

## УТИЦАЈ СПОРЕ РЕПЕТИТИВНЕ ТРАНСКРАНИЈУМСКЕ СТИМУЛАЦИЈЕ МАГНЕТОМ НА ДЕПРЕСИЈУ КОД БОЛЕСНИКА С ПАРКИНСОНОВОМ БОЛЕШЋУ

Александра ПОТРЕБИЋ<sup>1</sup>, Наташа ДРАГАШЕВИЋ<sup>2</sup>, Марина СВЕТЕЛ<sup>2</sup>,  
Владимир С. КОСТИЋ<sup>2</sup>

1. Институт за психијатрију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Транскранијумска стимулација магнетом је нов неинвазивни метод директне стимулације неурона коре мозга. Показано је да репетитивна транскранијумска стимулација магнетом, како при високим тако и ниским фреквенцијама, делује антидепресивно. Циљ наше студије био је испитивање ефикасности споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом у депресији код болесника с Паркинсоновом болешћу. Укључено је осам болесника с Паркинсоновом болешћу, који су истовремено задовољавали и мерила мајор депресије и дистимије. После десетодневне свакодневне стимулације мозга излазном снагом стимулатора од 80 посто (20 стимулација на свакој страни мозга), добијено је значајно смањење скорa Хамилтонове скале за процену депресивности десетог дана стимулације, који се одржао и две недеље после завршетка третмана. Резултати Унификовне скале за процену симптома Паркинсонове болести се нису значајно променили после стимулације.

**Кључне речи:** транскранијумска магнетна стимулација, депресија, Паркинсонова болест. (СРП АРХ ЦЕЛОК ПРЕК).

Транскранијумска стимулација магнетом је нов, неинвазивни поступак за директну стимулацију неурона коре мозга [1]. Активација малог, али снажног електромагнета на површини главе узрокује деполаризацију неурона кортекса испод његове површине. На пример, стимулација моторне коре магнетним пулсевима, у трајању од 1 *msec*, узрокује контракцију мишића супротне руке или ноге [2]. Међутим, у неколико малих, отворених студија је показано да репетитивна транскранијумска стимулација магнетом (*rTMS*), како при високим (брза *rTMS*; већа од 1 *Hz*), тако и при ниским фреквенцијама (спора *rTMS*; мања од 1 *Hz*), може да покаже антидепресивно дејство [2-6]. Узимајући у обзир налазе о поремећају префронталне функције у депресији, Џорџ (*George*) [7] је указао да би неконвулзивна стимулација изнад префронталне коре могла да има израженија антидепресивна дејства од стимулације изнад вертекса. Оваква претпоставка је потврђена у две контролисане студије, у којима је репетитивна транскранијумска магнетна стимулација споре фреквенције примењена изнад десног фронталног режња [7, 8] и била ефикасна у барем транзиторном сузбијању депресије.

Паркинсонова болест, углавном везивана за моторне поремећаје, код око 40 посто болесника је праћена депресијом, која може знатно да утиче на ток и прогнозу ове болести [9]. Нажалост, не постоје дефинисани ставови о лечењу депресије у оквиру Паркинсонове болести [10].

Циљ наше отворене студије је да испитамо ефикасност и сигурност споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом у третману депресије код особа оболелих од Паркинсонове болести.

### МЕТОД РАДА

У студију је укључено осам болесника с дијагнозом Паркинсонове болести, који су задовољавали мерила *DSM-IV* за депресију мајор (пет болесника) и дистимију (три болесника). Болесницима није мењана претходно оптимализована антипаркинсона терапија у периоду од најмање три месеца од почетка студије. Од антидепресивне терапије, болесници су у истом временском оквиру лечени моклобемидом (300-600 *mg* дневно), чије дозе нису мењане током студије. Ни један од испитиваних болесника није дао анамнестичке податке о епилепсији, електроенцефалографским променама, нити је раније био подвргнут транскранијумској стимулацији магнетом. Из студије су искључивани болесници чији је збир скале мни-ментал био мањи или једнак 24.

У студији је коришћен магнетни стимулатор (200 *Mag-Stim*), укупне излазне снаге од 2 *T*, и кружни калем од 90 *mm*. Болесници су током 10 узастопних дана, сваког дана између 12 и 13 сати, стимулирани интензитетом од 80 посто излазне снаге стимулатора (око 1,6 *T*) и фреквенцијом од 0,5 *Hz*. Дневни третман је подразумевао стимулацију обе стране главе (десна, затим лева) и то у четири тачке (префронтални, фронтални, паријетални и окципитални регион), с по пет стимулација у свакој тачки (20 стимулација по једној хемисфери).

Пре почетка студије, 2-3 сата после последње стимулације (десети дан), седмог и 14. дана после завршетка третмана, болесници су тестирани Хамилтоновом скалом

за процену депресије [11], као и Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести [12].

## РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је завршило свих осам болесника (шест мушкараца и две жене), старосне доби од 47 до 69 година (просечно: 59,5 година). Резултати добијени Хамилтоновом скалом за процену депресије су пре почетка репетитивне транскранијумске стимулације магнетом износили  $19,2 \pm 3,2$ , са статистички значајним смањењем ( $p < 0,01$ ) на свим тачкама испитивања, после десет дана стимулисања ( $14,9 \pm 3,2$ ), 17. дана ( $12,2 \pm 2,7$ ) и 24. дана студије ( $13,6 \pm 5,3$ ) (Табела 1), указујући да се антидепресивни učinak репетитивне транскранијумске стимулације магнетом одржао и две недеље после престанка стимулације.

ТАБЕЛА 1. Резултати добијени Хамилтоновом скалом за процену депресије

TABLE 1. Results obtained by Hamilton Depression Rating Scale

| Patient<br>Болесник | Age<br>Старост | Sex<br>Пол | MMS | Дан тестирања током студије |                   |            |
|---------------------|----------------|------------|-----|-----------------------------|-------------------|------------|
|                     |                |            |     | 0                           | 10.дан-day        | 17.дан-day |
| 1.                  | 69             | м          | 25  | 22                          | 18                | 15         |
| 2.                  | 62             | ж-ф        | 25  | 22                          | 18                | 14         |
| 3.                  | 69             | м          | 30  | 20                          | 16                | 12         |
| 4.                  | 50             | м          | 27  | 20                          | 15                | 14         |
| 5.                  | 47             | м          | 28  | 21                          | 16                | 14         |
| 6.                  | 64             | м          | 27  | 20                          | 14                | 12         |
| 7.                  | 68             | м          | 28  | 13                          | 8                 | 7          |
| 8.                  | 47             | ж-ф        | 25  | 16                          | 14                | 10         |
| Укупно-Total        |                |            |     | 59.5±9.3*                   | 6м:2ж-ф 26.9±1.7* | 19.2±3.2*  |

14.9±3.2\* 12.2±2.7\* 13.6±5.3\*  
MMS = скала мини-ментал; \* = аритметичка средина ± стандардна девијација; м = мушкарац; ж = жена; 0 = тестирање пре почетка стимулисања болесника

MMS = minimental scale \* = arithmetic average ± standard deviation, m = male; f = female; 0 = testing before patients stimulation

Упоредо с Хамилтоновом скалом за процену депресије праћени су и резултати Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести. Резултати ове скале за квантификовање функционог оштећења особа оболелих од Паркинсонове болести се нису значајно мењали при мерењу пре десетодневне стимулације ( $62,1 \pm 10,9$ ), после десетодневне стимулације ( $56,1 \pm 10,5$ ) и две недеље после престанка репетитивне транскранијумске стимулације магнетом ( $55,1 \pm 12,1$ ).

## ДИСКУСИЈА

Најзначајнији резултат наше студије је налаз позитивног учинка споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом (0,5 Hz) на депресију у оквиру Паркинсонове болести. Према увиду у литературу, реч је о првој студији ове врсте о Паркинсоновој болести.

Међутим, наши резултати су у сагласности с претходним истраживањима која су указала на ефикасност транскранијумске стимулације магнетом у третману депресије [13].

Постоје подаци који указују да репетитивна транскранијумска стимулација магнетом може да утиче на системе који регулишу расположење код здравих добровољаца. Репетитивна транскранијумска стимулација магнетом изнад дорзолатералних региона префронталне коре је повећавала осећање туге при левостраној, а осећање среће при десностраној стимулацији [5]. Међутим, ова латерализација дејства репетитивне транскранијумске стимулације магнетом код болесника с депресијом мајор је изгледа супротна од латерализације дејства на расположење код здравих особа, с обзиром да је брза репетитивна транскранијумска стимулација магнетом десног префронталног режња, код терапијски резистентних болесника с депресијом, погоршавала расположење и повећавала анксиозност [13]. Брза репетитивна транскранијумска стимулација магнетом изнад дорзолатералних региона префронталне коре, с леве стране, у неколико студија је потврдила антидепресивни učinak у психотичкој депресији [2, 14]. Међутим, слични ефекти су постигнути и спором репетитивном транскранијумском стимулацијом магнетом истог региона на супротној, десној страни главе [8, 15]. Клајн (Klein) и сарадници [15] су током две недеље активно или лажно стимулисали спором репетитивном транскранијумском стимулацијом магнетом 71 депресивног болесника, кружним, нефокусним калемом, изнад десног префронталног режња. У групи активно стимулисаних болесника збир резултата добијених Хамилтоновом скалом за процену депресије је код 41 посто оболелих особа смањен за најмање 50 посто, док је такво дејство регистровано код само 17 посто лажно стимулисаних болесника. С електрофизиолошког гледишта, спора репетитивна транскранијумска стимулација магнетом изгледа да изазива постстимулациону инхибицију коре, док више фреквенције стимулације, супротно, повећавају надражљивост кортекса [16], па оба описана приступа, бар када је антидепресивни učinak у питању, вероватно изазивају исто завршно дејство. Резултати наведених студија су у складу с гледиштем да поремећаји расположења могу бити последица релативног поремећаја равнотеже у функцији фронталних режњева с депресијом, која би била последица хипофункције левог фронталног режња, и маније, која би била последица хипофункције десног фронталног режња [17]. Значај латерализације је, међутим, унеколико релативисан студијама у којима је антидепресиван učinak споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом потврђен и после стимулације оба префронтал-

на региона [6]. У нашој студији смо се одлучили за дифузну стимулацију мозга, укључујући и префронталну кору, да би постигли утицај на дубље структуре фронталног режња и лимбичког система. С обзиром да примена репетитивне транскранијумске стимулације магнетом високим фреквенцијама носи опасност од појаве конвулзија [18], користили смо спору репетитивну транскранијумску стимулацију магнетом (0,5 Hz), која нам је омогућила безбедну примену већег интензитета стимулације (1,6 T). Антидепресивно дејство се одржало и две недеље после престанка стимулације, што је у складу с налазима Паскал-Леона (*Pascual-Leone*) и сарадника [5], код којих се ефекат петодневне брзе репетитивне транскранијумске стимулације магнетом такође одржао две недеље после третмана.

Поред дејства на депресију, репетитивна транскранијумска стимулација магнетом може да побољша и неке од моторних поремећаја у Паркинсоновој болести. На пример, Мали (*Mally*) и Стоун (*Stone*) [19] су, применом споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом, јачине 0,57-0,8 T, постигли смањење скора добијеног Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести код 49 болесника од Паркинсонове болести. У нашој студији, упркос извесном смањењу скора добијеног Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести после десетодневне стимулације, оно није достигло ниво статистичке значајности.

Занимљив је однос транскранијумске стимулације магнетом и електроконвулзивне терапије, с обзиром да се наметало њихово поређење у лечењу депресије. Међутим, изгледа да транскранијумска стимулација магнетом не интерферише с механизмима електроконвулзивне терапије и да ова два метода могу бити комплементарна [13]. Клајн и сарадници [15] су показали да је репетитивна транскранијумска стимулација магнетом предупредивала потребу за планираном електроконвулзивном терапијом код више од 50 посто болесника с депресијом, уз смео закључак да терапијско дејство репетитивне транскранијумске стимулације магнетом у депресији може да се пореди с дејством електроконвулзивне терапије, барем у краћем временском раздобљу.

