



СПИСАНИЕ НА МАКЕДОНСКОТО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО

Мак. мед. преглед, 2013; 67 (1)

JOURNAL OF THE MACEDONIAN MEDICAL ASSOCIATION

Mac. Med. Review, 2013; 67 (1)

UDK: 61+061.231=866=20

CODEN: MKMPA3

ISSN: 0025-1097

**МАКЕДОНСКИ
МЕДИЦИНСКИ
ПРЕГЛЕД**

**MACEDONIAN
MEDICAL
REVIEW**

Основано 1946

Founded 1946

www.mld.org.mk

Levemir®:

Дел од A1chieve®, досега најголемата инсулинска студија⁸⁻¹⁰



A1chieve® досега најголемата опсервациска студија на поле на инсулинската терапија покажа дека:

- ✓ Levemir® овозможува клинички сигнификантни подобрувања на целокупната гликемија, без компромитирање на безбедноста⁸
- ✓ Без пораст на телесната тежина и кај инсулин наивните пациенти и кај пациентите префрлени на терапија со Levemir®⁸
- ✓ Сигнификантно подобрување на здравствено-условителниот квалитет на живот (QOL) при администрирање на Levemir®⁹

Levemir®. Очекувај повеќе & Добиј повеќе

Повеќе докажани придобивки од кој било базален инсулин¹⁻⁷
Зачопнете со Levemir®, од светскиот лидер во грижата за дијабетесот.

го менуваме дијабетесот

Ние во Ново Нордиск го менуваме дијабетесот. Со нашиот пристап за пронаоѓање третмани, со нашата посветеност да работиме успешно и етички и со нашата потрага по лекот. Знаеме дека ние не го лекуваме само дијабетесот, ние им помагаме на луѓето да живеат подобро. Таа мисла е зад секоја наша одлука или преземена постапка и ја поддржува нашата посветеност засекогаш да ги промениме третманот, перцепцијата и иднината на дијабетесот.

Скратено упатство за препишување: Пред да го препишете лекот, ве молиме прочитајте го збирниот извештај со особините на лекот. **Фармацевтска форма:** Insulin detemir 100 U/ml, FlexPen®. Levemir® е современ инсулин (инсулински аналог) со долго дејство (до 24 часа). Современите инсулини се подобрена генерација на хуманите инсулини. **Индикации:** Третман на дијабетес мелитус за возрасни, адолесценти и деца од 2 години и повеќе. **Дозирање и начин на употреба:** Дозирањето на Levemir® е индивидуално. Levemir® може да се користи како самостоен базален инсулин или во комбинација со болус инсулин. Може исто така да се користи во комбинација со орални антидијабетици или како дополнителна терапија на третманот лираглутид. Кога Levemir® се користи во комбинација со ОАД или како дополнителна терапија на лираглутид, Levemir® треба да се администрира еднаш дневно. Кога Levemir® се користи како базален болус инсулински опсер, Levemir® треба да се администрира еднаш или два пати дневно во зависност од потребите на пациентот, по препорака на лекар. Вечерната доза може да биде дадена при вечерата или пред спиење. Levemir® се инјектира супкутантно во натколеница, абдоминалниот ѕид или во делтоидната регија. **Контраиндикации:** Хипогликемија, хиперсензитивност на активната или на помошните супстанции. **Предупредувања и мерки на претпазливост:** Пациентите чија гликемиска контрола е значително подобрена

може да почувствуваат промена на нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија. Префрлувањето на пациентот од еден на друг тип или марка инсулин треба да се изведе под строг лекарски надзор. Пациентите кои земаат Levemir® може да имаат потреба од промена на дозата од онаа употребувана со нивниот претходен инсулин. Ако е потребно приспособување, тоа може да се случи со првата доза или пак во текот на првите неколку недели или месеци. Премногу инсулин, прескокнување оброк или зголемена физичка активност може да доведат до хипогликемија. Хипогликемијата може да претставува ризик при возење или управување со машини. Несоодветно дозирање или прекин на третманот, особено при дијабетес тип 1 може да доведат до хипогликемија и дијабетична кетоацидоза. Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Доколку се користи овој лек во комбинација со пиоглитазон, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми. **Бременост:** Третман со Levemir® може да биде земен во предвид во тек на бременоста, но секоја потенцијална корист мора да биде одмерена наспроти ризик од несакана последица во бременос-

та. Генерално, се препорачува интензивна гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес во текот на бременоста и при планирањето на бременоста. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат последователно во текот на вториот и третиот триместар. После породувањето, потребите од инсулин вообичаено се зраќаат на нивото пред бременоста. Доене: Не е познато дали инсулин детемир се излучува во хуманото млеко или не. Нема очекувани метаболни ефекти од внесениот инсулин детемир врз доенчето/новороденчето кое се дои со оглед на тоа што инсулин детемир како пептид се разложува на аминокиселини во хуманите гастроинтестинален тракт. **Несакани дејства:** Хипогликемија, едем и рефракторни аномалии при воведување на инсулинска терапија; локални хиперсензитивни реакции (црвенило, отекување и јадеж на местото на инјектирање) може да се појават за време на инсулинскиот третман. Овие реакции се минливти и обично исчезнуваат при континуиран третман; генерализирани хиперсензитивни реакции се ретки, но потенцијално животозагрозувачки; липодистрофија. Лекот може да се издава само со лекарски рецепт. **Број и датум на решението за пуштање во промет:** 15-3624/09 од 22.10.2009. **Производител:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Novo Nordisk Production SAS Chartres, France

Референци

1. Blonde L. et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11:623–631. 2. Hermansen K. et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(6):1269–1274. 3. Levemir® EU Summary of Product Characteristics. 4. Phillis-Tsimikas A. et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(10):1569–1581. 5. Rosenstock J. et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–416. 6. IMS Worldwide Data Q2 2009. 7. Reimer T. et al. Intuitiveness, instruction time, and patient acceptance of a prefilled insulin delivery device and a reusable insulin delivery device in a randomized, open-label, crossover handling study in patients with type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2008;30(12):2252–2262. 8. Home P. et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: The A1chieve® study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):352–63. 9. Shah S. et al. Improvements in quality of life associated with insulin analogue therapies in people with type 2 diabetes: Results from the A1chieve® observational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):364–70. 10. Litwak L. et al. Improved glycaemic control after transferring basal insulin from glargine to detemir in type 2 diabetes: subgroup analyses of A1chieve®. IDF 2011 21th World Congress Abstract Book. IDF: Dubai, 2011; p 382-3 (Poster P-1151).



Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
бул. Октомврија, револуција бр.18, Скопје, Македонија
тел: +389 2 2400 202 факс: +389 2 2400 203
www.novonordisk.com; www.levemir.com

Levemir®
(insulin detemir)

**Главен и одговорен уредник
Editor in Chief**

Гоце Спасовски

**Заменик уредници
Deputy editors**

Мирјана Кочова, Нели Башеска

Редакциски одбор / Editorial board и / and Едитори по области / Subject editors

Милена Петровска-**Микробиологија**, Гордана Адамова-**Гинекологија**, Кочо Чакаларовски-**Интерна медицина**, Марија Ралева-**Психијатрија**, Ненад Јоксимовиќ-**Гастроентерохепатологија**,
Марина Давчева Чакар-**Оториноларингологија**, Спасе Јовковски-**Неврохирургија**,
Снежана Стојковска-**Инфективно**, Горан Кондов-**Хирургија**

Интернационален Редакциски одбор / International Editorial board

Bernardus Ganter - UK, Daniel Rukavina - Croatia, Pavel Poredos - Slovenia, Vladimir Ovcharov - Bulgaria,
Stefan Tofovic - USA, Jovan Hadzi-Djokic - Serbia, Ljubisa Markovic - UK, Dusko Vasic - Republika Srpska,
Isuf Kalo - Albanija, Marina Kos - Hrvatska, Idris T. Ocal - Arizona,
Frank A. Chervenak - USA, Franz Porzsolt - Germanija, Lako Christiaan - Danska

Издавачки совет / Editorial Council**Претседател / President**

Стојмир Петров

Љубе Ивковски, Славејко Сапунов, Весна Антовска, Љубе Глигоровски, Бети Дејанова, Весна
Јорданова Димовска, Свонко Миленковиќ, Магдалена Жантева Наумовска, Снежана Мишевска
Перчинкова, Катица Пиперкова, Гордана Пемовска, Драгослав Младеновиќ, Елизабета
Србиновска, Горѓе Џокиќ, Габриела Костова, Славица Арсова Хаџи Ангелковска, Виктор
Камиловски

Секретар на Редакцијата / Secretary of the Editorial Office

В. Митревска

Јазичен редактор на македонски јазик / Proof-reader for Macedonian

С. Тофоска Јанеска

Лектор за англиски јазик / Proof-reader for English

Л. Даневска

Наслов на Редакцијата и издавачот / Address of the Editorial Office and Administration:

1000 Скопје, Даме Груев 3, Градски сид блок 2
тел.02/3162 577; 02/3239-804

www.mld.org.mk/ mld@unet.com.mk

Жиро сметка / Current Account
300000000211884 - Комерцијална банка Скопје

Печати: Југореклам - Скопје

Македонски медицински преглед се печати три пати годишно. Претплата за списанието изнесува
10 евра за лекари, 50 евра за установа, странство 80 евра.

| | |
|---|----|
| Содржина/Contents | |
| II. Ревизијални трудови/ Reviews | |
| ХЕПАТОРЕНАЛЕН СИНДРОМ - ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИСКИ ПРЕДИЗВИК HEPATORENAL SYNDROME - DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGE | |
| Викторија Чалоска-Иванова и Бети Тодоровска..... | 1 |
| III. Оригинални трудови/ Original Articles | |
| УПОТРЕБАТА НА АЛКОХОЛ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА ХИПЕРТЕНЗИЈА И ЦЕЛНО ОШТЕТУВАЊЕ НА ОКОТО КАЈ ДВЕ ЕТНИЧКИ ЗАЕДНИЦИ ВО Р. МАКЕДОНИЈА ALCOHOL USE AS A RISK FACTOR FOR HYPERTENSION AND TARGET EYE DAMAGE IN TWO ETHNIC GROUPS IN R. MACEDONIA | |
| Зоран Стојановски и Горан Корачевиќ..... | 6 |
| КОНЦЕНТРАЦИЈА НА ЛИПОПРОТЕИНОТ(А) И ЛИПИДНИОТ СТАТУС КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ CONCENTRATION OF LIPOPROTEIN(a) AND LIPID STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE | |
| Даница Лабудовиќ, Соња Алабаковска, Катерина Гошеска-Трајковска и Силвана Јованова..... | 12 |
| ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ НА РИТУКСИМАБ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АКТИВЕН РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС-ОПСЕРВАЦИОНА СТУДИЈА THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS-AN OBSERVATIONAL STUDY | |
| Снежана Мишевска-Перчинкова, Јордан Чаловски, Мане Грличков, Нада Марина, Георги Божиновски, Ирена Кафециска, Дубравка Антова, Мери Трајановска и Розалинда Исјановска..... | 19 |
| ХЕР-2 - ПРЕДИКТОР НА ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА HER-2, PREDICTOR OF LOCALLY ADVANCED PROSTATE CARCINOMA | |
| Сотир Ставридис, Владимир Георгиев, Оливер Станков, Сашо Дохчев, Скендер Саиди, Огнен Ивановски, Башким Шабани и Михаил Пенев..... | 28 |
| ОДРЕДУВАЊЕ НА ИНВАЗИВНОСТА НА КАРЦИНОМОТ НА МОЧНИОТ МЕУР СО ПОВЕКЕСЛОЈНА КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА И КОРЕЛАЦИЈА СО ПАТОХИСТОЛОШКИОТ НАОД DETERMINATION OF INVASIVENESS OF BLADDER CARCINOMA WITH MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY AND CORRELATION WITH PATOHISTOLOGICAL FINDINGS | |
| Елизабета Стојовска-Јовановска, Надица Митреска и Климе Ѓорески..... | 35 |
| ВЛИЈАНИЕТО НА СЕГМЕНТАЛНАТА ДИСТРИБУЦИЈА ВРЗ ИНЦИДЕНЦИЈАТА НА ПИН-ТРАКТ ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ ЛЕКУВАНИ ПО МЕТОДАТА НА ИЛИЗАРОВ SEGMENTAL DISTRIBUTION AND INCIDENCE OF PIN TRACT INFECTIONS IN PATIENTS TREATED BY THE METHOD OF ILIZAROV | |
| Ненад Атанасов, Анастасика Попоска, Милан Самарциски, Душанка Грујоска-Вета и Виктор Камнар..... | 41 |
| ЛУКСАЦИЈА ПО ИМПЛАНТАЦИЈА НА ТОТАЛНА ЕНДОПРОТЕЗА НА КОЛК DISLOCATION FOLLOWING TOTAL HIP REPLACEMENT | |
| Виктор Камнар, Ненад Атанасов, Анастасика Попоска и Зоран Божиновски..... | 47 |

| | |
|--|----|
| | |
| IV. Кратка комуникација/Short Communication | |
| | |
| ЕНДОСКОПСКИ ТРЕТМАН НА ЗГОЕНОСТ (ОБЕЗИТЕТ) СО ИНТРАГАСТРИЧЕН БАЛОН ENDOSCOPIC TREATMENT OF OBESITY WITH INTRAGASTRIC BALLOON | |
| Ѓорѓи Дерибан и Калина Гривчева-Старделова..... | 51 |
| | |
| IV. Приказ на случај/Case reports | |
| | |
| СВЕСНОСТ ЗА ВРЕМЕ НА ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА КАЈ ПАЦИЕНТ НА ТЕРАПИЈА СО β -БЛОКЕР-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ AWARENESS DURING GENERAL ANESTHESIA IN A PATIENT WITH β-BLOCKER THERAPY-CASE REPORT | |
| Александра Гавриловска-Брзанов, Љупчо Тасевски, Гордана Талеска, Маја Мојсова- Мијовска, Марија Јовановска-Срцева и Дарко Анѓушев..... | 56 |
| | |
| IV. Ин мемориум/In memoriam | |
| | |
| Проф. д-р Ѓорѓи Масин | |
| | 59 |
| | |

Ревиијален иџруд

ХЕПАТОРЕНАЛЕН СИНДРОМ - ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИСКИ ПРЕДИЗВИК

HEPATORENAL SYNDROME - DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGE

Викторија Чалоска-Иванова и Бети Тодоровска

ЈЗУ Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Апстракт

Хепатореналниот синдром (ХРС) е функционална бубрежна слабост што се должи на хемодинамски абнормалности во тек на терминална црнодробна болест со тешка портална хипертензија. ХРС се одликува со максимална периферна вазодилатација и значаен пораст на бубрежниот васкуларен отпор. Во патогенезата на ХРС се вклучени неколку хуморални системи: системот ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатичниот автономен нервен систем и антидиуретскиот хормон (вазопресин). Овие биохуморални промени предизвикуваат намалување на гломеруларната филтрација и олигурија, ретенција на натриум и вода, акумулација на асцитес, што е обично не-реактивен на диуретици, а често е присутна и дилуциона хипонатремија. Постојат два типа на ХРС: тип 1 и тип 2. ХРС тип 1 означува рапидно-прогресираща акутна бубрежна слабост, а ХРС тип 2 се поврзува со рефрактерниот асцитес и има стабилна и побавна бубрежна слабост. Клучно значење за дијагнозата на ХРС има исклучувањето на други причини за бубрежна слабост, како што се: хиповолемија, шок, паренхимна бубрежна болест и користење на нефротоксични лекови. Бубрежните нарушувања многу често може да се должат на волуменска интраваскуларна деплеција како последица на прекумерно користење на диуретици. Најважен фактор на ризик за развој на ХРС е присуството на бактериски инфекции, особено спонтан бактериски перитонитис (СБП). ХРС се јавува кај околу 30% од пациентите со СБП. Прогнозата на ХРС е лоша, со просечно време на преживување од околу 3 месеци. Во медикаментозното лекување на ХРС, најголема ефикасност имаат вазоконстрикторните лекови (аналози на вазопресинот, како терлипесин, мидодрин и норадреналин). Црнодробната трансплантација е третман на избор во

лекувањето на ХРС тип 1 и тип 2, со просечно преживување кај ХРС 1 од 65%.

Клучни зборови: црнодробна цироза, бубрежна слабост, хепаторенален синдром, асцитес, хипонатремија

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is functional renal failure that is a result of hemodynamic abnormalities secondary to end-stage liver disease and severe portal hypertension. Hepatorenal syndrome is characterized by maximal peripheral vasodilation as well as markedly increased renal vascular resistance. Several humoral systems have been implicated in the pathogenesis of HRS: activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and antidiuretic hormone vasopressin. These biohumoral changes lead to a decreased glomerular filtration rate and oliguria, retention of sodium and water and formation of ascites. Ascites is usually unresponsive to diuretics, and dilutional hyponatremia is almost always present. There are two types of HRS. Type 1 HRS is a rapidly progressive acute renal failure that is only diagnosed when the serum creatinine increases more than 100% from baseline to a level greater than 221 $\mu\text{mol/L}$. Type 2 HRS occurs in patients with refractory ascites and is characterized by a stable or less progressive impairment in renal function. Thus, the diagnosis is established by exclusion of other causes of renal failure: hypovolemia, shock, parenchymal renal diseases, and concomitant use of nephrotoxic drugs. Diuretic-induced renal failure is most frequently due to intravascular volume depletion that usually occurs as a result of an excessive diuretic therapy. The development of bacterial infections, particularly spontaneous bacterial peritonitis (SBP), is the most important risk factor for HRS. HRS develops in approximately 30% of patients with SBP. The prognosis of HRS remains poor, with an average median survival time of all HRS patients of approximately 3 months. The most effective method currently available for the management of HRS is the administration of vasoconstrictor drugs (vasopressin analogues, particularly terlipre-

ssin, midodrin and noradrenalin). The main effect of such drug is a vasoconstriction of the extremely dilated splanchnic vascular bed and increasing arterial pressure. Liver transplantation is the treatment of choice for both type 1 and type 2 HRS, with survival rates of approximately 65% in type 1 HRS.

Key words: liver cirrhosis, renal failure, hepatorenal syndrome, ascites, hyponatremia

Вовед

Терминот хепаторенален синдром (ХРС) првпат е употребен во 1932 год. од Helvig и Schutz, со цел да се опише состојба на акутна бубрежна инсуфициенција по хируршки зафат на жолчните патишта. ХРС претставува потенцијално реверзибилна форма на бубрежна слабост кај пациен-

ти со цироза и асцитес, но и кај пациенти со акутна црnodробна инсуфициенција. Овој синдром вообичаено се развива кога црnodробната болест е придружена од маркантна циркулаторна дисфункција, што се манифестира со ниски вредности на артерискиот притисок наспроти хиперактивноста на симпатичкиот нервен систем и системот на ренин-ангиотензин [1,2]. Главни карактеристики на ХРС се: маркантна ренална вазоконстрикција со редуција на бубрежниот проток и гломеруларната филтрација, отсуство на патолошки промени во бубрежното ткиво и сочувана тубуларна функција. Се разликуваат два типа на ХРС: Тип 1, што се карактеризира со рапидна прогресија на бубрежната инсуфициенција и тип 2, кога бубрежната дисфункција е полесна и постабилна. Кај ХРС тип 2 главен клинички проблем е рефракторниот асцит [3].

Табела 1. Типови хепаторенален синдром

| | ХРС - Тип 1 | ХРС – Тип 2 |
|------------------------------|--|---|
| карактеристики | дуплирање на иницијалното ниво на серумскиот креатинин до ниво >226 $\mu\text{mol/L}$ за помалку од 2 недели | серумскиот креатинин се движи од 113-226 $\mu\text{mol/L}$, со бавен тек |
| клиничка презентација | АБИ | рефракторен асцитес |

Асцитот е честа компликација кај пациенти со црnodробна цироза и портална хипертензија, што ја влошува прогнозата на овие пациенти. Појавата на асцит кај напредната цироза е поврзана со неспособност за одржување на рамнотежа на нивото на серумскиот натриум поради недоволна екскреција со урината. Ретенцијата на натриум е предизвикана од вазодилатација на спланхничката циркулација, што повлекува намалување на ефективниот крвен волумен и артериска хипотензија [4]. Како компензаторен механизам се надоврзува активација на ендогениот вазоактивен систем (системот ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатична експитација и ослободување на антидиуретскиот хормон вазопресин). Краен исход на овие настани е зголемена реасорпција на натриум во тубулите и бубрежна ретенција на натриум и вода. Со авансирање на цирозата, асцитот може да се трансформира во рефрактерен облик, кога не реагира на диуретска терапија. Рефрактерниот асцитес може да се должи на намалена гломеруларна филтрација и зголемена реасорпција на натриум во проксималните тубули, што ја потенцира активацијата на АДХ. Рефрактерниот асцитес е често поврзан со ХРС тип 2 и дилуциона хипонатремија [5].

Асцитис и хепаторенален синдром

Асцитот кај цирозата се должи на синусоидна хи-

пертензија и задршка на натриум. Цирозата води до синусоидна хипертензија со блокирање на крвниот проток во хепатичните вени поради фиброза и развој на регенераторни нодули од една страна, и преку покачување на постсинусоидниот васкуларен тонус. Задршката на натриум го пополнува интраваскуларниот волумен и овозможува континуирано создавање на асцитес [6]. Вазодилатацијата најмногу се должи на зголемена продукција на азотен оксид. Со напредување на цирозата и порталната хипертензија, вазодилатацијата станува сè понагласена, повлекувајќи понатамошна активација на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем и симпатичниот нервен систем, што резултира со понатамошна задршка на натриум и развој на рефрактерен асцитес, задршка на вода (хипонатремија) и ренална вазоконстрикција (ХРС).

Кај ХРС, биохуморалните и васкуларните абнормалности што вообичаено се развиваат кај цироза со асцитес, го постигнуваат својот екстрем облик-периферната вазодилатација е максимална, активацијата на хормоните што учествуваат во задршката на натриум и вода и водат до вазоконстрикција на реналната артерија е исто така максимална. Асцитот е обично резистентен на диуретици, а многу често е присутна хемодилуциска хипонатремија.

Диуретската терапија што се користи во лекување на цироза со асцит, може да предизвика зна-

чајни компликации-бубрежни нарушувања и хипонатремија [6,7]. Бубрежната слабост може да се должи на пад на интраваскуларниот волумен поради ексцес на диуретската терапија. Хипонатремијата што е предизвикана од диуретици по својот карактер е хиповолемиска, а особено е ризично нивото на натриум од 120-125 mmol/L, кога е задолжителен прекин на секоја диуретска терапија. Хипонатремијата кај пациенти со тешка цироза има и друга генеза. Хиперволемиската хипонатремија се должи на зголемена секрецијата на антидиуретскиот хормон (вазопресин), што води до предоминантна задршка на вода во споредба со натриумот и пораст на екстрацелуларната течност. Како хипонатремија може да се дефинира пад на серумската концентрација на натриум под 135 mmol/L, а од особена клиничка важност е хипонатремија под 130 mmol/L.

Бубрежна функција при рефрактерен асцитес

Хемодинамските и неврохуморалните нарушувања при цирозата водат до сè понагласена бубрежна задршка на натриум, а истовремено се намалува бубрежната перфузија и гломеруларната филтрација. Поради тоа реасорпцијата на натриум се одвива во проксималните тубули, а диуретиците на петелката и антагонистите на алдостеронот делуваат дистално, што го објаснува отсуството на тераписки ефект кај овие пациенти [8].

Патофизиологија на ХРС

Патофизиолошка основа на ХРС е **реналната вазоконстрикција**, што се развива во услови на значајна редуција на ефективниот циркулаторен волумен поради периферна артериска вазодилатација, главно во спланхничниот васкуларен простор. Се смета дека периферната артериска вазодилатација е последица на зголемено ослободување на ендогени вазодилататори (азотен оксид, глукагон, простаглицин, ендогени опијати) поради портална хипертензија и/или хепатоцитна инсуфициенција. Во раниот стадиум на цирозата се јавува **хипердинамичка циркулација**, што се одликува со зголемување на срцевата фреквенција и кардијалниот output за да се компензира снижувањето на системскиот васкуларен отпор предизвикан од спланхничната артериска вазодилатација [9]. Со напредување на црнодробната болест, хипердинамичката циркулација повеќе не е во состојба да го компензира намалувањето на ефективниот васкуларен волумен, што води до активација на ендогените вазоконстриктори (симпатичен нервен систем, системот на ренин-ангиотензин и зголемено ниво на вазо-

пресин). Како последица на активацијата на овие механизми, кај циротичните болни се јавуваат функционални бубрежни абнормалности, што водат до задршка на натриум и вода, развој на асцитес и хипонатремија и тешка бубрежна артериска вазоконстрикција, што води до ХРС [9,10]. ХРС се развива во тек на авансиран стадиум на црнодробната цироза во присуство на екстремна редуција на ефективниот крвен волумен, а како последица на екстремна активација на системската вазоконстрикција, кога кардијалниот output не е во состојба да го компензира сериозното намалување на ефективниот циркулаторен волумен поради спланхничната артериска вазодилатација. Преципитирачки фактори за развој на ХРС се спонтан бактериски перитонитис, парацентеза во отсуство на експанзија на плазма, гастроинтестинално крвавење и алкохолан хепатитис. Но, не секое бубрежно нарушување кај пациенти со црнодробна цироза претставува хепаторенален синдром. Акутната бубрежна инсуфициенција кај пациенти со цироза и асцитес може да се должи на [11]:

- Акутна тубуларна некроза
- Пре-ренална бубрежна слабост
- Хепаторенален синдром
- Пост-ренална бубрежна слабост

Клинички карактеристики и дијагноза на ХРС

Повеќето пациенти имаат знаци на тешка црнодробна болест со асцитес. Бубрежната слабост често се манифестира со олигурија, иако тоа не е задолжително [12]. Постои изразена ретенција на натриум (уринарен натриум <10mEq/L) и хипонатремија (серумско ниво на натриум <130mEq/L). Дијагнозата на ХРС се поставува со исклучување на други причини на бубрежна слабост што не се од функционален карактер.

Според International Club of Ascites од 2007 година [13], дијагноза на ХРС се поставува врз основа на следниве критериуми:

- цироза со асцит и серумско ниво на креатинин >133 $\mu\text{mol/L}$;
- отсуство на шок, негативна фармаколошка анамнеза за нефротоксични лекови;
- отсуство на хиповолемичка (бубрежната функција не се поправа за најмалку 2 дена по прекинувањето на диуретици и волумска супституција со албумини во доза од 1 g/kg/на ден до најмногу 100 g/ден). Позитивен одговор на овие мерки би било намалување на нивото на креатинин под 133 $\mu\text{mol/L}$;
- отсуство на знаци за паренхимна бубрежна лезија (протеинурија <0.5 г/ден, микрохематурија), нормален сонографски приказ на бубрезите.

Прв чекор во клиничката практика е исклучување на диуретиците и експанзија на интраваскуларниот волумен со албумини [14,15]. Истовремено, треба соодветно да се лекува секоја состојба што може да предизвика влошување на хемодинамскиот статус кај циротичен пациент. Во диференцијалната дијагноза треба да се исклучат состојби што ја влошуваат вазодилатацијата (сепса, употреба на вазодилатори, парacenteза во голем волумен без заместителна инфузија на албумин, други состојби придружени со намалување на ефективниот артериски крвен волумен, како што се загуба на течности поради експесивна диуреза или дијареа, која може да биде предизвикана од прекумерно земање на лактулоза, употреба на НСАИЛ или нефротоксични лекови аминокликозиди). Нестероидните антиинфламаторни лекови се контраиндицирани кај пациенти со асцитес поради опасноста од задршка на натриум, хипонатремија и бубрежна слабост поради бубрежна вазоконстрикција. АКЕ-инхибиторите, ангиотензин-2 антагонисти и алфа-1 адренергични блокатори (лекови што се користат за снижување на артерискиот крвен притисок или бубрежниот проток), не треба да се даваат кај пациенти со асцитес поради зголемен ризик од бубрежно оштетување [16].

Прогноза и лекување на ХРС

Најважен фактор на ризик за ХРС е спонтаниот бактериски перитонитис. ХРС се јавува кај око-

лу 30% од пациентите со СБП. Терапијата на СБП со антибиотици во комбинација со примена на албумини го намалува ризикот од развој на ХРС. Во спротивно, прогнозата на ХРС е лоша, со просечно преживување од околу 3 месеци [17,18].

Според податоците објавени во Националната стратегија за црнодробни болести од 2008 година, црно-дробната цироза е тежок медицински и општествен проблем во нашата земја, а хепатореналниот синдром е сериозна компликација со значајно учество во морталитетот кај оваа категорија пациенти (Табела 2 и 3). Имено, најголемиот број од пациентите со црнодробна цироза хоспитализирани на Клиниката за гастроентерохепатологија биле со авансиран стадиум на црнодробна болест, а најчести мотиви за хоспитализација се тешки компликации предизвикани од портална хипертензија и/или хепатоцитна инсуфициенција [19].

Медикаментозното лекување на ХРС се потпира на употребата на вазоконстрикторни лекови, првенствено терлипесинот, што е аналог на вазопресинот. Неговото делување се состои во вазоконстрикција на екстремно дилатираните садови во спланхничното корито и покачување на артерискиот притисок. Покрај терлипесинот, значајна улога има интравенската апликација на албумини во доза од 1 gr/kg/ден, што продолжува со 40 gr/kg, со цел да се подобри циркулаторната функција [20-22].

Табела 2. Дистрибуција на пациентите со црнодробна цироза според тежината на болеста и летален исход за време на хоспитализацијата

| година | *CHILD A | *CHILD B | *CHILD C | ХЦЦ | летален исход |
|--------|----------|----------|----------|-----|---------------|
| 2002 | 26 | 41 | 70 | 13 | 16 |
| 2003 | 17 | 44 | 62 | 20 | 17 |
| 2004 | 31 | 43 | 27 | 12 | 4 |
| 2005 | 25 | 44 | 34 | 9 | 10 |
| 2006 | 21 | 36 | 46 | 13 | 13 |
| 2007 | 37 | 52 | 43 | 19 | 15 |
| Вкупно | 157 | 260 | 282 | 86 | 75 |

* Child – различен стадиум за тежината на болеста според Child–Pugh скорот

** ХЦЦ - Хепатоцелуларен карцином

Табела 3. Приказ на компликациите на цирозата како главен мотив за хоспитализација [19]

| Година | Варикозно крвање | Рефракт. асцит | Енцефалопатија / кома | Хепаторенален синдром | СБП * | Вкупно | |
|--------|------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-------|---------------------|-------|
| | | | | | | Број хоспитализации | % |
| 2002 | 44 | 67 | 15 | 5 | 1 | 132 | 78.5 |
| 2003 | 53 | 55 | 23 | 1 | 0 | 132 | 91.03 |
| 2004 | 46 | 33(63)** | 28 | 4 | 1 | 112 | 91.05 |
| 2005 | 46 | 31(103)** | 48 | 2 | 0 | 127 | 95.48 |
| 2006 | 46 | 21(103)** | 49 | 10 | 1 | 127 | 97.69 |
| 2007 | 43 | 68 | 18 | 3 | 0 | 132 | |

* СБП - Спонтан бактериски перитонитис

** Паралелно присуство на две и повеќе компликации како мотив за хоспитализација

Од голема важност е континуирано следење на виталните знаци и диурезата, одржувањето на баланс на течности и стабилен артериски крвен притисок. Се врши мониторинг на црнодробната и бубрежната функција и се спроведува лекување на инфекциите. Диуретиците што штедат калиум (спиринолактон) се опасни поради можноста од сериозна хиперкалемија. Не треба да се претерува со инфузија на течности, поради опасност од дилуциона хипонатремија. Парацентеза може да се врши кај голем, напнат асцитес, заедно со албуминска супституција, а диуретици по правило се исклучуваат [23,24]. Ако има знаци за централна преполнетост со течност, може внимателно да се примени фуросемид. Хемодијализата и хемофилтрацијата, иако може да се користат, не даваат посакуван успех. Главен начин на лекување на ХРС е црнодробната трансплантација. Со трансплантација на црниот дроб се постигнува просечно преживување кај ХРС 1 од 65%.

