Karasek R. i saradnika koji su našli da kod ljudi koji rade u hitnoj službi ili odeljenju anestezije postoji prevalenca koronarne bolesti od 11,9%, dok se kod dermatologa i patologa nalazi daleko niža prevalenca koronarne bolesti od 3,2%.¹⁰ Razlika u prevalenciji može da bude objašnjena i stepenom napetosti koja postoji u hitnoj službi, odnosno anesteziologiji, koja je daleko stresnija služba od patologije ili dermatologije.

Eksperimentalna ispitivanja na majmunima, koja su objavljena 1991. godine pokazala su da je kod socijalno dominantnih mužjaka koji su bili predvodioci čopora, uz istovremeno primenjenu masnu dijetu, došlo do naglog napredovanja ateroskleroze. Kada im je oduzeta uloga predvodioca, i ukinuta dijeta sa mnogo masnoća, proces ateroskleroze je bio daleko sporiji.¹¹

Kaplan i saradnici zaključuju da psihosocijalni faktori utiču na razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti nezavisno od drugih faktora rizika.¹¹ U svojoj studiji našao je povećanu gustinu adrenergičkih receptora kod zdravih osoba čiji roditelji pripadaju tipu A ličnosti i bolju od koronarne ateroskleroze. Periferna adrenergička aktivnost je povećana u odnosu sa povećanjem gustine beta-adrenergičkih receptora. Izražena vazokonstrikcija na odgovarajuće stimuluse kod ovih osoba se objašnjava navedenim promenama u simpatičkom sistemu. Navedeni podaci su samo pokušaj da se objasni eventualan put kojim dolazi do potencirane ateroskleroze tipa A ličnosti, i samim tim koronarne

bolesti. Međutim, definitivni stavovi i potpuna objašnjenja do danas ne postoje. Koliko je ovaj problem osetljiv i težak u davanju definitivnih stavova vidi se iz kontroverznih podataka kliničkih i epidemioloških studija.

Honolulu heart study, koja je obuhvatila 8,000 zaposlenih osoba, nije pokazala da postoji veza izmedju koronarne bolesti i tipa ličnosti, odnosno da je koronarna bolest češća kod tipa A ličnosti. Ova velika studija svojim rezultatima je dovela u sumnju postojeće shvatanje da je koronarna bolest „menadžerska“.¹³

Ipak, niz epidemioloških studija opravdava mišljenje da je koronarna bolest, bolest „uspešnih“ ljudi, menadžera, šefova. Angina pektoris je statistički češće prisutna kod tipa A ličnosti. Međutim, iako je oboljevanje od koronarne bolesti češće, prema nekim studijama i dva puta češće, kod tipa A ličnosti, fatalni ishod od ovog oboljenja je češći kod tipa B ličnosti. Dalje, posmatranjem i asimptomatske ishemije, a ne samo simptomatske, odnosno angine pektoris, dobijena su interesantna zapažanja. Iako je simptomatska sigurno češća kod tipa A ličnosti tip B ličnosti ima češće prisutnu asimptomatsku ishemiju pa je ukupan zbir obe ishemije jednak kod oba tipa ličnosti.¹⁵ Siegel i saradnici koji su dobili slične podatke, kao moguće objašnjenje za redju asimptomatsku ishemiju kod tipa B ličnosti navodi povremeno lučenje beta-endorfina u višim centrima CNS-a.¹⁶

Mark D. i saradnici u svojoj studiji dolaze do istih rezultata. Posmatriva se pitanje, da li su na osnovu njegove i niza sličnih nalaza drugih studija, da tip B ličnosti ne zaostaje za tipom A ličnosti u nalazu ishemičnih epizoda. Rezultati Framingamske studije nisu realni jer je posmatrana samo simptomatska, odnosno angina pektoris, a ne ukupan zbir ishemije (asimptomatska i simptomatska).¹⁷

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se odrede:

1. Učestalost odnosa tipa ličnosti kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda
2. Odnos tipa ličnosti i aritmija u akutnom infarktu miokarda.

BOLESNICI I NAČIN RADA

Posmatrano je 100 bolesnika koji su primljeni u koronarnu jedinicu u Urgentni centar sa kliničkim i EKG znacima akutnog infarkta miokarda u periodu od 01. decembra 1989. do 01. februara 1991. godine.