### ЗАКЉУЧАК

Репетитивна транскранијумска стимулација магнетом је релативно сигуран и безболан метод, који испољава антидепресивно дејство и код особа оболелих од Паркинсонове болести. Лечење депресије у Паркинсонове болести је од изузетног

значаја, али је скопчано с бројним ограничењима при избору одговарајућег лека [20]. Антидепресивно дејство и његово одржавање две недеље после престанка стимулације омогућава коришћење овог метода у Паркинсоновој болести у фазама погоршања депресивних симптома, барем у оном временском распону који је потребан да би антидепресивни лекови испољили своје дејство.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hallet M, Cohen LG. Magnetism: A new method for stimulation of nerve and brain. *JAMA* 1989;262:538-54.
2. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA et al. Mood improvement following daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled cross over trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1752-6.
3. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallet M. Response to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
4. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abernethy J et al. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:287-8.
5. Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual AP. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996;46:499-502.
6. Geller V, Grisaru N, Abernethy JM et al. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1997;21:105-10.
7. George MS. Why would ever want to? Toward understanding the antidepressant effect of rTMS. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:307-13.
8. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:113-5.
9. Kostić VS, Filipović S, Lečić D, Momčilović D, Sokić D, Šternić N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1265-7.
10. Kostić VS. Psychiatric manifestations of Parkinson's disease. Syllabus from the Breakfast seminars - 5th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 1998;1-10.
11. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
12. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A (eds). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, Macmillan Health Care Information 1987;153-63.
13. George MS, Lisanbu SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:300-11.
14. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A et al. The use of rapid rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:20-5.
15. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315-20.
16. Pascual-Leone A, Rubio B, Pellardo F, Catala MD. Beneficial effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet* 1996;346:233-7.
17. Cummings J. The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54:14-20.
18. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
19. Mally J, Stone TW. Therapeutics and „dose-dependent“ effects of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999;57:935-40.
20. Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beograd 1998.

## EFFECTS OF SLOW REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON DEPRESSION ASSOCIATED WITH PARKINSON'S DISEASE

A. POTREBITSH<sup>1</sup>, N. DRAGASHEVITSH<sup>2</sup>, M. SVETEL<sup>2</sup>, V. S. KOSTITSH<sup>2</sup>

1. Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Parkinson's disease (PD), that has usually been associated with movement disorders, is also associated with depression in about 40% of patients [1-9]. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new non-invasive technique for direct stimulation of the cerebral cortical neurons [1]. Several open studies have shown that repetitive TMS (rTMS) at both rapid (rapid rTMSi >1Hz) and low frequencies (slow rTMSi <1Hz) may have antidepressant action [2-6].

The study included 8 patients diagnosed as PD fulfilling the DSM-IV criteria for major depression (5 patients) and dysthymia (3 patients). Magnetic stimulator, 200 Mag-Stim, total output 2 T and a circular coil of 90 mm, were used. For ten consecutive days, between noon and 1 p.m. the patients were stimulated with approx. 80% of the output (1.6 T) at 0.5 Hz. The daily treatment implied stimulation of both sides of the head (first the right, then the left) at four sites (prefrontal, frontal, parietal and occipital regions) with 5 stimulations each site (20 stimulations per hemisphere). Before the beginning of the study, 2-3 hours after the last stimulation (day 10), 7 and 14 days after completion of the treatment, the patients were subjected to scoring on the Hamilton Depression Rating Scale [11] and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [12].

The HDRS values before initiation of rTMS were  $19.2 \pm 3.1$ , with significant fall ( $p < 0.01$ ) after 10 days of

stimulation ( $14.9 \pm 3.2$ ), 17 days ( $12.2 \pm 2.7$ ) and 24 days ( $13.6 \pm 5.3$ ) after the beginning of the study, suggesting that the antidepressive effect persisted even two weeks after discontinuation of stimulation. The UPDRS values were monitored concomitantly. The values on this scale failed to alter significantly.

In conclusion, rTMS is a relatively safe and painless method associated with antidepressant action in PD patients. Treatment of depression in PD is of great importance, but the choice of medication is accompanied with numerous limitations [20]. Antidepressant action of rTMS and its maintenance for two weeks after discontinuation of stimulation enables usage of this method in PD in phases of exacerbation of depressive symptoms at least over the period required to reach the full effect of selected medication.

Key words: Transcranial magnetic stimulation, Parkinson's disease, depression. (SRP ARH CELOK LEK).

VLADIMIR KOSTIĆ  
Institut za neurologiju  
Klinički centar Srbije  
11 000 Beograd, Dr Subotića 6  
Tel.: 011/685-554

## ПРИКАЗИ КЊИГА

## ВЕНСКИ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ У ХИРУРГИЈИ

*Аутори:* Радоје Б. Чоловић, редовни професор хирургије Медицинског факултета у Београду, и Милица Д. Чоловић, редовни професор интерне медицине Медицинског факултета у Београду; *издавач:* Завод за уџбенике и наставна средства, Београд

Недавно је из штампе изашла књига Радоја и Милице Чоловић "Венски тромбоемболизам у хирургији". Књига има 192 странице, а састоји се од девет поглавља: Фактори и инхибитори коагулације; Коагулација крви; Дисеминована интраваскуларна коагулација; Фибринолиза; Лабораторијска дијагностика тромбозе и посттромботичних стања; Венски тромбоемболизам у хирургији; Дијагностика венског тромбоемболизма; Лечење венског тромбоемболизма и Превенција венског тромбоемболизма. На крају књиге дат је индекс. Аутори су као сараднике ангажовали Баришића др Горана, Чоловић др Наташу и Миљина др Предрага, а индекс је урадио др Андрија Богдановић.

У предговору аутори су објаснили зашто су написали ову књигу: „Тешко да има и једног хирурга који је оперисао већи број болесника, а да изненада и потпуно неочекивано није изгубио болесника због масивне плућне емболије, код кога се иначе

очекивао нормалан опоравак и излечење. Скорашња сазнања о учесталости тромбоемболијских компликација, посебно оних са смртним исходом, указују да бар десет посто болесника, умрлих у болници, директно умире од плућне емболије, а да је код наредних десет посто умрлих она доприносиоћи фактор. Сазнање да се бар две трећине тромбоемболијских компликација може релативно лако спречити учинило је да је интерес за њих у хирургији јако порастао последњих година. Срећна околност је да је пре неколико година произведен фракционисани, тзв. нискомолескуларни хепарин, чија је примена једноставнија а компликације ређе”.

Чести смртни случајеви због плућне емболије код хируршких болесника навели су првог аутора да у установи, којом руководи (Прва хируршка клиника, Београд), пре више од годину дана уведе систематске мере превенције тромбоемболијских компликација код свих болесника с умереним и високим ризиком од ове компликације. Од тада су се случајеви изненадне смрти изазвани плућном емболијом у тој мери проредили да се скоро и не јављају. То је навело ауторе да проблем дубље проуче, да своје знање систематизују и преточе у књигу. Они су ову књигу написали пре свега у нади да ће бар део читалаца хирурга прихватити поруке ове књиге, чиме ће она оправдати труд који су у њу уложили.

*Наставак на страници 8.*

## ТОПОГРАФСКА ДИСТРИБУЦИЈА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ У ОПШТИНАМА БЕОГРАДА

Татјана ПЕКМЕЗОВИЋ<sup>1</sup>, Мирјана ЈАРЕБИНСКИ<sup>1</sup>, Јелена ДРУЛОВИЋ<sup>2</sup>,  
Небојша СТОЈСАВЉЕВИЋ<sup>2</sup>, Наташа ПЕКОВИЋ<sup>1</sup>, Звонимир ЛЕВИЋ<sup>2</sup>

1. Институт за епидемиологију Медицинског факултета, Београд; 2. Институт за неурологију  
Клиничког центра Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Циљ нашег рада био је испитивање топографске дистрибуције мултипле склерозе на територији Београда да би се открило евентуално груписање у простору. Подручје Београда чине 16 градских и приградских општина. Подаци о броју особа оболелих од мултипле склерозе и њиховим основним одликама прикупљени су анализом болничке документације у све четири неуролошке установе у Београду. Топографска дистрибуција мултипле склерозе испитивана је у односу на величину преваленције на дан 31.12.1996. године по општинама Београда, а уочено груписање у простору тестирано је тестом хи-квадрат. Највиша преваленција мултипле склерозе регистрована је у општини Врачар (74,63 на 100 000 становника), а најнижа у општини Младеновац (17,73 на 100 000). Величина преваленције мултипле склерозе за подручје Београда у целини износила је 44,87 на 100 000. Анализа топографске дистрибуције мултипле склерозе показала је да у овом региону не постоји статистички значајно груписање високоризичних општина.

**Кључне речи:** мултипла склероза, преваленција, груписање у простору. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Мултипла склероза се јавља различитом учесталости у појединим деловима света. Образац дистрибуције показује да постоје зоне различитог ризика за појаву мултипле склерозе које су у вези с географском ширином. Оваква расподела би могла да одражава дистрибуцију неког узрочног фактора (или више фактора), који се често налази у спољашњој средини [1].

Многа испитивања указала су на груписање болести у времену и простору, што може делом да расветли етиологију и помогне у процени фактора ризика за мултиплу склерозу. Зато је „епидемија“ мултипле склерозе на Фарским острвима изазвала велики интерес. Курцке (*Kurtzke*) и сарадници [2] открили су 24 случаја оболевања од мултипле склерозе с почетком болести између 1943. и 1960. године. У десетогодишњем периоду, који је претходио епидемији (1933-1942. године), није регистрован ниједан случај оболевања од мултипле склерозе, а у периоду 1961-1970. године пријављен је само један болесник од ове болести. Овој „епидемији“ претходила је окупација Фарских острва од британских трупа, 1940-1945. године. Сматрало се да су војници били асимптомски носиоци болести и да су узроковали њену трансмисију међу локалним становништвом Фарских острва. Интересантно је напоменути да је скоро истовремено с британском окупацијом регистрована и епидемија штенењака међу псима, узрокована вирусом дистемпера [2-5].

Груписање мултипле склерозе у простору (кластер) запажено је у многим острвским популацијама (Исланд, Шетландска острва, Оркни) [6].

Извесни закључци о географској дистрибуцији мултипле склерозе могу се формулисати на основу студија преваленције. Постоје јасни докази који подржавају хипотезу о постојању градијента преваленције мултипле склерозе, зависног од географске ширине, у неколико земаља где су популације расно и етнички хомогене [1]. Оваква варијабилност у географској дистрибуцији мултипле склерозе отворила је питање могуће повезаности између преваленције мултипле склерозе и генетски детерминисаних етничких фактора.

Треба напоменути и чињеницу да преваленција мултипле склерозе има тенденцију пораста у подручјима с умереном климом и већим степеном економског развоја [7]. Неколико епидемиолошких студија показало је повезаност појаве мултипле склерозе са социокултуралним факторима, као што су технолошки развијенија урбана животна средина, односно „западњачки“ стил живота [8, 9]. Такође, болест се чешће јавља у оним срединама где су хигијенски стандард и санитација бољи [8]. Виши ниво едукације и виши социјално-економски статус удружени су, такође, с појавом мултипле склерозе [9].

Имајући у виду наведене чињенице, циљ нашег рада био је испитивање топографске дистрибуције мултипле склерозе на територији Београда да би се открило евентуално груписање болести у простору.

### МЕТОД РАДА

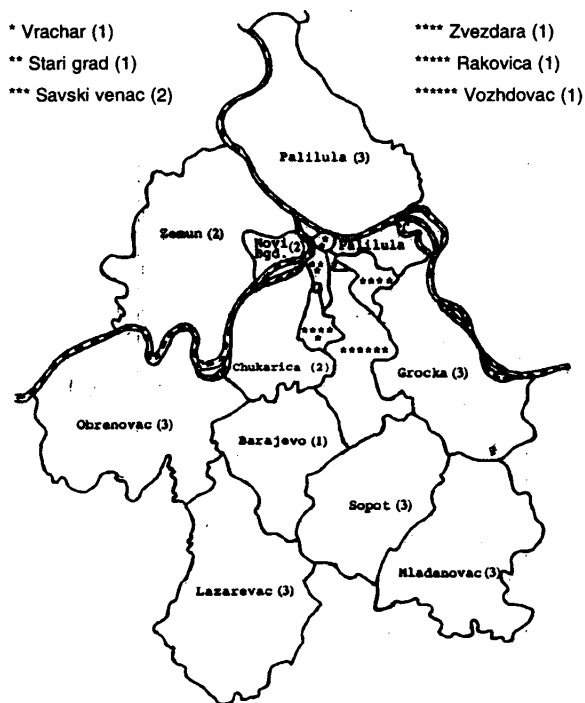
Подручје Београда чине 16 градских и приградских општина укупне површине 3222 квадратна километра.

Захвата најсевернији део Шумадије, делове источног Срема и југозападног Баната. Ово географско подручје се налази на 628 метара надморске висине, између 44 и 45 степени северне географске ширине и 20 и 21 степени источне географске дужине. Према попису из 1991. године у градским и приградским општинама регистровано је 1,602 226 становника [10].