Заклучок

Хепатореналниот синдром е тешка компликација од функционална природа што се јавува кај црнодробната цирроза во терминален стадиум. Во клиничката практика, од голема важност е да се диференцира природата на бубрежното нарушување, да се идентифицираат евентуалните преципитирачки фактори, а сите состојби што можат да ги влошат текот и прогнозата на болеста (инфекции, хиповолемија, предозирање на диуретици, хемодинамска нестабилност и хипонатремија) треба соодветно да се лекуваат. Трансплантацијата на црниот дроб е единствен траен тераписки пристап кај пациентите со ХРС, а соодветното лекување на комплексните биохуморални нарушувања во периодот пред трансплантацијата е еден од условите за нејзин успешен исход.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

- Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001; 19: 729-737.
- Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 111-119.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.
- Guevara M, Cardenas A, Uriz J, Gines P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Malden: Blackwell* 2005; p. 260-270.
- Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-810.
- Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026.
- Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 10-11.
- Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2206-2210.
- Moller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, editors. Ascites and renal dysfunction in liver disease. *Malden: Blackwell* 2005; p. 139-155.
- Moreau R, Deleuge P, Pessione F, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24: 457-464.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
- Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290.
- 10th Meeting of International Club of Ascites and Joint Workshop EASL-ICASCITES 2007; 13.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42.
- Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-229.
- Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 111-117.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42.
- Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
- Национална стратегија за третман на хронични вирусни хепатитиси во Република Македонија 2008; 22-23.
- Wong F, Ginnis P, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, sivataptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 283-290.
- Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005162.
- Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368.
- Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-584.
- Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1399-1405.

Оригинален иџруд

УПОТРЕБАТА НА АЛКОХОЛ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА ХИПЕРТЕНЗИЈА И ЦЕЛНО ОШТЕТУВАЊЕ НА ОКОТО КАЈ ДВЕ ЕТНИЧКИ ЗАЕДНИЦИ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

ALCOHOL USE AS A RISK FACTOR FOR HYPERTENSION AND TARGET EYE DAMAGE IN TWO ETHNIC GROUPS IN REPUBLIC OF MACEDONIA

Зоран Стојановски¹ и Горан Корачевиќ²

¹Министерство за здравство на Р. Македонија, Скопје Република Македонија; ²Интерна медицина-Клиника за кардиологију, Медицински факултет, Ниш, Република Србија

Апстракт

Вовед. Злоупотребата на алкохолот е една од превентивните причини за појава на хипертензија (ХТА). Тешко е да се даде препорака колкаво количество алкохол претставува безбеден дневен внес. Повеќето упатства за ХТА, во однос на безбеден алкохолен внес препорачуваат околу 10-30 грама етанол на ден. Некои истражувања потенцираат разлики во ХТА и различни ефекти од употребата на алкохол кај различни етнички заедници. Цели на нашите испитувања беа:

1. Да се направи споредба на зачестеноста на консумација на алкохол кај хипертензивни пациенти во две етнички заедници во Македонија-ромската и македонската;
2. Да се направи споредба на количеството на конзумираниот алкохол кај испитаници со хипертензија од ромската и од македонската етничка заедница и
3. Да се спореди целното оштетување на очите кај хипертензивни пациенти кои консумираат алкохол во двете етнички заедници.

Методи. Целната група ја сочинуваа пациенти од ромската национална заедница со ХТА, додека соодветен број пациенти од македонската национална заедница ја сочинуваа контролната група. Го анализиравме количеството на конзумиран алкохол на ден. Кај субјектите кои консумираат алкохол го следевме и целното хипертензивно оштетување на окото (категоризација според Keith-Wagener-Barker).

Резултати. Сигнификантно повеќе испитаници со ХТА од контролната група употребуваат алкохол споредено со претставниците од испитуваната група. Но, сигнификантно повеќе претставници од испитуваната група пациенти со ХТА,

консумираат алкохол во количество од 40 или повеќе грама етанол на ден.

Заклучок. Употребата на алкохол со небезбедна дневна доза кај испитуваната група (испитаниците од ромската популација) претставува потенцијално поголем ризик за развој на ХТА. Тоа е можна причина за предвремена и поизразена ХТА кај нив, како и за поизразено целно хипертензивно оштетување на очите.

Клучни зборови: хипертензија, алкохол, Роми

Abstract

Introduction. Alcohol abuse is one of the preventable causes for the occurrence of hypertension (HTA). It is very difficult to recommend the safe amount of alcohol per day, although majority of national guidelines for HTA recommend around 10-30 grams ethanol/day. Some surveys point out differences in HTA and effects of alcohol use in different ethnic groups. The aims of our examinations were:

1. Comparison of the frequency of alcohol use in hypertensive subjects in two ethnic groups in Macedonia-Roma and Macedonian;
2. Comparison of the amount of alcohol use in hypertensive Roma and Macedonian subjects;
3. To compare hypertensive target eye damage in subjects of the two ethnic groups who consumed alcohol.

Methods. We examined Roma patients with HTA, and an equivalent number of subjects from Macedonian nationality with HTA served as controls. We analyzed the amount of consumed alcohol per day. We evaluated the target eye damage (according to Keith-Wagener-Barker categorisation) in subjects who consumed alcohol.

Results. A significantly larger number of hypertensive controls used alcohol compared with the examined group. Also, a significantly larger number of hypertensive patients in Roma group drank 40 or more grams ethanol/day, compared with Macedonian controls.

Conclusions: Alcohol use (more than the recommended doses) results in an increased risk of hypertension in the Roma population. It is a possible reason for early development and more pronounced HTA occurrence in the Roma ethnic group, as well as for higher target eye damage caused by hypertension.

Key words: hypertension, alcohol, Roma population

Вовед

Артериската хипертензија (ХТА) е глобален здравствен проблем и најчесто претставува хронично, незаразно заболување. Светската здравствена организација проценува дека ХТА и борбата со неа ќе биде главен предизвик за јавно-здравствениот сектор во следните 20 години [1]. ХТА е најпревентивна причина за предвремен морбидитет и морталитет од кардиоваскуларни настани [1-5]. Во повеќе западноевропски земји статистиките говорат дека ХТА има една третина од вкупната популација и дека постои тенденција на пораст на нејзината преваленција [1-5]. Иако ХТА има огромно значење, како најважна патологија кај возрасната популација, повеќе податоци од различни студии говорат дека само една осмина од пациентите кои имаат ХТА, добиваат адекватна терапија и имаат задоволителен терапевтски одговор (правило на половина) [6, 7]. Понови студии сугерираат дека овој процент се подобрува, но и покрај тоа сè уште процентот на адекватниот терапевтски одговор е незадоволителен. Поради сè повисоката зачестеност на кардиоваскуларните компликации и високата стапка на морбидитет и морталитет од нив, од сите фактори на ризик за нивно појавување и потенцирање, ХТА е најважна.

Употребата/злоупотребата на алкохолот е важен фактор за ХТА и целното органско оштетување, како резултат на ХТА. Многу контролирани рандомизирани студии го потврдуваат податокот дека една петтина од белата популација има ХТА [2,8]. Но, иако овие бројки се важни за преваленцијата на ХТА кај повеќето европски народи проценувањето на факторите на ризик за појава на ХТА бара коригирање во однос на ризиците за кардиоваскуларните состојби кога тие се однесуваат на други расни/етнички заедници. Некои етникуми носат зголемен ризик за појавување на ХТА, а засега со сигурност се знае дека тоа е присутно кај Афро-американците [9]. Злоупотребата на алкохол е исто така голем здравствен и социјален проблем. Во модерните земји, кај околу 10% од популацијата над 14 години е присутна алкохолна злоупотреба. Неадек-

ватната консумација на алкохол води кон проблеми со школувањето, со родителите и пријателите, со работните обврски, поттикнува ризични потези и проблеми со законот, фаворизира социјални, интерперсонални и други проблеми [10]. Заstraшува податокот дека околу 4% од здравственото оптоварување е резултат на алкохолизмот, но и фактот дека неадекватната консумација на алкохол е причина за појавување на околу 60 други медицински состојби, посебно во земјите во развој [11-13]. Во Франција, преваленцијата на кардиоваскуларните болести и целните ХТА-оштетувања е пониска, иако квалитетот и количеството на консумираната храна е слично со другите земји, посебно во однос на внесот на маснотиите [14]. Многу медицински асоцијации ја докажаа оваа позитивна корелација помеѓу алкохолот и ХТА [15,16]. Покрај строго детерминираното количество за безбедна употреба на алкохолот, мора да го потенцираме и начинот на кој алкохолот се консумира. Пиењето алкохол вон оброк има многу појак ефект на појавувањето на ХТА. Околу 12% од луѓето кои пијат алкохол, го земаат вон оброк. Кај нив значајно се зголемува можноста за појавување на ХТА за околу 64% [17]. Исто така редуцијата на алкохолниот внес е асоцирана со сигнификантно намалување на артериската тензија за околу 3,3 mm/Hg за систолната тензија и за 2,1 mm/Hg за дијастолната тензија [18].

Хипертензија и ромската популација

Ромите најчесто живеат во групи и затворени заедници, кои се одвоени од мнозинските народи без тенденција да се инволвират во системот. Обично тоа се локации кои не се употребуваат, или се непожелни, кај што има големи опасности од инфекции и повредување [19]. Статистичките податоци од одредени земји, како и многу студии за здравствениот и социјалниот статус на Ромите покажуваат поголема преваленција на одредени заболувања и пократок животен век кај ромската популација, што е многу поврзано со условите на живеење. Тешко е да се разбере зошто некогаш ромските пациенти не ги прифаќаат советите за модификација на животните навики, посебно кога се работи за совет за апстиненција од некоја храна поради присуство на ХТА, или кардиоваскуларна болест, како и за употребата на алкохолот [20]. Нашите пребарувања покажаа дека има малку студии за Ромите и процена на присуството на ХТА кај нив, посебно во однос на целни оштетувања на органите како резултат на ХТА. Thomas и сор. сугерираат дека преваленцијата на ХТА кај Ромите во САД

изнесува 73% [21]. Очекуваниот животен век за ромската популација во САД е 48-55 години, а најчестата причина за смртен исход се недијагностицирани хронични и кардиоваскуларни болести. Rupprecht *и сор.* заклучуваат дека лошите услови на живеење, но и неадекватната исхрана се најважните причини за сигнификантно полошото општо здравје кај Ромите, во однос на другите народи/етнички заедници во Европа [22]. Големата преваленција на недијагностицирана ХТА, нејзиното неадекватно лечење како и лечењето на компликациите настанати од неа, исто како и начинот на живеење, во кој спаѓа и употребата на алкохолот е многу важна, токму тие причини се есенцијални за предвремен морталитет кај ромската популација [23-26]. Има малку објавени студии за ХТА, посебно за анализа на ХТА и факторите на ризик за појава на ХТА и целните оштетувања на органите кај ромската етничка заедница. Цели на нашите испитувања беа:

1. Да се направи споредба на зачестеноста на консумација на алкохол кај хипертензивни пациенти во две етнички заедници во Македонија- ромската и македонската;
2. Да се направи споредба на количеството на конзумираниот алкохол кај испитаници со хипертензија од ромската и од македонската етничка заедница, и
3. Да се спореди целното оштетување на очите кај хипертензивни пациенти кои консумираат алкохол во двете етнички заедници.

Материјал и методи

Беше спроведена пресечна студија изработена во ПЗУ "Интергинг" ПЗУ "Око" Скопје и Здравствен дом-Скопје. Целната група ја сочинуваа 640 пациенти од ромска национална заедница со ХТА (испитувана група-ИГ). Пациентите кои ја сочинуваа испитуваната група sukcesивно беа вклучувани во истражувањата, по задоволување на критериумите за вклучување во студијата. Соодветен број пациенти од македонска национална заедница, со потврдена ХТА ја сочинуваа контролната група-КГ. Обете групи беа комплементарни по половата структура. Критериуми за влез во студијата за ИГ беа: припадност на ромската етничка заедница, потврдена ХТА и позитивен приод и согласност да се биде дел од анализата. За секој учесник во студијата беше пополнет стандардизиран прашалник во кој ја евидентиравме употребата на алкохол. Кај лицата кај кои беше потврдена консумација на алкохол, посебно го анализиравме количеството на алкохолниот внес, изразено во грамови на внесен етанол на ден. Испитаниците кои консумираа

40 и повеќе грама етанол/ден ден ги анализиравме како посебна група, со зголемен ризик за развој на ХТА. Категоризацијата на количеството на алкохолен внес ја направивме врз основа на препораките за безбеден и адекватен алкохолен внес, што подразбира конзумирање на околу 20 грама етанол на ден, препорачана безбедна доза според Европската асоцијација за ХТА и Европската кардиолошка асоцијација [27]. Ги компариравме и целните хипертензивни оштетувања на очите според категоризацијата на Keith-Wagener-Barker и на Academy of Eyecare Excellence, и истото го анализиравме во обете етнички групи [28].

Ограничувања на студијата: non response bias и reporting bias.

Статистичката анализа е работена со софтверскиот пакет СПСС, верзија 18, а добиените резултати ги прикажавме табеларно.

Резултати

Во однос на просечната бројка на количеството на конзумиран алкохол на ден, нема статистички значајна разлика во обете национални заедници ($Z=-1,229$; $p=0,221$). Просекот на испиен алкохол на ден во испитуваната група изнесува 18 грама етанол/ден, додека истиот во контролната група изнесува 16 грама етанол/ден. Анализата на добиените податоци покажа дека 237, или 37,0% од субјектите од испитуваната група консумира алкохол и 314, односно 49,0% од пациентите од македонската група со ХТА употребува алкохол, што претставува значајна разлика во корист на контролната група испитаници ($p<0,05$). Истото е прикажано во табела 1.

Табела 1. Консумирање на алкохол во испитуваната и контролната група

| консумација на алкохол | испитувана група | | контролна група | | p |
|------------------------|------------------|------|-----------------|------|--------|
| | Бр. | % | Бр. | % | |
| не | 403 | 63,0 | 327 | 51,0 | p<0,05 |
| да | 237 | 37,0 | 314 | 49,0 | |
| | 640 | 100 | 641 | 100 | |

Во понатамошната обработка на податоците, во однос на количеството на внесениот алкохол на ден, заклучивме дека има разлика во однос на алкохолната злоупотреба помеѓу двете групи. Многу субјекти од испитуваната група кои консумираат алкохол, го прават тоа во количество од 40 или повеќе грама етанол на ден, односно повеќе од препорачаната доза според медицината заснована на докази. Од вкупниот број на испитаници од ромската група кои консумираат алкохол (237), 93 или 39,2% земаат 40 или повеќе

ке грама етанол на ден, што е статистички сигнификантно повеќе во споредба со испитуваната група ($p < 0,05$). Бројот на лицата од контролната група, кои земаат 40 или повеќе грама ета-

нол на ден изнесуваше 60, односно 19,1% од вкупниот број на испитаници-Македонци кои консумираат алкохол. Ова е прикажано во табела 2.

Табела 2. Консумирање на алкохол според количеството на внесен алкохол

| алкохол (грама етанол) | испитувана група | | контролна група | | p |
|---------------------------|---------------------|------|--------------------|------|-------|
| | Бр. | % | Бр. | % | |
| не консумира | 403 | 63,0 | 327 | 51,0 | |
| консумира | 237 | 37,0 | 314 | 49,0 | |
| 10-30 грама | 144 | 60,8 | 254 | 80,9 | |
| 40 + грама | 93 | 39,2 | 60 | 19,1 | <0,05 |

Иако повеќе испитаници со ХТА од контролната група, споредено со претставниците на испитуваната група пациенти со ХТА употребуваат алкохол, поголем дел од нив консумираат 10-30 грама етанол на ден, односно во рамките на препорачаната безбедна дневна граница, додека сигнификантно повеќе претставници од испитуваната група лица со ХТА кои пијат алкохол, го земаат во количество од 40 или повеќе грама етанол на ден.

Во однос на целното хипертензивно оштетување на очите има статистички значајна разлика помеѓу ИГ и КГ. Во целиот примерок на пациенти од ромската етничка заедница, нормален наод на очите имаше кај 241 (37,7%) од испитаниците, додека во контролната група пациенти имаше 349 (54,4%) кои немаа целно ХТА оштетување на очното дно ($p < 0,05$). Поголем дел од испитаниците со ХТА од обете групи кои имаат оштетување на очното дно консумираат алкохол, но

нема статистички значајна разлика помеѓу двете групи испитаници со ХТА, во однос на целното оштетување на очите (78,9% во ИГ vs. 71,3% во КГ). Меѓутоа има статистички значајна разлика помеѓу двете испитувани групи кои имаат целно оштетување на окото од 4-ти степен. Од ромските испитаници со ХТА кои консумираат алкохол, 4. степен на очно оштетување од ХТА имаат 14 субјекти (3,5%), додека во контролната група истото изнесуваше 5 (1,7%) од испитуваните субјекти (Табела 3 и 4).

Табела 3. Хипертензивно оштетување на очното дно

| целно очно оштетување | испитувана група | | контролна група | | p |
|--------------------------|---------------------|------|--------------------|------|-------|
| | Бр. | % | Бр. | % | |
| има | 399 | 62,3 | 292 | 45,6 | |
| нема | 241 | 37,7 | 349 | 54,4 | |
| вкупно | 640 | 100 | 641 | 100 | <0,05 |

Табела 4. Хипертензивно оштетување на очното дно од 4. степен

| целно очно оштетување 4 ^o | испитувана група | | контролна група | | p |
|---|---------------------|-----|--------------------|-----|-------|
| | Бр. | % | Бр. | % | |
| има | 14 | 3,5 | 5 | 1,7 | |
| вкупно со ХТА очно оштетување | 399 | 100 | 292 | 100 | <0,05 |

Дискусија

Малубројни се достапните податоци за употребата на алкохолот како фактор на ризик за појава на ХТА кај ромската популација. Најголем дел од објавените студии се однесуваат на компарацијата на количеството алкохол кое Ромите го консумираат во однос на другите (мнозинските) народи. Во една студија за здравствените потреби кај Ромите изработена во Обединетото Кралство дури 55% од испитаниците одговориле дека пијат алкохол, а на прашањето колку,

најголем дел од нив одговориле дека консумираат 40-60 грама етанол/ден (4-6 алкохолни единици на ден). (Gypsies and Travellers Health Needs Survey). Во анализата "Comparative Study of National Health Surveys in Roma Population and General Population in Spain" се заклучува дека 24,8% од машките Роми не употребуваат алкохол, компарирани со 31,3% од вкупната машка популација во Шпанија, која не пие алкохол. Наспроти тоа 62,1% од Ромките не консумираат алкохол воопшто, а тој процент е 55,9% за општата женска популација во Шпанија. Резултатите од други студии

укажуваат на значајна поврзаност помеѓу ромската етничка етничка заедница и зголемена преваленција на алкохолна интоксикација [29,30]. Како заклучок, во повеќето анализи и студии се сугерира дека во ромската етничка заедница се консумира повеќе алкохол, компарирано со мнозинските народи. Нашата студија наоѓа сигнификантна разлика помеѓу бројот на лица од ИГ и КГ кои консумираат алкохол, во корист на КГ на испитаници, но бројот на претставниците од ИГ лица со ХТА кои пијат 40, или повеќе грама етанол на ден е сигнификантно поголем од истата категорија на испитаниците од КГ. Понатаму резултатите од нашите испитувања покажуваат дека има значајна разлика помеѓу испитаниците во однос на целното хипертензивно оштетување на очното дно. Оштетување на очното дно од ХТА од 4⁰ сигнификантно е поизразено во ИГ споредено со КГ на пациенти со ХТА.

Заклучок

Претставниците од контролната група со хипертензија во поголем број консумираат алкохол компарирано со испитаниците од испитуваната група со хипертензија. Ромите со ХТА, кои консумираат алкохол, статистички сигнификантно во поголем број земаат 40, или повеќе грама етанол на ден, споредено со контролната група на испитаниците Македонци со ХТА. Со сигнификантно поголемиот внес на алкохол во т.н. "небезбедно количество", односно 40, или повеќе грама етанол на ден, претставниците на испитуваната група имаат потенцијално поголем ризик за развој на хипертензија. Можеби тоа е една од можните причини за предвремена и поинтензивна појава на хипертензијата во ромската популација и потврда на претпоставката дека целните оштетувања на органите, како резултат на хипертензија кај нив се поинтензивни, што е сугерирано од резултатите кои покажуваат сигнификантно повеќе пациенти од испитуваната група со целно ХТА-оштетување на очното дно од 4 степен.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Joint National Committee-Seventh Report, Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, *et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management-BHS-IV. *BMJ* 2004; 328: 634-640.
- World Health Organization. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17: 151-183.
- NICE-National Institute for Health and Clinical Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults; update of clinical guidelines 18 and 34 2011.
- Lane DA, Lip GYH. Ethnic differences in hypertension and blood pressure control in the UK. *QJM* 2001; 94: 391-396.
- Beevers DG, Lip GYH, O'Brien E. ABC of Hypertension. Blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1043-1047.
- Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, *et al.* Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-46.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- Ceccanti M, Sasso GF, Nocente R, *et al.* Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 2005; 41: 5-10.
- Tompson J, Lip YHG. *Alcohol and hypertension: an old relationship revisited.* Oxford Journals Medicine Alcohol and Alcoholism Vol 41. 2005; Issue 1: 3-4.
- Rehm J, Room R, Graham K. The relationship of average volume of alcohol consumption and burden of disease-an overview. *Addiction* 1998; 1209-1228.
- Ezzati M, Lopez AD, Rogers A, *et al.* Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-1360.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; (20)339: 1523-1526.
- Marmot M, Elliot P, Shipley, MJ, *et al.* Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *British Medical Journal* 1994; 308: 1263-1267.
- Klatsky A. Blood pressure and alcohol intake. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management: M. eds., Sec. ed. 1995; 2649-2667.
- Klatsky A. Alcohol-Associated Hypertension. When One Drinks Makes a Difference. *Hypertension* 2004; 44: 805-806.
- Xin X, He J, Frontini MG, *et al.* Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
- Sinead Ni Shunear. Growing like a Gypsy. Children of Minorities-Gypsies, edited by Sandro Costarelli, Unicef, 1992.
- Sutherland A. Gypsies and health care. *West J Med* 1992; 157: 276-280.
- Thomas JD. Gypsies and American medical care. *Ann Intern Med* 1985; 102(6): 842-845.
- Ruprecht M. Legal situation of Roma in Europe. EU, Parliamentary Assembly, Social, Health and Family Affairs Committee. Dostapno na: <http://assembly.coe.int/Documents/Wor-kingDocs/doc02/EDOC9424.htm>
- Lippman H, Honer D, Hoppie P. The enigma of the Gypsy patient. *RN* 2004; 67: 33.
- Bodner A, Leininger, M. Transcultural nursing care values, beliefs, and practices of American (USA) Gypsies. *J Transcult Nurs* 1992; 4(1): 17.
- Hajiof S, McKee M. The health of the Roma people: a review of the published literature. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 864-869.
- Joubert K. Size at birth and some sociodemographic factors in gypsies in Hungary. *J Biosoc Sci* 1991; 23: 39-47.

-
27. Mancia G, De Becker G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the Management of Arterial Hypertension of the European society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007; 28: 1462-1536.
 28. Hypertensive Retinopathy. Academy for Eyecare Excellence. Dostapnona: http://www.optometry.co.uk/uploads/exams/articles/cet_02_09_2011_otoole.pdf. Po-sledna proverka na 25.03.2013.
 29. Kosa Z, Szeles G, Kardos L, *et al.* A Comparative Health Survey of the Inhabitants of Roma Settlements in Hungary. *Am J Public Health* 2007; 97: 853-859.
 30. Gerevich J, Bacskai E, Czobor P, *et al.* Substance use in Roma and non-Roma adolescents. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198: 432-436.

Оригинален труд

КОНЦЕНТРАЦИЈА НА ЛИПОПРОТЕИНОТ(А) И ЛИПИДНИОТ СТАТУС КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

CONCENTRATION OF LIPOPROTEIN(a) AND LIPID STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Даница Лабудовиќ¹, Соња Алабаковска¹, Катерина Тошеска-Трајковска¹ и Силвана Јованова²

¹Институт за медицинска и експериментална биохемија, ²ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Липопротеинот(а) [Lp(a)] е предложен како фактор на ризик за појава и прогресија на коронарната атеросклероза. [Lp(a)] е сложена честичка која е многу слична со ЛДЛ, но се разликува од неа по содржината на единствениот и специфичен апопротеин(а). Цел на трудот е да се утврди поврзаноста на нивото на Lp(a) и на липидните параметри со коронарната артериска болест.

Методи. Во студијата беа вклучени 120 пациенти со КАБ и 120 здрави испитаници (контролна група); концентрацијата на Lp(a), Apo A, Apo B беше одредувана со имунонефелометриски метод, а концентрацијата на липидните параметри со стандардизирани ензиматски методи.

Резултати. Концентрацијата на Lp(a), одредена за сите 120 пациенти со КАБ, беше статистички значително повисока ($p < 0.008$) во однос на контролната група. Нивото на Lp(a) беше особено статистички значително покачено кај пациентите со аортен коронарен байпас-графт ($p < 0.0002$). Вкупниот холестерол, LDL-холестеролот, ApoB и триацилглицеролите беа статистички значително покачени, а Apo A и HDL-холестеролот беа значително намалени кај пациентите со КАБ во однос на контролната група. Lp(a) позитивно корелираше со LDL-холестеролот кај пациентите со ПКИ.

Заклучок. Lp(a) заедно со липидните параметри претставува фактор на ризик за појава и развој на КАБ.

Клучни зборови: липопротеин(а), липиден статус, коронарна артериска болест, здрави лица

Abstract

Introduction. Lipoprotein (a) [Lp(a)] has been proposed as a risk factor for occurrence and development of coronary atherosclerosis. [Lp(a)] is a complex particle, which share common properties with LDL, but it has a unique and specific apoprotein(a). The aim of the study was to investigate the correlation of Lp(a) levels and parameters of lipid status with development of CAD.

Methods. A total of 120 CAD patients and 120 healthy subjects were included in the study. The plasma Lp(a), ApoB and ApoA levels were determined using DADE Behring immunonephelometric kits and lipid parameters (total, HDL-, LDL-cholesterol, triglycerides) using standard enzymatic kits.

Results. The Lp(a) levels were statistically significantly increased in all CAD patients, compared to control subjects ($p < 0.008$). The highest statistically significant Lp(a) level was found in patients with CABG ($p < 0.0002$). Total cholesterol, LDL-cholesterol, ApoB and triglycerides were statistically higher and ApoA and HDL cholesterol lower in comparison with the control group. Spearman's test showed positive association between Lp(a) and LDL-cholesterol in patients with PCI.

Conclusion. Lp(a) and parameters of lipid status are risk factors for development of CAD.

Key words: lipoprotein(a), lipid status, coronary artery disease, healthy subjects

Вовед

Липопротеинот(а) [Lp(a)] е сложена сферична липопротеинска честичка, која споделува заеднички особини со липопротеинот со ниска густина (LDL). Како LDL и Lp(a) содржи една молекула на апопротеин B₁₀₀ [apoB₁₀₀], и липидно срце богато со холестерол-естер, опкружено со површински еднослој од фосфолипиди и слободен холестерол. Дополнително, Lp(a) содржи и еден един-

ствен гликопротеин, апопротеин(а) [apo(a)], кој со дисулфиден мост е поврзан со apoB₁₀₀ [1,2]. Апопротеин(а) е хетерогена, хидрофилна молекула чија молекулска маса зависи од бројот на јамковидните структури, т.н. kringle (K) домени, кои се аналогни на соодветната kringle 4 [K4] структура во плазминогенот [3]. Apo(a) генот кодира 10 различни типови на K4, именувани како K4 тип 1 до тип 10. Тип 1 и од тип 3-10 се претставени со една копија, додека пак K4 тип 2 е присутен во повеќе копии кои варираат од 3 до повеќе од 40 копии. Молекулската маса на Lp(a), која помеѓу индивидуите варира повеќе од 1000 пати, е одредена со варијабилниот број на Kringle IV тип 2 повторувањата во Apo(a) генот [3]. Постои инверзна корелација помеѓу големината на апопротеин(а) и концентрацијата на Lp(a) во крвта на индивидуите. Заради неговата сличност со LDL, Lp(a) има атерогени карактеристики [4], а заради сличноста со плазминогенот, Lp(a) има и тромбогени особини [5].

Уште во далечната 1974 година, Dahlen и сор. ја објавиле поврзаноста помеѓу [Lp(a)+] и коронарната артериска болест (КАБ) [6]. Од тогаш до денес, се сработени и објавени бројни ретроспективни и проспективни студии во кои се испитува улогата на Lp(a), сам или во корелација со липидните параметри или хомоцистеинот, CRP, интерлеукин-6 (IL-6), t-PA во појавата и развојот на коронарната артериска болест [7-13]. Печатените сознанија се спротивставени. Според едни, концентрацијата на Lp(a) не влијае врз појавата и развојот на КАБ [14], според други Lp(a) е независен фактор на ризик за КАБ, (15-18), а според трети, Lp(a) поврзан со други фактори на ризик има влијание врз појавата и развојот на КАБ [7-13].

Целта на овој труд е да се утврди поврзаноста на нивото на Lp(a) со коронарно-артериската болест и поврзаноста на Lp(a) со липидните параметри во појавата и развојот на КАБ.

Материјал и методи

Испитуваните лица беа дел од учесниците вклучени во здружениот македонско-американски научен проект со наслов "Одредување и идентификација на апопротеин(а) и HDL-изоформите кај здрави и кај пациенти со атеросклероза" [23]. Студијата беше проспективна и опфати период од 3 години.

Како материјал за работа користевме серум и плазма со K₃-EDTA антикоагуланс, добиени со венепункција по 12-часовна безмасна диета. Во испитувањето беа вклучени 120 здрави испитаници (контролна група) и 120 пациенти со ко-

ронарна артериска болест. Пациентите беа клинички испитани на Универзитетската клиника за кардиологија, на Медицинскиот факултет во Скопје. Испитуваните лица пополнуваа анкетен лист во присуство на медицинско лице со податоци за лична и фамилијарна анамнеза, за видот на терапијата, начинот на исхрана и потпишуваа согласност за учество во проектот (inform consent). Процедурите опфатени во студијата беа одобрени од Етичката комисија при Лекарската комора на Р. Македонија и IRB Texas University Health Center, San Antonio, TX, USA.

Крвта од пациентите со коронарна артериска болест се земаше од хоспитализирани или од пациенти дојдени на контрола во амбулантата на Клиниката за кардиологија, Скопје. Крвта од пациентите, третирани со перкутани коронарни интервенции (ПКИ), се земаше пред третманот, на Одделот за интервентна кардиологија при истата Клиника.

Плазмата, за одредување на концентрацијата на Lp(a), ApoA-1 и Apo B, беше двоена со центрифугирање на крвта со мала брзина. Примероците на плазма беа делени во мали порции, во 1,5 ml-епендорфи со капаче и веднаш беа замрзнувани на -80°C, до периодот на анализирање. Параметрите на липидниот статус беа одредувани во свеж серум.

Трудот беше изработен во соработка со Универзитетската клиника за кардиологија на Медицинскиот факултет и Институт за имунологија и хумана генетика на Медицинскиот факултет, Скопје.

Концентрацијата на Lp(a), ApoA1, ApoB беше одредена со имунонефелеометриски метод (DADE-Behring, Germany) на Behring Nephelometer Analyzer. Концентрацијата на триацилглицеролите и вкупниот холестерол беше одредена со примена на стандардни ензимски GOD-PAP комплекти за тестирање (Randox Laboratories-UK). HDL-холестеролот беше одредуван во супернатантот, добиен по преципитација на останатите липопротеини со смеша од фосфороволфрамова киселина и MgCl₂ (Randox Laboratories-UK). LDL-холестеролот беше пресметан математички со примена на Friedewald-овата формула [19].

Гликозата беше одредувана на Beckman Glucose Analyzer.