Svi bolesnici su prema SZO imali zadowoljavajuće kriterijume za akutni infarkt miokarda

(tipična anamneza o anginoznom bolu u trajanju dužem od pola časa, tipične EKG promene i povišene enzime CK najmanje dva puta u odnosu na normalne vrednosti)

U toku lečenja u koronarnoj jedinici posebno su praćeni sledeći podaci:

1. Poremećaji ritma i primena antiaritmične terapije. Kao značajni poremećaji ritma uzimani su oni koji su zahtevali antiaritmičnu terapiju: ventrikularne ekstrasistole (VES) po Lown-u veće od II stepena, ventrikularna tahikardija (VT), ventrikularna fibrilacija (VF), supraventrikularne ekstrasistole (SVES) i atrijalna fibrilacija (AF). Poremećaji ritma su registrovani svakodnevno u toku lečenja u bolnici.^{18,19,20}

2. Arterijski pritisak i srčana frekvecnija su mereni svakoga jutra neposredno pre uzimanja uzorka krvi za određivanje kateholamina

3. U toku prve nedelje lečenja u koronarnoj jedinici, po smirivanju tegoba, bolesnici su popunjavali Bortnerov upitnik za samoprocenjivanje ponašanja putem koga je kasnije procenjen tip ličnosti bolesnika. Bortnerov upitnik je grafičko predstavljanje Friedman-ovog i Rosenman-ovog upitnika putem koga su oni postavili poznatu podelu na dva tipa ličnosti. Tip A i tip B.²¹

Prednosti Bortnerovog upitnika su sledeće:

a. omogućava ispitivanje većeg broja ispitanika

b. selektivan je, pouzdan i u potpunosti omogućava podelu na tipove ličnosti po Fridmanu i Rozenmanu

c. rezultati dobijeni Bortnerovim upitnikom se predstavljaju brojčano.

Bortnerov upitnik se sastoji od 14 ajtema. Ajtemi su parovi suprotnosti u ponašaju kao npr: „uvek tačan-nikad tačan“. Svaki odgovor dobija odgovarajući broj poena.

Samoprocenjivanjem po Boertnerovoj skali, popunjavanjem upitnika, za svakog bolesnika je dođen ukupan broj bodova. Prema broju bodova bolesnici su pripadali tipu A (preko 180); tipu B (do 170) i tipu AB (izmedju 170-180). Bortnerov upitnik je u prilogu.

Svi navedeni podaci su statistički obradjeni. Koristili smo SPSS kompjuterski sistem za statističku obradu podataka: srednje vrednosti, standardnu devijaciju, standardnu grešku, X² test, T test.

REZULTATI

OPŠTI PODACI

Ispitano je 100 bolesnika, prosečne starosti $56,89 \pm 10,51$ godina. Muškaraca je bilo 72 i žena 28. Prosečna starost muškaraca je bila $55,2 \pm 10,7$, a žena

$61,8,7$ godina.

Lokalizacija infarkta miokarda prema polu i ukupno prikazana je na tabeli br 1. Anteroseptalna lokalizacija je bila prisutna kod 25, anteriorna i lateralna kod 25, dijaphragmalna kod 50 bolesnika; u daljoj podeli prednjih 50 i dijaphragmalnih 50., tako da su obe lokalizacije bile podjednako zastupljene.

Tabela br. 1. Lokalizacija infarkta miokarda prema polu

	muškarci	žene	ukupno
AS AIM	17	8	25
D AIM	36	14	50
AL AIM	19	6	25
ukupno	72	28	100

TIP LIČNOSTI PO BORTNEROVOJ SKALI

Pripadnoist bolesnika određenom tipu ličnosti predstavljena je na tabeli br 2. (ukupno i prema polu): bilo je 78 bolesnika koji su pripadali tipu A ličnosti, 15 bolesnika su pripadali tipu AB, a 7 bolesnika je pripadalo tipu B ličnosti. Postoji značajna statistička razlika u pripadnosti tipu ličnosti bolesnika koji su lečeni od akutnog infarkta miokarda ($p < 0,001$). Daleko veći broj bolesnika pripada tipu A nego tipu B ili AB ličnosti.

Tabela br. 2. Zastupljenost tipa ličnosti po polu

	muškarci	žene	ukupno
tip A	60	18	78
tip B	5	2	7
tip AB	7	8	15
ukupno	72	28	100

Odnos tipa ličnosti prema lokalizaciji infarkta prikazan je na tabeli br 3. Tip ličnosti nije bio u odnosu sa lokalizacijom infarkta miokarda, odnosno obe lokalizacije infarkta miokarda su podjednako zastupljene u sva tri tipa ličnosti.