Подаци о броју особа оболелих од мултипле склерозе и њиховим основним демографским одликама прикупљени су анализом болничке документације. То се првенствено односи на историје болести које су прегледане у све четири неуролошке установе у Београду (Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Клинички институт за неурологију Клиничко-болничког центра „Звездара“, Центар за неурологију Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић“, Неуролошка клиника Војномедицинске академије) за период 1985-1996. године. Као допунски извори података о оболелим особама коришћени су спискови и картони чланова Друштва за мултиплу склерозу Београда и подаци преузети из групе болесника професора Левића и сарадника [11]. Сваку историју болести или другу релевантну документацију прегледао је тим састављен од два неуролога (ЈД и НС) и епидемиолога (ТП). У анализу су укључени само болесници с потпуном документацијом и сигурном мултиплом склерозом, постављеном према Посеровим мерилима [12].

Преваленција, односно број оболелих особа од мултипле склерозе у популацији под ризиком, одређена је на дан 31.12.1996. године, како за цело подручје Београда, тако и за сваку општину. Као деноминатор коришћене су одговарајуће величине популација према попису из 1991. године.

Општине су категорисане према величини преваленције мултипле склерозе на следећи начин: категорија 1 (више од 50 на 100 000 становника) - Стари Град, Врачар, Вождовац, Раковица, Барајево и Звездара; категорија 2 (30-49 на 100 000) - Савски Венац, Нови Београд, Чукарица и Земун; и категорија 3 (мање од 30 на 100 000) - Палилула, Сопот, Гроцка, Обреновац, Лазаревац и Младеновац.



Топографска дистрибуција испитивана је у односу на величину преваленције по општинама Београда, а претпостављено груписање у простору тестирано је тестом хи-квадрат [13].

## РЕЗУЛТАТИ

Преваленција мултипле склерозе на дан 31.12.1996. године по општинама, као и за подручје Београда у целини, приказана је у табели 1. Највећа преваленција мултипле склерозе регистрована је у општини Врачар (74,63 на 100 000), а најнижа у општини Младеновац (17,73 на 100 000). Величина преваленције мултипле склерозе за подручје Београда у целини износила је 44,87 на 100 000.

ТАБЕЛА 1. Преваленција мултипле склерозе на 100 000 становника, на дан 31.12.1996.године, по општинама Београда

TABLE 1. Multiple sclerosis prevalence per 100.000 population on December 31 1996 in Belgrade municipalities

| Општина<br>Unit           | Преваленција<br>Prevalence | Ранг<br>Rank | Категорија*<br>Category* |
|---------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|
| Стари Град Stari Grad     | 70.63                      | 2            | 1                        |
| Савски Венац Savski Venac | 37.75                      | 9            | 2                        |
| Врачар Vrachar            | 74.63                      | 1            | 1                        |
| Вождовац Vozhdovac        | 50.19                      | 6            | 1                        |
| Палилула Palilula         | 29.38                      | 11           | 3                        |
| Нови Београд Novi Beograd | 47.23                      | 7            | 2                        |
| Чукарица Chukarica        | 42.03                      | 8            | 2                        |
| Раковица Rakovica         | 53.19                      | 4            | 1                        |
| Барајево Barajevo         | 50.81                      | 5            | 1                        |
| Сопот Sopot               | 24.36                      | 14           | 3                        |
| Гроцка Grocka             | 24.48                      | 13           | 3                        |
| Обреновац Obrenovac       | 28.48                      | 12           | 3                        |
| Лазаревац Lazarevac       | 22.08                      | 15           | 3                        |
| Земун Zemun               | 34.67                      | 10           | 2                        |
| Звездара Zvezdara         | 58.37                      | 3            | 1                        |
| Младеновац Mladenovac     | 17.73                      | 16           | 3                        |
| БЕОГРАД BELGRADE          | 44.87                      |              |                          |

\*Категорија 1 - Прев МС 50/100 000

Категорија 2 - Прев МС 30-49/100 000

Категорија 3 - Прев МС < 30/100 000

\*Category 1 (> 50/100.000): Stari Grad, Vrachar, Vozhdovac, Rakovica, Barajevo, Zvezdara

Category 2 (30-49/100.000): Savski Venac, Novi Beograd, Chukarica, Zemun

Category 3 (< 30/100.000): Palilula, Sopot, Grocka, Obrenovac, Lazarevac, Mladenovac

На основу резултата добијених тестом значајности (тест хи-квадрат), однос броја запажених ( $n = 38$ ), у односу на број очекиваних ( $n = 12,67$ ) конкордантних суседних парова између категорија груписаних општина, није показао статистички сигнификантно груписање преваленције мултипле склерозе на подручју Београда ( $\chi^2 = 1,479$ ;  $p > 0,05$ ).

## ДИСКУСИЈА

Један од основних предуслова за епидемиолошка и клиничка истраживања мултипле склерозе јесте познавање њене учесталости и распрострањености

у дефинисаној популацији. На основу ових показатеља може се одредити груписање болести у простору, што је за нека подручја изражена одлика мултипле склерозе [14].

Анализа топографске дистрибуције мултипле склерозе, на основу преваленције на дан 31.12.1996. године у општинама Београда, указала је на веома високе величине преваленције у општинама Врачар (74,63 на 100 000) и Стари Град (70,63 на 100 000). Међутим, анализа груписања општина према величини преваленције мултипле склерозе на подручју Београда није показала статистички значајну просторну повезаност високоризичних општина.

Према Еберсу и Садовниковој (*Sadovnick*) [14], везу између преваленције мултипле склерозе и њене географске дистрибуције одликује следеће: а) градијент север-југ (односно запад-исток у САД) независно од генетских фактора и разлика међу расама; б) велике разлике у преваленцији мултипле склерозе могу егзистирати и без разлика у географској ширини; в) особе истог етничког порекла могу показивати сличну, али и врло различиту преваленцију у издвојеним географским подручјима; г) постојање специфичних, „отпорних“ популација без обзира на географску ширину. Аутори даље закључују да је географска расподела мултипле склерозе врло комплексна и да се не може довољно објаснити нити једним фактором (генетским или срединским) појединачно.

Интересантно је и запажање да географски веома блиска подручја могу показивати врло различиту преваленцију мултипле склерозе. На пример, Сицилија се налази близу Малте, а преваленције мултипле склерозе се значајно разликују: на Сицилији износи 53 на 100 000 [15], а на Малти 8,4 на 100 000 [16]. Овакве разлике не могу бити објашњене утицајем фактора средине. Међутим, испитивања профила *HLA* у ова два подручја показала су значајне разлике у дистрибуцији локуса *DR2/Dw2*, што јасно упућује на разлике у етничким односно генетским факторима [17].

У овом раду, највиша преваленција мултипле склерозе регистрована је у најурбанијим деловима Београда (општине Врачар и Стари Град). Удруженост мултипле склерозе с урбаном средином показана је и анамнестичком студијом ове болести, изведеном на подручју Београда у периоду

1996-1999. године. Мултиваријантном логистичком регресионом анализом добијено је да припадност градској популацији (по месту рођења и по месту становања) и занимањима која захтевају виши степен едукације (категорије службеника и стручњака), статистички значајно повећавају ризик од мултипле склерозе [18].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993;20(1):17-29.
2. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. I Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol* 1979;5:6-21.
3. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. II Clinical update, transmission, and the nature of MS. *Neurology* 1986;36:307-28.
4. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. III Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology* 1988;7:190-227.
5. Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A, Olsen A. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. Occurrence of the fourth epidemic as valifariot transmission. *Acta Neurol Scand* 1993;88:161-73.
6. Riise T. Cluster studies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49(Suppl 2):27-32.
7. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994;54:1-17.
8. Lowis GW. The social epidemiology of multiple sclerosis. *Sci Total Environ* 1990;90:163-90.
9. Kurtzke JF. Epidemiological evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clinic Microbiol Rev* 1993;6(4):382-427.
10. Statistički godišnjak Beograda. Gradski zavod za statistiku, Beograd 1992.
11. Lević Z, Dujmović I, Pekmezović T, Jarebinski M, Marinković J, Stojasavljević N et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999;5:171-8.
12. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WJ, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis-guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
13. Ohno Y, Aoki K, Aoki N. A test of significance for geographic cluster of disease. *Int J Epidemiol* 1979; 8(3):173-80.
14. Ebers GC, Sadovnick AD. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology* 1993;12(1):1-5.
15. Granieri E, Casetta I, Tola MR, Paolino E, Ovoni V, Monetti VC et al. Multiple sclerosis: Interplay between racial-genetic and environmental factors. In: Rossi A, Annunziato P (eds). *Libro Giubilare Dedicato A. G. C. Guazzi*. Tipografia Senese, Siena 1997.
16. Pulicino PM, Galea Debono T. Increased prevalence of multiple sclerosis in Malta: 1978 to 1988. *Ann Neurol* 1991;30:316.
17. Elian M, Alonso A, Award J et al. HLA association with multiple sclerosis in Sicily and Malta. *Disease Markers* 1987;5:89-99.
18. Pekmezović T. Epidemiološko-klinička studija multiple skleroze u populaciji Beograda. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd 1999.

TATJANA PEKMEZOVIĆ

Institut za epidemiologiju

11 000 Beograd, Višegradska 26A

Tel.: 011-361 5771; faks: 011-361 5768

E-mail: pekmezovic@sezampro.yu

## CLUSTER ANALYSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS IN BELGRADE

T. PEKMEZOVITSH<sup>1</sup>, M. JAREBINSKI<sup>1</sup>, J. DRULOVITSH<sup>2</sup>, N. STOJSAVLJEVITSH<sup>2</sup>, N. PEKOVITCH<sup>1</sup>, Z. LEVITCH<sup>2</sup>

1. Institute of Epidemiology, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

The frequency of multiple sclerosis (MS) varies greatly in different parts of the world, but also within some countries. Many epidemiological surveys of geographical pattern of MS identified areas of different risk of MS in relation to the latitude. The study of disease clusters is a potentially powerful strategy in revealing the aetiology of a disease. A series of space and time clusters of MS has been described over the years, especially in islands' populations.

The Belgrade region is located on 628 m height above the sea level, between latitudes 44 and 45 degrees north of the equator, and longitudes 20 and 21 degrees east of the Greenwich. The district of Belgrade is divided into 16 municipalities and extends over an area of 3,222 km<sup>2</sup>. According to the 1991 census, the area has a population of 1,602,226 inhabitants. All persons who were affected and/or died from MS with residence in Belgrade region had been registered from January 1, 1985 to December 31, 1996, on the basis of a retrospective analysis of hospital records. The main sources for this study were hospital case records in all 4 neurological hospitals in Belgrade (Institute of Neurology of the Serbian Clinical Centre, which is the primary referral national centre for suspected/ diagnosed MS patients in Serbia, and three Departments of Neurology which belong to Zvezdara Clinical Centre, Dr. Dragisha Mishovitsh Clinical Centre, and Military Medical Academy). Only clearly diagnosed and fully documented cases with clinically and laboratory

supported MS according to Poser's criteria were included. For each patient, two neurologists (JD and NS) and one epidemiologist (TP) reviewed all data collected in order to verify the validity of the diagnosis. The prevalence, as a number of persons with MS in the population at risk, was calculated on December 31, 1996, for each municipality and for the Belgrade population as a whole. The Belgrade municipalities were categorized according to MS prevalence level, as category 1 ( $\geq 50/100,000$ ) - Stari Grad, Vrachar, Vozhdovac, Rakovica, Barajevo, Zvezdara; category 2 (30-49/100,000) - Savski Venac, Novi Beograd, Chukarica, Zemun; and category 3 ( $< 30/100,000$ ) - Palilula, Sopot, Grocka, Obrenovac, Lazarevac and Mladenovac. The geographic distribution was estimated according to the prevalence of MS, and hypothetical cluster of the disease was tested by chi-square test.

On December 31, 1996, the prevalence of MS in the Belgrade population was 44.87/100,000. The highest MS prevalence was registered in the municipality of Vrachar (74.63/100,000), and the lowest in the municipality of Mladenovac (17.73/100,000) (Table 1).

Municipalities which are grouped within the 3 categories are not statistically significantly clustered (chi-square = 1.479,  $p > 0.05$ ).

KEY WORDS: Multiple sclerosis, Belgrade, cluster analysis. (SRP ARH CELOK LEK).