Статистичка анализа

Податоците се изразени како аритметичка средна вредност ± стандардна девијација (СД). Студентовиот t-тест го применивме за споредба на возраста, концентрациите на Lp(a), ApoA1, ApoB100 и на липидните параметри кај пациентите со КАБ и кај контролната група. Корелацијата меѓу кон-

центрацијата на Lp(a) и липидните параметри ја утврдилме со примена на Spearman-виот тест. Статистиката беше изработена со примена на пакетот STATWIN-statistical software package (version 5.0A Statsoft Inc 1984095, Tulsa Oklahoma USA). Вредноста од $p < 0.05$ се сметаше за статистички значајна.

Резултати

Во испитуваната група беа вклучени 120 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) од кои: 30 жени на возраст од 57.30 ± 9.74 (38-72 години) и 90 мажи на возраст од 56.85 ± 8.36 (36-74 години). Бидејќи не најдовме статистичка значајна разлика во концентрацијата на Lp(a) меѓу обата

пола, понатаму резултатите ќе бидат презентирани збирно, исто како и за контролната група. Клиничките карактеристики за пациентите и за контролната група се претставени во табела 1. Од табелата се забележува дека не постои статистичка значајна разлика во возраста помеѓу пациентите со КАБ и контролната група. Исто така, од табелата се забележува дека 23% од пациентите беа фамилијарно оптоварени со коронарна артериска болест, родители или браќа и сестри, и исто толков процент пациенти имаа верифицирана шеќерна болест. Поранешни пушачи беа 20.17 %, а сегашни, т.е. во времето на земање на крвта само 10.08%, што е помал процент во однос на контролната група (16%). Од 120-те пациенти со КАБ, 10 пациенти беа со дијагнос-

Табела 1. Клинички карактеристики на испитуваните лица, пациентите со коронарна артериска болест (КАБ) и здравите лица

| Варијабла | Пациенти со КАБ | Контролна група |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|
| возраст | 57.30 ± 9.74 | 55.63B8.1 |
| хипертензија % | 21.85 | - |
| шеќерна болест: % | 22.69 | - |
| тип 1/тип 2 | 5.88/16.81 | - |
| фамилијарна оптовареност со КАБ % | 23.40 | - |
| пушачи: сегашни/поранешни % | 10.08 / 20.17 | 16 |
| Стабилна ангина пекторис % | 8.40 | - |
| Нестабилна ангина пекторис % | 4.20 | - |
| Миокарден инфаркт %: | 87.39 | - |
| од кои со: | | |
| - ПКИ % | 45.37 | - |
| - Имплантиран стент % | 38.88 | - |
| - КАБГ % | 3.85 | - |

ПКИ – перкутана коронарна интервенција; КАБГ-аортокоронарен бајпас-графт

тицирана стабилна ангина пекторис (АП), 5 со нестабилна ангина пекторис (АПНС) и 105 со срцев инфаркт; 54 пациенти беа третирани со перкутана коронарна интервенција (ПКИ), од кои на 21 им беше имплантиран стент било на RCA или LAD. На 5 пациенти, им беше извршена хируршка ревакуларизација на миокардот со аортокоронарен бајпас-графт (КАБГ).

Средната вредност и медијаната за концентрацијата на Lp(a) во плазмата кај сите пациенти во споредба со контролната група е претставена во табела 2.

Од табелата се гледа дека средната вредност за концентрацијата на Lp(a) кај сите пациенти со КАБ, е статистички значајно повисока во однос на контролната група ($p < 0.008$). Највисоката измерена

Табела 2. Концентрација на Lp(a) кај пациентите со коронарна артериска болест (КАБ) и контролна група

| | N | x \pm SD | Lp(a) mg/dl | | p-пациенти/контрола |
|-----------------|-----|-------------------|-------------|------------|---------------------|
| | | | медијана | мин-макс | |
| КАБ | 120 | 21.14 ± 19.90 | 9.73 | 9.60-125.1 | 0.008 |
| контролна група | 120 | 14.81 ± 12.58 | 9.60 | 9.60-83.60 | |

вредност за Lp(a) кај пациентите со КАБ изнесуваше 125.1 mg/dl, а кај контролната група 83.60 mg/dl. Концентрацијата на Lp(a) по одделни заболувања, кај пациентите третирани со ПКИ, со имплантиран стент и КАБГ е претставена во табела 3.

Од прикажаните резултати на табелата, се гледа дека сите групи на пациенти имаа статистички значајно повисока вредност за Lp(a) во однос на контролната група со исклучок на пациентите со нестабилна ангина пекторис. Највисока

средна вредност и медијана детерминираме кај пациентите со КАБГ (40.60±23.48;45.2 mg/dl).

Концентрацијата на липидните параметри, АроА1 и АроВ-100, и пресметаниот атероген сооднос меѓу

Табела 3. Концентрација на липопротеин(а) по одделни кардиоваскуларни заболувања, кај пациенти третирани со ПКИ-и, со имплантиран стент и со аортокоронарен бајпас-графт (КАБГ) и кај контролната група

| | Lp(a) mg/dl | | | | |
|-----------------|-------------|---------------|----------|-------------|-----------------------------|
| | N | х ± SD | медијана | мин.- макс. | р-пациенти/ контролна група |
| Ангина пекторис | 10 | 23.91 ± 22.33 | 9.60 | 9.60-67.2 | 0.001 |
| АПНС | 5 | 16.60 ± 10.12 | 9.60 | 9.60-31.70 | н.с. |
| МИ: | 105 | 22.21 ± 17.98 | 9.62 | 9.60-125.1 | 0.01 |
| ПКИ | 54 | 23.28 ± 24.03 | 9.60 | 9.60-125.1 | 0.002 |
| Сшени | 21 | 24.16 ± 22.96 | 9.60 | 9.60-85.80 | 0.05 |
| КАБГ | 5 | 40.60±23.48 | 45.2 | 9.60-62.6 | 0.0002 |
| контролна група | 120 | 14.81 ± 12.59 | 9.62 | 9.60-83.6 | |

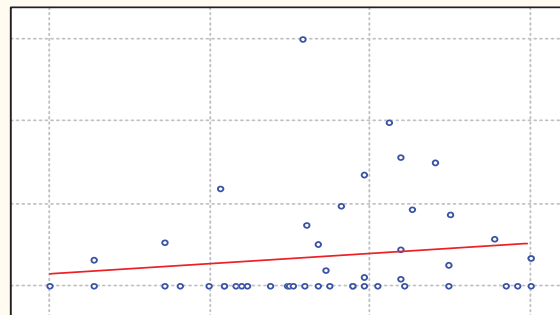
АПНС- нестабилна ангина пекторис; МИ - миокарден инфаркт; ПКИ- перкутана коронарна интервенција; КАБГ- аортокоронарен бајпас- графт

АроВ и ароА1 за пациентите со КАБ во споредба со контролната група, се прикажани во табела 4. Од табелата се гледа дека кај сите пациенти со КАБ

утврдиме статистички значајна повисока средна вредност на концентрацијата на триацилглицеролите, вкупниот холестерол и LDL-холестеро-

Табела 4. Концентрација на липидните параметри, ароА, ароВ и гликозата за пациентите со коронарна артериска болест и за контролната група (х±SD)

| Варијабла | КАБ n=120 | Контролна група n=120 | р-КАБ/ контролна група |
|-----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Lp(a) mg/dl (медијана) | 21.28±19.90 (9.73) | 14.81±12.58 (9.62) | 0.001 |
| Lp(a) ≥ 30 mg/dl (%) | 19.32 | 7.69 | - |
| Lp(a) ≥ 30 mg/dl (медијана) | 53.81±22.35 (42.6) | 52.49±17.35 (48.6) | - |
| АроА1 (g/L) | 1.073±0.21 | 1.19±0.19 | 0.02 |
| АроВ (g/L) | 1.269±0.41 | 0.78±0.25 | 0.0001 |
| В/А1 сооднос | 1.198±0.374 | 0.654±0.21 | 0.0001 |
| Триацилглицероли (mmol/L) | 2.54±0.99 | 1.323±0.71 | 0.0001 |
| Вкупен холестерол (mmol/L) | 5.49±1.33 | 4.65±0.99 | 0.0001 |
| HDL холестерол (mmol/L) | 0.89±0.24 | 1.22±0.27 | 0.0001 |
| LDL холестерол (mmol/L) | 3.55±1.02 | 2.79±0.96 | 0.0001 |
| Гликоза (mmol/L) | 6.47±3.07 | 5.12±0.66 | 0.05 |



Граф.1. Spearman-ова корелација помеѓу концентрацијата на Lp(a) и на LDL-холестеролот кај пациентите со перкутана коронарна интервенција ($r = 0.336$, $p < 0.018$)

лот на ApoB и гликозата ($p < 0.0001$, одделно), а статистички значајно намалување на концентрацијата на HDL-холестеролот ($p < 0.0001$) и на ApoA1 ($p < 0.002$) во споредба со контролната група. Поврзаноста на концентрацијата на Lp(a) со останатите параметри на липидниот статус за сите пациенти со КАБ ја одредивме со Spearman-овиот корелационски тест. Анализата со тестот покажа дека кај пациентите со КАБ, концентрацијата на Lp(a) единствено позитивно асоцира со концентрацијата на LDL-холестеролот ($r = 0.336$, $p < 0.018$), што е претставено на графикон 1.

Дискусија

Само неколку години по неговото откривање, се претпостави дека Lp(a) може да биде значаен фактор на ризик за кардиоваскуларни заболувања [6]. Во средината на осумдесетите години стана јасно дека е потребно квантитативно мерење на Lp(a) за да се евалуира попрецизно врската меѓу овој липопротеин што содржи ApoB и Apo(a) и КАБ. Тогаш се утврди дека вредноста >30 mg/dl е пресечна вредност за појава и развој на атеросклеротични промени [20]. По првата публикација за поврзаноста на нивото на Lp(a) во крвта со појавата и развојот на атеросклеротичните промени во човековиот организам, изработени се и публикувани бројни контрадикторни студии кои ќе бидат дискутирани во продолжение. Во нашето истражување утврдивме дека средната вредност за концентрацијата на Lp(a) за сите пациенти со КАБ е статистички значително повисока во однос на контролната група. Овој наш наод, беше во согласност и со некои постари, но и понови студии. Така во MONICA студијата, со вклучени само машки испитаници родени во пет различни декади, било утврдено дека високото Lp(a) ниво над 45 mg/dl, претставува значаен фактор на ризик ($RR = 3.82$; $95\%CI: 1.47-9.96$) за КАБ само кај пациентите помлади од 60 години, во споредба со групата мажи постари од 60 години [21]. Поновите студии покажуваат дека постои поврзаност помеѓу покаченото ниво на Lp(a) и младите Индијци [22], кај пациентите со метаболен синдром [23], кај пациентите со КАБ во Саудиска Арабија [16], во лонгитудиналната 6-годишна студија спроведена на 372 постари италијански пациенти со КАБ [17] и кај пациентите во Јапонија, чија дебелина на атеросклеротичните плаки била мерена со MRI [18]. Исто така е прикажано дека Lp(a) има влијание во коронарната стеноза, но и рестеноза по ПКИ и дека Lp(a) е поврзан со нестабилната ангина пекторис (АПНС) [24]. Ние не најдовме поврзаност на Lp(a) со АПНС

што можеби се должи на малиот број пациенти, само 5, со оваа дијагноза.

Во други три студии, Хелсиншката петгодишна студија (Helsinki Heart Study Participants), Physician's Health Study и во третата во која биле вклучени само жени, не била утврдена разлика во концентрацијата на Lp(a) меѓу пациентите со КАБ и контролната група, па според овие студии Lp(a) не претставува предиктор за коронарната атеросклероза [14,25,26].

Според Ridker *u cor.*, Lp(a) може да се вброи меѓу првите пет маркери за кардиоваскуларната болест, во кои спаѓаат и хомоцистеинот, фибринолитичкиот капацитет, нивото на фибриногенот и високоосетливиот С-реактивен протеин (h-CRP) [27]. Најар го вклучил Lp(a) во групата на 6-те значајни кардиоваскуларни фактори на ризик, во кои спаѓаат и хипертрофијата на левата комора, хомоцистеинот, триацилглицеролите, оксидативниот стрес и фибриногенот [28].

Според Foody *u cor.* и Valogh *u cor.* ниту зголеменото ниво на Lp(a) ниту зголеменото ниво на хомоцистеинот одделно не претставуваат фактори на ризик за развој на КАБ, но затоа двата фактора заедно синергистички го зголемуваат ризикот за КАБ, особено кај женскиот пол [13,29].

Перкутаните коронарни интервенции (ПКИ) се етаблирани и ефективни техники за третман на коронарната артериска болест.

Концентрацијата на Lp(a) во крвта на пациентите, третирани со ПКИ, беше статистички значајно повисока во однос на контролната група, што беше во согласност со податоците од литературата [31]. Поновите сознанија говорат дека самиот третман со ПКИ резултира со акутно покачување на нативниот и оксидираниот Lp(a) кај пациентите со акутен коронарен синдром [30].

Податоците од литературата за придонесот на високото ниво на Lp(a) во коронарната рестеноза сè уште се контрадикторни. Според едни, Lp(a) е значаен фактор и предиктор за повторна стеноза во првите 6 месеци по успешно извршената ПКИ [32,33], а според други автори, Lp(a) има одредено влијание врз рестенозата, но во подоцнежниот период од третманот [10,34,35].

Анализата на параметрите на липидниот статус, концентрацијата на ApoA1, ApoB и гликозата, одредени кај сите пациенти со КАБ, покажа статистички значајно зголемување на триацилглицеролите, LDL-холестеролот, ApoB, вкупниот холестерол и гликозата, а статистичко значајно намалување на концентрацијата на HDL-холестеролот и ApoA1 во однос на контролната група на здрави испитаници. Добиените резултати за параметрите на липидниот статус беа во согласност

со податоците од литературата, презентирани од повеќе автори [15-18,27-30].

Spearman-овиот непараметриски тест покажа дека постои статистички позитивна корелација само меѓу концентрацијата на Lp(a) и LDL холестеролот кај пациентите со КАБ третирани со ПКИ, што е во согласност со податоците од литературата [34-36].

Заклучок

Концентрацијата на Lp(a) беше статистички значајно повисока во крвта на пациентите со коронарна артериска болест, особено кај пациентите третирувани со ПКИ и со аортокоронарен байпас-графт. Поголем процент од пациентите со КАБ имаа вредност на Lp(a) во крвта којашто е над пресечната вредност во однос на контролната група.

Кај сите пациенти со КАБ, концентрацијата на вкупниот и LDL-холестеролот, триацилглицеролите, АроВ и гликозата, беше сигнификантно повисока, а на HDL-холестеролот и АроА1 сигнификантно пониска во однос на контролната група. Кај пациентите со ПКИ, концентрацијата на Lp(a) позитивно статистички корелираше со концентрацијата LDL-холестеролот.

Конфликт на интереси. Не е декларирани.

Литература

- Berg K. A new serum type system in man-the Lp(a) system. *Acta Pathol* 1963; 59(3): 369-82.
- Erdembileg A, Enkhmaa B, Berglund L. Enigmatic role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *Clin Transl Sci* 2010; 3(6): 327-332.
- Hobbs NH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol*.1999;10(3):225-236.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a). An Elusive Cardiovascular Risk factor. *Arter Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2219-2226.
- Angles-Cano E, Hervio L, Rouy D, et al. Effects of lipoprotein(a) on binding of plasminogen to fibrin and its activation by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. *Chem Phys Lipid* 1994; 67-68: 369-380.
- Dahlen GH. The pre-beta 1 lipoprotein phenomenon in relation to serum cholesterol and triglyceride levels, the Lp(a) and coronary heart disease. *Acta Med Scand* 1974; Suppl 570: 1-46.
- Sandkamp M, Funke H, Schulte H, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction in young age. *Clin Chem* 1990; 36: 20-23.
- Fujino A, Watanabe T, Kunii H, et al. Lipoprotein(a) is a potential coronary risk factor. *Jap Circulation J* 2000; 64(1): 51-56.
- Todorova BB & Rainwater DL. Determination and identification of apoprotein(a) isoforms, HDL subclasses and HDL apoprotein content in healthy persons and in patients with atherosclerosis. Joint US-Macedonian Scientific Project No. 138, Skopje 2000.
- Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine on long-term prognosis after successful coronary stenting. The Global evaluation of new events and restenosis after stent implantation study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8): 1375-1382.
- Salobir B & Sabovic M. Possible vascular-bed specific role of interleukin-6 in young women with history of myocardial infarction, lacunar cerebral infarction and deep vein thrombosis. *Cytokine* 2004; 25: 265-272.
- Wang J, Gong J, Li H, et al. Lipoprotein(a) complex with beta2-glycoprotein I in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 81-89.
- Balogh E, Bereszczy Z, Katona E, et al. Interaction between homocysteine and lipoprotein(a) increases the prevalence of coronary artery disease/myocardial infarction in women: a case control study. *Thromb Res* 2012; 129(2): 133-138.
- Jauhainen M, Koskinen P, Ehnolm C, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study Participants. *Atherosclerosis* 1991; 89: 59-67.
- Wang JJ, Zhang CN, Meng Y, et al. Elevated concentrations of oxidized lipoprotein(a) are associated with presence and severity of acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2009; 408(1-2): 79-82.
- Habib SS, Abdel-Gader AM, Kurdi MI, et al. Lipoprotein(a) is feature of presence, diffuseness and severity of coronary artery disease in Saudi population. *Saudi Med J* 2009; 30(3): 346-352.
- Solfizzi V, Colaccico AM, D'Introno A, et al. All-cause mortality and competing risks of fatal and nonfatal events in Italian longitudinal study on aging: impact of lipoprotein(a). *Rejuvenation Res* 2009; 12(6): 395-405.
- Momiyama Y, Ohmori R, Fayad ZA, et al. Association between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 222(1): 241-244.
- Friedewald WI, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the distribution of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative centrifuge. *Clin Chem* 1972; 8: 499-502.
- Kostner GM, Avogaro PM, Cazzolata G, et al. Lipoprotein(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.
- Klausen IC, Sjol A, Hansen PS, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and coronary heart disease in men. A nested case-control study (MONICA Study). *Atherosclerosis* 1997; 132: 77-84.
- Gambhir JK, Kaur H, Prabhu KM, et al. Association between lipoprotein(a) levels, apo(a) isoforms and family history of premature CAD in young Asian Indians. *Clin Biochem* 2008; 41(7-8): 453-458.
- Bobas H, Yildirim A, Pirat B, et al. Increased lipoprotein(a) in metabolic syndrome: is it a contributing factor to premature atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8(2): 111-115.
- Ornek E, Murat S, Duran M, et al. The relationship between lipoprotein(a) and coronary artery disease, as well as its variable nature following myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2011; 34(1): E14-20.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stamfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. Physicians Health Study. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
- Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688-1695.
- Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Inter Med* 1999; 130: 933-937.
- Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ven-

- tricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-386.
29. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, *et al.* Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493-499.
 30. Wang JJ, Zhang CN, Han AZ, *et al.* Percutaneous coronary intervention results in acute increases in native and oxidized lipoprotein(a) in patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Clin Biochem* 2010; 43(13-14): 1107-1111.
 31. Horie H, Takahashi M, Izumi M, *et al.* Association of an acute reduction in lipoprotein(a) with coronary artery restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 166-173.
 32. Miyata M, Biro S, Arima S, *et al.* High serum concentration of lipoprotein(a) is a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in Japanese patients with single-vessel disease. *Am Heart J* 1996; 132: 269-273.
 33. Kardys I, Oemrawsingh RM, Kay IP, *et al.* Lipoprotein(a), interleukin-10, C-reactive protein and 8-year outcome after percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2012; 35 (8): 482-489.
 34. Alaiigh P, Hoffman CJ, Korlipara G, *et al.* Lipoprotein(a) level does not predict restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1281-1286.
 35. Igarashi Y, Aizawa Y, Satoh T, *et al.* Predictors of adverse long-term outcome in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. With special reference to the admission concentration of lipoprotein(a). *Circ J* 2003; 67: 605-611.
 36. Couderec R, Maachi M. Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis vascular disease important to take into account in practice. *Ann Biol Clin* 1999; 57: 157-167.

Оригинален труд

ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ НА РИТУКСИМАБ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АКТИВЕН РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС-ОПСЕРВАЦИОНА СТУДИЈА

THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS-AN OBSERVATIONAL STUDY

Снежана Мишевска-Перчинкова¹, Јордан Чаловски¹, Мане Грличков¹, Нада Марина¹, Георги Божиновски¹, Ирена Кафециска¹, Дубравка Антова¹, Мери Трајановска¹ и Розалинда Исјановска²

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за ревматологија, ²Институт за епидемиологија со биостатистика и медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј"-Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Во изминатите две децении неколку нови лекови, т.н. биолошки лекови кои го модифицираат текот на болеста (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs-DMARDs) беа воведени во третманот на ревматоидниот артритис (РА). Цел на трудот беше да се направи анализа на ефикасноста и безбедноста на ритуксимаб кај возрастни пациенти со активен РА со слаб одговор на синтетички DMARDs или инхибитори на тумор-некротизирачки фактор алфа (TNF инхибитори).

Методи. Вкупно 80 пациенти со активен РА лекувани на Универзитетската клиника за ревматологија во Скопје, и тоа 8,75% мажи и 91,25% жени со просечната возраст од 52,7±9,3 години, беа анализирани за ефикасноста и безбедноста на ритуксимаб. Сите пациенти примија една терапевтска доза (две инфузии од 1000 mg ритуксимаб во рок од 15 дена), додека 21 примија две терапевтски дози. Пациентите беа следени 120 недели, на 0-та, 12-та, 24-та, 48-ма, 72-ра, 96-та и 120-та недела. Ефикасноста беше анализирана преку стандарден индекс на активност на болеста-ДАС 28 (Disease Activity Score 28), и со самовалуација на пациентот (преку SF36 прашалник). Беа анализирани несаканите ефекти и направени базични лабораториски тестови.

Резултати. Студијата ја завршија 36,26% пациенти. Просечното време на аплицирање на вториот терапевтски циклус беше 63,8±19,0 недели, што е многу подолго од препораките лекот да се повторува во период од 24 до 48 недели. Просечниот DAS 28 се движеше од 4,8 до 6,6 (средно до силно

активна болест). Ефикасноста на лекот беше подобра во првите 6-9 месеци од апликацијата. Просечната SF36 (Short-form health survey with only 36 questions) се движеше од 37,4-45,8, што сугерира дека пациентите во просек се задоволни со нивната состојба. Просечните вредности на седиментацијата и Ц-реактивниот протеин (CRP) во групата беа повисоки, и хемоглобинот во крвта низок отколку во останатата популација. Несакани ефекти беа забележани во 14 случаи, и тоа најчесто како благи инфузиони реакции. Сериозни несакани ефекти беа забележани кај 4 пациенти, од кои во три случаи терапијата со ритуксимаб беше прекината.

Заклучок. Во нашата студија ритуксимаб покажа добар безбедносен профил со решливи несакани ефекти. Ефикасноста беше најдобра во рамките на првите 6-9 месеци од апликацијата. Релативно високата средна активност на болеста во групата најверојатно се должи на ирегуларните ре-апликации на лекот, заради ограничената достапност на оваа скапа терапија.

Клучни зборови: ревматоиден артритис, терапија, ритуксимаб, ефикасност, безбедност

Abstract

Introduction. In the past two decades several new therapies, biological DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), were introduced in the treatment of Rheumatoid arthritis (RA). The aim of the study was to determine the efficacy and safety of rituximab in adult patients with active RA with poor response to synthetic DMARDs or TNF inhibitors.

Methods. A total of 80 patients with active RA, treated at the University Rheumatology Clinic in Skopje, (8.75% men and 91.25% women with average age 52.7±9.3 years)

Кореспонденција и рејринг до: Розалинда Исјановска, Институт за епидемиологија со биостатистика и медицинска информатика, "Водњанска" бр. 1000 Скопје, Р. Македонија; Моб. Тел.: 070 36 13 11; E-mail: prof.isjanovska@gmail.com

were analyzed for efficacy and safety of rituximab. All patients received one therapeutic dose (two infusions of 1000 mg rituximab within 15 days), and 21 received two therapeutic doses. Patients were followed for 120 weeks, on the 0, 12th, 24th, 48th, 72th, 96th and 120th week. The efficacy was measured with Disease Activity Score (DAS28), as well as with self-evaluation of the patient using the SF36 questionnaire (Short-form health survey with only 36 questions). Safety of the drug was analyzed by adverse events and standard laboratory tests.

Results. The study was completed in 36.26% patients. The average time for the second therapeutic doses was 63.8 ± 19.0 weeks, which is much longer than the recommendations (it should be repeated within 24-48 weeks). The average DAS28 was 4.8-6.6, which means that most of the patients were with medium to severe active disease. Efficacy was better in the first 6-9 months of rituximab application. The average SF36 ranked from 37.4 to 45.8, which means that patients were satisfied with their condition. The average values of SR (Sedimentation Rate) and CRP (C-reactive Protein) were higher, and hemoglobin in the blood was lower than normal. Side effects were registered in 14 cases, mostly mild infusion reactions. Serious side effects had 4 patients. In three of them rituximab therapy was discontinued.

Conclusions. Rituximab showed a good safety profile in our study and side effects were solvable. Efficacy was the best within the first 6-9 months of application. The relatively high disease activity score in the group was probably a result of irregular reapplications of the drug, dependent on the limited availability of this expensive therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, therapy, rituximab, efficacy, safety

Вовед

Ревматоидниот артритис (РА) е системска болест на сврзното ткиво со непозната етиологија, која се карактеризира со симетричен периферен полиартритис со прогресивна зглобна деструкција. Се смета дека 55-70% од РА пациентите имаат еволутивна болест што доведува до прогресивна зглобна деструкција, инвалидитет и намален животен век [1-4]. Вонзглобните манифестации на болеста, како ревматоидни нодули, васкулитис, склеритис, перикардитис, Сјогренов и Фелтиев синдром, обично се поврзани со поагресивна, серолошки позитивна форма на болеста со висок титар на ревматоиден фактор (РФ) [5,6]. Во текот на изминатите 10-15 години имаше голем напредок во третманот на РА. Навремената дијагноза и активниот третман на болеста со воведување на нови терапевтски можности даваат

подобри резултати во контролата на ова тешко заболување. Освен нови синтетски лекови кои го модифицираат текот на болеста (синтетски ДМАРДс-Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), воведени се и нови биолошки лекови, моноклонални антитела кои дејствуваат директно на поедини фази во каскадата на автоимуната инфламација, таканаречени биолошки ДМАРДс [3,7]. Во оваа група влегуваат ТНФ инхибитори-антитела усмерени против тумор-некротизирачкиот фактор алфа, ритуксимабот-анти ЦД 20 моноклонално антитело усмерено против Б-клетките и тоцилизумабот-анти интерлеукин 6 рецептор, како и неколку други лекови со слични дејства. Тие доведоа до револуција во лекувањето и текот на ова тешко заболување [8-10].

Цел

Да се утврди ефикасноста и безбедноста на ритуксимаб кај пациенти со активен ревматоиден артритис кои имале неадекватен одговор или нетолеранција кон други синтетски ДМАРДс или ТНФ инхибитори.

Материјал и методи

Се работи за отворена, опсервациона проспективна студија. Анализирани се 80 пациенти со класичен и дефинитивен РА според критериумите на Американскиот колеџ за ревматологија од 1987 год. (ACR, 1987), лекувани амбулантски и хоспитално на Универзитетската клиника за ревматологија во периодот од мај 2008 до декември 2011 година. Анализирани се 7(8,75%) мажи и 73(91,25%) жени со просечната возраст од $52,7 \pm 9,3$ години. Вклучени се пациенти со активен ревматоиден артритис, кои имале неадекватен одговор или нетолеранција кон најмалку два синтетски ДМАРДс или ТНФ инхибитори. Сите пациенти во тек на студијата примиле најмалку една терапевтска доза на ритуксимаб (две инфузии со 1000 мг ритуксимаб на првиот и 15-тиот ден), а потоа се контролирани и следени на 12-та, 24-та, 48-та, 72-та, 96-та и 120-та недела. Следењето опфаќа три периода: скрининг, период на третман (0-та, 12-та, 24-та, 48-та, 72-та, 96-та недела) и период на следење (120 недела).

Потребата од повторување на терапевтскиот циклус е утврдена по 24-та недела од започнување на лекувањето, според препораките дека терапевтскиот циклус треба да се повтори по 24 до 48 недели, во зависност од неговиот ефект. Инфузиите кај дел од пациентите се повторувани по најмалку 24 недели од првата апликација, во зависност од достапноста на лекот во текот на

студијата. Пациентите се активно следени 96 недели и контактирани уште еднаш по 24 недели од завршување на студијата.

Критериуми за вклучување во иницијалниот третман се:

1. мажи и жени постари од 18 години, кои имале неадекватен одговор или нетолеранција кон други ДМАРДс и
2. дадена писмена согласност од пациентот за учество во студијата.

Критериуми се исклучување се:

1. преосетливост кон активната супстанција или на некој од ексципиенсите на овој производ или на протеини,
2. активна, тешка инфекција и
3. тешка форма на срцева слабост или неконтролирани срцеви заболувања.

Кај секој пациент се направени: физикален преглед со регистрација на витални знаци (пулс, систолен и дијастолен крвен притисок и температура) и стандардни лабораториски процедури. Регистрирана е дополнителната терапија која пациентот ја прима за време на студијата.

Проценката за безбедноста и ефикасноста на лекот се утврдувани за време на почетната инфузија на ритуксимаб и на 12-та, 24-та, 48-та, 72-та, 96-та недела по првиот терапевтски циклус. Ефикасноста е анализирана преку одредување на активноста на болеста со пресметување на DAS 28 (Disease Activity Score), и евалуација од страна на пациентот со пополнување на SF36 прашалник на 0, 12, 24, 48, 72 и 96 недела. Вредност на DAS28

поголема од 5,1 индицира висока активност на болеста, вредности под 3,2 ниска активност на болеста, а вредности под 2,6 укажуваат за ремисија на заболувањето. SF-36 е прашалник од 36 прашања за општата здравствена состојба на пациентот при што се добива калкулирана проценка во опсег од 0 (многу лоша здравствена состојба) до 100 (многу добра здравствена состојба).

Безбедноста е мерена со регистрирање на негативно збиднување и следење на стандардни лабораториски тестови. Беа одредувани: седиментацијата на еритроцити (Се), крвна слика, ензимски статус, уреа, креатинин, мочна киселина, Ц-реактивен протеин (CRP) и ревматоиден фактор (RF). Можност за регистрирање на несакан ефект е дадена при секоја посета на пациентот. Лекарот ја проценува неговата тежина и можната поврзаност со лекот. Сите клинички несакани дејства (Adverse Events-AE) во текот на студијата се пријавени на страницата AE на CRF (Case Report Form).