Tabela br. 3. Lokalizacija infarkta i tip ličnosti

	tip A	tip B	tip AB	ukupno
AS AIM	17	3	5	25
D AIM	42	3	5	50
AL AIM	19	1	5	25
ukupno	78	7	15	100

POREMEĆAJI RITMA

U cilju posmatranja odnosa poremećaja ritma sa tipom ličnosti, registrovali smo ventrikularne poremećaje ritma (ventrikularna tahikardija-VT, ventrikularna fibrilacija-VF, ventrikualne ekstrasistole-VES) i supraventrikualne poremećaje ritma: supraventrikularne ekstrasistole-SVES i atrijalnu fibrilaciju-AF.

Poremećaji ritma su prikazani na tabeli 4. Poremećaje ritma nije imalo 64 bolesnika (46 bolesnika je pripadalo tipu A, 7 bolesnika je pripadalo tipu B i 11 bolesnika je pripadalo tipu AB ličnosti). Poremećaji ritma su zabeleženi kod 36 bolesnika: VT i VF kod 11/36 bolesnika koji su pripadali tipu A, dok ovi poremećaji ritma nisu zabeleženi kod bolesnika koji su pripadali tipu B i tipu AB ličnosti. VES su registrovane kod 20 bolesnika, kod 17 bolesnika tipa A i kod 3 bolesnika tipa AB. SVES su bile prisutne kod 5 bolesnika, od kojih je 4 bolesnika pripadalo tipu A a 1 bolesnik tipu AB. Kod tipa B nisu registrovani poremećaji ritma uopšte, za razliku od značajno prisutnih poremećaja ritma kod tipa A, i manje prisutnih kod tipa AB. Međutim iako je očigledna razlika u pojavi poremećaja ritma u zavisnosti od tipa ličnosti, nije dobijena statistička značajnost. (χ^2 test, $p=0,3214$). Razlog leži pre svega u veoma malom broju bolesnika, potrebnom za statističku obradu koji pripadaju grupi B (ukupno 7).

Tabela br. 4. Poremećaji ritma i tip ličnosti

	tip A	tip B	tip AB	ukupno
bez	46	7	11	64
VT, V	11	0	0	11
VES	17	0	3	20
SVES	4	0	1	5
ukupno	78	7	15	100

Medutim kada smo posmatrali samo ventrikularne poremećaje ritma, a bez supraventrikualnih (koji mogu biti izraz srčane insuficijencije, perikarditisa i dr.) dobili smo interesantan podatak (tabela br 5). Kod tipa A ventrikularni poremećaji ritma se javljaju kod 32/78 bolesnika (41,02%). Bolesnici koji su pripadali tipu B nisu imali poremećaje ritma. U grupi bolesnika sa tipom AB ličnosti, ventrikualne poremećaje ritma je imalo 4/15 bolesnika (26,6%). Kao što se vidi ventrikualni poremećaji ritma su daleko češći kod bolesnika koji pripadaju tipu A ličnosti nego tipu AB, odnosno tipu B ličnosti.

Tabela br. 5. Ventrikularni poremećaji ritma i tip ličnosti

	nema	ima	ukupno
tip A	46	32	78
tip B	7	0	7
tip AB	11	4	15
ukupno	64	36	100

DISKUSIJA

Prema podacima koje smo dobili našim istraživanjem tip A ličnosti procenjen prema Bortne-rovoj skali je mnogo češći kod bolesnika koji se leče od akutnog infarkta miokarda u koronarnoj jedinici instituta za kardiovaskularne bolesti KCS u Beogradu. Učestalost tipa A je statistički značajno veća od druga dva tipa ličnosti: grupe bolesnika koji pripadaju tipu AB i grupe bolesnika koji pripadaju tipu B.

Dobijena visoka statistička značajnost u zastupljenosti ovog tipa je u skladu sa podacima iz literature. Niz prospективnih studija je pokazao da postoji konstantna udruženost izmedju tipa A ličnosti i incidence koronarne bolesti (6,7,8,9). Tip A ličnosti je priznat kao faktor rizika nezavisan od drugih faktora rizika u nastanku koronarne bolesti.

Dok je tip A bio mnogo češći u posmatranoj grupi bolesnika, nije dobijena statistički značajno veća zastupljenost ovog tipa u odnosu na lokalizaciju infarkta: broj bolesnika koji pripadaju pojedinim tipovima ličnosti bio je podjednako zastupljen u anteroseptalnoj, diafragmalnoj i anterolateralnoj lokalizaciji infarkta miokarda. Takodje nije bilo razlike prema polu. Lokalizacija infarkta miokarda nije uticala na tip ličnosti, odnosno tip ličnosti nije vezan za odredjenu lokalizaciju infarkta miokarda.