## ПРИКАЗИ КЊИГА (наставак са 4. стране)

Венске тромбоемболијске компликације до сада су обрађиване у уџбеницима абдоминалне или опште хирургије, анестезиологије и трансфузиологије, као и у појединим монографијама у оквиру патологије венског система. Одлика овог дела је у томе што се по први пут у нашој домаћој литератури обрађује не само хируршки проблем венског тромбоемболизма већ се то чини и интердисциплинарно, с хематолошког и хируршког становишта истовремено, уз посматрање овог проблема као јединственог дела патологије коагулационог процеса. Зато се по први пут на комплетан и свеобухватан начин разматра патологија коагулације и описују други важни поремћаји хемостазе у оквиру хируршких перооперационих компликација, а у мери потребној за њихово разумевање и лечење. У делу су примењене савремене дефиниције појмова, унете нове и важеће класификације, а описани су и савремени методи испитивања, праћења, дијагностике и лечења. Садржај дела је сагласан савременом стању науке у овој области, при чему се инсистирало на цитирању радова савремених аутора. Материја је систематично изнесена, инструктивно концептирана и састављена

тако да омогућава лако схватање и разумевање, чему доприносе одговарајуће схеме и илустрације. Материја је изнесена јасним стилем и језиком, уз коришћење савремене медицинске терминологије. Због свега тога ова књига представља вредан допринос нашој медицинској литератури.

Књига је у потпуности усклађена с планом и програмом последипломских студија за специјализацију опште хирургије и хематологије, али их у обради појединих тема и премашује, тако да чини основ и за субспецијалистичке студије из области хирургије, хематологије, анестезиологије и трансфузиологије. Одлуком Већа за последипломску наставу Медицинског факултета у Београду ова књига је прихваћена као уџбеник за последипломско усавршавање лекара.

Књигу „Венски тромбоемболизам у хирургији“ топло препоручујемо пре свега лекарима споменутих специјалности, посебно општим хирурзима (којима је првенствено намењена), као и болничким односно клиничким и другим медицинским библиотекама.

Милош Поповић

## АНАЛИЗА НИВОА ПРОГРАМИСАНЕ ФРЕКВЕНЦИЈЕ ИМПУЛСА ПЕЈСМЕЈКЕРА КОД БОЛЕСНИКА СА СИНДРОМОМ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ КАРОТИДНОГ СИНУСА И УГРАЂЕНИМ ПЕЈСМЕЈКЕРОМ „КЛАРИТИ“

Синиша У. ПАВЛОВИЋ, Душан ВЕЛИМИРОВИЋ, Петар СТОЈАНОВ,  
Мирјана ЖИВКОВИЋ, Горан МИЛАШИНОВИЋ, Жарко ЂАЛОВИЋ, Вера ЈЕЛИЋ,  
Светозар ПУТНИК

Пејсмејкер центар Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд.

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Код болесника с губитком свести услед наглог пада фреквенције рада срца, могућност програма пејсмејкера, означен као „*Sudden Rate Drop Intervention*“, јесте да умереним скоком фреквенције импулса за рад срца спречи појаву несвестице. У новом пејсмејкеру *Clarity DDDR* (Vitaron Medical B.V.) предвиђена је ова функција у два сегмента: праћење нивоа фреквенције рада срца и интервенција пејсмејкера умерено вишом фреквенцијом импулса. Код болесника, код којих је синдром преосетљивости синуса каротикуса индикација за уградњу пејсмејкера, могуће је тестирати ову функцију „масажом“ синуса. У нашем Центру је уграђено десет оваквих пејсмејкера, од којих је код два болесника индикација за уградњу пејсмејкера била хиперосетљивост каротидног синуса. Код оба болесника је активисана могућност програма пејсмејкера „*Sudden Rate Drop Intervention*“, на модалитету стимулације *DDD*. Нашим протоколом смо тестирали ниво фреквенције импулса којом пејсмејкер интервенише при наглом паду фреквенције рада срца, а у односу на осећај болесника у тренутку интервенције. Основни ниво фреквенције којим пејсмејкер интервенише је 110 импулса у минути, па смо се, с обзиром на овај ниво фреквенције и благих палпитација које болесници осећају током функције пејсмејкера, одлучили за тестирање различитих нивоа фреквенција импулса. Оба болесника су прихватили испитивање и били упознати са свим фазама протокола који смо предлагали. Тестирали смо субјективну реакцију болесника при нивоима фреквенције интервенције пејсмејкера од 90 импулса у минути и 110 у минути. „Масажом“ синуса, трајања пет секунди, провоцирали смо интервенцију пејсмејкера функцијом *Suden Rate Drop* по десет пута код сваког од болесника и то тако што смо предвидели да пет пута фреквенција интервенције пејсмејкера буде 90 импулса у минути, а пет пута 110 импулса у минути. Редослед једног или другог нивоа фреквенције био је по принципу случајног узорка, али тако да болесник не зна ниво фреквенције импулса којим ће пејсмејкер интервенисати. Између два појединачна тестирања пауза је трајала најмање десет минута. У свих двадесет тестова пејсмејкер је на адекватан начин активисао функцију „*Sudden Rate Drop Intervention*“ после „масаже“ каротидног синуса у трајању од пет секунди, што је регистровано и потврђено регистрацијом догађаја у пејсмејкеру (краткотрајним електрокардиографским записом и записом маркера) и надгледањем на монитору. После провокационе интервенције, нити један од болесника није навео било какве сметње при примени фреквенције од 90 импулса у минути. Болесници такође нису осетили несвестице и палпитације. При интервенцији фреквенцијом од 110 импулса у минути, у осам од десет тестова (80 проц), болесници су осетили палпитације током интервенције пејсмејкера. На основу резултата овог тестирања закључили смо да, с аспекта квалитета живота ових болесника, треба променити програмисани ниво фреквенције од 110 импулса у минути на 90 у минути, јер је ефикасност интервенције поједнака, а болесник не осећа сметње при интервенцији пејсмејкера.

**Кључне речи:** терапија пејсмејкером, синдром хиперсензитивног каротидног синуса. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Код болесника код којих је губитак свести изазван наглим падом нивоа фреквенције рада срца, који је последица кардиоинхибиционог дејства хиперсензитивног каротидног синуса, апсолутно је индикована уградња пејсмејкера. Код ових болесника се за уградњу сталног пејсмејкера најчешће предвиђао стандардни пејсмејкер *VVI*. Нови пејсмејкер из групе пејсмејкера *DDDR Clarity* (Vitaron Medical B.V., Холандија) садржи мали програм интервенције, означен као „интервенција услед наглог пада

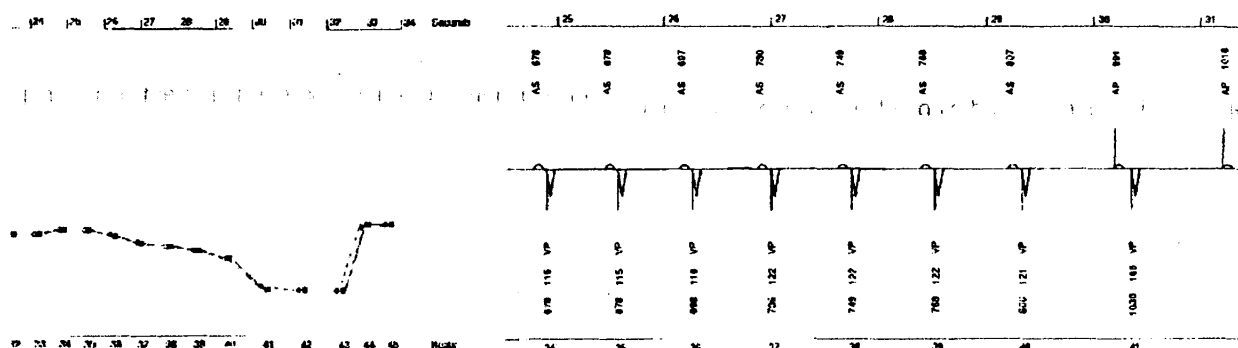
нивоа фреквенције“ (*Sudden Rate Drop Intervention*). Циљ ове интервенције пејсмејкера је да умерено вишим нивоом фреквенције импулса интервенише услед претходно регистрованог наглог пада нивоа фреквенције рада срца, који се посебно јавља код хиперсензитивног каротидног синуса. У последњих десетак година већи број произвођача пејсмејкера и њихових истраживачких тимова је предлагао решења за ову индикацију [1-3]. Терапијска опција, примењена у пејсмејкеру *Clarity*, садржи неколико малих подпрограма, који чине целину ове функције,

а подразумевају откривање појаве, интервенцију и трајање интервенције. Свака од ових функција (ниво фреквенције импулса и трајање интервенције) прецизно је дефинисана. Коликогод ова индикација била релативно ретка, њена специфичност је захтевала посебан приступ програму [2-5].

Дефинисали смо протокол испитивања, за чији смо циљ поставили процену ефикасности једне овакве опције програма и програмисане параметре функције с аспекта квалитета живота наших болесника [6, 7]. Третман поремећаја провођења импулса и поремећаја стварања импулса у срцу већ је достигао значајно висок ниво и у ефикасности и у сигурности, али је квалитет живота болесника с уграђеним пејсмејкером остао увек од посебног значаја.

овај ниво фреквенције импулса у односу на ниво фреквенције од 90 импулса у минуту и то с аспекта ефикасности и субјективне реакције болесника (пет тестова с фреквенцијом од 90 импулса у минуту и пет с фреквенцијом од 110 у минуту, за сваког од испитаника). Ради објективног тестирања ниво фреквенције импулса, при интервенцији и по сваком појединачном тестирању, није био познат испитанику, а редослед програмисања нивоа фреквенције импулса је биран методом случајног узорка. Временски размак између два теста је био најмање десетак минута. Од болесника је тражено да дефинише да ли је осетио било какву сметњу после „масаже“ каротидног синуса, с тим да је предвиђено да се неодређене сметње дефинишу као негативан резултат испитивања, а да се позитивним резултатом сматрају само палпитације.

Током тестирања болесници су надгледани путем монитора, уз активисану дијагностичку функцију пејсмејкера, којом се региструју ове интервенције (записом интракардијалног електрокардиограма и записом маркера) (Слика 1).



СЛИКА 1. Секвенција записа (током тестирања алгоритма интервенције) на нагли пад фреквенције рада срца код болесника са системом пејсмејкера Clarity DDDR. Крива фреквенције показује нагли пад нивоа фреквенције рада срца после кога пејсмејкер подиже ниво фреквенције на 90 откуцаја у минуту (лево), што је јасно препознатљиво на узорку реконструисаног електрокардиограма преко система маркера (десно).

FIGURE 1.

## МЕТОД РАДА

Пејсмејкер „Кларити“ (Clarity) је мултисензорски преткоморско-коморски (AV-секвенцијски) пејсмејкер DDDR (преткоморско-коморска стимулација) с већим бројем терапијских и дијагностичких функција, али с посебном и новом опцијом програма, означеном као „Sudden Rate Drop Intervention“, предвиђеном код болесника код којих је индикација за уградњу трајног вештачког водича ритма рада срца синдром преосетљивости каротидног синуса.

Десет болесника с уграђеним овим типом пејсмејкера је надгледано у нашем Центру. Код два, од ових десет болесника, индикација за уградњу пејсмејкера била је преосетљивост каротидног синуса. Ова два болесника су били на моду стимулације DDD, а уз активну опцију програма „Sudden Rate Drop“. Оба болесника су добровољно учествовали у студији, претходно упознати са свим детаљима протокола испитивања.

Протокол је подразумевао провокацију кардиоинхибиционог ефекта хиперсензитивног каротидног синуса „масажом“ синуса, у трајању од пет секунди, у десет тестова по сваком испитанику. Овим тестирањем је процењена ефикасност интервенције пејсмејкерског система. Додатни тестирани параметар је ниво фреквенције импулса при интервенцији, који је код овог типа пејсмејкера предвиђен на нивоу од 110 импулса у минуту. Тестиран је

## РЕЗУЛТАТИ

У току свих двадесет тестова „масаже“ каротидног синуса код наша два болесника довела је до наглог пада нивоа фреквенције рада срца и предвиђене интервенције пејсмејкера. На слици 1 приказан је узорак регистрованог записа током тестирања.

Резултати су показали да ни у једном од тестова болесници нису осетили палпитације при нивоу фреквенције од 90 импулса у минуту (Табела 1), нити било какве сметње при интервенцији пејсмејкера због наглог пада фреквенције рада срца, изазваног „масажом“ каротидног синуса. У групи тестова, код којих је ниво фреквенције при интервенцији био 110 импулса у минуту, само у току два, од десет тестова (20 посто), није било осећаја палпитације, а у осталих осам тестова су болесници дали прецизан податак о осећају палпитације (80 посто). Несвестице и омаглице нису испитаници навели нити у једном од укупно двадесет тестова. Ефикасност интервенције је била стопроцентна (Табела 2).

ТАБЕЛА 1. Тестови, њихов редослед и резултати тестирања код оба болесника. У циљу повећања поузданости резултата тест означен знаком „+/-“ је у обради сматран негативним, али је у табели приказан на начин којим је то испитаник дефинисао.