Резултати

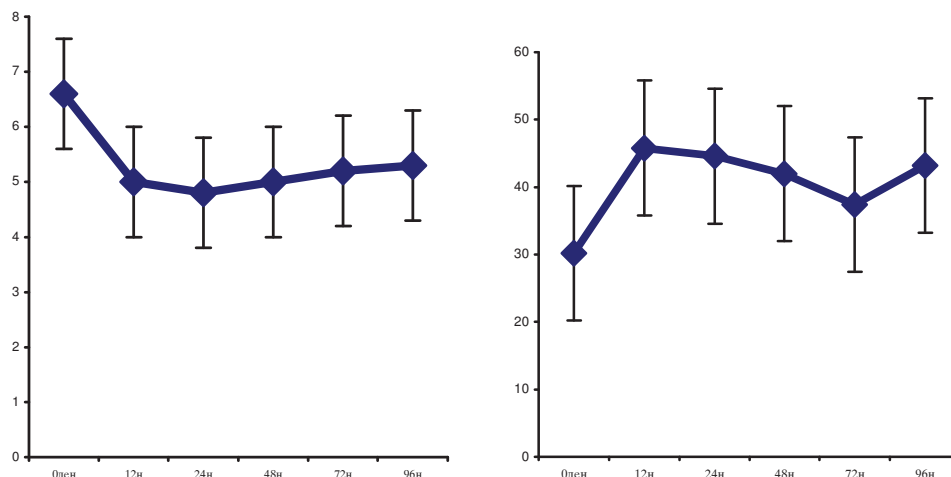
Во студијата се вклучени 80 пациенти со класичен или дефинивен РА, од кои 8,75% се од машки пол, а 91,25% се од женски пол. Процентуалната разлика која се регистрира во однос на половите е статистички сигнификантна. Просечната возраст на испитаниците изнесува $52,7 \pm 9,3$ години. Пациентите во најголем дел (91,25%) се од урбана средина. Студијата траеше најмалку 2 не-

Табела 1. Дистрибуција на пациентите според пол, возраст, место на живеење, број на апликации на лекот, должина на студијата, причина за прекин, и несакани ефекти

| | Број | % |
|---|----------------------|-------------------|
| Пол | | |
| мажи | 7 | 8,75 |
| жени | 73 | 91,25 |
| Просечна возраст | | |
| Вкупно | $52,7 \pm 9,3$ год. | (од 23 до 71 год) |
| мажи | $50,7 \pm 16,5$ год. | (од 23 до 65 год) |
| жени | $52,9 \pm 8,6$ год. | (од 25 до 71 год) |
| Место на живеење | | |
| град | 73 | 91,25 |
| село | 7 | 8,75 |
| Број на дадени терапевтски циклуси | | |
| Еден | 80 | 100,00 |
| Два | 21 | 26,25 |
| Прекината според планот | | |
| Да | 29 | 36,25 |
| Не | 51 | 63,75 |
| Причина за прекин | | |
| Несакан ефект | 3 | 5,9 |
| Лични причини, неповрзани со студијата | 6 | 11,8 |
| Неможност за следење на пациентот | 39 | 76,5 |
| Недостиг на ефикасност | 2 | 3,9 |
| Други причини/недостиг на лекот | 1 | 2,0 |

дели кај 3,75% пациенти, а најмногу 120 недели кај 36,26% од испитаниците. Сите 80 пациенти (100%) имаат по една апликација на лекот, а 21 испитаник (26,25%) по две апликации. Студијата е прекината кај 63,75% од пациентите, во најголем дел (76,5%) поради неможност за следење на пациентот, а во 11,8% од лични причини. Кај 5,9% студијата е прекината заради регистриран сериозен несакан ефект, кај 3,9% поради неефикасност на лекот и кај 2% поради недостаток на лекот (Табела 1). Кај сите испитаници виталните параметри во тек на прегледите се движеја во нормални граници. Просечните вредности на пулсот изнесуваат од 79,5 до 75,8, на температурата од 36,5⁰C до 36,7⁰C, на систолниот притисок од 138,8 mmHg до 130,8 mmHg, на дијастолниот притисок од 81,4 mmHg до 84,9 mmHg. Од вкупниот број на 21 испитаник (26,25%) кои имаат две апликации, 11(52,4%) по втората апликација не се понатаму следени, а 10(47,6) по втората апликација од испитаниците се проследени до крај на студијата. Просечното време кога е да-

дена втората апликација изнесува 63,8±19,0 недели, минимум 41 недела, максимум 104 недели, со медијана од 57 недели. Модус-типичната вредност која доминира е 48 недели, и тоа кај 9 пациенти. Просечните вредности на DAS 28 во текот на испитуваниот период се движат од 4,8 до 6,6, при што можеме да заклучиме дека пациентите во просек имаат средно до силно активна болест. Графичкиот приказ на DAS 28 покажува најголем пад на индексот во 24-та недела со благ пораст до крај на испитувањето. Ова зборува дека ефектот од терапијата бил најдобар по 24 недели, а опаѓал потоа, најверојатно како резултат на тоа што терапијата не е повторувана во регуларната препорачана динамика на шест месеци. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според анализата на варијанси (АНОВА тестот) е статистички несигнификантна (Графикон 1).



Граф. 1. Графички приказ на средните вредности на DAS 28 и SF 36

Исто така, просечните вредности на SF36 во текот на испитуваниот период се движат од 37,4 до 45,8, при што можеме да заклучиме дека пациентите во просек се задоволни од терапијата и од својата состојба. Графичкиот приказ на SF 36 ги покажува промените во текот на испитуваниот временски период. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички сигнификантна за $p < 0.000$. Според Tukey HSD тест за SF36 разликата е статистички сигнификантна и помеѓу 0-тиот ден и 12-та недела, 24-та недела и 96-та недела ($p < 0,000$, $p < 0,000$ и $p < 0,025$).

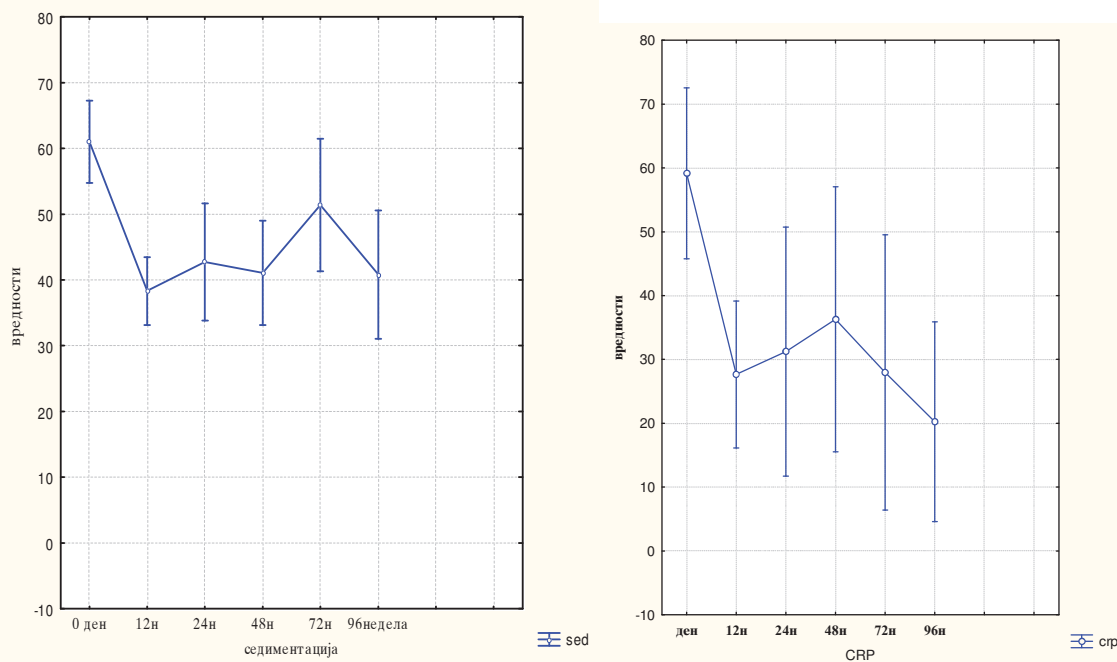
Со пресметување на Spearman-овиот коефициент на корелација (-0,517707 за $p < 0,05$) се добива не-

гативна статистичка јака корелација помеѓу вредностите на DAS 28 и SF 36 (графикон 1).

Просечни вредности на хематолошките лабораториски тестови во испитуваниот временски период: на еритроцитите се на долната граница на референтните вредности ($4,2-5,5 \times 10^{12}/л$), од 4,2 до $4,4 \times 10^{12}/л$; хематокритот е на долната граница од референтните вредности (0,37-0,54), од 0,371 до 0,376; леукоцитите се во граница на референтните вредности ($4-9 \times 10^9/л$), од 7,2 до $8,3 \times 10^9/л$; тромбоцитите се во граница на референтните вредности ($140-340 \times 10^9/л$), од 2888 до $333 \times 10^9/л$. Вредностите на хемоглобинот во просек се пониски од референтните вредности (120-160 гр/л), од 114 до 118,6 гр/л. Единствено во 48-та недела вреднос-

та е на долната граница на референтните вред-

ности-120,8 гр/л (графикон 2).



Граф. 2. Графички приказ на средните вредности на седиментацијата и CRP

Просечните вредности на седиментацијата се повисоки од референтните вредности, но покажуваат лесен пад од 61 во 0-тиот ден до 40,8 во 96-та недела. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички сигнификантна за $p < 0,000$. Според Tukey HSD тест за седиментација разликата на просечните вредности (каде се пресметува поединечно) е статистички сигнификантна помеѓу 0-тиот ден наспроти 12-та недела, 24-та недела, 48-та недела и 96-та недела ($p < 0,000$, $p < 0,005$, $p < 0,000$ и $p < 0,005$).

Просечните вредности на CRP се повисоки од референтните вредности (4-10мм/л) (графикон 3), но покажуваат лесен пад од 59,1мм/л во 0-тиот ден до 20,2мм/л во 96-та недела. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички сигнификантна за $p < 0,003$. Според Tukey HSD тест за CRP разликата на просечните вредности (каде се пресметува поединечно) е статистички сигнификантна помеѓу 0-тиот ден наспроти 12-та недела и 96-та недела ($p < 0,009$ и $p < 0,018$) (графикон 2).

Појавата на несакани ефекти е забележана најмногу во првиот и петнаесеттиот ден од апликацијата на лекот, а потоа покажува тенденција на опаѓање. Пополнети се 14(17,5%) формулари за несакани ефекти. Сериозен несакан ефект се регистрира кај 4 пациенти. Кај двајца пациенти се појавила генерализирана уртикарија, и кај нив терапијата е прекината. Кај еден е регистрирана појава на протеинурија и развој на нефрот-

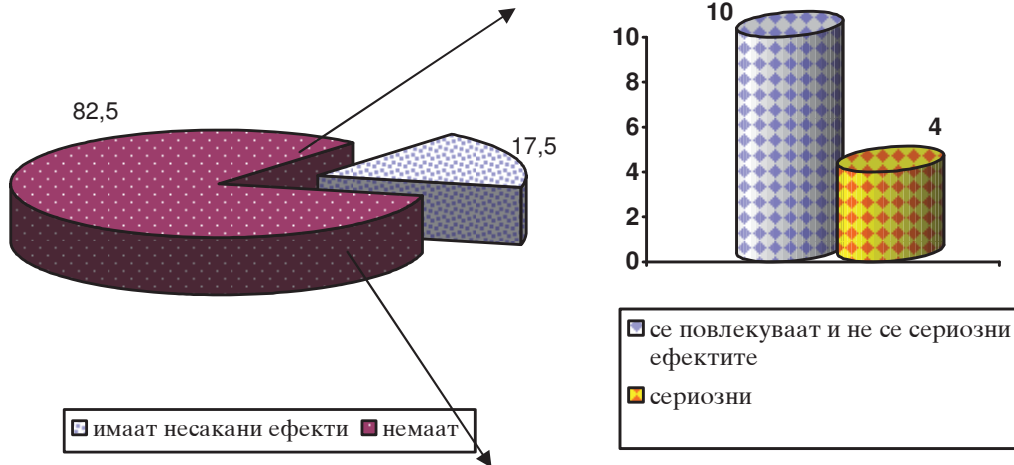
ски синдром еден месец по апликацијата на лекот. Дополнителните испитувања покажале амилоидоза на бубрегот кај оваа пациентка со долгогодишна анамнеза за РА. Кај овие три пациенти терапијата е прекината. Поблага уртикарија се појавила при крај на инфузијата кај една пациентка. По прекин на инфузијата промените се повлекле, па по неколку часа терапијата била продолжена, и лекот бил примен во целост без натамошни проблеми. Кај 10 пациенти се регистрираат несакани ефекти кои се повлекуваат и не се сериозни. Најголем број од несаканите ефекти се регистрирани како благи инфузиони реакции (Графикон 3).

Просечните вредности на DAS28 во текот на испитуваниот период кај пациентите кои комплетно ја завршиле студијата се намалуваат, се движат од 6,6 (нулти ден) при што се регистрира пад до 4,7 (12н), 4,8(24н), лесно покачување до 5,1(48н), 5,2 (72н) и 5,1(96н). Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот се статистички сигнификантни за $p = 0,001$. Според Tukey HSD тест поединечно разликата е статистички сигнификантна помеѓу 0-тиот ден наспроти 12-та недела, 24-та недела, 48-та недела, 72-та недела и 96-та недела ($p < 0,05$).

Просечните вредности на седиментацијата кај испитаниците кои ја завршиле комплетно студијата се повисоки од референтните вредности, но покажуваат лесен пад од 63,9 во 0-тиот ден до 38,7 во 48-та недела, за да се покачи на 51,1 во 72-та недела, а да опадне на 42,1 во 96-та недела. Разликата на намалување на вредностите која се регистрира помеѓу просечните вредности во испи-

туваниот период според АНОВА тестот е статистички сигнификантна за $p=0,000$. Според Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна помеѓу 0-тиот ден наспроти 12-та недела, 24-та недела, 48-та недела и 96-та недела ($p<0,05$). Просечните вредности на CRP кај испитаниците кои комплетно ја завршија студија се повисоки од ре-

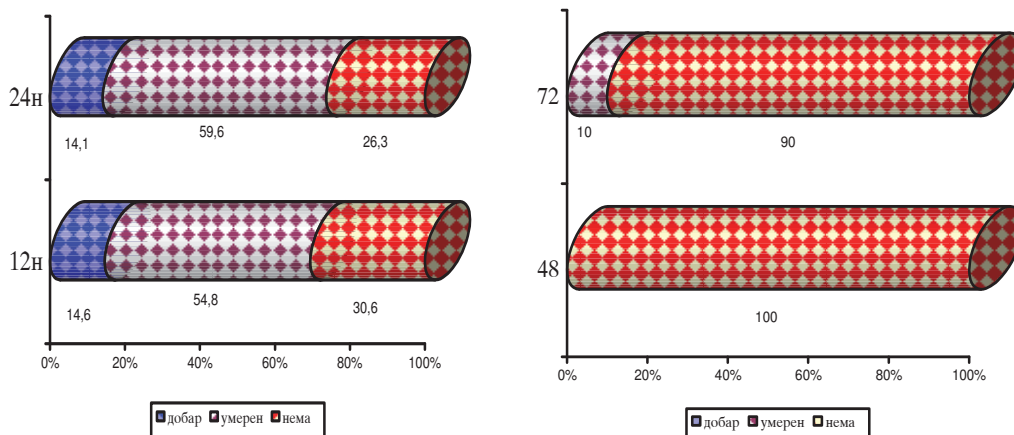
ферентните вредности (4-10 мм/л), но покажуваат пад од 62,9мм/л во 0-тиот ден до 21,3мм/л во 96-та недела. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички несигнификантна за $p>0,05$.



Граф. 3. Приказ на регистрирани несакани ефекти

Просечните вредности на DAS28 во текот на испитуваниот период кај пациентите кои имаат повеќе од една апликација се движат од 6,5 до 4,9. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички несигнификантна за $p=0,24$. Поради неможност пациентите да примат втора апликација на лекот во периодот од 16-та до 24-та недела, како што е пропишано со регистрираната информација за лекот, следната терапија на лекот е аплицирана многу подоцна во завис-

ност од достапноста на лекот и откако веќе се појавиле јасни знаци за влошување на болеста. Просечните вредности на седиментацијата се повисоки од референтните вредности, но покажуваат еден лесен пад од 68,6 во 0-тиот ден до 29,1 во 24-та недела, за да се покачат и опаднат во 96-та недела на 42,6. Но, втората апликација кај пациентите е во различен временски период. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички несигнификантна за $p=0,2$.



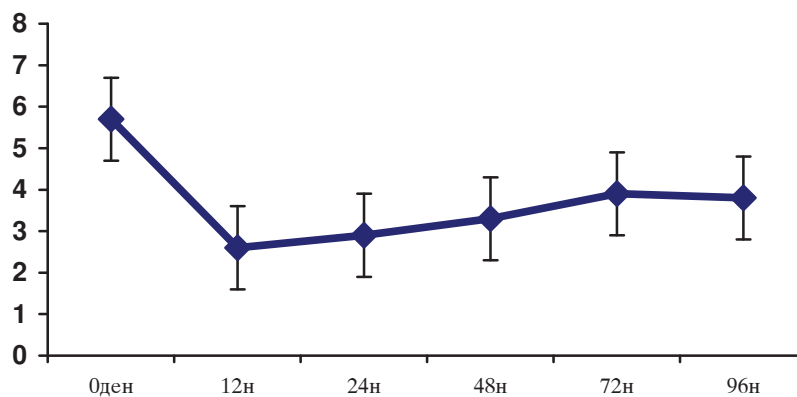
Граф. 4. Графички приказ на фреквенциите на испитаниците во однос на одговорот по првата апликација во 12-та и 24-та недела и во однос на одговорот по втората апликација која е аплицирана во 48-та и 72-та недела

По првата апликација добар одговор се постигнува кај 14,6% и 14,1%. Умерен одговор се постигнува кај 54,8% и 59,6%. Нема одговор кај 30,6% и 26,3% од пациентите по првата апликација. Регистрацијата помеѓу добриот и умерениот одговор наспроти немањето одговор во двете мерни времиња-12-та и 24-та недела е статистички сигнификантна за $p < 0,05$.

Шест пациенти кои немале задоволителен одговор во 48-та недела од студијата, примиле втора апликација во 48-та недела, а вкупно 21 пациент примиле две апликации во периодот од 48-та до 82-та недела. Од оваа група 47,6% [10] пациенти биле и натаму следени. Во оваа група забеле-

жан е умерен одговор кај 10,0% од пациентите во 72-та недела (Графикон 4).

Просечните вредности на DAS 28 во текот на испитуваниот период кај пациентите кои имаат добар одговор се движат од 5,7 нултиот ден до 3,8 во 96-та недела. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички сигнификантна за $p = 0,003$. Според Tukey HSD тест разликата е статистички сигнификантна помеѓу 0-тиот ден наспроти 12-та недела, 24-та недела и 48-та недела ($p < 0,05$) (графикон 5).



Граф. 5. Графички приказ на средните вредности на DAS28 кај пациентите кои имаат добар одговор (12 недела)

Просечните вредности на седиментацијата кај пациентите со добар одговор се повисоки од референтните вредности, но покажуваат еден лесен пад од 59,6 во 0-тиот ден до 32,6 во 96-та недела, со варијации од 43,3, 33,1, 42,8, 50,7. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот е статистички несигнификантна за $p = 0,62$.

Просечните вредности на CRP кај пациентите со добар одговор се повисоки од референтните вредности (4-10мм/л), но покажуваат пад од 50,1мм/л во 0-тиот ден до 7,8мм/л во 12-та недела, за да се покачат на 34,0 во 24-та недела и повторно опаднат на 8,7 во 96-та недела. Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности во испитуваниот период според АНОВА тестот се статистички несигнификантна за $p = 0,127$.

Дискусија

Во текот на изминатите 10 години имаше голем напредок во третманот на РА. Новите биолошки лекови се покажаа ефикасни кај голем број пациенти со активен РА кои не одговориле на стандардната терапија со синтетски DMARDs. Исто та-

ка, кај пациентите што не одговориле на еден или повеќе ТНФ инхибитори, биолошките лекови со различен механизам на дејство, како ритуксимаб, може да се покажат ефикасни и да доведат до подобра контрола на болеста. Притоа раната дијагноза и брзиот и агресивен третман на болеста останува примарна во лекувањето на РА, дава подобри резултати и овозможува подобра прогноза на заболувањето. Сепак, и покрај значајниот број пациенти кои биле третирани со DMARD не се постигнал адекватен одговор или толерантен третман. Поради тоа, се појави медицинска потреба за алтернативни терапии, особено оние кои се однесуваат на различните аспекти на патологијата на болеста.

Третманот со ритуксимаб претставува нов пристап во третманот на ревматоидниот артритис и покажа висока ефикасност и поволна безбедност во претходните клинички студии [11]. Затоа, денес може да се понуди соодветна алтернатива кај пациентите со неуспешен третман со DMARD и/или анти-TNF терапија. Во Македонија, освен синтетски DMARD, сè уште нема ТНФ инхибитори кои ги плаќа Националниот фонд за здравствено осигурување. Ритуксимаб како химерично (mouse-hu-

man) анти-ЦД 20 моноклонално антителиво за прв пат е одобрен за употреба кај не-Хочкинов лимфом и хронична лимфатична леукемија во 1977 година. Подоцна, лекот почнува да се употребува и кај ревматоидниот артритис. Во Соединетите Американски Држави е одобрен од Федерацијата за храна и лекови (Food and Drug Administration-FDA) за третман на умерено активен до тежок ревматоиден артритис, заедно со метотрексат, кај пациенти кои немале добар одговор на најмалку еден ТНФ инхибитор. Според FDA и ЕМА (European Medical Association) тој може да биде употребен и кога не може да се даде ТНФ инхибитор. Ритуксимаб во комбинација со МТХ, исто така бил испитуван и кај МТХ наивни пациенти, кај кои покажал добар одговор со сигнификантно подобрување на клиничките знаци на болеста, како и со редукција на прогресијата на радиографите знаци на оштетување на зглобовите, споредено со употреба само на метотрексат. Затоа тој може со успех да се даде и кај МТХ наивни пациенти, како што заклучува со консензус работната група од еминентни ревматолози формирана во 2011 година да изготви најнов консензус за користење на биолошките лекови во третманот на ревматските болести [12]. Во нашата студија се потврдија досегашните сознанија (Edwards *et al.*) [11]. Во најголем дел одговорот на испитаниците е умерен по првата апликација во 12-та и 24-та недела (54,8%). Кај испитаниците во однос на одговорот по втората апликација, која е аплицирана од 41-та до 104-та недела, не се добива задоволителен одговор. Поради неможност пациентите да примат втора апликација на лекот во период од 16-та до 24-та недела, како што е пропишано со регистрираната информација за лекот, следната терапија на лекот е аплицирана многу подоцна во зависност од достапноста на лекот и откако веќе се појавиле јасни знаци за влошување на болеста. Регистрирани се несакани ефекти кај 14 пациенти, сериозен несакан ефект се регистрира кај 4 пациенти, кај тројца од нив е прекината терапијата, а кај 10 пациенти се регистрираат несакани ефекти кои се повлекуваат и не се сериозни. Со спроведување на линеарниот тренд во текот на истражувањето се регистрира тенденција на опаѓање на несаканите ефекти од 11-првиот ден и 12 недела до два во 120 недела. Резултатите од DANCER студијата (Emery *et al.*) [13,15] потврдија дека една доза ритуксимаб од 2000 mg дадени како 2 инфузии во текот на 2 недели е високо ефикасна во текот на 24 недели во третманот на РА кај пациенти кои покажале нецелосен одговор на МТХ. До скоро се сметаше дека повторен третман треба да се да-

де доколку има резидуална активност на болеста. Во спротивно повторниот третман може да се одложи до враќање на активноста на болеста. Достапните податоци укажуваат на тоа дека вообичаено клинички одговор се постигнува меѓу 16 -24 недели од првата терапија. Затоа поновите ставови препорачуваат терапијата да се повторува во регуларни периоди од 24 недели. Продолжување на терапијата треба да се препорачува со внимание кај пациенти кои во рамките на овој временски период не покажале бенефит од терапијата.

Во нашата студија повторниот третман е аплициран во просек 63 недели, минимум 41 недела, а максимум 104 недели, со медијана од 57 недели, а модусот т.е. типичната вредност која доминира за втората апликација е 48 недела.

Заклучок

Ритуксимаб беше добро поднесуван од нашите пациенти и несаканите ефекти беа решливи. Ефикасноста на лекот беше најдобра во првите 6-9 месеци од апликацијата на ритуксимаб. Релативно високиот индекс на активност на болеста во групата најверојатно се должи на нередовната повторна апликација на лекот, диктирана од лимитираната достапност на оваа скапа терапија. Можеме да заклучиме дека редовната апликација на лекот во рамките на препорачаниот период од 24 до 48 недели веројатно е од клучно значење за постигнување на добар одговор со сигнификантно подобрување на клиничките знаци и симптоми на болеста.

Конфликт на интереси. Не е деклариран. Не постои

Литература

1. Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989; 79(suppl): 67-96.
2. Harris ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: *WB Saunders* 1997. pp. 232-255.
3. Panayi GS. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(suppl 1): 4-14.
4. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factors. In: Textbook of Rheumatology, Eds WN Kelley, S Ruddy, CB Sledge and ED Harris. *WB Saunders Company*; 1997. pp. 241-249.
5. Harris ED. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: *WB Saunders* 1997. pp. 74-83.
6. van Zeben, D, Hazes JMW, Zwinderman, AH, *et al.* Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Ann Rheum Diseases* 1992; 51: 1029.

7. Edwards JCW, G Cambridge, VM. *Abrahams Immunology* 1999; 97: 1868-96.
8. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, *et al.* T Cell Activation in Rheumatoid Synovium is B Cell Dependant. *J Immunology* 2001; 167: 4710-4718.
9. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a B lymphocyte depletion protocol. *Rheumatology* 2000; Vol. 39(suppl 1): 49.
10. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge GB. Lymphocyte Depletion in Rheumatoid Arthritis: Early evidence for Safety, Efficacy and Dose response. *Arthr Rheuma* 2001; 44 (9 suppl): S370.
11. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, *et al.* Efficacy and safety of Rituximab, a B-cell Targeted Chimeric monoclonal antibody: A Randomized, placebo controlled trial in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46(9 suppl): S197.
12. Furst DE, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(SupplII): i2-i45.
13. Emery P, Sheeran T, Lehane PB, *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab at 2 Years Following a Single Treatment in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheumat* 2004; 50(9 suppl): S659.
14. Roche – data on file.
15. Emery *and al.* The efficacy and safety of Rituximab in patients with active RA despite Methotrexate treatment. *Arthr Rheumat* 2006; 54: 1390-1400.

Оригинален труд

ХЕР-2 - ПРЕДИКТОР НА ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА

HER-2, PREDICTOR OF LOCALLY ADVANCED PROSTATE CARCINOMA

Сотир Ставридис, Владимир Георгиев, Оливер Станков, Сашо Дохчев, Скендер Саиди, Огнен Ивановски, Башким Шабани и Михаил Пенев

ЈЗУ Универзитетска клиника за урологија, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Во последните десет години публикувани се повеќе студии кои издвојуваат одредени биомаркери како можни прогностички фактори за карциномот на простата. Цел на нашата студија е да се одреди постоење на зголемена експресија на ХЕР-2 протеинот кај пациенти со карцином на простатата и нејзината поврзаност со екстрапростатичната инвазија, нодалниот статус и Глисон-стадиумот и збирот во добиениот оперативен материјал.

Методи. Студијата опфати 43 пациенти кај кои е изведена радикална простатектомија. По имунохистохемиската анализа на препаратите, испитуваната група е поделена во две групи: група 1, пациенти кај кои не е регистрирана зголемена експресија на ХЕР-2 и група 2, пациенти кај кои е регистрирана зголемена експресија на ХЕР-2. Контролна група беа 43 пациенти со бенигна простатична хиперплазија. Се одредуваше нивото на експресија на ХЕР-2 протеинот во клетките на простатата и се евалуираше неговата поврзаност со Глисон-збирот, екстрапростатичната инвазија и нодалниот статус според класификацијата ТНМ. Експресијата на ХЕР-2 протеинот се детектираше со имунохистохемиска анализа на хистопатолошки препарати од оперативен материјал со употреба на моноклонално антитело Dako Herceptest.

Резултати. Резултатите покажаа зголемената амплификација на ХЕР-2 протеинот кај 8 (18.6%) пациенти. Се утврди корелација помеѓу зголемената експресија на ХЕР-2 протеинот и екстрапростатичната инвазија, инфилтрацијата во семиналните везикули, екстракапсуларната инвазија на туморот, постоењето на метастатски депозити во регионалните лимфни јазли и Глисон-стадиумот.

Заклучок. Поврзаноста помеѓу зголемената експресија на ХЕР-2 протеинот и Глисон-стадиумот

и екстрапростатичната инвазија на карциномот на простатата дава можност за воведување нов прогностички маркер за карциномот на простата и нов терапевски приод кон терминалниот, хормон-рефрактерен карцином на простата.

Клучни зборови: карцином на простата, ХЕР-2 протеин, екстрапростатична инвазија, Глисон-збир, прогностички фактор

Abstract

Introduction. Several different studies concerning certain biomarkers as potential prognostic factors of prostate cancer have been published in the last ten years. The aim of this study was to determine the association of HER-2 protein overexpression and the extraprostatic invasion, nodal status, Gleason grade and score in post radical prostatectomy specimens.

Methods. The study included 43 patients who had undergone radical prostatectomy. After the immunohistochemical analysis of the specimens, they were divided in two groups: group 1, patients, with no HER-2 overexpression and group 2, patients with HER-2 overexpression. The control group consisted of 43 patients with benign prostatic hyperplasia. In all of the patients the level of HER-2 expression was compared and associated with several parameters such as the Gleason grade and score, extraprostatic invasion and the nodal status according to the TNM classification. The HER-2 expression on the post-operative specimens was detected using monoclonal antibody Dako Herceptest.

Results. HER-2 protein overexpression was detected in 8 (18.6%) patients of the examined group. The analysis showed association between the HER-2 protein overexpression and the extraprostatic invasion, the seminal vesicles infiltration, the capsular invasion, the presence of metastatic deposits in the regional lymph nodes, and the Gleason stage.

Conclusions. The positive association between the HER-2 protein overexpression and the extraprostatic invasion and the Gleason grade gives a possibility for promotion of a new prognostic biomarker and a new therapeutical

approach in treatment and therapy of the end-stage, hormone refractory, prostate carcinoma.

Key words: prostate carcinoma, HER-2 protein, extra-prostatic invasion, Gleason score, prognostic factor

Вовед

Аденокарциномот на простатата е најчест карцином кај мажите и втора водечка причина за смрт од карцином кај машката популација во светот. Во Република Македонија, карциномот на простатата се наоѓа на третото место според застапеност во машката популација после карциномот на белите дробови и карциномот на дебелото црево. Според Регистарот за рак на РЗЗЗ на РМ, во 2007 година бројот на новорегистрирани случаи на карцином на простатата изнесува 185 заболени или 18.1 на 100.000 жители [1]. Изборот на терапија зависи од клиничките фактори, стадиумот и распространетоста на туморот и степенот на неговиот малигнитет.

HER-2/neu е еден од постоечките онкогени поврзуван со карциномот на простатата. Тој е претставник на фамилијата на гени одговорни за продукција на рецептори за фактори за раст кои пак се протеини кои стимулираат клеточен раст и делба [2,3]. Амплификацијата на HER-2/neu предизвикува зголемено производство (експресија) на ErbB2 рецептор протеинот. Со негова амплификација се јавува зголемена делба на клетките и формирање на карциномски клетки.

Кај повеќе типови карциноми како карциномот на дојка, бели дробови, ларинкс, овариум и сл. постои зголемена експресија на XEP-2 протеинот, како дел од процесот на малигни промени и раст на туморот [4-8]. Во одредени студии објавени во литературата, истиот овој протеин е присутен и кај карциномот на простатата, но сè уште нема цврсти докази ниту пак релевантни студии кои би ги утврдиле состојбите кога и каде постои зголемена експресија на XEP-2 кај овој тип карцином [9-11]. Постојат студии во кои се потврдува дека покаченото ниво на XEP-2 протеинот во серумот корелира со присуство на метастатска болест и може да укажува на зголемена смртност кај пациенти со хормонски рефрактерен карцином на простата [12].

Цел

Цел на оваа студија е да се одреди дали постои зголемена експресија на XEP-2 протеинот кај пациенти со карцином на простатата и да се евалуира поврзаноста на зголемената експресија на XEP-2 протеинот со екстрапростатичната инва-

зија, нодалниот статус и Глисон-збирот кај оперативни препарати од радикални простатектомии.

Материјал и методи

Изведената студија е комбинирана, ретроспективно-проспективна и се изведуваше на Универзитетската клиника за урологија во Скопје и Институтот за патолошка анатомија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Ретроспективното испитување опфати собирање, анализа и оценка на податоците на 20 пациенти со карцином на простатата, оперирани со методот на радикална простатектомија на Универзитетската клиника за урологија, во период од една година (од 01.01.2006 до 31.12.2006).

Проспективното испитување опфати собирање, анализа и оценка на податоците на 23 пациенти со карцином на простатата, оперирани со методот на радикална простатектомија на Универзитетската клиниката за урологија, во период од една година (од 01.01.2007 до 31.12.2007).