Tip A ličnosti kao faktor rizika koronarne bolesti vezuje se pre svega za simpatičku hiperaktivnost za koju se smatra da postoji kod ovih osoba. Veliki broj studija navodi naglašen psihološki odgovor kod svih vrsta laboratorijskih ispitivanja (odgovor na „mentalni stres“).^{22,23} Fridman i saradnici nalaze povećane vrednosti noradrenalina u tipu A u toku radnog perioda dana, bez obzira na tip posla.²⁴ Manuck i saradnici su merili arterijski pritisak u toku radne aktivnosti i nalaze kod tipa A veće fluktuacije u vrednostima pritiska nego kod tipa B.²⁵ Međutim pravi test reaktivnosti tipa A zahteva kontrolisanu i dobro definisano stresnu situaciju koja bi bila ista za sve posmatrane osobe, što je praktično nemoguće.

Ipak, simpatička aktivnost je sigurno povećana kod osoba koje pripadaju tipu A ličnosti. Veza izmedju ovog nalaza i oboljevanja od koronarne bolesti je potvrđena i nizom novijih eksperi-

mentalnih radova. Hipoteza da hemodinamske posledice simpatičke aktivacije mogu da daju predisponirajuće efekte ateroskleroze, potvrđena je u interesantnom eksperimentu Kaplana i saradnika. Eksperiment sa mužjacima citomegalo majmuna koji su imali „šefovsko mesto“ odnosno ulogu predvodnika u čoporu, uz masnu ishranu uz povremeno oduzimanje dominantnog mesta u grupi je pokazao ubrzan proces aterosklerotičnih promena na krvnim sudovima u odnosu na ostale, subordinirane majmune.¹¹

Kako je poznato da su poremećaji ritma u akutnom infarktu miokarda uslovljeni delimično, ali značajno, povišenim nivoom kateholamina, posebno je interesantno posmatrati zastupljenost poremećaja ritma u zavisnosti od tipa ličnosti. Podela na dve grupe bolesnika, grupu sa ventrikularnim poremećajima ritma (VF, VT, VES-poremećaji ritma čiji je razlog nastanka sličan ili isti) i grupu bez poremećaja ritma, dala je veoma interesantan podatak. U grupi sa poremećajem ritma većina bolesnika (88%) je

pripadala tipu A, dok ni jedan bolesnik nije pripadao tipu B. Ukoliko prema tipu ličnosti posmatramo pojavu aritmija, dobijamo sledeće rezultate: u grupi bolesnika koji pripadaju tipu A 41% ima a 59% nema poremećaje ritma; u grupi B nijedan bolesnik nema poremećaje ritma, a u grupi AB 27% bolesnika ima a 73% nema poremećaje ritma. Jasno je da je najveći broj bolesnika iz grupe A ima poremećaje ritma. Kod bolesnika koji pripadaju tipu B ličnosti nije zabeležen nijedan poremećaj ritma ventrikularnog porekla.

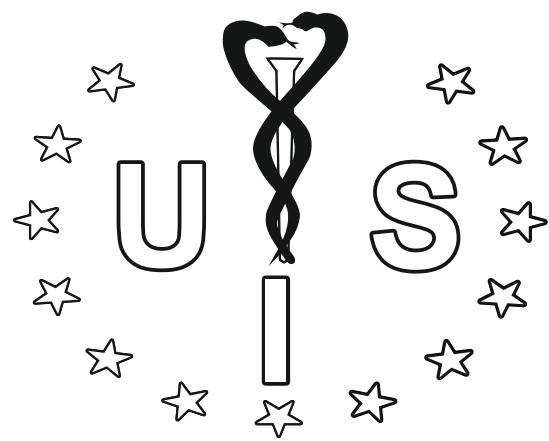
ZAKLJUČAK

1. Tip A ličnosti je statistički značajno češće zastupljen medju bolesnicima koji se leče od akutnog infarkta miokarda.

2. Ventrikularne aritmije u akutnom infarktu miokarda se statistički značajno više nalaze kod bolesnika sa tipom ličnosti A.