TABLE 1. Sudden rate drop intervention rate level provocation of „Heart Beating“

| Ниво фреквенције<br>Sudden Rate Drop<br>Intervention | Прокација<br>осећаја<br>палпитације<br>Provocation<br>of „Heart Beating“ | Резултат<br>функционалне интервенције<br>пејсмејкера |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Sudden Rate Drop<br>Intervention Rate                | Intervention Result                                                      |                                                      |
| 90 BPM                                               | 0 %                                                                      | 100%                                                 |
| 110BPM                                               | 80%                                                                      | 100%                                                 |

ТАБЕЛА 2. Ефекти алгоритамске интервенције пејсмејкера у поређењу с функцијом спречавања појаве синкопа, вртоглавице и несвестице.

TABLE 2. Sudden rate drop intervention rate level (BPM) patients and tests

| Ниво фреквенције<br>(број откуцаја у минути)<br>„Sudden Rate Intervention“ ред.бр | Испитаници и тестови |                                                              |                |                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | Тест<br>ред.бр       | Одговор<br>(први<br>болесник)<br>Reaction<br>(first patient) | Тест<br>ред.бр | Одговор<br>(други<br>болесник)<br>Reaction<br>(second patient) |
| Sudden Rate Drop<br>Intervention Rate Level<br>(BPM)                              | 1                    | -                                                            | 11             | -                                                              |
|                                                                                   | 4                    | -                                                            | 12             | -                                                              |
|                                                                                   | 5                    | -                                                            | 14             | -                                                              |
|                                                                                   | 7                    | -                                                            | 18             | -                                                              |
|                                                                                   | 9                    | -                                                            | 20             | -                                                              |
| 110                                                                               | 2                    | +                                                            | 13             | +                                                              |
|                                                                                   | 3                    | +                                                            | 15             | +                                                              |
|                                                                                   | 6                    | +                                                            | 16             | +                                                              |
|                                                                                   | 8                    | +/-                                                          | 17             | +                                                              |
|                                                                                   | 10                   | -                                                            | 19             | +                                                              |

## ДИСКУСИЈА

У сваком тестирању функције пејсмејкера полази се од два основа услова: први је ефикасност и поузданост интервенције пејсмејкера, а други квалитет живота болесника. Код болесника с ретком индикацијом за уградњу пејсмејкера, као што је хиперсензитивност каротидног синуса, могуће је поновити тестирање и провоцирати напад „масажом“ синуса каротикуса без опасности по болесника [8]. Код овог типа пејсмејкера, „Sudden Rate Drop“ се може активисати само уколико пејсмејкер ради под модалитетом стимулације DDD или DDI [9]. Пејсмејкер почиње стимулацију када је (програмисани) пејсмејкерски интервал једнак интервалу претходног импулса пејсмејкера увећаног за програмисани детекциони интервал.

У пејсмејкеру је могуће програмисати регистрацију неколико последњих епизода у којима се интервенција догодила, с узорком тренда фреквенције стимулације пејсмејкера и реконструисаног електрокардиографског записа. Осим овога, „Sudden Rate Drop Counter“ показује прецизан број епизода овакве интервенције. Раније конструисани пејсмејкерски системи (који су у примени) конципирани су на сличним основама, али комерцијални

системи су били с мање-више фиксираним опцијама програма, без могућности програмисања параметара детекције и интервенције [10].

Када говоримо о терапији пејсмејкером у лечењу синдрома хиперсензитивног каротидног синуса преовладава мишљење да је модалитет стимулације DDD оптималан [11-13].

После уградње пејсмејкера, двојици од наших десет болесника с овим пејсмејкером, код којих је индикација за уградњу сталног пејсмејкера био синдром хиперсензитивног каротидног синуса, активисана је опција програма „Sudden Rate Drop Intervention“. Повод за тестирање елемената овог алгоритма нашли смо у чињеници да су болесници, после уградње пејсмејкера, били без несвестица и омаглица, али да су се жалили да су сваку интервенцију пејсмејкера осетили као палпитације, па чак до те мере да су сами себе тестирали на тај начин што су изазивали палпитације наглим окретањем главе устрану.

Протокол, који је наведен, требало је да нам одговори на питање да ли је услед промене програма интервенције пејсмејкера његова ефикасност умањена и да ли су том променом елиминисане палпитације?

Као што су резултати показали, после промене нивоа фреквенције интервенције на 90 импулса у минути, степен поузданости интервенције остао је непромењен, а болесници нису више осећали палпитације. Разлика је била драстична, те је, при нивоу фреквенције пејсмејкера од 110 импулса у минути, у целих 80 посто тестова била провоцирана и пратећа палпитација. Нашем протоколу се може замерити да се ослања на сензације, као и да је испитаницима скренута пажња на који облик сметње треба да обрате пажњу. Болесници нису имали увид у ниво програмисане фреквенције пејсмејкера пре тестирања, а као поуздан одговор сматран је када су сигурно, после „масаже“ синуса каротикуса, осетили палпитације, док је неодређени одговор у обради резултата третиран као непоуздан резултат. И поред тог строжијег мерила процене, проценат регистроване палпитације при нивоу фреквенције интервенције од 110 импулса у минути је био изразито висок.

Иако је реч о малом броју испитаника с уграђеним пејсмејкером сматрамо да проблем заслужује пажњу, тим пре што је за његово решење довољно једноставно репрограмисати овај параметар.

У литератури нисмо нашли сличне студије, можда и због чињенице да је овај начин интервенције у терапији преосетљивости каротидног синуса применом пејсмејкера потпуно нов [14].

Мада је у питању овако једноставан протокол и мали узорак испитаника, узимамо слободу да изведемо закључке.

## ANALYSES OF PROGRAMED PACING RATE LEVEL IN PATIENTS WITH HYPERSENSITIVE CAROTID SINUS SYNDROMA AND IMPLANTED CLARITY PACEMAKER

S. U. PAVLOVITSH, D. VELIMIROVITSH, P. STOJANOV, M. ZHIVKOVITSH, G. MILASHINOVITSH, ZH. TSHALOVITSH, V. JELITSH, S. PUTNIK

Pacemaker Centre, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

New Clarity DDDR pacemaker system (Vitatron Medical B.V.) Clarity DDDR, provides an option for recognizing sudden rate drop and responding by intervention pacing until it detects the recovering. In patients in whom syncope episodes are mainly caused by occasional drops in heart rate, Sudden Rate Drop Intervention feature intends to provide high rate intervention pacing. We have implanted 10 of these devices in our Centre, 2 of which in patients with hypersensitive carotid sinus syndrome. In patients with carotid sinus syndrome it is possible to provoke this situation by sinus carotid massage. In both patients, we activated Sudden Rate Drop Intervention on DDD mode pacing and used protocol for testing the necessary level of Sudden Rate Drop Intervention Rate. Both patients gave their informed consent to be submitted to this testing.

Pacemaker software assumes rate intervention level of 110 bpm. We tested our patients for rate levels of 90 and 110 bpm. Massaging the carotid sinus during 5 seconds, we provoked Sudden Rate Drop Intervention 10 times, in each patient, 5 times at intervention rate of 90 and 5

times at 110 bpm. Patients were unaware of the programmed intervention rate and were merely expected to report any different sensations experienced during the testing. In all 20 tests, pacemaker responded to sudden rate drop elicited by carotid sinus massage (100%), that was verified by selected event recordings. After the massage, no patient experienced any sensation at sudden rate drop intervention rate level of 90 bpm in a total of 10 tests (100%), while 8 of 10 massages at 110 bpm intervention rate provoked palpitations (80%).

We concluded that lowering of Sudden Rate Drop Intervention Rate Level from 110 BPM to 90 BPM did not affect the reliability of system reaction, but changes of patient's awareness of heart beats.

As a final conclusion, it should be said that basic prerogatives of a pacing system are: safety and efficacy with minimal energy consumption, and in this case, quality of life option that a patient practically does not feel intervention when it occurs, are all met.

Key words: Pacemaker therapy, hypersensitive carotid sinus syndrome. (SRP ARH CELOK LEK).

## ЗАКЉУЧАК

На основу резултата тестирања закључили смо да промена нивоа програмисане фреквенције од 110 импулса у минути на 90 импулса у минути, за интервенцију пејсмејкерског система *Clarity* с програмом „*Sudden Rate Drop Intervention*“, код болесника с преосетљивим синусом каротикусом, не утиче на ефикасност интервенције: она остаје стопроцентно поуздана. Ова промена, међутим, елиминише код болесника осећај палпитације током интервенције пејсмејкера, што побољшава квалитет живота ових болесника.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):1130-4.
2. Yamamoto Y. Indications and choice of implantable pacemaker for bradyarrhythmias other than AV block and sick sinus syndrome. *Nippon Rinsho* 1990;48(2):282-7.
3. Schellack J, Fulenwider JT, Olson RA, Smith RB, Mansour K. The carotid sinus syndrome: a frequently overlooked cause of syncope in the elderly. *J Vasc Surg* 1986;4(4):376-83.
4. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Oddone D, Gianfranchi L, Bertulla A. Pacing for carotid sinus syndrome and sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(12):2071-5.
5. Caneschi A, Colzi L, Gori SS, Buccheri AM, Lagi A. Hypersensitivity of the carotid sinus in syncope and its diagnostic role: therapeutic implications and follow-up. *Recenti Prog Med* 1991;82(9):449-51.
6. Crilly JG, Herd B, Khurana CS, Appleby CA, de Belder MA, Davies A et al. Permanent cardiac pacing in elderly patients with recurrent

falls, dizziness and syncope, and a hypersensitive cardioinhibitory reflex. *Postgrad Med J* 1997;73(861):415-8.

7. Waldecker B, Frees U, Brachmann J, Thorspecken R, Koblner W. Long-term results of pacemaker therapy in hypersensitive carotid sinus syndrome. *Z Kardiol* 1989;78(7):453-8.
8. Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, Ohta T, Yamawake N, Numano F et al. Long-term follow-up of the reproducibility of carotid sinus hypersensitivity in patients with carotid sinus syndrome. *Jpn Circ J* 1995;59(1):33-9.
9. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long-term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1992;123(3):687-92.
10. Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, Markowitz T, Gorski J, Nygaard GA et al. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. The International Rate-Drop Investigators Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(3):832-9.
11. Menozzi C, Brignole M, Pagani P, Lolli G, Casali G. Assessment of VVI diagnostic pacing mode in patients with cardioinhibitory carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11(11):1641-6.
12. Nelson SD, Kou WH, De Buitelir M, DiCarlo LA Jr, Morady F. Value of programmed ventricular stimulation in presumed carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1987;160(13):1073-7.
13. Piccolo E (editorial): Pacemaker implantation in sick sinus syndrome and carotid sinus syndrome. *G Ital Cardiol* 1990;20(1):12-4.
14. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciato G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990;65(11):729-35.

SINIŠA U. PAVLOVIĆ

Pejsmejker centar

Institut za kardiovaskularne bolesti

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Koste Todorovića 8

Tel.: (011) 36-15-621; 36-15-793

Faks: (011) 36-15-630

E-mail: ddabs@eunet.yu

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОСТИКА ТРОМБОЗЕ ДУБОКИХ ВЕНА

Живан МАКСИМОВИЋ<sup>1</sup>, Слободан ЦВЕТКОВИЋ<sup>1</sup>, Мирослав МАРКОВИЋ<sup>1</sup>,  
Мирјана ПЕРИШИЋ<sup>2</sup>, Момчило ЧОЛИЋ<sup>1</sup>, Светозар ПУТНИК<sup>1</sup>

1. Центар за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за дигестивне болести Клиничког центра Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** У периоду од 01.01.1996. до 30.06.1998. године лечено је 113 болесника због симптома или знакова тромбозе дубоких вена. Дијагноза и диференцијална дијагноза постављене су на основу клиничког налаза, ехосонаграфије дуплекс-скен (код свих болесника), а код нејасних стања извршена су додатна испитивања: ангиографија (код осам болесника) и компјутеризована томографија или нуклеарна магнетска резонанција (код 27 болесника). Права тромбоза дубоких вена потврђена је код 91 болесника (80,3 посто), од којих је код седам болесника био асимптомски облик ове болести. Симптомска тромбоза дубоких вена била је дијагностикована код 12 (10,6 посто) болесника и била је изазвана малигним тумором (осам болесника), анеуризмом заједничке феморалне артерије (2) и анеуризмом затколоне артерије (2 болесника). Псеудотромбоза је откривена код десет (8,9 посто) болесника узрокована спољашњом компресијом хематома дубоких вена потколенице (три болесника), Бејкеровом цистом (два), анеуризмом поплитеалне артерије, натколеним липомом, апсцесом у мишићу, псоасу, глутеалним апсцесом, акутним артритисом кољена. Примењени су различити методи лечења: тромбектомија, стрептокиназа, хепарин (праве тромбозе дубоких вена), радикална или суп-тотална екстирпација тумора, ресекција анеуризме (симптомске тромбозе дубоких вена) и отклањање компресивног патолошког процеса (псеудо-тромбозе дубоких вена).