Контролната група ја сочинуваа 43 пациенти со бенигна простатична хиперплазија (БПХ).

Студиската популација опфати 43 пациенти со карцином на простатата, оперирани со методата на радикална простатектомија. Примероците од радикална простатектомија беа дисецирани по методата на McNeal, со земање на соодветен број примероци (најмалку 10) за класична патохистолошка анализа со која го одредивме постоперативниот pTNM статус и Глисон-збирот на болеста. Оперативните препарати беа фиксирани во формалин и вклопени во парафин [13]. Секој парафински блок потоа беше обоен со Х-Е и микроскопски се потврди претходно поставената (на препарат од трансректална биопсија на простата), патохистолошка дијагноза за карцином на простата.

Еден од примероците на карцином на простата, беше имунохистохемиски анализиран со употреба на антитело вперено против HER-2 протеинот. За имунохистохемиската анализа го користевме имунохистохемискиот комплет Dako Herceptest (Dako Corp, Carpinteria, CA), според претходно утврдена процедура [14-16].

Мембранската имунореактивност за HER-2 протеинот е категоризирана од недетектибилна или "нула" до +3 категорија, што е дефинирано од страна на производителот на комерцијалниот комплет. Скорот "нула" е дефиниран како отсуство на боење на мембраната или боење на мембраната кај <10% од туморските клетки. За скор +1 се смета слабо видливо боење кај >10% од туморските клетки (мембраната на клетките е само делумно обоена). За скорот +2 се смета слабо до

средно боење на мембраната, во целост, присутно кај >10% од туморските клетки и конечно скорот +3 е дефиниран како јасно, средно до јако боење на мембраната во целост, присутна кај <10% од туморските клетки.

Според имунохистохемиските анализи на оперативните препарати, ХЕР-2 протеинската експресија е класифицирана во две категории или подгрупи, дефинирани како негативни (скор 0 и +1) и позитивни (скор +2 и +3) [12]. Од интерес за студијата ќе биде подгрупата на примероци на простата кај кои ќе постои позитивна експресија на ХЕР-2 (скор +2 и +3).

По имунохистохемиската анализа на препаратите, испитуваната група е поделена во две подгрупи, подгрупа 1 која се состои од 35 пациенти кај кои не е регистрирана зголемена експресија на ХЕР-2 и подгрупа 2 која се состои од 8 пациенти кај кои е регистрирана зголемена експресија на ХЕР-2. Кај сите пациенти се испитуваше нивото на експресија на ХЕР-2 протеинот на примероците од простата отстранети со радикална простатектомија и тие се корелираа со Глисон-збирот, екстрапростатичната инвазија и нодалниот статус според класификацијата ТНМ.

Резултатите се евалуирани на светлосен микроскоп.

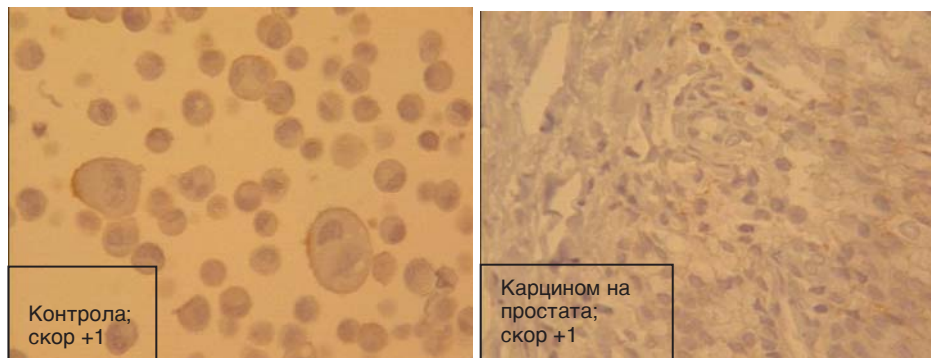
Статистичката обработка е изведена во статистичката програма IBM SPSS Statistics верзија 13.0 за Windows.

Резултати

Во испитуваната популација од вкупно 43 пациенти, кај 22 пациенти (51.16%) забележан е скор 0, кај 13 пациенти (30.23%) забележан е скор +1 додека скорот +2 и +3 се среќаваат идентично, кај 4 (9.30%) пациенти од испитуваната група.

При вредност на ХЕР-2 протеинот 0, најзастапен е Глисон-скор 3+3 регистриран кај 14(32.56%) пациенти, потоа следат 3+4 кај 5(11.63%) пациенти, па 2+3 кај 2(4.65%) пациенти и 4+4 кај 1(2.33%) пациент.

При вредност на ХЕР-2 протеинот +1, најзастапен е Глисон-скорот 3+3 регистриран кај 6(13.95%) пациенти, потоа следат 3+4 кај 4(9.30%) пациенти, па 4+4 кај 2 (4.65%) пациенти и 2+3 кај 1(2.33%) пациент (Слика 1).



Слика 1. Имунохистохемија, контрола и карцином на простата, скор +1 (x400)



Сл. 2. Имунохистохемија, контрола и карцином на простата, скор +2 (x400)
 скор +2: постои слабо до средно боење на мембраната, во целост, присутно кај >10% од туморските клетки (стрелки)

При вредност на ХЕР-2 протеинот +2, најзастапен е Глисон-скорот 3+4 регистриран кај 3(6.98%)

пациенти а потоа следи 3+3 кај 1(2.33%) пациент (Слика 2).

При вредност на ХЕР-2 протеинот +3, најзастапен е Глисон-скорот 3+4 регистриран кај 2(4.65%)

пациенти а потоа следат скоровите 4+3 и 4+4 со по 1(2.33%) пациент (Табела 1); (Слика 3,4).

Табела 1. Вредностите на Глисон скор во однос на експресијата на ХЕР-2 протеинот

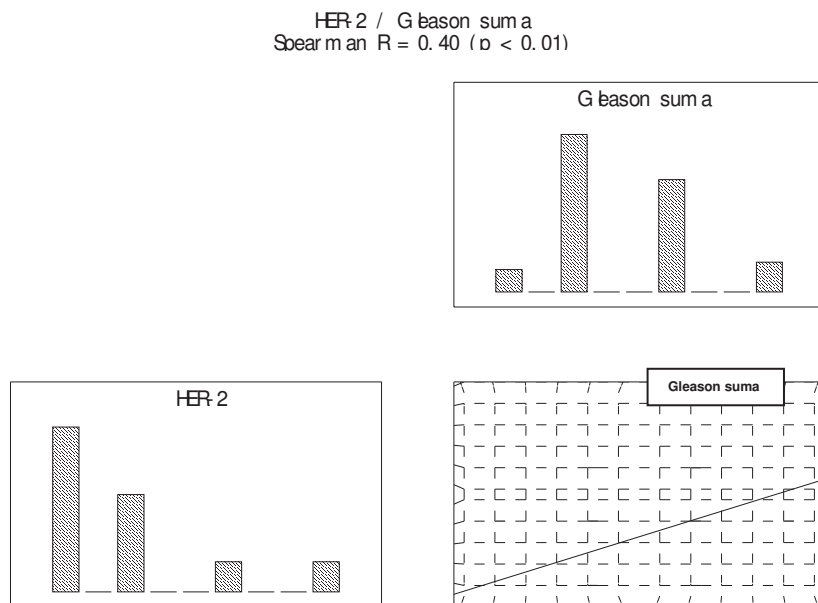
| HER - 2 skor | Gleason score 3+4 | Gleason score 3+3 | Gleason score 2+3 | Gleason score 4+3 | Gleason score 4+4 |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0 | 5 | 14 | 2 | 0 | 1 |
| Total percent | 11,63% | 32,56% | 4,65% | 0,00% | 2,33% |
| +1 | 4 | 6 | 1 | 0 | 2 |
| Total percent | 9,30% | 13,95% | 2,33% | 0,00% | 4,65% |
| +2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total percent | 6,98% | 2,33% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| +3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total percent | 4,65% | 0,00% | 0,00% | 2,33% | 2,33% |
| Total | 14 | 21 | 3 | 1 | 4 |
| Total percent | 32,56% | 48,84% | 6,98% | 2,33% | 9,30% |



Сл. 3. Имунохистохемија, контрола и карцином на простата, скор +3 (x400) скор +3: јасно, средно до јако боеење на мембраната во целост, присутно кај <10% од туморските клетки (стрелки)



Сл. 4. Имунохистохемија, контрола и карцином на простата, скор +3 (x1000 им.) скор +3: јасно, средно до јако боеење на мембраната во целост, присутно кај <10% од туморските клетки (стрелки)



Граф. 1. Сооднос помеѓу ХЕР-2 протеин и Глисон-сума

За $\chi^2=19.62$ и $p>0.05$ ($p=0.07$) не постои поврзаност помеѓу скорот на ХЕР-2 протеинот и Глисон-скорот. На графикон 1, прикажан е односот помеѓу ХЕР-2 протеинот и Глисон-сумата. За $R=0.40$ ($p<0.01$) постои корелација, при што повисоките вредности на Глисон-сумата се придружени со пораст на нивото на експресија на ХЕР-2 протеинот. Разгледувана беше и мембранската имунореактивност на ХЕР-2 протеинот во испитуваната и контролната група (Табела 2).

Табела 2. ХЕР-2 (Мембранска имунореактивност на ХЕР-2 протеинот)

| HER-2 Скор | Испитувана група | | Контролна група | |
|---------------|------------------|-------|-----------------|-------|
| | број | % | број | % |
| 0 | 22 | 51.16 | 35 | 81.40 |
| +1 | 13 | 30.23 | 8 | 18.60 |
| +2 | 4 | 9.30 | / | / |
| +3 | 4 | 9.30 | / | / |
| Вкупно | 43 | 100 | 43 | 100 |

Во испитуваната група скор 0 (отсуство на боење на мембраната) регистриран е кај 22(51.16%), скор +1 (мембраната на клетките е само делумно обоена) кај 13(30.23%), скор +2 (слабо до средно боење на мембраната) кај 4(9.30%) и скор +3 (јасно, средно до јако боење на мембраната во целост) кај 4(9.30%) оперирани пациенти со карцином на простата.

Во контролната група скор 0 (отсуство на боење на мембраната) е регистриран кај 35 (81.40%), а скор +1 е забележан кај 8 (16.80%) испитаници. Сепак пребојувањето во контролната гру-

па е неспецифично, постои само фокално пребојување на цитоплазмата на самата клетка.

Ако се земат предвид резултатите во врска со мембранската имунореактивност на ХЕР-2 протеинот во испитуваната и контролната група за $\chi^2=12.16$ и $p<0.01$ ($p=0.0068$) постои поврзаност помеѓу заболувањето, карцином на простатата, и мембранската имунореактивност на ХЕР-2 протеинот.

Тестираната разлика во мембранската имунореактивност на ХЕР-2 протеинот помеѓу испитуваната и контролната група за $Z=2.69$ и $p<0.01$ ($p=0.007$) е значајна.

Испитаниот однос помеѓу инфилтрацијата во семиналните везикули и ХЕР-2 протеинот за $R=0.1$ покажа постоење на корелација.

При утврдувањето на значајноста на придонесот на секој поединечен скор, утврдено е дека за $Wald=1.79$ најголем придонес има скор +2, потоа скор +3 ($Wald=0.262$), а за скор +1 вредноста на $Wald=0.015$.

Испитаниот однос помеѓу екстрапростатичната инвазија и ХЕР-2 протеинот за $R=0.2$ покажа постоење на корелација.

Дискусија

Најголемиот процент од карциномите на простатата никогаш не прогредираат во клинички манифестен стадиум. Само еден мал дел од клинички манифестните случаи на карцином на простатата останува ограничен на жлездата подолг период, додека поголемиот дел рапидно прогредира во повисоки стадиуми и го загрозува животот на пациентот.

Во последно време се користат повеќе биолошки маркери кои можат да ни помогнат во одредувањето на прогностичките фактори на болеста и можната прогресија на болеста. Примероците од биоптичниот материјал треба да се анализираат пред да се преземе каква било терапевтска мерка и да се направи стратегија за лекување на одреден пациент.

Постојат повеќе прогностички фактори поврзани со карциномската прогресија и напредокот на болеста. Со оваа студија се обидовме да го најдеме место на ХЕР-2 протеинот, како уште еден критериум во диференцирањето на клинички значајни од клинички неманифестни карциноми, т.н. латентни карциноми на простатата [17]. Кога зборуваме за одредување на прогнозата на одреден карцином, хистолошкиот градус е многу значаен фактор (Глисон-системот се наметна како многу ефикасен прогностички фактор, високо асоциран со преживувањето и прогресијата). Тука се надоврзуваат и туморскиот волумен (12cm^3 карциномско ткиво се смета за критичен волумен за екстрапростатично ширење), васкуларната инвазија, екстрапростатичното ширење на карциномот, состојбата на хируршките граници и инвазијата и инфилтрација на семиналните везикули.

Една третина од клинички локализираните карциноми на простатата третирани со радикална простатектомија ќе рецидивираат во период од 10 години. Затоа се развиваат нови протоколи за адјувантна терапија на високо ризичните пациенти по хируршки третман [18-20]. Тука повторно се актуелизира користењето на биомаркерите кои ќе ни помогнат во одредувањето на прогностичкиот и/или предиктивниот статус на пациентот [21].

ХЕР-2 протеинот претставува потенцијално ефикасен биомаркер. Овој протеин е трансмембрански рецептор на тирозин-киназата од типот на ЕГФР кој се активира кај различни типови на карциноми. Повеќе претклинички и клинички студии укажуваат на фактот дека активацијата на ЕГФР и ХЕР-2 е значајна за прогнозата и прогресијата на карциномот на простатата во фаза на хормонски независен карцином [22,23].

Зголемената експресија на ХЕР-2 се случува кај 20-30% пациенти со карцином на дојка и е поврзан со лошата прогноза [10]. Зголемената амплификација на ХЕР-2 протеинот е ретка кај клинички локализираните карциноми на простатата и таа е регистрирана кај 15 до 25% од пациентите додека кога постојат локални или системски метастази процентот расте и до 60%.

Кај 18.60% пациентите со карцином на простатата оперирани на нашата клиника забележана

е зголемена мембранска имунореактивност на ХЕР-2 протеинот. Скор +2 и +3 е забележан подеднакво кај 4(18.60%) пациенти во испитуваната група.

За разлика од испитуваната, во контролната група, која ја сочинуваа пациенти со БПХ, не е забележана зголемена експресија на ХЕР-2 протеинот, освен неспецифично пребојување на цитоплазмата кај мал дел од клетките. Нашите резултати одат во прилог на постојните наоди во светската литература [24-27] кога се мисли на позитивна експресија на ХЕР-2 протеинот кај локализиран карцином на простатата.

Утврдивме дека нема статистички значајна разлика ($p>0.05$) во однос на екстрапростатична инвазија помеѓу позитивната и негативната експресија на ХЕР-2 протеинот.

Не постои значајна разлика ($p>0.05$) ниту во однос на инфилтрацијата на туморскиот процес во семиналните везикули помеѓу подгрупите на позитивна и негативна експресија на ХЕР-2 протеинот, иако инфилтрација на карциномот е забележана билатерално кај 12(27.91%) пациенти, инфилтрација во десната везикула е забележана кај 4(9.30%) пациенти, а инфилтрација влево има кај 2(4.65%) пациенти.

Не постои значајна разлика ($p=0.43$) во експресијата на ХЕР-2 протеинот кај Т-стадиумот помеѓу двете подгрупи како и во експресијата на ХЕР-2 протеинот кај Н-стадиумот помеѓу двете подгрупи ($p=0.39$).

Во испитуваната група постои корелација ($p>0.05$) помеѓу експресијата на ХЕР-2 протеинот и Глисон-стадиумот, при што повисокиот Глисон-стадиум е придружен со пораст на експресијата на ХЕР-2 протеинот.

Постои поврзаност и помеѓу ХЕР-2 и Глисон-збирот и Глисон-сумата, при што со повисоките вредности на Глисон-збирот и Глисон-сумата се зголемува и експресијата на ХЕР-2 протеинот.

Докажано е постоење на поврзаност на испитаниот однос помеѓу инфилтрацијата во семиналните везикули и ХЕР-2 протеинот.

Испитаниот однос помеѓу екстрапростатичната инвазија и ХЕР-2 протеинот покажа постоење на корелација.

Заклучок

Во студијата утврдивме постоење на поврзаност помеѓу карциномот на простатата и мембранската имунореактивност на ХЕР-2 протеинот. Се потврди постоење на зголемена експресија на ХЕР-2 протеин кај пациенти со локализиран карцином на простатата. Утврдивме правопрпорационална поврзаност меѓу зголемената експресија на ХЕР-2 протеинот и Глисон стадиумот, збирот и сума-

та, при што повисоките вредности се пратени со повисока експресија на ХЕР-2. Постои статистички сигнификантна корелација помеѓу експресијата на ХЕР-2 протеинот и постоперативниот Глисон-скор, при што со зголемувањето на Глисон-скорот доаѓа до зголемување на експресијата на ХЕР-2 протеинот.

Зголемената експресија на ХЕР-2 протеинот кај напреднатите стадиуми на карцином на простатата отвора нови перспективи за третман токму на оваа група пациенти со примена на таргет-терапија кон ХЕР-2 протеинот.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Регистар за рак на РМ; Р333, Скопје, 2007.
2. Badache A, Hynes NE. A new therapeutic antibody masks ErbB2 to its partners. *Cancer Cell* 2004; 5(4): 299-301.
3. Roskoski RJr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(1): 1-11.
4. Kljanienco J, Couturier J, Galut M, et al. Detection and quantitation by fluorescence in situ hybridization (FISH) and image analysis of HER-2/neu gene amplification in breast cancer fine-needle samples. *Cancer* 1999; 87: 312-318.
5. Ross JS, Yang F, Kallakury BV, et al. HER-2/neu oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization in epithelial tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 311-316.
6. Shackney SE, Smith CA, Pollice A, et al. Genetic evolutionary staging of early non-small cell lung cancer: the P53 HER-2/NEU ras sequence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 259-267.
7. Tantawy A, Youins L, and Hamza M. Expression of c-erb B-2 oncoprotein in cancer of the larynx in relation to invasion of the cartilagenous framework and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 72-77.
8. San Miguel Fraile P, Dos Santos JE, Pelaez Boismorand E, et al. Expression of the c-erbB-2 (HER-2/neu) oncoprotein in prostatic adenocarcinoma. *Actas Urol Esp* 2005; 29(1): 64-69.
9. Carles J, Lloreta J, Salido M, et al. HER-2/neu expression in prostate cancer: a dynamic process? *Clin Cancer Res* 2004; 10(14): 4742-4745.
10. Oxley JD, Winkler MH, Gillatt DA, Peat DS. HER-2/neu oncogene amplification in clinically localised prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(2): 118-1120.
11. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185^{HER2} monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-744.
12. Aviva Petrie, Sabin Carolina in "Medical Statistics at a Glance". Blackwell Publishing, Inc, USA 2005.
13. American Joint Committee on Cancer (2002). Prostate. In AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed., pp. 309-316. New York: Springer-Verlag.
14. HercepTestTM Code-Nr. K5204 manual; 6th edition, Dako-Cytomation, 2005.
15. Etorh A, Parache RM, Migeon C, et al. Expression of the c-erbB-2 oncoprotein in mammary Paget's disease. Immunohistochemical study by using 3 antibodies. *Pathol Biol* 1995; 43: 584-589.
16. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-Approved Scoring System. *J Clin Oncol* 1988; 17: 1983-1988.
17. Kwast van der T. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens. *Update in pathology* 2005; 475-478.
18. Epstein J, Carmichael M, Partin A, et al. Is tumour volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993; 149: 1478-1481.
19. De Marzo A, Knudsen B, Chan-Tack K, et al. E-cadherin expression as a marker of tumour aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. *Urology* 1999; 53(4): 707-713.
20. Roscigno M, Sangalli M, Mazzoccoli B, et al. Medical therapy of prostate cancer. *A review Minerva Urol Nefrol* 2005; 57(2): 71-84.
21. Ryan C, Small E. Progress in detection and treatment of prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(3): 257-280.
22. Canto E, Shariat S, Slawin K. Biochemical staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2): 263-277.
23. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signalling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5: 280-285.
24. Barton J, Blackledge G, Wakeling A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. *Urology* 2001; 58: 114-122.
25. Scher H. HER2 in prostate cancer-a viable target or innocent bystander? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23): 1866-1868.
26. Mofid B, Jalali Nodushan M, Rakhsha A, et al. Relation between HER-2 gene expression and Gleason score in patients with prostate cancer. *Urol J* 2007; 4(2): 101-104.
27. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP, et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(11): 3438-3444.

Оригинален труд

ОДРЕДУВАЊЕ НА ИНВАЗИВНОСТА НА КАРЦИНОМОТ НА МОЧНИОТ МЕУР СО ПОВЕКЕСЛОЈНА КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА И КОРЕЛАЦИЈА СО ПАТОХИСТОЛОШКИОТ НАОД

DETERMINATION OF INVASIVENESS OF BLADDER CARCINOMA WITH MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY AND CORRELATION WITH PATHOLOGICAL FINDINGS

Елизабета Стојовска-Јовановска, Надица Митреска и Климе Ѓорески

ЈЗУ Универзитетска клиника за радиологија, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед: Карциномот на мочниот меур е најчестата малигна уротелијална неоплазма. Најзначајниот фактор за намалување на стапката на смртност од оваа болест е брзата и навремена дијагноза и одредување на патолошкиот стадиум и операбилноста на карциномот на мочниот меур. Целта на овој труд е да се утврди дијагностичката точност во одредувањето на инвазивноста на карциномот на мочниот меур со употреба на компјутерска томографија (КТ) споредена со добиениот патохистолошки наод.

Методи. Во студијата беа анализирани 57 пациенти на возраст од 42-85 години, со основен клинички симптом-безболна макрохематурија. На сите испитаници им е направена повеќеслојна КТ, со точно дефиниран протокол, а наодите се споредени со патохистолошкиот наод добиен од направена конвенционална цистоскопија, при што од биоптичкиот материјал е дефиниран карцином на мочниот меур.

Резултати. Тестираната разлика во одредувањето на ТНМ-стадиумот на туморот на мочниот меур со КТ и со патохистолошки наод, е статистички значајна за нивото од $p < 0.05$, иако глобалната точност на методата за продорот во околните органи е висока. Точноста на компјутерската томографија како дијагностичка метода во откривањето на локалната лимфаденопатија е 63%, а глобалната точност на методата, во однос на продорот на туморската промена во контурите на мочниот меур, е 81%. Сензитивноста на КТ како дијагностичка метода во дијагностицирањето на локалната лимфаденопатија е ниска, 36,4%. Специфичноста, односно точноста на негатив-

ниот наод од КТ (испитаници без локална лимфаденопатија) е 85%. PPV е 67%. NPV е 61%. КТ откри промени во смисла на далечни метастази во хепарот-1, надбубрежните жлезди-2, горниот уринарен тракт-2, во утерусот-1, во простата-1, во скелетот-2, во белите дробови-1, како и зголемени ретроперитонеални лимфогландули кај 3 испитаници.

Заклучок. Повеќеслојната компјутерска томографија е радиолошка метода која има несомнено значење во брзата дијагноза и евалуација на одредувањето на стадиумот на карциномот на мочниот меур. Сепак, постои одредена инфериорност и тешкотии во детектирањето на метастатските депозити во регионалните лимфони и неможност за одредување на длабочината на инвазија на туморот во сидот на мочниот меур, во однос на резултатите добиени со патохистолошки испитувања.

Клучни зборови: повеќеслојна компјутерска томографија, карцином на мочен меур, патохистолошки наод

Abstract

Introduction: Bladder carcinoma is the most frequent malignant uroepithelial neoplasm. The most important factor in reducing the mortality rate of the disease is rapid and timely diagnosis and determination of the pathological stage and operability of the bladder cancer. The aim of this study was to determine the diagnostic accuracy in determining the invasiveness of bladder cancer using multislice computed tomography (CT) compared with histopathological findings.

Methods: The study included 57 patients, aged between 42 and 85 years presenting with a main clinical symptom - painless macro hematuria. Multi-slice CT, with precisely defined protocol, was applied in all patients. The results were compared to those of conventional cystoscopy. Biopsy of the samples detected bladder carcinoma.

Results: Tested differences in determining TNM staging of bladder tumors by CT and pathologically specified, were statistically significant for the level of significance of $p < 0.05$, although the global accuracy of the method for penetration into surrounding organs was high. The accuracy of computed tomography as a diagnostic method in detecting local lymphadenopathy was 63%, and global accuracy of the method, in terms of penetration of the tumor change out of the contours of the bladder was 81%. The sensitivity of CT as a diagnostic method in the diagnosis of local lymphadenopathy was low (36.4%). Specificity or accuracy of the negative findings of CT (patients without local lymphadenopathy) was 85%. PPV was 67% and NPV was 61%. CT revealed changes in terms of distant metastases in the liver-1, adrenal gland -2, upper urinary tract - 2, uterus -1, prostate -1, skeleton - 2, the lungs-1, and increased retroperitoneal lymphoglandular bodies in 3 subjects.

Conclusion: Multislice CT is an important radiological method for rapid diagnosis and evaluation of bladder cancer staging. However, there is a certain inferiority and difficulty in detecting metastatic deposits in regional lymph nodes. It is also difficult to determine the depth of tumor invasion into the bladder wall compared with the results obtained pathologically.

Key words: multislice computed tomography, bladder carcinoma, pathohistological finding

Вовед

Мочниот меур е орган кој најчесто е зафатен од карцином во уринарниот тракт. Карциномот на мочниот меур изнесува 7% од сите малигни болести кај мажите, со што е на четврто место по честота по карциномот на бели дробови, простата и колоректалниот канцер. Кај жените е на десетто место по честота во однос на вкупниот број малигни болести [1].

Се јавува три до четири пати почесто кај машката во однос на женската популација, при што има поголема стапка на морталитет меѓу женската популација [2]. Многу почесто се јавува во индустријализираните, во однос на земјите во развој, во урбаните во однос на руралните подрачја.

Се смета дека карциномот на мочниот меур е болест на постарата популација-80% од дијагностицираните пациенти се на возраст меѓу 50 и 80 години, 8% се пациенти на возраст меѓу 45-54 години, а 3,1% се на возраст под 44 години [2].

Постои значајна регионална и расна диференцијација во појавувањето на карциномот на мочниот меур. Така, инциденцата е поголема во САД и Англија, споредено со Јапонија и е два пати почеста кај белата во однос на црната популација [3].

Брзата и навремена дијагноза, одредувањето на патолошкиот стадиум и операбилноста на карциномот на мочниот меур се најзначајните фактори за намалување на стапката на смртност од оваа болест. За да се постигне саканиот успех во дијагностиката и лекувањето на карциномот на мочниот меур неопходна е употреба на современи дијагностички методи, при што, иако конвенционалната цистоскопија е прва, основна и водечка дијагностичка метода во идентификацијата и дијагнозата на овој вид тумори, повеќеслојната компјутерска томографија е радио-лошка метода која ни овозможува брза дијагноза и евалуација на малигниот процес во мочниот меур, во смисла на одредување на големината, просторната локализација, експанзивноста кон екстра-везикалниот простор, состојбата на паренхимните органи, како и одредувањето на присуство на далечни метастази.

Цел

Целта на овој труд е да се утврди дијагностичката точност во одредувањето на инвазивноста на карциномот на мочниот меур со употреба на повеќеслојната компјутеризирана томограмфија споредена со добиениот патохистолошки наод по трансуретрална ресекциска биопсија на туморот (ТУРБТ).

Материјал и методи

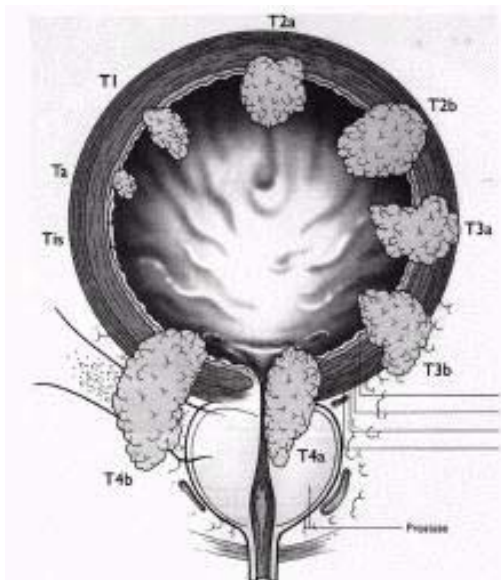
Во студијата се вклучени и анализирани 57 пациенти (41 маж и 16 жени) на возраст од 42-85 години. Просечната возраст на пациентите со карцином на мочниот меур кои беа вклучени во истражувањето изнесува $64,5 \pm 5,9$ години (ср. возраст 64,5 години). Основен клинички симптом на сите испитаници е безболна макрохематурија.

Кај сите испитувани пациенти претходно е направена цистоскопија и иницијално е дијагностицирана туморска лезија на мочниот меур. Направена е трансуретрална ресекциска биопсија и од биоптичкиот материјал, патохистолошки е дефиниран карцином на мочниот меур.

Прегледот компјутерска томографија (КТ) е правен на 4-слоен компјутерски томограф (Siemens Volume Zoom, SYNGO Software, gantry rotation speed of 0,6 s, tube voltage of 120kV, tube current 280 mAs, collimation of 2,5mm, and pitch of 1).

Пред започнување на компјутерската томографија, на пациентите им е сугерирано да бидат гладни и да не мократ, најмалку два часа пред прегледот. Сите пациенти, 30-60 мин. пред прегледот per os примија 500-700 ml 2% раствор на гастрोगрафин. Прегледот е направен во лежечка положба, на грб (во супинација).

Направена е нативна серија и серија по давање на интравенски јоден контраст, 80 мл Omnipaque 300 mg I/ml. За скенирање на нативната серија се користени пресеци со дебелина од 5 мм на целиот абдомен и малата карлица, со стандарден протокол, од куполи на дијафрагма до пубична симфиза. Постконтрастната серија се правеше 60 секунди по администрацијата на интравенски дадениот контраст, а скенирањето започнува од симфизата кон горе, до првиот пресек над мочниот меур. Скенирањето на абдоменот продолжува по 180 sec, од направен поден скен до дијафрагмите. На сите пациенти им е направена и доцна серија, по 30 мин од давањето на контрастот, само на малата карлица, заради акцентиран приказ на туморските лезии со дијаметар под 1,5 cm. Вака спроведениот протокол и точно одреден начин на скенирање се користи со цел да се обезбедат оптимални можности за евалуација на инвазијата на карциномот во сидот на мочниот меур и перивезикалната околина [4]. Искористена е и можноста за мулти-планерна реконструкција (MPR) на посебна работна единица. Користењето на MPR беше со цел да ни обезбеди визуелизација на малата карлица во коронарна и сагитална рамнина, бидејќи во некои случаи туморските лезии кои се наоѓаат на сводот и базата на мочниот меур, како и мултифокалните туморски лезии, подобро се визуелизираат на овој начин отколку на трансверзалните, аксијални пресеци. Исто така, одредувањето на ширењето на лезијата кон утерусот или простатата е со поголема точност ако се користат сагиталните пресеци [4].



Сл. 1. Приказ на TNM-стадиумите на карциномот на мочниот меур
Сите фокални промени кои во вид на полипоидни израстоци протрудираат во луменот на мочниот

меур, како и фокалните задебелувања на сидот од мочниот меур кои на постконтрастната серија покажаа повисока атенуација во однос на атенуацијата на сидот од мочниот меур, ги дијагностициравме како инфилтративни, туморски промени на мочниот меур [5].

Локалното одредување на стадиумот на карциномот на мочниот меур на сите дијагностицирани тумори на мочниот меур со компјутерската томографија (КТ) е одреден според општо прифатената TNM класификација за одредување на стадиумот на карциномот на мочниот меур [6,7] (Слика 1.). Бидејќи диференцирањето на карциномот кај пациентите со T1-T3a стадиум е тешко на КТ сечовите, вршено е само детерминирање на присуство или отсуство на перивезикална инвазија, односно одредуван е стадиум T3a или понизок наспроти стадиумот на тумор од T3b или повисок. Одредување на присуството на позитивни, абнормални лимфогландули се правеше доколку нивниот најкус дијаметар е еднаков или поголем од 1 cm. Период од 15-20 дена е времето поминато меѓу цистоскопијата и направената ТУРБТ, и евалуацијата со компјутерска томографија. Сите добиени резултати од КТ се компарирани со pTNM наодот од направената ТУРБТ, а кај оние со повисок стадиум од T3a, со наодот по направената радикална цистоскопија.