LITERATURA

1. ESC Guidelines Desk Reference , Section 1 . Prevention of Cardiovascular disease, 2010
2. Ž. Branković: Odnos tipa ličnosti sa vrednostima kateholamina i poremećajima ritma kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda; rad uže specijalizacije iz kardiologije, 1994, Beograd
3. Milenković S. : Psihička struktura tzv koronarne ličnosti, u knjizi Psihosomatske bolesti kardiovaskularnog sistema u izdanju Zavoda za udžbenike I nastavna sredstva, Priština, 1986. 77-82.
4. Tavazzi L., Shabetai R. et Dimsdale J.: Mental stress as a trigger of cardiovascular events-introduction. Circulation, 1991, 83,111-112.
5. Jenkins C.: Psychosocial and behavioral factors in : Kaplan N.M. and Stamler J.: Prevention of Coronary Heart Disease: Practical management of the Risk Factors: Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1983,99.
6. Regland D and Brand R.: Type A behavior and mortality from coronary heart disease; N Engl J Med, 1988,318, 65-69
7. Keys A.: Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970,41 suppl 1, 11-1211
8. Rosenman R. N., Friedman M. Straus R: A predictive study of coronary heart disease. The Western Collaborative Group Study. JAMA, 189:15, 1964
9. Manuck S., Kaplan J., Matthevs K. : Behavioral antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis. Atherosclerosis 1986, 6, 2-14.
10. Karasek R, Russell S., Theorell T. : Physiology of stress and regeneration in job related cardiovascular illness. J. Human Stress, 1982, 8, 29-42.
11. Kaplan et all: Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis , Circulation, 1991, suppl VI, 84,6, VI 23-VI-32
12. Friedman et all: Alteration of type A behavior and its effects on cardiac recurrences in post-myocardial infarction patients summary of results of the Recurrent coronary prevention project. Am Heart J 1986, 112, 653-655
13. Davidson D. M. : Cardiovascular disease and occupation . Cardiovascular Rev rep 5:503, 1984
14. Reed D. M. et all: Occupation strain and the incidence of coronary heart disease . Am J Epidemiol 1989, 129: 495
15. Levy D et all: Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. Am J Cardiol. 59: 956, 1987.
16. Siegel W. et all: Clinical correlates and prognostic significance of type A behavior and silent myocardial ischemia on the treadmill. Am J Cardiol, 1989, 64, 1280-1283
17. Mark D. et all: Exercise ST deviation on the treadmill: longterm prognosis, JACC, 1989,24, 125.
18. Vasiljević Z. : Uloga spazma u nestabilnoj angina pectoris, doktorska teza, 1986, Beograd
19. Yusuf S. et all.: reduction in infarction size, arrhythmia and chest pain by early intravenous betablockers in suspected acute myocardial infarction, 1983, 17, 40-47.
20. Lown B.: Sudden cardiac death : the major challenge confronting contemporary cardiology. Am J Cardiol, 1979, 43: 313-328
21. Bortner R. W. : A short rating scale as a potential measure of pattern behavior. JDJ Shron Dis 1969, 22:87-92
22. Holmes D. : An alternative prospective concerning the differential psychophysiological responsivity of persons with type A and type B behavior pattern. J Res Pers 1983, 17, 40-47.
23. Krantz D, Manock S.: Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. Psychol bull 1984, 96, 435-464
24. Friedman M. et all: Excretion of catecholamine, 17-ketosteroids, 17-hydroxy-corticoids and 5-hydroxy-indol in men exhibiting a particular behavior pattern (a) associated with high incidence of clinical coronary artery disease. J Clin Invest 1960, 39, 758-76419.
25. Manuck S et all: Behavioral correlates of individual differences in blood pressure reactivity. J psychosom Res 1979, 23, 281-288



INTERNIST

INTERNIST



*Dragan Lović, Milan Lović, Vesna Stojanov, Dragan Đorđević,
Branko Lović, Branko Jakovljević, Katarina Paunović*

ZNAČAJ HIPERTENZIVNE HIPERTROFIJE LEVE KOMORE 137

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

HEPATOCELULARNI KARCINOM – OD EPIDEMIOLOGIJE DO TERAPIJE 141

Dušan Bastać, Zoran Joksimović

REGRESIJA HIPERTROFIJE MIOKARDA I PROMENA GEOMETRISKOG TIPA
HIPERTROFIJE LEVE KOMORE U ODNOSU NA AMBULATORNO MERENJE KRVNOG
PRITiska U BOLESNIKA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM LEĆENIH BLOKATORIMA
RECEPTORA ANGIOTENZINA I INHIBITORIMA ANGIOTENZIN KONVERTAZE 149

Snežana Sretenović

NON - HODGKIN LYMPHOMA – EKSTRANODALNA LOKALIZACIJA 159

Živkica Branković, Zorana Vasiljević

ODNOS TIPA LIČNOSTI I POREMEĆAJ RITMA KOD BOLESNIKA
SAAKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA 165



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 objavljivanje 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
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

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