**Кључне речи:** тромбоза дубоких вена, дијагностика, диференцијална дијагностика. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Етиопатогенеза тромбозе дубоких вена је дефинисана Вирховљевом тријадом (стаза тј. застој венског протока, лезије ендотела и хиперкоагулабилност односно повећана вискозност крви). Учесталост тромбозе дубоких вена је висока код бројних хируршких и интернистичких обољења [1]. Тако, утврђено је да се тромбоза дубоких вена јавља код 60 до 75 посто болесника с повредама кољена или кука, код око 30 посто болесника подвргнутих општим хируршким операцијама и код око 20 до 35 посто болесника с интернистичким обољењима. Све је више података о порасту инциденције тромбозе дубоких вена код болесника с малигним и другим обољењима [2]. Дијагностика тромбозе дубоких вена није увек једноставна, јер постоје супклинички и асимптомски облици [3] код 40 до 70 посто болесника. С друге стране, постоје и бројна патолошка стања која личе на тромбозу дубоких вена [4], па је од значаја применити диференцијално-дијагностички поступак [5-10].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада су ретроспективна клиничка испитивања инциденције, дијагностике и диференцијалне-дијагностике праве тромбозе дубоких вена, симптомске (секундарне) тромбозе дубоких вена и стања псеу-

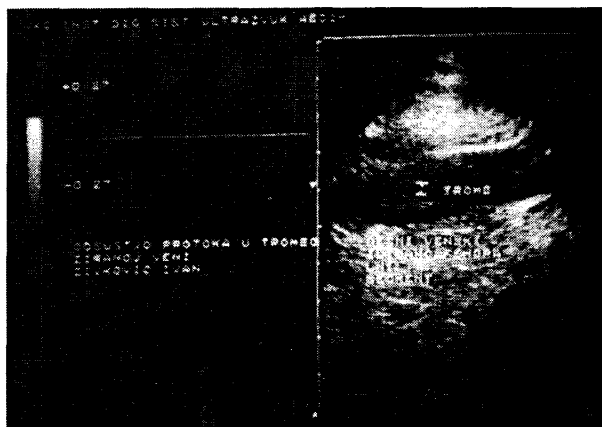
до-тромбозе дубоких вена, као и проспективно надгледање хируршких болесника с високим ризиком за настанак тромбозе дубоких вена (асимптомске флеботромбозе).

### МЕТОД РАДА

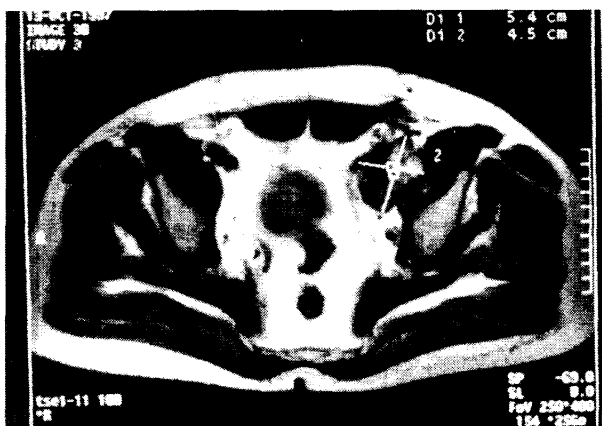
Обављена је ретроспективна клиничка студија код 106 болесника с клиничком сликом тромбозе дубоких вена у периоду од 01.01.1996. до 30.06.1998. године. У студију је укључено и проспективно испитивање 20 асимптомских болесника с високим ризиком настанка тромбозе дубоких вена (хируршке интервенције у абдомену или карлици које су трајале преко два сата код болесника старијих од 60 година). Код свих болесника је обављено испитивање дуплекс-ултрасонаграфом (*Toshiba SSA - 100A*), сондама од 3,5 и 8 MHz [5, 6]. Код нејасних налаза извршена су и специјална диференцијално-дијагностичка испитивања: ангиографија (8 испитивања), компјутеризована томографија или нуклеарна магнетска резонанција (27).

### РЕЗУЛТАТИ

Симптоми или знаци тромбозе дубоких вена су откривени код 113 болесника (64 жена, 49 мушкараца, просечне старости  $60,3 \pm 7,5$  година), од којих је код седам болесника (4 жене, 3 мушкараца) утврђена асимптомска тромбоза дубоких вена. Права тромбоза дубоких вена је откривена код 91 (80,3 посто)

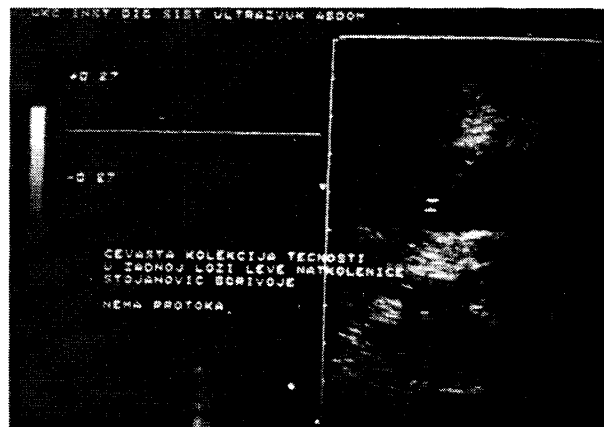


СЛИКА 1. Комплетан прекид протока крви услед масивног тромба илијакофеморалног венског сегмента.  
FIGURE 1. Complete flow break caused by occluding iliofemoral vein thrombus



СЛИКА 2. Налаз помоћу компјутеризоване томографије великог ретроперитонеумског тумора који инфилтрише а. и v. iliaca communis, што се манифестовало масивном тромбозом v. iliaceae l. sin. (бројевима 1 и 2 су означени дијаметри тумора: 5,4 и 4,5 cm).  
FIGURE 2. MRI finding of pelvic retroperitoneal tumour (sarcoma) infiltrating external iliac artery and vein (1 and 2 diameters: 5.4; 4.5 cm)

болесника (Слика 1). Симптомска или секундарна тромбоза дубоких вена (Слика 2) је утврђена код 12 (10,6 посто) болесника, узрокована другим обољењима: код осам малигнух тумора (5 саркома, 2 метастатска карцинома, 1 лимфом). Просечна старост болесника с малигним тумором износила је 50,8 година. Болесници с метастатским карциномом су били старији (просечно 62,3 године) него болесници са саркомом (49,6 година). Симптомска тромбоза дубоких вена откривена је код два болесника с анеуризмом поплитеалне артерије и код два болесника с анеуризмом заједничке бутне артерије. Код десет (8,9 посто) болесника с испољеном клиничком сликом тромбозе дубоких вена (Слика 3), ултрасонографијом и посебним дијагностичким поступцима нису доказане интраваскуларне тромбозе. Псеудо-тромбозе дубоких вена су

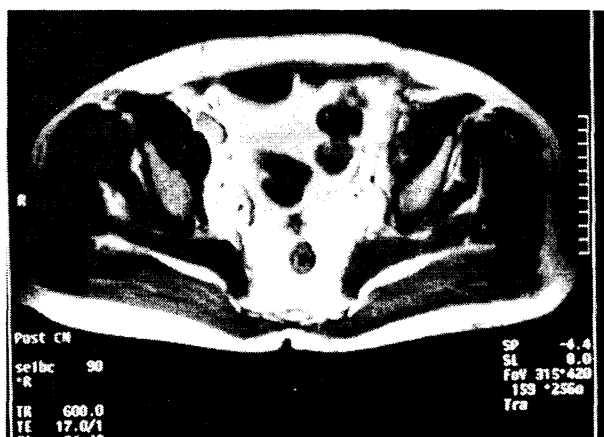


СЛИКА 3. Цеваста колекција течности код болесника с апсцесом псоаса у дорзомедијалној страни натколенице, која је довела до застоја протока у дубокој вени (комплетно аплатирана крива протока), иако ултра-скеном дуплекс није детектован интравенски тромб.

Figure 3. Finding of a liquid layer in the dorsomedial femoral region descending from psoas abscess. Clinically manifested as DVT although intravascular thrombosis was not verified.

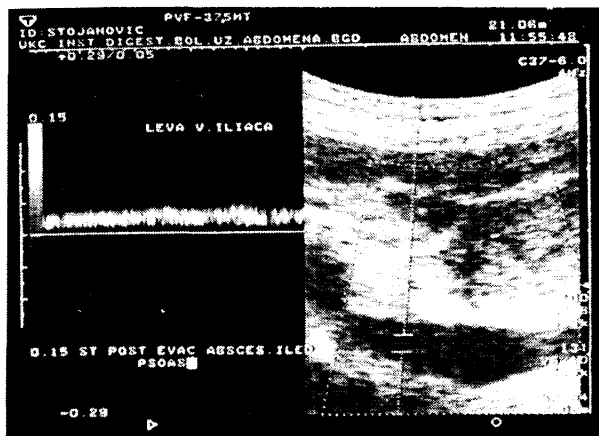
узроковане хематомом потколенице (три болесника), Бејкеровом цистом (два), анеуризмом поплитеалне артерије, липомом бутне регије, апсцесом у мишићу псоасу, глутеусним апсцесом и акутним артритисом колена (код по једног болесника).

Лечење ових група болесника је било различито. Праве тромбозе дубоких вена су лечене тромбек-



СЛИКА 4. Налаз магнетском нуклерном резонанцијом приказује изостанак рецидива ретроперитонеумског тумора три месеца после хируршке операције код болесника са слике 2. Интервенција се састојала од радикалне екстирпације саркома с ресекцијом а. и v. iliaca communis. Артеријска реваскуларизација је учињена интерпозицијом синтетског графта, а венска дренажа је постигнута хируршком интервенцијом Палма контралатералном сафеном).

FIGURE 4. MRI shows the absence of any sign of intrapelvic tumour three months after radical procedure in patients from Fig. 2. (Tumour resection with removed EIA and EIA. Arterial reconstruction was achieved by synthetic graft nterposition. Vein reconstruction was completed using Palma operation).



СЛИКА 5. Налаз ултразвуком (скен-дуплекс) нормалне криве протока крви кроз феморалну вену (стање после инцизије и евакуације апсцеса у м. псоасу код болесника са слике 3).

FIGURE 5. Duplex scan spontaneous flow in femoral vein. (Condition after incision and evacuation of psoas abscess in patients from Figure 3).

томијом дубоких вена (3 болесника), интравенском применом стрептокиназе (један) и континусаном инфузијом хепарина (87 болесника). Симптомске тромбозе дубоких вена су лечене (Слика 4) радикалним уклањањем тумора с ресекцијом магистралних крвних судова (три болесника) или без ресекције судова (два), парцијалном хируршком редукцијом масе тумора и следственом цитостатском или ирадијационом терапијом (три) и ресекцијом анеуризме и интерпозицијом графта (четири болесника). Псеудотромбозе дубоких вена су лечене отклањањем компресије различитим поступцима: инцизија и евакуација хематома или апсцеса, екстирпација липома, ресекција анеуризме и интерпозиција графта, медикаментни третман запаљењских промена и слично. Уклањањем узрока компресије успостављен је нормалан проток крви кроз дубоке вене (Слика 5). Због високог ризика појаве симптомске флеботромбозе, код седам болесника из ове групе спроведена је профилакса нискомолекулним хепарином.

## ДИСКУСИЈА

Етиопатогенеза тромбозе дубоких вена је детерминисана Вирховљево тријадам (лезија ендотела, застој тј. стаза протока крви у венама и хиперкоагулабилност односно појачана вискозност крви), уз дефинисане факторе ризика: старија животна доб болесника, професија с пасивним статичким оптерећењем, дуготрајна хируршка интервенција у абдомену и карлици, траума кука и колена, имобилизација, мировање, одузетост екстремитета, трудноћа и пурперијум, раније тромбозе дубоких вена и варикозитети, локална траума, декомпензација и

инфаркт срца, хемодилуција, примена хормонских контрацептивних средстава, малигнитет, гојазност, примена концентрованих и флебоиритирајућих лекова интравенским путем, артеријска исхемија, васкулитис, Биргера болест итд. [3, 4, 7, 8]. Инциденција тромбозе дубоких вена код хируршких и интернистичких болесника је висока (30-75 посто). Тромбоза дубоких вена почиње асимптомски код 35 до 70 посто болесника [1, 3, 8]. С друге стране, постоје симптомске тромбозе дубоких вена где је флеботромбоза само симптом неке друге болести [2, 3, 7]. Симптомска тромбоза дубоких вена је најчешће последица примарних или метастатских малигних тумора [2]. Од посебног клиничког значаја су посебна стања која личе на тромбозу дубоких вена (псеудотромбоза), где упркос клиничке слике акутног венског застоја не постоји интраваскуларна тромбоза. Уствари, дијагностика тромбозе дубоких вена знатно зависи од примењених скрининг-мехода и дијагностичких метода [1, 3, 8-10].