Резултати

Во истражувањето беа вклучени 57 пациенти со дијагностициран карцином на мочниот меур, од кои 41(72%) се мажи, додека останатите 16(28%) се пациенти од женски пол. Во однос на возраста, најмладиот испитаник беше на возраст од 42 години, а најстариот имаше 85 години. Просечната возраст на пациентите со карцином на мочниот меур кои беа вклучени во истражувањето изнесува $64,5 \pm 5,9$ години

Структурата на испитаниците според возрасни групи ја демонстрира табела 1. Се воочува дека доминира категоријата на повозрасни испитаници, и тоа 50(87,6%) пациенти се на возраст од 51 до 80 години. При тоа, најголем број заболени-18(31,5%) се на возраст од 51-60 години, потоа следи возрасната група од 71-80 години со 17(29,8%) заболени, а по неа групата од 61-70 години во која има 15(26,3%) заболени испитаници. Мал број на заболени од карцином на мочниот меур се на возраст од 41-50 години и тоа само 5(8,9%) пациенти од испитуваната група. Двајца од заболените (3,5%), се постари од 80 години. Иако во опишаната дистрибуција превалира возраста од 51-60 години, сепак, разликата во однос на останатите возрасни групи е недоволна за да се потврди и статистички, односно од карцином

на мочниот меур, статистички незначајно почесто ($p > 0,05$) заболуваат пациентите кои припаѓаат

Табела 1. Дистрибуција на испитаници според возраст

| Возраст | број | % |
|--------------|------|------|
| 41-50 години | 5 | 8,9 |
| 51-60 години | 18 | 31,5 |
| 61-70 години | 15 | 26,3 |
| 71-80 години | 17 | 29,8 |
| > 80 години | 2 | 3,5 |
| Вкупно | 57 | 100 |

$D_{max} = 0.17$ $p > 0.05$

на возрастната група од 51-60 години.

Табела 2. Корелација на клиничкиот, со КТ одреден T stage во однос на патохисто-лошкиот

| Стадиум (TNM) | Ta-T3a (%) | T3b-T4b (%) | Вкупно |
|-----------------------|------------|-------------|--------|
| Клинички (КТ одреден) | 44(77,19%) | 13(22,81%) | 57 |
| Патохистолошки | 32(56,14%) | 25(43,86%) | 57 |

Chi-square = 5.68 df=1 $p=0.017$

Според наодите добиени со КТ, 44(77,19%) пациенти се во групата Та-Т3а, наспроти 32 пациенти патохистолошки дијагностицирани дека припаѓаат во оваа група, а 13(22,81%) во групата Т3б-Т4б, наспроти поголемиот број од 25 или 43,86% кои се во групата со понапред Т стадиум од Т3б-Т4б. Табела 3 претставува компаративна табела во која се претставени резултатите од дијагностицираната инвазија на карциномот на мочниот меур (перивезикална, околни органи и лимфогландули) и резултатите од постоперативниот патохистолошки наод. Од 13 пациенти кај кои беше дијагностициран продор на карциномот на мочниот меур надвор од контурата на сидот, кај

D_{max} се однесува на најголемата разлика во опишаната дистрибуција и е статистички симбол за тестот Колмогоров-Смирнов, со кој ова е пресметано. Резултатот од направените КТ скенирања во однос на инвазивноста на дијагностицираните туморски формации во мочниот меур, а водени од фактот за неможност во диференцирањето на пациентите со Т1-Т3а стадиум на карциномот на мочниот меур со помош на компјутерската томографија, е прикажан во табела 2 при што е направена корелацијата на клиничкиот, со КТ одреден T stage во однос на патохистолошкиот, по цистоскопски земената биопсија.

5 пациенти со компјутерската томографија (КТ) е откриена инвазија кон перивезикалната маст, но без локални метастатски депозити во околните лимфогландули, а кај 8 пациенти се дијагностицирани зголемени лимфо-гландули. Кај 2 пациенти е виден и продор во околните органи (кај 1 пациент во простата и кај 1 пациентка во утерус). Постоперативниот патохистолошки наод, пак, открил перивезикална инвазија, но со продор на малигните клетки во околните лимфо-гландули кај 13 пациенти. Продорот и во околните органи (простата и утерус) беше патохистолошки потврден.

Табела 3. КТ наод и постоперативен патохистолошки наод кај испитаници со карцином на мочен меур во однос на перивезикална инвазија и локални метастатски депозити

| Патолошки промени | КТ | Патохистол. |
|----------------------------------|----|-------------|
| Перивезикална инвазија, нема LgI | 5 | 0 |
| Перивезикална инвазија, има LgI | 8 | 13 |
| Продор во утерус/простата | 2 | 2 |

Kolmogorov-Smirnov test $D_{max} = 8$ $p < 0.05$

Од вкупниот број испитаници, 57, заради инвазивноста на карциномот утврдена со патохистолошкиот наод од цистоскопски земената биопсија, радикална цистектомија е направена кај 25 пациенти. Направена е статистичка обработка на валидноста на податоците за продор во околните лимфогландули (LgI) од компјутерската томографија и постоперативниот патохистолошки наод. КТ дијагностицирала 8 пациенти со продор во LgI, а 17 биле со негативен наод.

Патохистолошкиот наод за позитивни LgI бил кај

Табела 4. КТ/патохистолошки наод за локална лимфаденопатија кај цистектомираните

| пациенти КТ | Патохистолошки наод | | |
|----------------|---------------------|-----------|--------|
| | Има +LgI | Нема +LgI | Вкупно |
| Има +LgI | 8 | 0 | 8 |
| Нема +LgI | 5 | 12 | 17 |
| Вкупно | 13 | 12 | 25 |

13 пациенти, додека останатите 12 немале локална лимфаденопатија, а биле оперирани заради инвазивноста на карциномот во мускулниот слој на сидот од мочниот меур, табела бр.4.

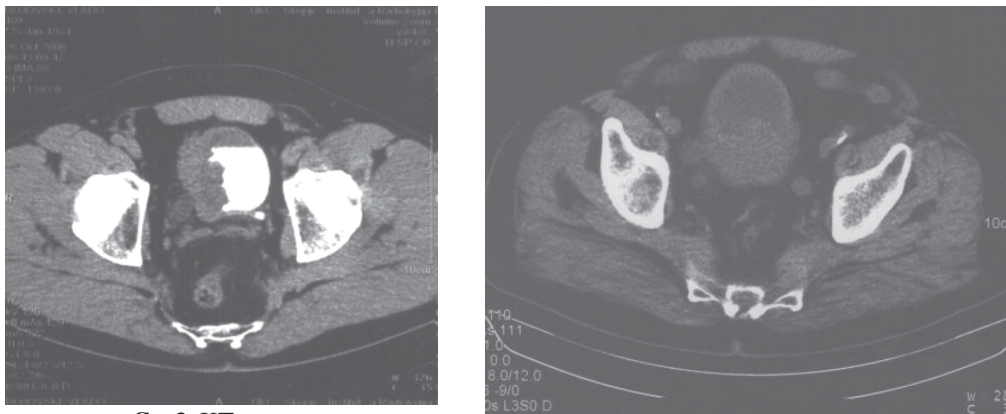
На направените КТ скенови на абдоменот и малата карлица беа откриени патолошки промени

во смисла на унилатерална хидронефроза со истостран хидроурер кај три испитаника, билатерална хидронефроза со хидроуретери од обете страни кај 2 испитаника, а во смисла на далечни метастази КТ откри промени во хепар кај 1, во надбубрежни жлезди кај 2, во горен уринарен

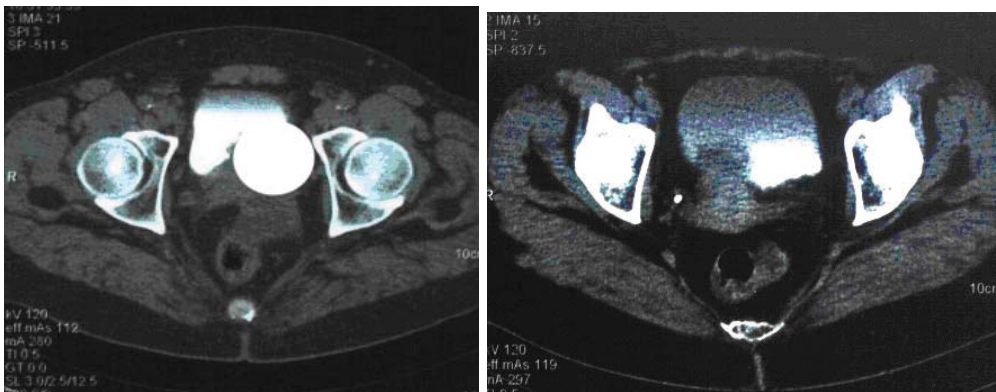
тракт кај 2, во утерус кај 1, во простата кај 1, во скелет кај 2 испитаника, во бели дробови кај 1, како и зголемени ретроперитонеални лимфогландули кај 3 испитаници (Слика 2, 3 и 4).



Сл. 2. КТ приказ (трансверзални пресеци) на карцином на мочен меур со продор во перивезикална маст и МС во лев ацетабулум (остеолиза) со околн мекоткивен супстрат



Сл. 3. КТ приказ на пациент со унилатерален и пациент со билатерален хидроуретер заради карцином на мочен меур



Сл. 4. КТ приказ на пациенти со блок тумор-пробив на карцином на мочен меур во простата и утерус

Дискусија

Во прв ред, при изработката на овој труд ја тестиравме разликата во одредувањето на стејџингот на туморот на мочниот меур со КТ и патохистолошкиот наод. Од добиените резултати произлегува дека таа е статистички значајна за ни-

во од $p < 0.05$, заради значајно помалиот број дијагностицирани тумори со понапреден T36-T46 стадиум (вкупно 13), за сметка на 12 пациенти кои се лажно класифицирани во групата Tа-T3а. Добиените резултати во нашето истражување, се вклопуваат во констатацијата од светската литература (8) за неможноста на КТ да ја детерми-

нира ивазијата во дебелината на сидот на мочниот меур и микроскопската перивезикална инвазија. Во однос на резултатите добиени при тестираната разлика меѓу дијагностицирањето на инвазијата на карциномот на мочниот меур (перивезикална, во околни органи и лимфогландули) со КТ и постоперативниот патохистолошки наод, таа е статистички значајна ($p < 0.05$), што се должи на значајно поголемиот број на испитаници кај кои постоперативно е утврдена перивезикална инвазија со локални метастатски депозити во лимфогландули споредено со КТ, иако глобалната точност на методата за продорот во околните органи е висока [9].

Сензитивноста на КТ како дијагностичка метода во дијагностицирањето на локалната лимфаденопатија е ниска, 36,4%. Специфичноста, односно точноста на негативниот наод од КТ (испитаници без локална лимфаденопатија) е 85%.

PPV (позитивна предиктивна вредност) на КТ, односно веројатноста на методата да ги препознае вистински позитивните резултати, е 67%.

NPV (негативна предиктивна вредност), односно веројатноста на КТ да ги препознае вистинските негативни резултати е 61%.

Точноста на компјутерската томографија како дијагностичка метода во откривањето на локалната лимфаденопатија е 63%, а глобалната точност на методата, во однос на продорот на туморската промена вон контурите на мочниот меур, е 81%.

Компарирани, со литературата која го обработува овој проблем и во која е наведена точнот до 75% [9] во нашето истражување точноста на КТ методата во однос на дијагностицирањето на лимфаденопатијата е помала, но глобалната точност не заостанува, според извештајот на Kim B. и соп. [10] е 83%, а Kim J., Park S. наведуваат највисока точност од 93% [11].

Во однос на одредувањето на промените во проксималниот дел од уринарниот тракт, откривањето на метастатски депозити во далечните паренхимни органи и скелетните структури, повеќеслојната КТ покажа извонредни резултати и е метода кој покажува супериорност во однос на останатите радиолошки методи [11].

Заклучок

Иако конвенционалната цистоскопија е прв, ос-

новна и водечка дијагностичка метода во идентификацијата и дијагнозата на малигните тумори на мочниот меур, сепак денес употребуваниот повеќеслоен КТ со модифицираниот протокол за работа, во смисла на тенкослојни аксијални пресеци, е радиолошка метода која има несомнено големо значење во брзата дијагноза и евалуација на стадиумот на карциномот на мочниот меур, особено неопходен во одредувањето на состојбата на паренхимните органи како и одредувањето на присуство на далечни метастази. Сепак, постои одредена инфериорност и тешкотии во детектирањето на метастатските депозити во регионалните лимфониоди и неможност за одредување на длабочината на инвазија на туморот во сидот на мочниот меур. Споменатите недостатоци се откриени во компаративниот дел од истражувањето, во однос на патохистолошките наоди.

Конфликт на интереси. Не е декларирани.

Литература

1. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Washington, DC: *American Registry of Pathology* 2004; 394.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5): 277-300.
3. Annual Cancer Statistics Review, 2010.
4. Jinzaki M, Tanimoto A, Shinmoto H, et al. Silverman Detection of Bladder Tumors with Dynamic Contrast-Enhanced MDCT, *AJR* 2007; 188: 913-918.
5. Barentsz J. Bladder cancer. In; Pollack HM, ed. *Clinical urography*. Philadelphia, PA; *Saunders* 2000; 1642-1668.
6. Mac Vicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int* 2000; 111-122.
7. American Joint Committee on Cancer (AJCC): *Cancer Staging Handbook, Urinary bladder*. (6th Edition), Chicago, Illinois, 2002; 335-373.
8. Hall TB and MacVicar AD: *Imaging of bladder cancer. Imaging Vol. 13* (2001); 1-10.
9. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163(6): 1693-1696.
10. Kim B, Semelka RC, Asher SM, Chalpin DB, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994; 193: 239-245.
11. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: Analysis of MDRH CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231: 725-731.

Оригинален труд

ВЛИЈАНИЕТО НА СЕГМЕНТАЛНАТА ДИСТРИБУЦИЈА ВРЗ ИНЦИДЕНЦИЈАТА НА ПИН-ТРАКТ ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ ЛЕКУВАНИ ПО МЕТОДАТА НА ИЛИЗАРОВ
SEGMENTAL DISTRIBUTION AND INCIDENCE OF PIN TRACT INFECTIONS IN PATIENTS TREATED BY THE METHOD OF ILIZAROV

Ненад Атанасов, Анастасика Попоска, Милан Самарџиски, Душанка Грујоска-Вета и Виктор Камнар

ЈЗУ Универзитетска клиника за ортопедски болести, Универзитет "Св. Кирил и Методиј"-Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Пин-тракт инфекциите се едни од најчестите компликации кај екстерните фиксациии. Често се демонстрираат како површни или длабоки инфекции на третиралиот сегмент. Повеќето се повлекуваат успешно по соодветен локален третман или орална примена на антибиотици. Целта на трудот е да се процени влијанието на сегменталната дистрибуција врз инциденцијата на пин-тракт инфекциите кај пациенти лекувани според методата на Илизаров

Методи. Анализата е спроведена на 26 пациенти, лекувани според методата на Илизаров на Клиниката за ортопедски болести во Скопје од 2006 до 2011 година. Анализирани се 26 сегменти, од кои 14 потколеници (53,84%), 5 натколеници (19,24%), 3 надлактици (11,53%), 2 колени зглоба (7,69%) и 2 талокрурални зглоба (7,69%). Кај сите пациенти се употребувани исклучиво пренапрегнати жици. За градација на промените е користен класификацискиот систем на Saleh-Scott.

Резултати. Во групата на анализирани потколеници, 8 од 14 пациенти (57,14%) или 26 од вкупно 244 места на влегување или излегување на жичите покажуваат знаци на инфекција (10,66%). Во групата на анализирани натколеници, 3 од 5 пациенти презентираат знаци за пин-тракт инфекција (60%), или 16 од 66 места (24,24%). Кај сите надлактици регистрирани се знаци на пин-инфекција, или 13 места од вкупно 36 (36,11%). Кај двата колени зглоба процентот на инфицирани места е 14,28%. Кај двата скокални зглобови, инфекција е докажана со процент од 3,57%.

Заклучок. Иако постојат разлики во инциденцијата на пин-тракт инфекциите кај различни третирали сегменти, повеќето инфекции се од ле-

сен степен и успешно се лекуваат со локален третман и/или примена на орална антибиотска терапија. Во ниеден случај, не се промени методот на стабилизација, ниту се отстрани жица заради пролонгирана инфекција.

Клучни зборови: пин-тракт инфекции, инциденција, метода на Илизаров

Abstract

Introduction. Pin tract infections are among the most common complications associated with external fixation. They are often demonstrated as a superficial or deeper infection on the treated segment. Most of them respond well to local pin care and oral antibiotics. The aim of this study is to evaluate the influence of segmental distribution on the incidence of pin tract infections in patients treated by the method of Ilizarov.

Methods. The analysis was made on the results of 26 patients treated by the method of Ilizarov at the Clinic for Orthopaedic Surgery in Skopje from 2006 to 2011. 26 segments were analyzed from point of view of pin tract infections from which 14 lower legs (53,85%), 5 thighs (19,24%), 3 arms (11,54%), 2 knee joints (7,69%) and 2 talocrural joints (7,69%). No half-pins but only wires have been used. Pin tract infections were graded using the Saleh-Scott classification system.

Results. In the group of analyzed lower legs, 8 of 14 patients (57,14%) or 26 of 244 sites present infection signs (10,66%). In the group of analyzed thighs, 3 of 5 patients show pin tract infection signs (60%), or 16 of 66 sites. (24,24%). All the arms present pin tract infection, or 13 from 36 pin sites. (36,11%). In the two analyzed knee joints the infected sites are presented by 14,28%, whereas in the two talocrural joints infection is determined with 3,57%.

Conclusion. Although differences in incidence of pin tract infections in different segments were detected, most pin tract infections were mild and successfully managed by local treatment and administration of oral antibio-

Кореспонденција и рејринг до: Ненад Атанасов, Клиника за ортопедски болести, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел./факс: +38923147626; E-mail: nenad.atanasov@yahoo.com

tics only. There was neither change in the method of stabilization, nor removal of a wire due to prolonged infection.

Key words: pin tract infection, incidence, Ilizarov method

Вовед

Дистракциско-компресивната метода на Илизаров претставува револуционерно откритие на полето на елонгациите и корекциите на деформациите на екстремитетите. Прицврстувањето на апаратната конструкција на коските на екстремитетите со помош на пренапрягнати жици обезбедува не само повеќерамнинска стабилност при елонгациите, туку пред сè пружа можност за флексибилна корекција на разновидни изолирани или комбинирани деформации на сегменти или цели екстремитети. Во денешно време, особено е присутна тенденцијата за усовршување на апаратната конструкција и примена на т.н. хибридни системи на екстерна фиксација, со комбинирано користење и на елементите на апаратот на Илизаров и на елементи на другите екстерни фиксатори. При тоа, не е ретка паралелната примена на пренапрягнати жици со половински назабени клинови. Причините најчесто лежат во потребата од изнаоѓање на компромис со анатомските структури на сегментите, но неретко се базираат и на резултатите на продлабочените биомеханички анализи за ефектите од примената на екстерната фиксација на екстремитетите.

Покрај позитивните клинички ефекти од примената на методата на Илизаров, може да се јават и низа компликации во различни стадиуми на лекувањето. Една од најчестите компликации се т.н. пин-тракт инфекции, кои со своите клинички манифестации се визуелизираат на местата на влегување или излегување на пиновите или жиците во третираниот сегмент (Слика 1). Често, тие се придружна појава и кај други видови екстерни фиксацији, а се манифестираат како површни или длабоки инфекции на сегментот. Инциденцијата на овој вид на инфекции варира во литературата, а во некои студии достигнува и до 50% [1]. Некои од клиничките знаци типични за овој вид на инфекција се локално црвенило, ексудација, разлабавување на жиците т.е. клиновите, покачена локална температура, болки итн., а поретко се проследени со генерализирани клинички манифестации карактеристични за проширен воспалителен процес на целиот сегмент, кој некогаш еволуира во хроничен остеомиелитис. Од таму и последиците од пин-тракт инфекциите се движат од незначителни до сериозни. Сепак, повеќето се одликуваат со пози-

тивен терапевски одговор на соодветен локален третман и орална примена на антибиотици, исклучувајќи ги притоа случаите кај кои се евидентни пропусти во предоперативното планирање, иницијални грешки при инсерцијата на клиновите или жиците, несоодветни димензии на жиците (клиновите), несоодветните агли на инсерција или неадекватно пренапрягнување на жиците при апликација на апаратната конструкција и др. Целта на овој труд е да го определи влијанието на сегменталната дистрибуција врз инциденцијата и степенот на пин-тракт инфекциите кај пациенти третирани по методата на Илизаров, а воедно да ги презентира мерките за намалување на несаканите ефекти од нив во целиот тек на лекувањето.



Сл. 1. Пин тракт инфекции на влезните места на жиците во стадиум на коскена ремоделација кај пациент лекуван според методата на Илизаров заради инфицирана псевдоартроза на потколеницата (I степен според класификацискиот систем Saleh-Scott)

Материјал и методи

Студијата е базирана на анализа на резултатите добиени од 26 пациенти третирани со методата на Илизаров на Клиниката за ортопедски болести во Скопје во периодот од 2006 до 2011 година. Возрасната дистрибуција се движи од 8 до 61 година, со средна возраст од 32,65. 16 од пациентите се од машки пол. Анализирани се 26 сегменти од аспект на пин-тракт инфекции од кои 14 потколеници (53,84%), 5 натколеници (19,24%), 3 надлактици (11,53%), 2 колена (7,69%) и 2 талокрурални зглобови (7,69%).

Во групата на 14 третирани потколеници, кај 7 од нив е спроведена елонгација заради сегментално скратување, кај 6 случаи заради конгениална хипоплазија, а кај еден случај заради абривијација настаната како секвела од прележан по-

лиомиелитичен процес. Останатите седум третирани потколеници се состојат од една скршеница, 2 посттравматски псевдоартрози и 4 инфилтрирани псевдоартрози.

Во групата која се состои од 5 третирани натколеници, кај 2 случаи се спроведе хируршка елонгација заради феморално скратување со конгенитална етиологија, кај 2 пациенти лекувањето се спроведе заради фрактури на фемурот, а кај еден случај заради инфилтрирана псевдоартроза. Групата составена од 3 надлактици во себе содржи една акутна фрактура, како и 2 посттравматски псевдоартрози.

Една од артродезите на колените зглобови е спроведена заради длабока инфекција и разлабавување на тотална ендопротеза на колено, а во вториот случај артродезата следи по реконструктивна хируршка процедура заради тумор на дисталната натколеница. Артродеза на скокалниот зглоб во едниот случај е заради сублуксација со инветерирана еквиноварус-деформација, а во другиот заради несоодветно третирана интраартикуларна коминутивна фрактура на дисталниот крај на тибјата и фибулата.

Кај сите пациенти во студијата, при изведување на оперативните интервенции се користеа исклучиво трансфиксациски напрегнати жици, примената на клинови беше исклучена. Сите жици беа напрегнати со помош на затегнувач. На крајот на оперативната интервенција, се поставуваа бетадински гази со четириаголна форма на секое влезно и излезно место на жиците. 48-72 часа постоперативно, целата регија околу жиците се оставаше непрепокриена. Дополнителна примена на гази беше неопходна само во случаи на ексудација. Во постоперативниот тек состојбата со жиците се контролираше секојдневно, а во одредени случаи се отстрануваа крусти и дебрис. Постоперативната употреба на антибиотски спреј се спроведуваше не само заради локална превенција од пин-инфекција, туку и заради

одржување на релативно суви влезни и излезни места на жиците. Изолираната предоперативна парентерална доза на цефалоспорински антибиотик, со континуирана постоперативна примена на истата во текот на 72 часа постоперативно, во најголем број случаи беше доволна во општиот режим на антибиотска заштита кај пациентите. Во натамошниот тек, орална антибиотска терапија се спроведуваше само кај изолирани случаи со клинички знаци на инфекција.

Степенувањето на инфекцијата на местото на жиците се спроведуваше согласно класификацискиот систем на Saleh и Scott од 1992 година [1]:

Степен 0-без проблеми;

Степен 1-Дава одговор на локален третман, зголемено чистење и масажа;

Степен 2-Дава одговор на орална примена на антибиотици;

Степен 3-Дава одговор на интравенозна примена на антибиотици или ослободување на пиновите;

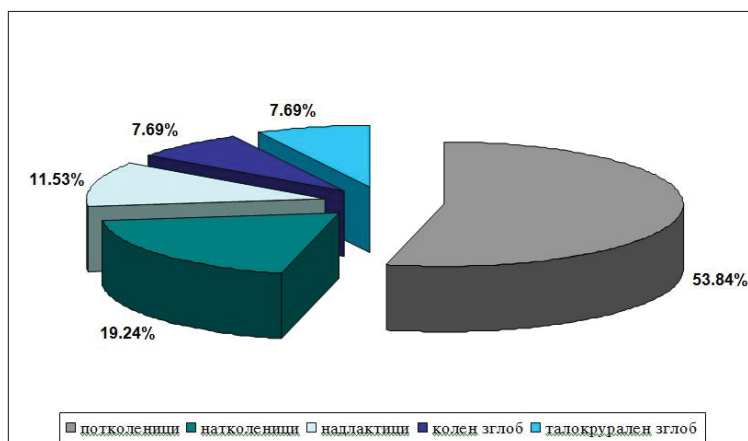
Степен 4-Дава одговор при отстранување на пинот;

Степен 5-Дава одговор на локална хируршка киретажа;

Степен 6-Хроничен остеомиелитис.

Резултати

Кај вкупниот број од 26 пациенти анализирани за пин-тракт инфекции во оваа студија анализата беше извршена на 201 жица, т.е. на 402 места на влегување и излегување на жиците од сегментот. Процентот на пин-тракт инфекции беше пресметуван како број на пациенти кај кои е дијагностицирана пин-инфекција во однос на вкупниот број на анализирани пациенти во секоја поединечна група од аспект на испитуваните различни сегменти, но во исто време беше испитуван и бројот на инфилтрирани места во однос на вкупниот број на анализирани влезни и излезни места за секоја анализирана група поединечно.



Граф. 1. Дистрибуција на клиничкиот материјал по сегменти

Кај вкупно 16 пациенти од испитуваните 26, (61,53%) регистрирани се знаци за пин-инфекции во различни стадиуми на лекувањето по методата на Илизаров. Бројот на инфицираните места кај секој пациент варираше од 0 до 7 со средна вредност од 2,3 инфицирани места по пациент. Вкупниот број на инфицирани места во серијата изнесуваше 60, што од вкупниот број од 402 претставуваше 14,92%.

Според сегменталната дистрибуција во серијата, анализата беше спроведена кај 14 потколеници (53,84%), 5 натколеници (19,24%), 3 надлактици (11,53%), 2 колени зглоба (7,69%) и 2 талокрурални зглоба (7,69) (Графикон 1).

Во групата на анализирани потколеници, 8 од 14 пациенти т.е. потколеници (57,14%) покажаа знаци на инфекција. Во групата на анализирани натколеници, 3 од 5 презентираат знаци за пин-тракт инфекција (60%), кај сите надлактици регистрирани се знаци на пин-инфекција, (100%) кај еден од двајцата пациенти кај кој беше извршена компресивна артродеза на колениот по методата на Илизаров (50%), беше регистрирана пин-инфекција. Од двата анализирани скокални зглобови инфекција беше докажана кај еден (50%) (Табела 1). Од аспект на бројот на инфицираните места во однос на вкупниот број на анализирани влезни и излезни места за секој анализиран сегмент по-

Табела 1. Сегментална дистрибуција на пациентите со знаци за пин-тракт инфекција

| Сегмент | Вкупно | Пациенти со пин-инфекции | % |
|--------------------|--------|--------------------------|-------|
| потколеница | 14 | 8 | 57,14 |
| натколеница | 5 | 3 | 60 |
| надлактица | 3 | 3 | 100 |
| колен зглоб | 2 | 1 | 50 |
| талокрурален зглоб | 2 | 1 | 50 |

динечно, кај третираните 14 потколеници, 26 од вкупно 244 места на влегување или излегување на жиците во овој сегмент покажаа знаци на инфекција (10,66%). Во групата на 5 анализирани натколеници, 16 од вкупно 66 влезни или излезни места во овој сегмент (24,24%) покажаа знаци за инфекција, додека кај надлактиците се регистрирани знаци на пин-инфекција кај 13 од вкупно 36 места (36,11%). Кај двата анализирани колени зглобови пин-инфекција беше регистрирана на 4 места, што во однос на вкупниот број на анализирани места во овој сегмент изнесуваше 14,28%, додека кај двата скокални зглобови инфекција беше докажана на едно место, што во однос на вкупниот број на анализирани места во овој сегмент (28) изнесуваше 3,57% (Табела 2).

Табела 2. Сегментална дистрибуција на пин-тракт инфекциите во однос на бројот на влезни/излезни места на жиците

| Сегмент | Вкупен број на влезни/излезни места | Број на инфицирани влезни/излезни места | % |
|--------------------|-------------------------------------|---|-------|
| потколеница | 244 | 26 | 10,66 |
| натколеница | 66 | 16 | 24,24 |
| надлактица | 36 | 13 | 36,11 |
| колен зглоб | 28 | 4 | 14,28 |
| талокрурален зглоб | 28 | 1 | 3,57 |

Во метафизната регија инциденцијата на пин-инфекции изнесуваше 73,33% или 44 од вкупно 60 инфицирани места, што е процент значајно повисок во споредба со процентот на пин-инфекции во дијафизните регии кој изнесуваше 26,66% или 16 од вкупно 60 места. Од аспект на анализирани пациенти, кај 15 од 16 пациенти со пин-инфекција, дел од трансфиксациските жици се аплицирани во метафизните регии, со што во студијата се покажа статистички високо сигнификантно влијание на метафизната локализација на жиците врз инциденцијата на пин-тракт инфекциите ($p < 0,001$).

Поголемиот број на инфекции настапија во стадиумите на коскена консолидација (68,75%) и ремоделација. (25%), а ниту еден случај не беше ре-

гистриран во стадиум на почетна елонгација и/или корекција на деформацијата на сегментот. Со тоа се покажа дека стадиумот на елонгација/корекција статистички високо сигнификантно влијае на инциденцијата на пин-инфекција (Mann-Whitney $Z = -4,21$ $p = 0,000025$).

Сите инфицирани места степенувани според системот Saleh-Scott достигнуа најмногу до вториот степен според наведениот начин на степенување. Појавата на пин-тракт инфекции во ниеден случај не го смени режимот на лекување ниту методот на стабилизација и екстерна фиксација на сегментите третираните по методата на Илизаров. Во рамките на лекувањето, повеќето пин-инфекции беа успешно надминати со локален третман, како и со орална антибиотска терапија.

Дискусија

Инфекциите на влезните и/или излезните места на жиците или клиновите се едни од најчестите компликации при примена на екстерните фиксатори, особено при лекувањето на пациенти според методата на Илизаров. Иако промоторите на методата во студиите не наведуваат статистички значаен процент на пин-тракт инфекции [2,3] во повеќето студии инциденцијата на овој вид на инфекции претставува сериозен проблем во различните стадиуми на лекување со дистракциска остеогенеза [4-7]. Со оглед на фактот што пин-тракт инфекциите често може да го нарушат нормалниот процес на оптоварување со настапување на натамошни компликации кои се движат од минорни до сериозни, очигледна е неопходноста од намалување на сите фактори на ризик за нивно појавување и натамошно развивање. Ефикасноста во минимизирањето на пин-инфекциите меѓу другото зависи и од некои предуслови предвидени во различни протоколи како што се: адекватна инсерција на жиците, преврски околу влезните и излезните места на жиците, како и постоперативен режим на чистење, покривање и дополнителна грижа на местата во комбинација со локален, но и генерален антибиотски третман, зависно од степенот на инфекцијата околу пиновите [8]. Во оперативната техника иригацијата во текот на инсерцијата на жиците која се одвива со релативно мала обртна брзина, како и користењето на постепено избивање на жиците во моментот на поминување од другата страна на коската низ меките ткива несомнено ја намалуваат можноста за настанување на некроза т.е. разни видови на оштетување на ткивата. Со одредени модификации во оперативната техника и некои разлики во постоперативниот третман, протоколот користен на нашиот материјал е сличен на British consensus method [9].