Асцендентна флебографија се и даље сматра „златним“ стандардом у откривању тромбозе дубоких вена. Предности овог метода су: сигурност постављања дијагнозе (95 посто), могућност одређивања адхерентности и раширености процеса тромбозе, као и ризика од настанка емболије. Недостаци су: отежан прилаз неким венама (стопала, потколенице и притокама унутрашње бедрене вене), могућност ретромбозијских, алергијских или других компликација. Тумачење налаза је знатно сложеније него код ангиографије [7, 8]. Тест везивања радиоактивних изотопа за фибриноген сматра се најпоузданијим скрининг-тестом за тромбозу дубоких вена [9, 10]. Међутим, може се употребити једино за откривање тромбоза насталих пре мање од пет дана. Предност овог метода представља безболност, прецизност одређивања раширености тромба и изостанак ризика за ретромбозу и јатрогену емболизацију. Недостаци су висока новчана цена, дуготрајност и временска одређеност испитивања, ризик од трансмисије хепатитиса и сиде, немогућност детекције тромба изнад проксималног дела натколенице, лажно позитивни резултати итд. Метод је високе сензитивности (преко 98 посто) и подударности с флебографијом (преко 95 посто). Скен-ултрасонографија дуплекс је метод високе сензитивности и специфичности (преко 95 посто), као и подударности с флебографијом за проксималне флеботромбозе. Ултрасонографском испитивању се могу подвргнути сви болесници с ризиком за настанак тромбозе дубоких вена, укључујући и труднице и болеснике с отоцима, као и ургентни болесници. Контраиндикације за ову врсту испитивања нису познате, а предности су једноставност примене, неинвазивност, могућност вишеструког

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DEEP VENOUS THROMBOSIS

Z. MAKSIMOVITSH<sup>1</sup>, S. CVETKOVITSH<sup>1</sup>, M. MARKOVITSH<sup>1</sup>, M. PERISHITSH<sup>2</sup>, M. CHOLITSH<sup>1</sup>, S. PUTNIK<sup>1</sup>

1. Centre of Vascular Surgery, Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

The incidence of deep venous thrombosis (DVT) is high in numerous surgical and medical diseases [1]. There are increasing data on higher incidence of DVT in patients with malignant and other diseases [2]. The diagnosis of DVT is not always simple since there are subclinical and asymptomatic forms of the disease [3]. Besides, there are numerous pathological conditions that imitate deep venous thrombosis [4].

## METHODS

We present the results of a retrospective study over the period of January 1, 1996 - June 30, 1998 at the Departement of Vascular Surgery. Over that period we treated 113 patients (64 females, 49 males, average aged 60.3 +/- 7.5 years) with clinical picture of deep venous thrombosis. All patients underwent duplex scanning examinations (Toshiba SSA-100A, 3.5 MHz and 8 MHz probes) [5, 6]. Special examinations such as angiography (8 patients), computerised tomography or nuclear magnetic resonance (27 patients) were performed in cases with unclear findings.

## RESULTS

True DVT was established in 91 (80.3%) patients (Fig. 1). Seven of these patients had asymptomatic phlebothrombosis. Of 12 (10.6%) patients in 9 other pathologic conditions were found (Fig. 2). This symptomatic DVT was caused by malignant diseases (5 sarcomas, 2 metastatic carcinomas, 1 lymphoma); aneurysms of common femoral artery (2) and popliteal artery (2 patients). Ten patients (8.9%) with clinical picture of DVT established by special examinations had no evidence of the presence of intravenous thrombs (Fig. 3). This pseudo DVT was

caused by calf haemathoma (3), Baker's cyst (2), popliteal artery aneurysm (1), lipoma of thigh (1), psoas abscess (1), gluteal abscess (1) and acute arthritis of the knee (1). The treatment of these groups of patients was different: surgical thrombectomy, use of streptokinase or heparine (true deep vein thrombosis), tumour extraction (Fig. 4) or another surgical treatment (symptomatic phlebothrombosis) and special decompression measures (Fig. 5) (pseudophlebothrombosis).

## DISCUSSION

Aetiopathogenesis of true DVT is determined by Virchow's triad [3, 4, 7, 8]. The incidence of DVT in medical and surgical patients is high (30-75%). Initially true DVT may be asymptomatic in 35-70% of patients [1, 3, 8] and depended on detection methods [1, 6, 7, 9, 10]. DVT may be only a symptom of other pathological conditions [2, 3, 7]. This symptomatic DVT is mostly caused by malignant diseases [2]. Pseudo DVT or primary deep vein obstruction may be caused by external abnormalities (right common iliac artery; compression of the left common iliac vein, malignant disease, retroperitoneal fibrosis, internal iliac compression of the external iliac vein, latent femoral hernia compression of the femoral vein, masses in the thigh (large tumours, true or false aneurysms, popliteal masses/aneurysms, large Baker's cysts), changes in the wall or within the lumen of a vein as aplasia, primary tumours, intraluminal spurs [7].

Key words: Deep vein thrombosis, diagnosis, differential diagnosis. (SRP ARH CELOK LEK).

понављања прегледа и надгледања болесника итд. Недостаци су отежана детекције тромба, лажно негативни и лажно позитивни резултати у потколеним мишићним венама и мускуларним венским синусима.

Постоје бројна патолошка стања с клиничком сликом тромбозе дубоких вена. Клиники манифестни застој дренаже дубоких вена, без интраваскуларне препреке, може бити узрокован ненормалностима услед спољашње компресије (леве заједничке бедрене вене десном заједничком бедреном артеријом, унутрашње бедрене вене спољашњом бедреном артеријом, бутне вене феморалном хернијом или другом масом у препони, поплитеалне вене туморима или анеуризмама, Бејкеровом цистом, фиброзираним ретроперитонеумом итд.), као и

променама у зиду или лумену дубоких вена (аплазија, примарни тумори и слично) [7]. Код таквих болесника могу настати клинички знаци венског застоја, а да се интраваскуларно тромб иницијално не може доказати, па се означавају термином нетромботске оклузије [4, 7] или псудофлеботромбозе. Ова патолошка стања се могу објаснити или раном детекцијом промена или чињеницом да је за настанак тромбозе дубоких вена потребно дејство најмање два фактора Вирховљеве тријаде. Тако, само спољашња компресија на дубоку вену (тумори, анеуризме и сл.) доводи до дисталног венског застоја у протоку, али не и до интраваскуларне тромбозе, бар у периоду док не настане лезија ендотела или повећана вискозност крви. Пошто је могуће да се код псудофлеботромбоза развије симптомска

тромбоза дубоких вена, то је ове болеснике неодложно потребно лечити (декомпресија или други поступци), обично уз профилаксу нискомолекулним хепарином.

### ЗАКЉУЧАК

У нашој групи болесника, тромбоза дубоких вена најчешће је била права тромбоза (80,3 посто), у оквиру које су постојали и асимптомски облици болести. Осим тога, тромбоза дубоких вена испољавала се као симптомска (10,6 посто) и као псеудофлеботромбоза (8,9 посто). Дијагноза тромбозе дубоких вена је обично постављена прегледом помоћу ехографије (скен-дуплекс), а у нејасним случајевима била је неопходна примена ангиографије, компјутеризоване томографије или нуклеарне магнетске резонације (19,5 посто).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bergqvist D, Lindblad B. Incidence of venous thromboembolism in medical and surgical patients. In: Bergqvist, Comerota, Nicolaidis, Scurr (eds). Prevention of Venousthromboembolism. Med-Orion, London 1994;3-15.
2. Ranft J, Heidrich H. Frequency of malignant diseases in deep venous thrombosis of the lower extremities. Inter Angio 1991;10:66-8.
3. European Consensus Statement. Inter Angio 1992;10:151-9.
4. Browse N, Burnand K, Lea Thomas M. Diseases of the Veins: Pathology, Diagnosis and Treatment. Edward Arnold, London 1988;475-99.
5. Langsfeld M, Hershey F, Thorpe L et al. Duplex B-mode imaging for the diagnosis of deep venous thrombosis. Arch Surg 1987;122:587-91.
6. Wysokinski W, Beyens G, Blockmans D, Verhaeghe R. Assessment of the patency of deep leg veins with duplex. Inter Angio 1991;10:69-71.
7. Browse N, Burnand K, Lea Thomas M. Diseases of the Veins: Pathology, Diagnosis and Treatment. Edward Arnold, London 1988;271-87.
8. Maksimović B. Tromboza dubokih vena, profilaksa i lečenje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1996.
9. Flanc C, Kakka W, Clark MB. The detection of venous thrombosis of the leg using I125 labelled fibrinogen. Br J Surg 1968;55:742-5.
10. sNegus D, Pinto DH, LeQuesne LP, Brown N, Chapman M. I125 labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis and its correlation with phlebography. Br J Surg 1968;55:835-8.

### ПРИКАЗИ КЊИГА

#### ТУМОРИ ОКА

*Аутори:* Олга Литричин и сарадници; *издавач:* Завод за уџбенике и наставна средства, Београд 1998; 505 страница, формата 20 x 28 cm, 593 фотографије, делом у боји; 3 схеме; 2 графика; 28 табела.

Монографија „Тумори ока“ је настала захваљујући дугогодишњем труду проф. др Олге Литричин, а делом и њеном сараднику и наставнику проф. др Зорану Латковићу. Срећна околност је да су ова два аутора наши први квалификовани клинички офталмолози, а уједно и офталмопатолози. Обоје су чланови Европског друштва офталмопатолога, чији је број чланова строго ограничен. Они су у току дугогодишњег рада сакупили огромну, веома богату и разноврсну општу хистопатолошку збирку. Та велика и не само стручна него и научна збирка, била је основица из које су издвојени и обрађени тумори ока и његових додатних делова.

Олга Литричин је знала да изабере и друге сараднике који су познати као врсни стручњаци у дијагностици и терапији тумора ока.

Монографија је штампана двостубачно. Материјал је приказан веома систематично и прегледно, тако да је лако пронаћи оно што читаоца интересује. Садржај је издељен у десет поглавља.

У првом поглављу, на 63 странице је Зоран Латковић обрадио туморе очних капака. Описане су све врсте тумора који потичу из свих елемената ткива која сачињавају капак. Ради диференцијалне дијагностике обрађене су и псеудотуморске лезије.

Друго поглавље, у 38 страница, које је обрадила Олга Литричин, односи се на туморе вежњаче и рожњаче. Обрађени су тумори површног и жлезданог епитела вежњаче. Затим, описани су тумори меланогеног система, меких ткива, ембриони, васкуларни и најзад малигни тумори. Следе тумори нерава, као и секундарни тумори. Посебна пажња је посвећена лезијама које су сличне туморима.

Треће поглавље заузима 12 страница књиге и у њима су обрађени тумори сузног апарата. Аутор је Олга Литричин.

Следи четврто поглавље, тумори орбите, аутора Олге Литричин. С обзиром на разноврсност ткива које се налази у орбити ово поглавље је веома обимно и чини 82 странице. Осим тумора разноврсног порекла обрађени су и тумори видног живца, секундарни тумори орбите, као и запаљењски псеудотумори.

Пето поглавље, на читаве 152 странице, посвећено је важном проблему интраокуларних тумора. Осим тумора судовњаче, Олга Литричин је у овом поглављу обрадила и туморе сензорне мрежњаче, туморе непигментованог дела цилијарног епитела мрежњаче и, такође, туморе непигментованог епитела дужице, цилијарног тела и мрежњаче. На крају, приказани су тумори папиле видног живца. У циљу диференцијалне дијагностике скренута је пажња на секундарне туморе, као и на лезије сличне туморима. Посебно место је посвећено малигном меланому судовњаче и цилијарног тела, као и ретинобласту, с обзиром да ови тумори угрожавају живот болеснику. Осим детаљног описа клиничке слике, исцрпно су приказани дијагностички поступци који данас омогућују веома тачну дијагностику. Исто тако, описани су бројни методи лечења, који данас, у одређеним случајевима, могу бити веома успешни. Разматране су и прогноза и превенција, нарочито код ретинобластома.

Најзад, у шестом поглављу, Олга Литричин разматра проблем факоматоза ока, које су хередодегенерационог порекла. У шест страница приказане су бизарне слике ових, по правилу, бенигних творевина.