Според сегменталната дистрибуција во серијата, анализата беше спроведена кај 14 потколеници, 5 натколеници, 3 надлактици, 2 колени зглоба и 2 талокрурални зглоба. Во групата на анализирани потколеници, 8 од 14 пациенти покажуваат видливи знаци за пин-инфекција, во групата на анализирани натколеници, 3 од 5 пациенти презентираат слични знаци. Кај сите надлактици регистрирани се знаци на пин-инфекција, што на некој начин претставува сигнификантна разлика во однос на останатите сегменти. Кај еден од двата пациенти кај кој беше извршена компресивна артродеза на коленото по методата на Илизаров беше регистрирана пин-инфекција, додека од двата испитувани скокални зглобови инфекција беше докажана кај еден пациент. Иако, процентот на пин-инфекции во одредени сегменти

како што е надлактицата во оваа студија достигна и до 100, сепак од аспект на бројот на инфицираните места во однос на вкупниот број на анализирани влезни и излезни места за секој анализиран сегмент поединечно, процентот е далеку помал (36,11% кај анализираниите надлактици во оваа студија). Истото се однесува и на вкупниот процент на пин-тракт инфекции во целата серија, кој од аспект на инфицираните места е 14,92%, иако од аспект на број на пациенти со пин-тракт инфекција достигнува до 61,53% од вкупниот број на пациенти. Метафизните, а особено периартикуларните регии на нашиот материјал како и во референтната литература [10], се прикажаа како анатомски регии со висок процент на пин-тракт инфекции. Некои од наведените студии индицираат зголемување на инциденцијата на пин-инфекции во подоцнежните стадиуми на коскено формирање [11]. Во оваа студија, поголемиот дел на инфекции од овој вид за прв пат се појавија во стадиумот на коскена консолидација. Во некои случаи, инфекциите на влезните и/или излезните места на жиците може да бидат предизвикани од иницијални пропусти во нивото на кортикотомијата, или во начинот на изведување на кортикотомијата кај хируршките елонгации на сегментите, потоа грешки во инсерцијата или несоодветни агли меѓу жиците на поединечни обрачи на апаратната конструкција, недоволно напрегнување или ексцесивно пренапрегнување на жиците, несоодветни димензии на жиците и/или на одредени елементи на конструкцијата, како и голем дијапазон на грешки и пропусти при реконструкцијата на апаратот во фазата пред оперативното поставување на апаратот на сегментот [12]. Во таквите случаи, неретко се наложува потребата од повторно оперативно лекување, а понекогаш дури и промена во методот на корекција или стабилизација на сегментот.

Заклучок

Инфекциите околу жиците или пиновите може да бидат сериозен проблем во текот на лекувањето по методата на Илизаров. Во оваа студија постојат разлики во инциденцијата на пин-тракт инфекциите кај различни сегменти третираны по методата на Илизаров. Особено е висока инциденцијата на овој вид инфекции во метафизните и периартикуларните регии. Сепак, повеќето инфекции се од лесен степен и можат успешно да бидат лекувани со локален третман и/или примена на орална антибиотска терапија. Во ниту еден случај во серијата, не се наложи менување на методот на стабилизација, ниту промена или отстранување на жица заради пролонгирана инфекција.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Saleh M, & Scott B. W. Pitfalls and complications in leg lengthening: The Sheffield experience. *Seminars in Orthopaedics* 1992; 7(3): 207-222.
2. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop* 1989; (238): 249-281.
3. Paley D. Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop* 1988; 8(1): 73-92.
4. DeBastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Limb lengthening by callus distraction (callotasis). *J Pediatr Orthop* 1987; 7(2): 129-134.
5. Davies R, Holt N, Nayagam S. The care of pin sites with external fixation. *J Bone Joint Surg* 2005; 87: 716-719.
6. Gordon EJ, Kelly-Hahn J, Carpenter CJ, et al. Pin site are during external fixation in children. Results of a nihilistic approach. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 163-165.
7. Valentin Antoci, Craig M. Ono, Valentin Antoci, Jr, and Ellen M. Raney. Pin-Tract Infection During Limb Lengthening Using External Fixation. *Am J Orthop* 2008; 37(9): 150-154.
8. Sims M, Saleh M. Protocols for the care of external fixator pin sites. *Prof Nurse* 1996; 11: 261-4.
9. R. Rose: Pin site care with the Ilizarov circular fixator. *The Internet Journal of Orthopedic Surgery* 2010 Volume 16 Number 1.
10. Hutson JJ, Zych GA. Infections in periarticular fractures of the lower extremity treated with tensioned wire hybrid fixators. *J Orthop Trauma* 1998; 12: 214-18.
11. Sproles KJ. Nursing care of skeletal pins: a closer look (continuing education). *Orthop Nurs* 1985; 4: 11-19.
12. Moroni A, Vannini F, Mosca M, Giannini S. State of the art review: techniques to avoid pin loosening and infection in external fixation. *J Orthop Trauma* 2002; 16(3): 189-195.

Оригинален труд

ЛУКСАЦИЈА ПО ИМПЛАНТАЦИЈА НА ТОТАЛНА ЕНДОПРОТЕЗА НА КОЛК DISLOCATION FOLLOWING TOTAL HIP REPLACEMENT

Виктор Камнар, Ненад Атанасов, Анастасика Попоска и Зоран Божиновски

ЈЗУ Универзитетска клиника за ортопедски болести, Медицински факултет, Универзитет "Свети Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Кореспонденција и репринт до: Виктор Камнар, ЈЗУ Универзитетска клиника за ортопедски болести, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел./факс: +389 2 31 47 626; E-mail: kamnar25@gmail.com

Апстракт

Вовед. Дислокацијата на колкот по имплантација на тотална ендопротеза претставува сериозна компликација која го зголемува морбидитетот кај пациентот и го продолжува периодот на негова рехабилитација. Целта на студијата е да ја детерминира инциденцијата на дислокацијата по оперативна имплантација на тотална ендопротеза на колкот.

Методи. Тотална ендопротеза на колкот на Клиниката за ортопедски болести во Скопје во периодот Анализата е спроведена на 1200 пациенти, оперативно лекувани со вградување на од 2005 до 2012 година. Дислокациите на колкот се дијагностицираа со помош на клиничката и радиографската метода. Третманот на настанатите дислокации на претходно оперираните колкови се состоеше или од затворена репозиција и имобилизација, или отворена репозиција со или без промена на едната или двете компоненти со корекција на примарната позиција и стабилност на ендопротезата.

Резултати. Бројот на пациенти со дислокација на колкот по примарната имплантација на тотална ендопротеза изнесуваше 15(1,25%). Кај двајца пациенти од анализираниите 15(13,33%), беше спроведен третман со затворена мануелна репозиција под флуороскопска контрола и дополнителна имобилизација. Кај 10 пациенти (66,66%) се направи отворена репозиција и имобилизација, а кај 3 пациенти (20%) се наложи потребата од промена на елементите на ендопротезата заклучно со реориентација на ацетабуларната компонента.

Заклучок. Најчести причини за дислокација се

несоодветна поставеност на компонентите на ендопротезата, хируршкиот пристап, претходни оперативни интервенции на колкот, слабоста на околната мускулатура, постоење на ретроацетабуларен остеофит, како и искуството на ортопедскиот хирург.

Клучни зборови: Дислокација на колкот, тотална ендопротеза

Abstract

Introduction. Hip dislocation following implantation of total endoprosthesis is a serious complication which increases patient's morbidity and prolongs the period of his rehabilitation. The aim of this study is to determine the incidence of hip dislocation after surgical implantation of total hip endoprosthesis.

Methods. The analysis has been made on 1200 patients, surgically treated by an implantation of total hip endoprosthesis on the Clinic for orthopaedic surgery in Skopje for a time period from 2005 till 2012. The diagnosis of dislocation of the hips was made by clinical and radiographic method. The treatment of the dislocations of previously operated hips involved either closed reduction combined with immobilization, or open reduction with or without replacement of one or two components with correction in the primary position and stability of the implant.

Results. The total number of patients with hip dislocation after primary implantation of total hip prosthesis was 15(1,25%). Two of the patients out of the whole number of 15 (13,33%) were treated by means of closed reduction of the hip fluoroscopically controlled, and plaster cast immobilization followed in a period of 2 weeks. In 10 patients (66,66%) an open reduction with immobilization was performed, whereas in three patients (20%) replacement of elements of the endoprosthesis including a reorientation of the acetabular component was mandatory.

Conclusions. The most frequent reasons for hip dislocation are: inappropriate position of acetabular and/or femoral component of the prosthesis, surgical approach, previously performed surgery on the hip, an inefficient muscle strength around the hip, as well as the experience and surgical skill of the orthopaedic surgeon.

Key words: Hip dislocation, total hip endoprosthesis

Вовед

Дислокацијата на колкот по имплантација на тотална ендопротеза претставува сериозна компликација која го зголемува морбидитетот кај пациентот и го продолжува периодот на негова рехабилитација. Дислокациите се класифицираат како рани и доцни [1-5]. Временскиот интервал кој се зема како пресек е периодот помеѓу 5 и 6 недели [6,7]. Како најчести причини за дислокација се несоодветна поставеност на ацетабуларната или на феморалната компонента, или на обете, хируршкиот пристап на колкот, менталниот статус на пациентот, возраста на пациентот, претходни оперативни интервенции на колкот, инсуфициенција на абдукторната мускулатура, невролошки заболувања, постоење на ретроацетабуларни остеофити (неотстранети за време на оперативната интервенција) како и искуството на ортопедскиот хирург.



Сл. 1. Заден ацетабуларен остеофит

Материјал и методи

Во оваа серија беа вклучени 1200 оперирани случаи на Клиниката за ортопедски болести во Скопје во периодот помеѓу 2005 и 2012 година. Бројката на дислоцирани ендопротези на колк беше

15(1,25%) што кореспондира со инциденцата во литературата од 1,2 до 1,4%. Од вкупно оперираните пациенти (n=840), 70% беа од женски пол, додека 360 пациенти или 30% од машки пол. Третманот на дислокациите на ендопротезите на колкот се: затворена репозиција и имобилизација, отворена репозиција (Слика1), промена на ацетабуларната и/или на феморалната



Сл. 2. Инсуфициенција на абдукторна мускулатура

компонента на протезата со корекција на нејзината примарна позиција и стабилност, како и обезбедување на оптимална ретенција на компонентите на зглобот (Слика 2 и 3).



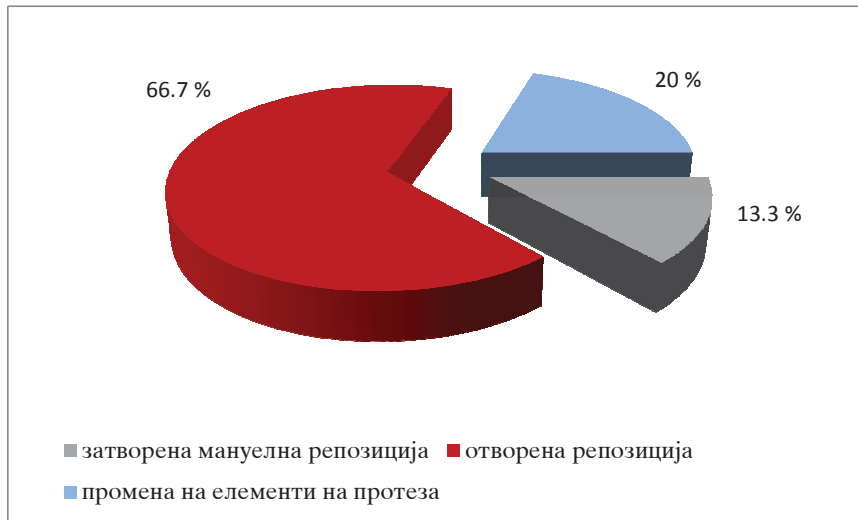
Сл. 3. Отворена репозиција на колк

Резултати

По седумгодишното следење на резултатите од ова испитување се дојде до заклучок дека претходните оперативни интервенции на колкот, менталната состојба на пациентот и искуството на хирургот се најчести причини за оваа компликација. Потребата од користење на прецизна опера-

тивна техника и соодветна реконструкција на мускулатурата во регијата на операцијата, се од големо значење.

Во нашата серија од 15 луксации, 2 (13,33%) беа третираны со затворена мануелна репозиција под флуороскопија и дополнителна имобилизација во траење од 2 недели.



Граф. 1. Дистрибуција според клинички третман

Кај 10(66,66%) пациенти беше направена отворена репозиција, експлорација на поставеноста на елементите и евентуален импидмент синдром, како и повторна имобилизација во траење од 2 недели. Кај тројца пациенти (20%) имаше потреба од промена на елементите на протеза-

та, кај еден случај промена на ацетабуларната компонента, кај 1 случај промена на должината на главата на феморалната компонента и кај еден случај реориентација на ацетабулумот со промена на должината на феморалната глава.

Табела 1. Пациенти со дислокација на ТПК

| Возраст | Пол | Дијагноза | Третман |
|---------|-----|--------------------------|--|
| 70 | ж | Примарна коксартроза | Отворена репозиција |
| 53 | ж | Диспластична коксартроза | Затворена репозиција |
| 65 | м | Ревизија на протеза | Отворена репозиција |
| 44 | ж | Траума | Отворена репозиција |
| 55 | м | Диспластична коксартроза | Отворена репозиција |
| 38 | ж | Асептична некроза | Отворена репозиција и реориентација на ацетабуларната капа |
| 40 | ж | Асептична некроза | Затворена репозиција |
| 49 | м | Траума | Отворена репозиција и промена на феморалната глава |
| 66 | ж | Примарна коксартроза | Отворена репозиција реориентација на ацетабуларната капа и промена на должината на главата |
| 63 | м | Примарна коксартроза | Отворена репозиција |
| 54 | ж | Ревизија | Отворена репозиција |
| 37 | ж | Диспластична коксартроза | Отворена репозиција и промена на феморалната глава |
| 74 | ж | Ревизија | Отворена репозиција |
| 77 | ж | Ревизија | Отворена репозиција |
| 80 | ж | Ревизија | Отворена репозиција |

Дискусија

Уште од самиот почеток на развој на алоартро-

пластиката на големите зглобови преку напредокот на базичната наука, развојот на дизајнот на ендопротезите како и усовршувањето на хи-

руршката техника доведоа до драматично подобри функционални резултати кај пациентите.

Брзата и стабилна биолошка фиксација на ендопротезите овозможува долго и квалитетно живеење со вештачки зглоб. Покрај позитивните клинички ефекти од примената на методата на алартропластиката на колкот, може да се јават и низа компликации во различни стадиуми на лекувањето. Меѓу најчестите компликации спаѓа и раната дислокација на ендопротезата (до 3 недели од оперативниот зафат), често поврзана со зглобен лакситет и недоволно зараснати меки ткива како и сè уште недоволно вратениот мускулен баланс. Во зависност од позицијата на ацетабуларната и феморалната компонента како и користениот хируршки пристап, дислокацијата може да биде предна или задна. Предните дислокации настануваат при екстензивна надворешна ротација, кога колкот е во екстензија, при нагли падови поради лизгање на воден под или при користење на тоалет со ниско седење. Задните дислокации најчесто настануваат при флексија и внатрешна ротација на колкот, често изразени при нагло станување од седење на ниска столица или излегување од автомобил. И кај двата типа дислокации, пациентот чувствува неизмерно јака болка, комплетна редуција на движењата во колкот и типичен ротаторен деформитет [8,9].

Заклучок

Најчести причини за дислокација на колкот по имплантација на тотална ендопротеза се несоодветна поставеност на компонентите на ендопро-

тезата, хируршкиот пристап, претходни оперативни интервенции на колкот, слабоста на околната мускулатура, постоење на ретроацетабуларен остеофит, како и искуството на ортопедскиот хирург.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Dorr LD, Wolf AW, Chandler R, Conaty JP. Classification and treatment of dislocations of total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1983; 173: 151-158.
2. Kadakia NR, Noble PC, Sugano N, Paravie V. Posterior dislocation of the artificial hip joint: effect of cup anteversion. In: *44th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society* 1998; p 825.
3. Levy BA, Berry DJ, Pagnano MW. Long-term survivorship of cemented all-polyethylene acetabular components in patients >75 years of age. *J Arthroplasty* 2000; 15(4): 461-467.
4. Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R, et al. Dislocation after total hip replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-A: 217-220.
5. Li E, Meding JB, Ritter MA, et al. The natural history of a posteriorly dislocated total hip replacement 1999; 14(8): 964-968.
6. Sahni IK, Noble PC, Bartz R, et al. Should acetabular cups be impinged in a fixed degree of anteversion? In: *44th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society* 1998; p 826.
7. Shirasu H, Yamamoto K, Shishido T, et al. The examination of measuring the anteversion of the stem using a simple X-ray lateral figure after THA. *J Jpn Orthop Assoc* S111.
8. Woolson ST, Rahimtoola ZO. Risk factors for dislocation during the first 3 months after primary total hip replacement. *J Arthroplasty* 1999; 14(6): 662-668.
9. Yuan L, Shih CH. Dislocation after total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119:263-266.

ЕНДОСКОПСКИ ТРЕТМАН НА ЗГОЕНОСТ (ОБЕЗИТЕТ) СО ИНТРАГАСТРИЧЕН БАЛОН

ENDOSCOPIC TREATMENT OF OBESITY WITH INTRAGASTRIC BALLOON

Ѓорги Дерибан и Калина Гривчева-Старделова

ЈЗУ Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Ендоскопското поставување на интрагастричен балон заради намалување на телесната тежина е можна терапевска опција кај згоени лица кои со хигиено-диетески режим не успеале задоволително да ја намалат телесната тежина. Ендоскопски третман на згоеност со поставување на интрагастричен балон е метода која досега не е применувана во Македонија. Целта на трудот е да се процени ефикасноста, безбедноста и подносливоста на ендоскопски поставениот интрагастричен балон кај нашите пациенти.

Методи. На седум пациенти со индекс на телесната маса (BMI) $>33 \text{ kg/m}^2$ кои во минатото имале неуспешни обиди со хигиено-диететски режим да ја редуцираат телесната тежина ендоскопски им беше поставен интрагастричен балон. Пред интервенцијата, на пациентите им беше измерена телесната тежина, а со клинички и гастроскопски преглед беа исклучени контраиндикациите за поставување на балон. По завршување на 6-месечниот третман беше измерена промената на телесната тежина. Пациентите беа редовно следени и заради евентуални компликации поврзани со интервенцијата, а обработени се и податоците за подносливоста на методата.

Резултати. Средниот BMI на пациентите пред почетокот на интервенцијата изнесуваше 44.5 kg/m^2 . Во тек на 6-месечниот период средната загуба на телесната тежина изнесуваше 15.4 kg. Средниот BMI по интервенцијата изнесуваше 38.7 kg/m^2 . Не беа регистрирани компликации поврзани со интервенцијата.

Заклучок. Кај пациенти кои со хигиено-диететски мерки не успеале да ја намалат телесната тежина 6-месечниот третман со интрагастричниот балон доведе до просечно намалување на телесната тежина за 15,4 kg. Методата се покажа како

безбедна, не беа регистрирани компликации поврзани со интервенцијата, а пациентите ја оценија подносливоста како добра. Потребно е натамошно следење на пациентите за да се проценат долготрајните ефекти на оваа метода.

Клучни зборови: згоеност (обезитет), ендоскопија, гастричен балон

Abstract

Introduction. Endoscopic placement of an intragastric balloon presents an option directed to weight loss in patients in whom diets and attempts of lifestyle changes have failed to reduce body (over)weight. Endoscopic treatment of obesity with intragastric balloon placement has so far, to the best of our knowledge, not been offered to patients in Macedonia. The aim of our present study was to investigate the effectiveness, the safety and the tolerability of intragastric balloon treatment in our patients.

Methods. Seven patients with a body mass index (BMI) $>33 \text{ kg/m}^2$, resistant to prior weight loss treatment, were enrolled in our study. In all patients, prior to intragastric balloon placement, medical and weight histories were obtained and GI contraindications ruled out. During the treatment period patients were followed for complications and tolerability of the procedure. After 6 month treatment and removal of the balloon, data for weight loss and BMI changes were collected.

Results. The mean BMI prior to endoscopic treatment was 44.5 kg/m^2 . During 6-month treatment patients lost an average of 15.4 kg and the mean BMI decreased to 38.7 kg/m^2 . Procedure related complications or balloon deflation were not registered. Except of one patient who reported nausea and abdominal cramps, all other patients described the tolerability as good.

Conclusions. In obese patients who have tried many diets and weight-loss programmes without success the 6 month intragastric balloon treatment resulted in an average weight loss of 15.4 kg. The procedure appeared safe and was well tolerated by most patients. Further studies are required to assess long term effects of intragastric balloon treatment in our patients.

Key words: obesity, endoscopy, gastric balloon

Вовед

Згоеноста (Obesitas) претставува комплексно нарушување на метаболизмот кое се карактеризира со прекумерна телесна тежина, зголемување на масното ткиво и поврзаност со коморбидитети [1]. Според СЗО, згоеноста е дефинирана преку индексот на телесната маса (ВМІ) кој претставува количник помеѓу телесната маса (изразена во килограми) и квадратот од телесната висина (изразена во метри). ВМІ тесно корелира и со количеството на масното ткиво во организмот, но корелацијата е послаба за помали вредности на ВМІ. Згоеност од прв степен се дефинира со $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$, згоеност од втор степен со $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ и згоеност од трет степен со $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$. При $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ згоеноста ја нарекуваме морбидна згоеност или Obesitas per magna.

Згоеноста (обезитетот) во денешно време станува глобален проблем кој е пораспространет од малнутрицијата, а во развиените земји добива епидемски размери [2,3]. Во последните две децении е забележан значаен пораст на згоеноста кај детската популација и адолесцентите [4].

Згоеноста се поврзува и со коронарната срцева болест, хипертензијата, цереброваскуларниот инсулт, малигноми, дијабетес мелитус тип 2 и заболувања на коските и зглобовите [5], а згоеноста од втор степен во најголем број случаи е асоцирана со метаболниот синдром. Општиот морталитет кај згоените лица расте паралелно со порастот на ВМІ [6].

Тераписки опции за обезносii

Баријатриската хирургија е единствената терапевска опција која долготрајно ја намалува телесната тежина и коморбидитетите поврзани со згоеноста кај лицата со Obesitas per magna [7,8], но како хируршка метода може да резултира со сериозни и смртни компликации [9,10].

Од друга страна постојат и безброј хигиено-диететски протоколи и лекови кои даваат различни, честопати незадоволителни резултати [11].

За пациентите кои не можат со хигиено-диететски мерки да ја намалат телесната тежина, но не ги исполнуваат ниту критериумите за баријатриската хирургија, ендоскопскиот третман со поставување на интрагастричен балон претставува можна терапевска опција [12].

Интервентните (хируршки или ендоскопски) процедури во третманот на згоеноста се делат на рестриктивни и малапсорптивни.

Рестриктивните процедури имаат цел анатомски да го модифицираат желудникот, т.е. да го редуцираат неговиот волумен така што чувството на ситост и тежина се јавуваат при внес на многу помало количество на храна и течност [13].

Ендоскопското поставување на интрагастричен балон спаѓа во рестриктивните процедури, при што балонот зазема поголем дел од волуменот на желудникот и предизвикува ситост и тежина и при мал внес на храна или течност.

Nieben, поаѓајќи од сознанието дека гастричен бензоар доведува до намалување на апетитот придружено со редукција на телесната тежина, во 1982 година за прв пат поставил гумени гастрични балони кај 5 згоени жени [14]. Користените балони останувале дистендирани просечно околу 12 дена, по што колабирале, а пациентите ги исфрлале со столицата. Во текот на овој третман пациентите губеле околу 5 килограми, не биле забележани компликации од методата, но кратковечноста на балоните не овозможила подолготрајни ефекти врз телесната тежина. Во следните години се појавиле поголем број различни интрагастрични балони, коишто потоа за кратко време поради неуспех или компликации биле повлечени од употреба [15,16]. Поради ваквите ситуации, во 1987 година се одржал состанок на тема: "Згоеноста и гастричниот балон" на кој учествувале 75 меѓународно признати гастроентеролошки експерти. Целта на состанокот била да се дефинира како треба да изгледа „идеалниот интрагастричен балон наменет за комерцијална употреба. Експертите ги дале следните препораки: идеалниот балон треба да е мазен, мек, без шавови, изработен од отпорен и долговечен материјал, со мал потенцијал за предизвикување на мукозни лезии или опструкција на желудочниот волумен. Балонот треба да содржи рендгенски видливи маркери што ќе овозможат следење и локализирање во случај на дефлација. Балонот треба да се полни со воздух или течност што ќе овозможи прилагодување на неговиот волумен зависно од големината на желудникот [17]. На пазарот се појавија два модела на интрагастрични балони кои ги задоволуваат ваквите критериуми. BioEnterics Intragastic Balloon (BIB; Allergan) е интрагастричен балон кој се полни со течност и Heliosphere bag (Helioscopic Medical Implants, France) интрагастричен балон кој се полни со воздух. Двата модела на балони се во комерцијална употреба во Европа, Јужна Америка, Канада, Азија вклучувајќи ја и Јапонија [18,19]. Кај нашите пациенти користевме интрагастрични балони кои се полнат со течност (BioEnterics Intragastic Balloon BIB; Allergan).

Целта на трудот беше да се процени ефикасноста, безбедноста и подносливоста на ендоскопски поставениот интрагастричен балон кај нашите пациенти.

Материјал и методи

Во нашата студија беа вклучени згоени лица со $BMI > 33 \text{ kg/m}^2$ кои во минатото во еден или повеќе наврати безуспешно се обиделе со хигиендиетески режим да ја намалат телесната тежина. Проценката дали пациентот е погоден за ендоскопскиот третман се базираше на податоците од анамнезата, клиничкиот преглед, лабораториските резултати и гастроскопскиот наод.

Анамнестички, се обрна посебно внимание на хормоналните или генетските причини за згоеноста, присуството на малигна болест во изминатите 5 години, постоечка или планирана бременост и алкохолизам. Постоењето на која било од овие состојби претставуваше контраиндикација за поставување на гастричниот балон.

Пред почеток на третманот, кај пациентите лабораториски се одредуваше хематограм, гликемија, хепатални проби, деградациски продукти, серумски липиди и тироидни хормони. Значителни отстапувања од референтните вредности кои налагаа доиследување, истовремено претставуваа контраиндикација за почеток на третманот. Пред поставувањето на гастричниот балон кај сите пациенти се направи дијагностичка гастроскопија за да се исклучи постоење на малигном или улкус во горниот гастроинтестинален тракт, ангиектазии, варикозитети, рефлуксен езофагит од втор или повисок степен и хијатална хернија поголема од 3 цм.

Сите пациенти пред ендоскопското поставување на интрагастричниот балон беа запознаени со текот на интервенцијата, очекуваниот бенефит, но и можните компликации.

Потенцијални (иако многу ретки, но опишани) компликации поврзани со процедурата се дефлација со дислокација на балонот како и компликации поврзани со гастроскопски преглед.

Користените гастрични балони беа од типот BIV Bioenterics Intragastric Balloon (BioEnterics Corp., Carpinteria, Calif.) од производителот Алерган.

Интервенцијата ја изведувавме со интравенска седација со Мидазолам.

Опис на процедурата

Пред поставувањето на балонот преку гастроскопот се инсуфлира воздух со цел да се дистендира желудникот и да се олесни внесувањето на гастричниот балон. Потоа гастроскопот се извлекува надвор и се внесува колабираниот гастричен

балон кој е фабрички намонтиран на врвот на пластичен катетер (Слика 1). Повторно се влегува со гастроскоп и се проверува дали балонот е позициониран во антралната регија, потоа преку пластичниот катетер балонот се полни со околу 550-600 мл физиолошки раствор помешан со метиленско сино. Метиленското сино се додава со цел да сигнализира евентуално истекување на содржина од балонот што би се манифестирано со синкасто пребојување на столицата или урината (на пациентите им беше укажано дека во таква ситуација треба во најкраток можен рок да се јават на клиниката за ГЕХ). При полнење на балонот се води сметка желудникот да не се дистендира прекумерно (Слика 2). Откако ќе се постигне посакуваниот волумен на балонот, со нагло извлекување на катетерот се дисконектира катетерот од балонот и катетерот се извлекува надвор.



Сл. 1. Колабираниот гастричен балон поставен на врвот на пластичен катетер, во средина на сликата прикажан дистендиран балон наполнет со течност



Сл. 2. Дистендиран балон поставен во желудник

По 6 месеци балонот се вади, исто така по ендоскопски пат. Гастроскопот се позиционира пред балонот и потоа балонот се пунктира со игла. Откако ќе се внесе иглата неколку цм во балонот, се навлекува катетер преку иглата, се извлекува иглата и преку катетерот се аспирира содржината од балонот. Колабираниот балон се фаќа

со трокука јадица и се извлекува надвор заедно со гастроскопот.

Првите неколку денови по поставувањето на гастричниот балон, кај пациентите беше поизразено чувството на мачнина придружено со нагони за повраќање. По потреба амбулантски се ординираше интравенски антиеметик (метоклопрамид), интравенски инхибитор на протонска пумпа (пантопразол или езомепразол) и инфузишки раствори. Во првиот месец сите пациенти редовно примаа инхи-

битор на протонска пумпа пер ос, потоа по потреба.

Резултати

Во табелата е даден преглед на податоците (година на раѓање, ВМ/ТТ пред почеток на третман, ВМ/ТТ по 6-месечен третман, редукција на ТТ во kg, редукција на ТТ во %, компликации/подносливост) за 7-те пациенти со поставен интрагастричен балон.

Табела 1. Преглед на возраст, тежински параметри и подносливост на методата кај пациентите

| реден број | година на раѓање | ВМ/ТТ пред третман | ВМ/ТТ по 6 месечен третман | редукција на ТТ во килограми | редукција на ТТ во % | компликации/ подносливост |
|------------|------------------|--------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|
| 1. | 1977 | 62.5/160 | 48.8/125 | 35 | 21.8 | не/добра |
| 2. | 1957 | 37.1/95 | 32.4/83 | 12 | 12.6 | не/добра |
| 3. | 1973 | 37.5/102 | 34.5/94 | 8 | 7.8 | не/добра |
| 4. | 1994 | 43.9/124 | 40.4/110 | 14 | 11.2 | не/добра |
| 5. | 1972 | 33.4/92 | 31.2/86 | 6 | 6.5 | не/лоша |
| 6. | 1980 | 48.3/116 | 40.8/98 | 18 | 15.5 | не/добра |
| 7. | 1977 | 48.8/125 | 43/110 | 15 | 12 | не/добра |

Сите 7 пациенти беа од женски пол. Најмладата пациентка беше на возраст од 18 години, најстарата на 55-годишна возраст. Сите пациенти го носеа балонот предвидените 6 месеци. При поставувањето и вадењето на балонот не беа забележани компликации поврзани со интервенцијата. Пред поставувањето на гастричниот балон најнискиот ВМ/ТТ изнесуваше 33.4 kg/m² (ТТ 92 kg), најголемиот 62.5 kg/m² (ТТ 160 kg), средниот ВМ/ТТ изнесуваше 44.5 kg/m².

По 6-месечниот период најнискиот ВМ/ТТ изнесуваше 31.2 (ТТ 86 kg) највисокиот 48 (ТТ 125 kg) средниот ВМ/ТТ изнесуваше 38.7. Најголемата, најмалата и средната загуба на телесна тежина изнесуваа 35 kg, 6 kg и 15.4 kg.

Најголемата редукција на ВМ/ТТ од 13.7 kg/m² ја регистриравме кај пациентка која пред интервенцијата имаше ВМ/ТТ 62.5 kg/m² и која по 6 месеци го намали ВМ/ТТ на 48.8 kg/m². Редукцијата на телесната тежина кај оваа пациентка изнесуваше 35 килограми (160 kg пред интервенцијата, 125 kg по 6 месеци). Најмалата редукција на ВМ/ТТ изнесуваше 2.2, регистрирана кај пациентка која имаше почетен ВМ/ТТ од 33.4 kg/m² (31.2 kg/m² по завршување на третманот). Редукцијата на телесната тежина кај истата пациентка изнесуваше 6 kg (почетна ТТ 92 kg, по завршување на третман 86 kg) и истовремено претставуваше најниска редукција на телесната тежина изразена во килограми. Пациентката со најниска редукција на ВМ/ТТ се пожали и на непријатен здив и чести подригнувања, но ваквите тегоби не беа причина за предвремено вадење на балонот. Пациентката ја оцени подносливоста на методата како непри-

јатна. Другите пациенти не се пожалија на тегоби и подносливоста ја оценија како добра.

Дискусија

Според наши сознанија, досега во Македонија не се применуваше ендоскопски третман на згоеност. Нашето искуство од групата со 7 пациенти на клиниката за гастроентерохепатологија покажа дека ендоскопското поставување и отстранување на интрагастричен балон во сите 7 случаи помина успешно и без компликации. Баријатријата хирургија како и користењето на недоволно испитани влековиг или додатоци во исхраната (на што во пракса честопати сме сведоци) се методи со одреден ризик по пациентот [20-23]. За разлика од претходно споменатите третмани, ендоскопското поставување на гастричен балон според нашето искуство со 7 пациенти ги потврди податоците од литературата за безбедноста на методата [12]. Гастроскопскиот преглед направен при вадењето на балонот кај ниту еден пациент не покажа значителни промени на гастричната лигавица како последица на 6-месечното присуство на балонот.

Во однос на проценката за ефикасноста на методата, како параметар го зедовме актуелното сознание дека редукцијата на телесната тежина за 10% кај згоените лица доведува до намалување на ризикот за појава на кардиолошки и цереброваскуларни настани [24]. Во нашата група на пациенти ваква редукција се постигна во 71% од случаите (кај 5 од 7 пациенти). На сите учесници им беше укажано дека поставувањето на интрагастричниот балон има за цел само да го

олесни придржувањето кон препорачаните хигиено-диететски режим и дека непридржувањето кон овие мерки неминовно ќе има за последица телесната тежина да остане непроменета или да претрпи незначителни промени. Така на пример пациентот со најмалиот губиток на телесна тежина внесувал недоволно течности и истовремено конзумирал полутечна високо калорична храна. Со исклучок на еден пациент кој подносливоста ја оцени како лоша (се жалеше на непријатен здив и чести подригнувања), другите пациенти подносливоста ја оценија како добра и не наведоа никакви ограничувања во однос на секојдневните активности.

Иако не навлегувавме подетално во причините за неуспешните обиди на нашите пациенти за редуција на телесната тежина со хигиено-диететски режими, сепак во основа на неуспехот најчесто лежи недоволната мотивираност и дисциплина при спроведувањето (или неспроведувањето) на дадените напатствија. Интрагастричниот балон им овозможи на пациентите да конзумираат помалку храна, да имаат намален калориски внес и да ја редуцираат телесната тежина. Останува по 6 и 12 месеци да процениме во колкава мерка нашите пациенти продолжиле да ги применуваат вака стекнатите навики т.е. дали 6-месечниот ендоскопски третман е доволен за да се одржат навиките и тенденцијата за намалување на телесната тежина.

Заклучок

Кај пациенти кои со хигиено-диететски мерки не успеале да ја намалат телесната тежина, 6-месечниот третман со интрагастричниот балон доведе до просечно намалување на телесната тежина за 15,4 kg. Методата се покажа како безбедна и добро поднослива. Потребно е натамошно следење на пациентите за да се проценат долготрајните ефекти на оваа метода.

Конфликт на интереси. Не е декларирани.

Литература

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation WHO. *Rech Rep Ser* 2000; 894: 1-253.
2. Ngyen DM, El-Serag HB. The big burden of obesity. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 752-757.
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-778.
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, *et al.* Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 2010; 303: 242-249.
5. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1271: 37-43.
6. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-1096.
7. Sjostrom L, Lindroos A, Peltonen M, *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
8. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, *et al.* Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307: 56-65.
9. Buchwald H, Scopinaro. Retiring the learning curve. *Obes Surg* 2009; 19:541-542.
10. Victorzon M, Haavisto P, Tolonen P. Perioperative morbidity, mortality and early outcome of the first 360 gastric by-pass operations performed in a district hospital. *Scandinavian Journal of Surgery* 2012; 101: 184-189.
11. Lagerros YT and Rossner S. Obesity management: what brings success? *Ther Adv Gastroenterol* 2013; 6(1): 77-88.
12. Dumonceau JM. Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg* 2008; 18 (12): 1611-1617.
13. Familiari P, Boskoski I, Marchese M, *et al.* Endoscopic treatment of obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5(6): 689-701.
14. Niebenv OG, Harboe H. Intragastric balloon as an artificial bezoar for treatment of obesity. *Lancet* 1982; 1: 198-199.
15. Mathus-Vliegen EM. Intragastric balloon treatment for obesity: what does it really offer? *Dig Dis* 2008; 26: 45-48.
16. Kotzampassi K, Shrewsbury AD. Intragastric balloon: ethics, medical need and cosmetics. *Dig Dis* 2008; 26: 40-44.
17. Shapiro M, Benjamin S, Blackburn G, *et al.* Obesity and the gastric balloon: a comprehensive workshop, Tarpon Springs, Florida, March 19-21, 1987. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 323-327.
18. Tsemeli N, Coumaros D. Review of endoscopic devices for weight reduction: old and new balloons and implantable prostheses. *Endoscopy* 2009; 41: 1082-1089.
19. Allison C. Intragastric balloons: a temporary treatment for obesity. *Issues Emerg Health Techno* 2006; 79: 1-4.
20. Nguyen NT, Nguyen B, Smith B, *et al.* Proposal for a bariatric mortality risk classification system for patients undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 28: 628-642.
21. Khan MA, Grinberg R, Johnson S, *et al.* Perioperative risk factors for 30-day mortality after bariatric surgery: is functional status important? *Surg Endosc* 2013; 27(5):1772-1777.
22. Mingfang L and Bernard MY Cheung. Pharmacotherapy for obesity *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(6): 804-810.
23. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004094.
24. Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, *et al.* Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11(6): 401-406.

Приказ на случај

СВЕСНОСТ ЗА ВРЕМЕ НА ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА КАЈ ПАЦИЕНТ НА ТЕРАПИЈА СО β -БЛОКЕР-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

AWARENESS DURING GENERAL ANESTHESIA IN PATIENT WITH β -BLOCKER THERAPY- CASE REPORT

Александра Гавриловска-Брзанов, Љупчо Тасевски, Гордана Талеска, Маја Мојсова-Мијовска, Марија Јовановски-Срцева и Дарко Анѓушев

ЈЗУ Универзитетска Клиника за трауматологија, ортопедски болести, анестезија реанимација и интензивно лекување и Ургентен центар-Скопје, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Свесноста за време на општа анестезија е ретка компликација но сепак значајна поради потенцијално уништувачките психолошки последици. Причините за интраоперативната свесност сè уште не се откриени, но се смета дека проблемот е мултифакторијален. Како фактор на ризик, често се наведува употребата на β -адренергичните блокатори и АСЕ-инхибиторите.

Приказ на случај. Пациентка на 40-годишна возраст, хоспитализирана на Клиниката за максилно-фасцијална хирургија во Скопје заради операција на циста во максиларниот синус. На предоперативниот анестезиолошки преглед пациентката даде позитивен анамнестички податок за постоење на хипертензија, уредно регулирана со β -адренергичен блокатор и АСЕ-инхибитор. Предоперативниот и оперативниот тек беа уредни, без значајни хемодинамски промени, но по екстубација пациентката даде податок за свесност во време на анестезијата. Кратко по интервенцијата, кај пациентката се појавиле клинички знаци за пост-трауматски синдром на стрес.

Заклучок. И покрај целата претпазливост, ќе се јавуваат случаи на свесност за време на општа анестезија. Затоа е важно да се препознаат ризичните пациенти и да се направи добра анестезиолошка стратегија. Доколку сепак се појави свесност, потребна е поддршка од анестезиолог и доколку има потреба и од психолог.

Клучни зборови: свесност, анестезија, β -адренергични блокатори

Abstract

Introduction. Awareness during anesthesia is a rare but significant complication with potentially devastating psychological consequences. The causes of intra-operative awareness are still unclear but it is supposed that is multi-factorial. As a contributing factor, commonly is induced the use of β -adrenergic blockers and ACE-inhibitors.

Case report. An 40 years old women was hospitalized at the Clinic for Maxillofacial surgery in Skopje for operation of the cyst of the maxillary sinus. In the preoperative clinical assessment, was established that patient had medical history of hypertension on therapy with β -blockers and ACE-inhibitors. Preoperative and intraoperative course was without significant hemodynamically changes, but after extubation patient recall whole procedure. She develops posttraumatic stress disorder.

Conclusion. Despite precautions and good technique, some cases of awareness will still occur. It may not be possible to prevent every case of awareness from happening, but it is possible to identify high risk cases and modify anaesthetic technique accordingly. The patient should receive adequate psychological support afterwards not only in the form of a regular visit by the anaesthetist but with the referral for counselling or psychotherapy if necessary.

Key words: awareness, anesthesia, β -adrenergic blockers

Вовед

Свесноста за време на општа анестезија е ретка компликација, со инциденца од 0,1%-0,2%, но сепак значајна поради потенцијално уништувачките психолошки последици [1-3]. Причините за интраоперативната свесност сè уште не се откриени, но се смета дека проблемот е мултифакторијален. Обично оваа појава е асоцирана со субхипнотичко ниво на анестезија, чија детекција е превенирана од употребата на β -адренергични-

Кореспонденција и рејриниј до: Александра Гавриловска-Брзанов, ЈЗУ Универзитетска Клиника за трауматологија, ортопедски болести, анестезија реанимација и интензивно лекување и Ургентен центар-Скопје, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; E-mail: gavrilovska.aleksandra@gmail.com

те блокатори, кои ја прикриваат физиолошката карактеристика (тахикардија, хипертензија, лакримација, потење, мидријатични зеници) што би индицирало потреба од зголемена доза анестетици. Најверојатно тоа е причината за свесност и во нашиот случај.

Приказ на случај

Пациентка на 40-годишна возраст, со висина од 175 cm, телесна тежина 87 kg (БМИ=28,4), ASA статус II, со Dg. Cysta maxillae l.dex; Op. Radicalis sinus maxillaris l.dex sec. Caldwell-Luc. Пациентката даде анамнестички податок за хипертензија уредно регулирана изминатите 3 години. На терапија со β -адренергичен блокатор и АСЕ-инхибитор. Пациентката негираше други состојби од интерес. За неа ова беше трета хируршка процедура водена во општа анестезија. Двете претходни интервенции биле со уреден предоперативен, периоперативен и постоперативен тек. Предоперативните испитувања (ЕКГ, ЕХО на срце, лабораторија, Ртг. на бели дробови) беа без отстапувања. Вечерта пред операцијата пациентката доби премедикација од 5mg дијазепам орално и гладуваше до утрото. Пациентката беше донесена во операциона сала во свесна состојба, контактибилна, ориентирана. беше поставен стандарден мониторинг (ЕКГ, пулс, неинвазивен крвен артериски притисок, периферна сатурација со O_2), интравенска канила со инфузиски раствор 0,9% NaCl 500 ml беше поставена на десната кубитална вена. Пациентката беше преоксигенирана со 100% O_2 на лицева маска, 2 минути. Воведот во анестезија беше изведен интравенски со дијазепам (5 mg), фентанил (150 μ g), пропофол (200 mg), рокурониум (50 mg). По 2 минути беше изведена ендотрахеална интубација. Пациентката беше поставена на механичка вентилација (со контролиран волумен-IRPV) дишен волумен од 6 ml/kg. Анестезијата беше водена со смеса од N_2O/O_2 -70%/30%, фентанил (3 μ g/kg/h), рокурониум (0,4 mg/kg/h), пропофол (0,1 mg/kg/h). За време на операцијата пациентката немаше значајни варијации во пулсот (70 \pm 7), неинвазивниот артериски притисок (122 \pm 9), зениците и беа миотични, немаше лакримација ниту пак потење. Процедурата беше завршена по 50 минути. N_2O/O_2 беше заменет со Air/ O_2 , невромускулниот блок беше изреверзиран и пациентката беше екстубирана. По екстубацијата пациентката беше преплашена, почна да плаче и да ја прераскажува целата интервенција, чувствува слабот и парализа но не даде податок дека чувствува болка. Во постоперативната соба за опоравување од анестезија беше префрлена во вознемирена состојба. Се чувствуваше изнемоште-

но, преплашено, липаше. Четвртиот постоперативен ден пациентката беше отпуштена од болница. Дома пациентката чувствува вознемиреност, имала проблеми со спиењето и кошмари. Еден месец подоцна од страна на психијатар е дијагностицирано посттравматско стресно нарушување и пациентката е третирана соодветно на дијагнозата.

Дискусија

Некои пациенти може да сонуваат за време на општа анестезија при хируршка процедура. Иако ова често (3%-6%) не претставува свесност, но може да предизвика тешкотии во нејзиното дијагностицирање [2,4]. Од друга страна, вистинска свесност е тешко да се детектира. За таа цел во употреба е структурирано интервју според Вrice и соработниците со поставување на следните прашања:

1. Која е последната работа на која се сеќавате пред да заспиете?
2. Која е првата работа на која се сеќавате откако се разбудивте?
3. Дали сонувавте или имавте некое друго искуство додека спиевте?
4. Која е најлошата работа во врска со вашата операција?
5. Која е следна најлоша работа [5]?

Причината за појава на свесност сè уште не е откриена, но се смета дека е мултифакторијална и може да биде сместена во една од следните групи: дозата на анестетички лекови во однос на пациентот, проблем да се толерираат споредните ефекти на анестетичките лекови, проблем да се детектираат клиничките знаци на свесност или субдозирани анестезија и проблеми со опремата [6]. Во отсуство на специфичен мониторинг за длабочината на анестезија ТА (електроенцефалограм (ЕЕГ), биспектрален индекс (БИС), клиничките знаци како: хипертензија, тахикардија, лакримација, потење, мидријаза се најрелевантни [1]. Но постојат многу фактори кои можат да ги маскираат клиничките знаци и поголемиот број од нив се фармаколошки. Антихолинергичните лекови можат да спречат лакримација, потење и миоза. Опиоидите можат да дадат миоза. Антихипертензивните лекови (β -адренергичните блокатори, АСЕ инхибиторите, Ca^{2+} антагонистите) и аналгетиците можат да ја намалат способноста на пациентот да развие тахикардија и хипертензија на стрес што ќе индицира зголемување на дозата на анестетички лекови, што беше пример и во нашиот случај [1,2,6]. Присуството на БИС-мониторинг не гарантира дека нема да се појави свесност. Пријавени се случаи со свесност при БИС<50 [7,8], затоа во литературата постојат поделени мислења околу неговата неопходност

[9,10]. Фактори на ризик кои се поврзуваат со појавата на свесност, а беа присутни и кај нашата пациентка се: употреба на нервномускулни блокатори, пропофол, употребата на N₂O, женски пол, помлади од 60 години, кардиоваскуларен коморбидитет, терапија со антихипертензивни. Пријавени се и други фактори на ризик: хемодинамска нестабилност, гинеколошка, трауматолошка или кардиохируршка операција, тешко одржување на прооден дишен пат, историја за алкохолизам или злоупотреба на дрога. Бензодијазепините и опиоидите, пак, се сметаат за протективни, предизвикувајќи амнезија [1,2,6], и тие беа користени кај нашата пациентка.

Во овој случај отсуството на специфичен мониторинг за нивото на свесност во општа анестезија не наведе да ги следиме кардиоваскуларните параметри кои се вообичаено предиктори за адекватно ниво на анестезија. Субхипнотичната анестезија ќе манифестира хипертензија и тахикардија како и други симптоми од симпатичката стимулација: лакримација, потење и папиларна дилатација. Многу фактори можат да предизвикаат маскирање на овој одговор, а во нашиот случај тоа беше употребата на антихипертензивната терапија. Веројатно присуството на специјализирани монитори за мерење на нивото на свесност за време на општата анестезија можеше да го превенира нејзиното јавување, но тие чинат многу.

Заклучок

Физиолошките карактеристики кои би индицирале зголемена доза на анестетички лекови беа маскирани од употребата на β-блокаторите и АСЕ-инхибиторите, што овозможи недоволна длабочина на анестезија кај пациентот. Може да се заклучи дека срцевиот пулс, неинвазивниот артериски притисок, лакримацијата, потењето и миозата се слаби предиктори за нивото на хипноза при општа анестезија. Покрај целата претпазливост сè уште ќе се јавуваат случаи на свесност за време на општа анестезија. Затоа е важно да се препознаат ризичните пациенти и да се направи

добра анестезиолошка стратегија. Доколку сепак се појави свесност, најважно е анестезиологот да го посети пациентот во собата за опоравување и да му ја објасни целокупната ситуација. Негирањето може само да го влоши психолошкиот исход на пациентот, затоа е важно да се извиниме и да покажеме малку сочувство [11]. Доколку е потребно пациентот треба да добие соодветна психолошка поддршка.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Ghoneim M, Block R, Haffaman M, Mathews M. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009; 108: 527-535.
2. Sebel P, Bowdle T, Ghoneim M. *et al.* The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833-839.
3. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437.
4. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Intra-operative dreams reported after general anaesthesia are not early interpretations of delayed awareness. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52: 805-809.
5. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 535-542.
6. Niranjana N, Wilson I. Awareness under anaesthesia. *WFSA* 2008; 108.
7. Mulroy MF, Rampersad SE. A Case of Awareness Despite an "Adequate Depth of Anesthesia" as Indicated by a Bispectral Index Monitor. *Anesth Analg* 2005; 100: 1363-4.
8. Mychaskiw GI, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a bispectral index of 47. *Anesth Analg* 2001; 92: 808-9.
9. Myles PS, Leslie K, *et al.* Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63.
10. Schneider G, Wagner K, Reeker W, *et al.* Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 7-11.
11. Heneghan C. Clinical and medicolegal aspects of conscious awareness during anesthesia. In: Jones JG, ed. *Depth of Anesthesia. Int Anesthesiol Clin* 1993; 31: 1-11.

ММП

д-р Ѓорѓи Масин
Редовен професор на
Медицински факултет во
Скопје
06.05.1930 - 28.01.2013



Проф. д-р Ѓорѓи Ф. Масин (роден во Охрид 1930), врвен интернист-нефролог, редовен професор во пензија на Медицинскиот факултет во Скопје, по кусо боледување, опкружен од најблиските, не напушти засекогаш во студениот јануарски понеделник на 28. I. 2013 година.

Иако проф. д-р Ѓорѓи Масин физички не е повеќе со нас, неговиот благ лик и делото што го остави зад себе како пожртвуван и одличен лекар, научник и учител, постојано ќе бидат со нас, неговите пријатели, колеги и ученици и ќе биде инспирација која ќе се следи за наредните генерации. Потекнува од благородно охридско семејство, од татко Фотија, свештеник, и мајка Марица, учителка на многу генерации деца од Охрид и Охридско. Воспитуван во патријархален дух на почит кон работата, семејството и татковината, проф. Масин израсна во првенец, сакан и почитуван од другарите и граѓаните на Охрид. Инспириран од убавината на Охридското Езеро, од црквите и манастирите по должината на брегот на езерото, од кои некои биле и лечилишта, како што е манастирот Св. Наум на изворот на Црн Дрим,

младиот Ѓ. Масин се одлучи да студира медицина на Медицинскиот факултет во Скопје. По успешно завршениот Медицински факултет како првенец на генерација се вратил во родниот Охрид како лекар, а потоа и во функција на директор на Медицинскиот центар за згрижување на граѓаните од Охрид и околината.

Откако станал специјалист-интернист, се вработил на Интерната клиника на Медицинскиот факултет во Скопје и се посветил на супспецијалноста нефрологија, сочинувајќи го првото нефролошко јадро во Македонија заедно со д-р М. Поленаковиќ, а предводено од проф. д-р Д. Хрисохо. Тој се посветил на изучувањето и лекувањето на болните со терминална хронична бубрежна инсуфициенција (ТХБИ), кои имале потреба да се лекуваат со дијализа и бубрежна трансплантација. Во 1971 г. тој го започнал програмираното лекување на болни со ТХБИ со одржувачка хемодијализа (ОХД). Во почетокот, 12 пациенти се лекувале на 5 машини за хемодијализа. Со голем ентузијазам, настојчивост и знаење, но и со помош од колегите и Владата на Р.М., поради постојана потреба за нови места на ваков вид лекување на болни со ТХБИ, до денес се создадени 20 центри каде што се лекуваат околу 1450 болни со ОХД. Придонесот на проф. Масин во оформувањето на овие центри, снабдување со опрема и едукација на кадри беше огромен. Денес, овие болни работат, имаат свои семејства и го живеат животот како и други граѓани и повеќе од 20 години. За овој дел на животот треба да му бидат благодарни и на проф. д-р Масин.

Во истиот период тој е и основач и заедно со проф. д-р Хрисохо ја воведуваат методата за бубрежна трансплантација во Р. Македонија.

Проф. Масин се едуцираше во најпознатите нефролошки центри. Своето големо нефролошко знаење го преточи во повеќе од 200 печатени трудови. Учествуваше на бројни нефролошки конгреси во Европа и светот, презентирајќи ги нашите достигнувања во нефрологијата и учејќи што е ново. Тој беше, покрај врвен лекар и ак-

тивен општественик. Беше претседател на Здружението на нефролозите при Македонското лекарско друштво, директор на Клиниката за нефрологија (претседател на работоводниот орган) од 1982 до 1990 г., а потоа и директор на Клиничкиот центар при Медицинскиот факултет во Скопје (1994-1997).

Добил повеќе општествени и стручни признанија. Проф. д-р Масин и најтешките проблеми ги решаваше на реален и логичен начин, без навреди, со благ збор, водејќи сметка за интегритетот на секоја личност. Во секое време беше готов да му помогне на болниот, на својот колега и на тој што имаше потреба од помош. Беше почитуван и сакан од колегите.

Имаше голема љубов и почит кон сопругата и другите најблиски членови на неговата фамили-

ја, а истата љубов му беше и возвраќана како на извонреден авторитет, а пред се сопруг и родител.

Почитуван и драг проф. Масин,
Драги Гоко,

Ти се вгради во здравствената заштита на граѓаните на Република Македонија и се вгради во создавањето на модерната нефрологија кај нас и пошироко.

Ти благодариме за стореното.

Почивај во мир. Твојот пример на човек ќе остане трајно со нас.

Момир Поленаковиќ
Гоце Спасовски

УПАТСТВО ЗА ПРИЈАВА НА ТРУД ОД СОРАБОТНИЦИТЕ НА ММП

"Македонски медицински преглед" (ММП) е стручно списание на Македонското лекарско друштво, првенствено наменето на лекарите од општа практика, специјалистите од одделните медицински дисциплини и истражувачите во областа на базичните медицински и други сродни науки.

Списанието ги има следниве рубрики и категории на трудови:

1. **Изворни трудови**
2. **Соопштувања за клинички и лабораториски искуства**
3. **Прикази на случаи**
4. **Од практика за практика**
5. **Едукативни статии**
6. **Вариане** (писма од редакцијата, општествена хроника, прикази на книги, извештаи од конгреси, симпозиуми и други стручни собири, рубриката „Во сеќавање„ и др).

Изворните трудови имаат белези на научни трудови, додека трудовите категоризирани во рубриците 2-5 имаат белези на стручни трудови.

Во ММП се објавуваат трудови на членовите на МЛД или на членови на други стручни здруженија. Авторите се одговорни за почитувањето на етичките начела при медицинските истражувања, а изнесените ставови, изведени од анализата на сопствените резултати, не се нужно и ставови на Редакцијата на ММП.

Редакцијата ги испраќа ракописите на стручна рецензија; рецензентот (ите) и Редакцијата ја определуваат дефинитивната категоризација на ракописот кој е прифатен за печатење. Редакцијата го задржува правото ракописите да ги печати според рецензираниот приоритет.

Упатството за соработниците на ММП е во согласност со Ванкуверските правила за изедначени барања за ракописите кои се праќаат до биомедицинските списанија.

1. ТЕКСТ НА РАКОПИСОТ

ММП објавува ракописи пишувани во духот на македонскиот стандарден јазик, со соодветна македонска номенклатура за одделна медицинска терминологија, но можна е и пријава на труд на англиски јазик. Доколку употребата на кратенки е неопходна, секоја кратенка прецизно се дефинира при првото појавување на текстот.

Сите ракописи се испраќаат во електронска форма на електронската адреса (е-маил) на МЛД-ММП, со двоен проред и најмногу 28 редови на страница, кириличен фонт Мас С Тајмс големина 12, а латиничен фонт Times New Roman големина 12. Лево, горе и долу треба да се остави слободна маргина од најмалку 3 см, а десно од 2,5 см.. Редниот број на страниците се пишува во десниот горен агол.

Ракописот на трудот треба да е придружен со писмо на првиот автор, со изјава дека истиот текст не е веќе објавен или поднесен/прифатен за печатење во друго списание или стручна публикација и со потврда дека ракописот е прегледан и одобрен од сите коавтори, односно со придружна декларација за евентуален конфликт на интереси со некој од авторите.

Изворните трудови и соопштувањата го имаат следниов формален редослед: насловна страна, извадок на македонски јазик (вовед, методи, резултати, заклучок) со клучни зборови, извадок на англиски јазик со клучни зборови, вовед, материјал и методи, резултати, дискусија и заклучоци, литература и прилози (табели, графици и слики) и легенди за прилозите во еден фајл.

Приказите на случаи треба да содржат вовед, детален приказ на случајот, дискусија со заклучок и литература со прилози.

Насловнаџа сџрана треба да има: наслов на македонски и англиски, имиња и презимиња на авторите, како и институциите на кои им припаѓаат, имињата на авторите и насловот на установата се поврзуваат со арапски бројки; автор за кореспонденција со сите детали (тел. е-маил); категорија на трудот; краток наслов (до 65 карактери заедно со празниот простор); како и информација за придонесот за трудот на секој автор (идеја, дизајн, собирање на податоци, статистистичка обработка, пишување на трудот).

Насловој треба концизно да ја изрази содржината на трудот. Се препорачува да се избегнува употреба на кратенки во насловот.

Извадокој на македонски јазик треба да содржи најмногу 250 зборови и да биде структуриран со сите битни чинители изнесени во трудот: вовед со целта на трудот, методот, резултати (со нумерички податоци) и заклучоци. Заедно со извадокот, треба да се достават и до 5 клучни, индексни зборови.

Извадокој на англиски јазик мора да е со содржина идентична со содржината на извадокот на македонски јазик. Клучните зборови треба да се во согласност со MeSH (Medical Subject Headings) листата на Index Medicus.

Воведој треба да претставува краток и јасен приказ на испитуваниот проблем и целите на истражувањето, со наведување на етичкиот комитет односно институцијата која го одобрила испитувањето (клиничка студија која се работи според принципите на Хелсиншката декларација за пациентите и нивните права).

Методите треба да бидат точно назначени, за да се овозможи повторување на прикажаното истражување. Особено е важно да се прецизираат критериумите за селекција на опсервираните случаи, воведените модификации на веќе познатите методи, како и идентификација на употребените лекови според генеричното име, дозите и начинот на администрација.

Резултатите треба да се прикажат јасно, по логичен редослед. Резултатите се изнесуваат во стандардните СИ единици. Во текстот треба да се назначи оптималното место каде ќе се вметнат табелите и илустрациите, за да се избегне непотребното повторување на изнесените податоци. Значајноста на резултатите треба да се обработи статистички, со детален опис на употребените статистички методи на крајот на делот *методи*.

Дискусијата треба да ги истакне импликациите од добиените резултати, споредени со постојните сознанија за испитуваниот проблем.

Заклучоците треба да не бидат подолги од 150 зборови.

2. ПРИЛОЗИ

Како прилог-документација на трудовите предложени за печатење, може да се достават до 5 прилога (табели, фигури./слики - илустрации).

Табелите се доставуваат на крајот на трудот во истиот фајл. Секоја табела треба да има свој наслов и реден број кој ја поврзува со текстот. Хоризонтални и вертикални линии на табелата не се дозволени; ознаките на колоните во табелата се пишуваат скратено или со симбол, а нивното објаснување се пишува на дното на табелата, во вид на легенда.

Илустрациите се доставуваат со реден број како слика во црно-бела техника, а секоја слика треба да е придружена со легенда (опис).

Микрофотографиите може да содржат посебни ознаки во вид на стрелки или симболи. Покрај описот на сликата, мора да се наведе и зголемувањето и видот на бојењето на препаратот (ако тоа веќе не е направено во секцијата *материјал и методи*).

Сите ознаки на фотографиите мора да бидат доволно големи, за да може јасно да се распознаат и по смалувањето во печатницата, при нивното вклучување во печатената страница на списанието.

3. ЛИТЕРАТУРА

Цитираната литература се пишува на крајот на трудот по заклучоците, со редни броеви според редоследот на појавувањето на цитатот на текстот на трудот ставени во средни загради и без простор меѓу нив (ако се последователни треба да се поврзани со црточка, на пр. [3-6]).

Литературата се цитира на следниов начин (кратенките за насловите на списанијата треба да се според листата прифатени во Index Medicus):

а) сџајја во сџисание (се наведуваат сите автори, ако ги има до 4 или помалку; ако ги има повеќе од 4 се наведуваат првите 3 автори и се додава: и соp.) Neglia JP Meadows AT, Robison LL *et al.* Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; 325:1330-6.

б) заеднички авџор

GIVIO (Interdisciplinary group for cancer care evaluation). Reducing diagnostic delay in breast cancer. Possible therapeutic implications. *Cancer* 1986; 58: 1756-61.

в) без автор - анонимно. Breast screening: new evidence. (*Editorial Lancet* 1984; i :1217-8).

г) илустрација во книга или монографија

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. Vo: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, Ed. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia; W B Saunders, 1974: 457-72.

Првите отпечатоци на трудовите им се праќаат на авторите за корекција: авторите се должни коригираниот отпечаток да и го вратат на Редакцијата на ММП во рок од 2 дена.

Адресата на Редакцијата

Даме Груев бр. 3
Градски сид блок П,
1000 Скопје,
Тел.: ++ 389 02 3162 577

Електронска адреса (Е-маил): MLD Unet <mld@unet.com.mk>

Известување за членовите на МЛД

Сите што сакаат и натаму да го добиваат списанието треба да ја имаат уплатено членарината за 2011 година во висина од 600 денари и за тоа да ја информираат стручната служба на Македонско лекарско друштво, писмено или преку телефон.

Детални информации можете да добиете на телефонот на Друштвото 02 3 162 557.

Известување за рецензентите за ММП

Во склад со правилникот на УКИМ рецензентите што навремено и одговорно ќе ја одработат рецензијата ќе добијат 0.4 бода кои се собираат за унапредување во академските звања. Бодовите можат да се добијат и ретроградно преку побарување во МЛД – 3162 557.

БлокМАКС

Ефикасен при различни типови болка!

- ✓ главоболка
- ✓ болка во грбот
- ✓ мускулни болки
- ✓ ревматски болки
- ✓ забоболка



BlokMAX
200 mg филм-обложени таблети

BlokMAX forte
400 mg филм-обложени таблети



Пред употреба внимателно да се прочита упатството! За индикациите, ризикот од употребата и несаканите дејства на лекот консултирајте се со Вашиот лекар или фармацевт.



COUPET[®]

rosuvastatin

10mg, 20mg, 40mg

БРЗ . МОЌЕН . БЕЗБЕДЕН

СЕГА НА ПОЗИТИВНА ЛИСТА!



член на компанијата Sandoz