После поглавља која се односе на клиничку и хистопатолошку слику тумора ока и његових додатних делова, следе поглавља у којима су обрађене дијагностика и терапија тумора ока.

*Наставак на страници 21.*

# ДИЈАГНОСТИЧКЕ ВРЕДНОСТИ ХИСТЕРОСАЛПИНГОГРАФИЈЕ У ИСПИТИВАЊУ ФАЛОПИЈЕВИХ ТУБА КОД ИНФЕРТИЛНИХ ЖЕНА

Јасминка БАЧЕВАЦ<sup>1</sup>, Ратомир ГАНОВИЋ<sup>2</sup>

1. Дом здравља, Тутин; 2. Гинеколошко - акушерска клиника „Народни фронт“, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Хистеросалпингографија је радиографско испитивање ендоцервиксног канала, шупљине материце и лумена Фалопијевих туба, уз коришћење радиографског контрастног средства. Циљ рада је да се процени поузданост хистеросалпингографске дијагностике стања туба на основу поређења с лапароскопским налазом. Студијом је обухваћено 140 инфертилних жена, код којих је учињен хистеросалпингографски преглед, а затим и лапароскопски преглед. Просечан временски интервал од једног до другог прегледа износио је 5,18 месеци. Хистеросалпингографски и лапароскопски налаз подударао се код 72 жене (51,4 посто). Најмању сензитивност хистеросалпингографија је показала у откривању оклузија с пратећим адхезијама (2 посто), а највећу у откривању проксималне оклузије туба (78 посто). Специфичност хистеросалпингографије била је највећа у дијагностици комбиноване оклузије (96 посто), а најмања у откривању пролазности туба с перитубарним адхезијама (25 посто). Лажно негативних хистеросалпингографских налаза оклузија туба било је 15,0 посто, а лажно позитивних 17,1 посто.

**Кључне речи:** хистеросалпингографија, лапароскопија, инфертилитет. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

## УВОД

Хистеросалпингографија је радиографско испитивање ендоцервиксног канала, шупљине материце и лумена Фалопијевих туба, уз коришћење радиографског контрастног средства. Овај метод је интегрални део гинеколошког испитивања и његова вредност није умањена у савременој пракси.

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се процени поузданост хистеросалпингографски постављене дијагнозе стања Фалопијевих туба на основу поређења с лапароскопским налазом.

## МЕТОД РАДА

Студијом је обухваћено 140 инфертилних жена. Хистеросалпингографски преглед је обављен у првој половини менструацијског циклуса, најчешће деветог дана. Интервенција је учињена без анестезије. Употребљени су инструменти по Шулцу. Као контраст коришћен је водени раствор јода (*Telebrix*), у количини 15 mL. Снимана су три радиограма.

Лапароскопски преглед је рађен у општој ендотрахејској анестезији. За вештачки пнеумоперитонеум коришћен је угљен-диоксид. За визуализацију органа мале карлице коришћен је лапароскоп по Шторцу. Ради провере пролазности туба, у шупљину материце убризгаван је индигокармин кроз шупљу матичну сонду. Почетна количина индигокармина износила је 20 mL, а поступак је понављан уколико није било отпора при убризгавању а боја се у тубама није појављивала.

Добијени подаци хистеросалпингографије и лапароскопског прегледа статистички су обрађени. У ту сврху коришћени су дескриптивни модели (израчунавање

и одређивање мера централне тенденције, израчунавање релативних бројева и процената, груписање и табелисање података) и аналитички модели (тест хи-квадрат), а за ризик статистичке значајности  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Временски интервал протекао од извођења хистеросалпингографије до лапароскопије износио је од 3 до 24 месеца, просечно 5,18 месеци. Хистеросалпингографски налаз на тубама приказан је у табели 1, а лапароскопски у табели 2.

Код 32 жене (22,9 посто) оба метода верификовала су нормалан налаз на тубама; оклузије туба откривене су код 35 жене (25,0 посто), а пери-

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција резултата хистеросалпингографског налаза туба

TABLE 1. Distribution of results of tubal findings

| Налаз HSG finding                                                                | N   | %     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 1. Нормалан Normal                                                               | 53  | 37.9  |
| 2. Оклузије туба Tubal occlusion                                                 | 67  | 47.9  |
| I) Проксималне Proximal                                                          | 30  | 21.4  |
| - унилатералне unilateral                                                        | 14  | 10.0  |
| - билатералне bilateral                                                          | 11  | 7.9   |
| - унилатералне и адхезије unilateral and adhesion                                | 5   | 3.6   |
| - билатералне и адхезије bilateral and adhesion                                  | -   | -     |
| II) Дисталне Distal                                                              | 28  | 20.0  |
| - унилатералне unilateral                                                        | 9   | 6.4   |
| - билатералне bilateral                                                          | 16  | 11.4  |
| - унилатералне и адхезије unilateral and adhesion                                | 3   | 2.1   |
| - билатералне и адхезије bilateral and adhesion                                  | -   | -     |
| III) Комбиноване Combined                                                        | 9   | 6.4   |
| 3. Перитубарне адхезије с пролазношћу туба Peritubal adhesion with tubal passage | 20  | 14.3  |
| - унилатералне unilateral                                                        | 3   | 2.1   |
| - билатералне bilateral                                                          | 17  | 12.1  |
| N                                                                                | 140 | 100.0 |

ТАБЕЛА 2. Распореда резултата лапароскопског прегледа туба

| TABLE 2. Distribution of results of tubal laparoscopic findings |     |       |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-------|
| Лапароскопски налаз Laparoscopic finding                        | N   | %     |
| 1. Нормалан Normal                                              | 56  | 40.0  |
| 2. Оклузије туба Tubal occlusion                                | 64  | 45.7  |
| I) Проксималне Proximal                                         | 18  | 12.9  |
| - унилатералне unilateral                                       | 2   | 1.4   |
| - билатералне bilateral                                         | 7   | 5.0   |
| - унилатералне и адхезије unilateral and adhesion               | 2   | 1.4   |
| - билатералне и адхезије bilateral and adhesion                 | 7   | 5.0   |
| II) Дисталне Distal                                             | 35  | 25.0  |
| - унилатералне unilateral                                       | 8   | 5.7   |
| - билатералне bilateral                                         | 2   | 1.4   |
| - унилатералне и адхезије unilateral and adhesion               | 11  | 7.9   |
| - билатералне и адхезије bilateral and adhesion                 | 14  | 10.0  |
| III) Комбиноване Combined                                       | 11  | 7.9   |
| 3. Перитубарне адхезије с пролазношћу туба                      |     |       |
| Peritubal adhesion with tubal passage                           | 20  | 14.3  |
| - унилатералне unilateral                                       | 8   | 5.7   |
| - билатералне bilateral                                         | 12  | 8.6   |
| N                                                               | 140 | 100.0 |

тубарне адхезије с пролазношћу туба верификоване су код пет жена (3,6 посто). Укупан број жена код којих се хистеросалпингографски налаз на тубама подударао с лапароскопским налазом износио је 72 (51,4 посто).

Анализом нормалног налаза на тубама утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између налаза хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0,2;  $p > 0,05$ ). Статистичка анализа резултата налаза проксималне оклузије туба није урађена због недовољног броја података. Код дијагнозе дисталне оклузије туба не постоји статистички значајна разлика у налазу хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0,689;  $p > 0,05$ ). Такође, не постоји статистички значајна разлика у дијагнози комбиноване оклузије туба између налаза хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0,083;  $p > 0,05$ ).

Пролазност туба је анализована и с аспекта билатералне пролазности према унилатералној пролазности и билатералној непролазности. Не постоји статистички значајна разлика у дијагнози споменутих стања између хистеросалпингографије и лапароскопије (билатерална пролазност: тест хи-квадрат = 1,125;  $p > 0,05$ ; унилатерална пролазност: тест хи-квадрат = 3,457;  $p > 0,05$ ; билатерална непролазност: тест хи-квадрат = 0,714;  $p > 0,05$ ).

Оклузије туба могу бити без адхезија или их адхезије могу пратити. Постоји високо статистички значајна разлика у дијагнози оклузија без адхезија између хистеросалпингографије и лапароскопије (тест хи-квадрат = 28,698;  $p < 0,01$ ). Иста је ситуација и у дијагностици оклузија с адхезијама (тест хи-квадрат = 25,92,  $p < 0,01$ ). Код перитубарних адхезија с пролазношћу туба не постоји статистички значајна разлика у дијагнози пос-

тављеној хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0;  $p > 0,05$ ).

Највећу сензитивност је показао преглед хистеросалпингографијом у откривању проксималних оклузија (78 посто), а најмању у откривању оклузија туба с адхезијама (2 посто). Највећу специфичност хистеросалпингографија је показала у откривању комбинованих оклузија туба (96 посто), а најмању у откривању пролазних туба с адхезијама (25 посто).

Лажно негативних налаза хистеросалпингографијом било је 15 посто, а лажно позитивних 17,1 посто.

## ДИСКУСИЈА

Прегледано је 140 жена хистеросалпингографијом и лапароскопијом. Време које је протекло између ова два дијагностичка захвата било је условљено врстом хистеросалпингографског налаза, појавом инфекције гениталних органа и третманом инфекције у интервалу између ових поступака, као и личном ажурношћу саме болеснице. Временски размак од једног до другог испитивања може се сматрати битним фактором у лапароскопској потврди или негирању хистеросалпингографског налаза. Две године су свакако довољно дуг период у току кога се могу погоршати стања или појавити нови патолошки процеси на гениталним унутрашњим органима жене [2]. С друге стране, пауза од три месеца између два споменута поступка даје шансу терапијском дејству хистеросалпингографије [3].

Хистеросалпингографијом је откривена пролазност туба код 67 жена (47,9 посто). У радовима других аутора тај проценат се креће од 49,3 [2], 50,0 [4], па све до 81,9 [5].

Као могући узроци већег процента оклузија туба откривених хистеросалпингографијом него лапароскопијом могу се навести (1) неједнаки анестезиолошки услови при обављању ова два дијагностичка поступка, (2) различита својства употребљених контрастних средстава, (3) анатомске варијације у ширини лумена туба и (4) грешке у интерпретацији резултата.

У овој студији је хистеросалпингографија чињена без анестезије, док је лапароскопија извођена у општој ендотрахејској анестезији. Стога је могућност настанка спазма туба приликом извођења хистеросалпингографије већа него при лапароскопији. По неким ауторима [2], спазам туба може бити изазван и разликом у температури између ткива и контраста.

За хистеросалпингографију и лапароскопију коришћена су различита контрастна средства. Telebrix, који је употребљен за хистеросалпингографију, вискознији је од идигокармина, употреб-

## DIAGNOSTIC VALUES OF HYSTEROSALPINGOGRAPHY IN EXAMINATION OF PATHOLOGIC FALLOPIAN TUBE IN INFERTILE WOMEN

J. BACHEVAC<sup>1</sup>, R. GANOVITSH<sup>2</sup>

1. Health Centre, Tutin; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Belgrade

Hysterosalpingography (HSG) is a radiographic examination of endocervical canals, uterine cavity and Fallopian tube with the use of a radiographic contrast medium [1]. This method is an integral part of gynaecological examination and its value has not been underestimated in the modern gynaecological practice.

## GOAL OF THE STUDY

The goal of the study was to evaluate the reliability of HSG in the diagnosis of Fallopian tube and to compare the obtained results with laparoscopic findings.

## METHODS

The study included 140 infertile women.

HSG was performed in the first half of the cycle, usually on the ninth day, without anaesthesia. The instruments after Schultze were used; 15 mL of Telebrix-contrast was used. Three radiograms were done. Laparoscopic examination was carried out in general endotracheal anaesthesia. A Storz laparoscope was used. CO<sub>2</sub> was used for artificial pneumoperitoneum and indigolipstick for tube passage.

The obtained findings were elaborated statistically. Descriptive and analytic models were used.  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  were considered as a risk factor of statistical significance.

## RESULTS

An approximate time interval between the two procedures was 5.18 months. Normal findings of HSG examination were noted in 53 women (37.9%); tube occlusion in 67 women (47.9%), and peritubal adhesion with tubal passage in 20 (14.3%) patients. A normal finding was found in 56 women (40.0%), tubal occlusion in 64 women (45.7%), and peritubal adhesion with tubal passage in 20 (14.3%) patients. HSG and laparoscopic findings regarding normal tubes were in agreement in 32 women (22.9%), tubal occlusion in 35 women (25.0%) and peritubal adhesion with tubal passage in 5 (3.6%) patients.

The best sensitivity of HSG was observed in detection of proximal tubal occlusion (78%), and the smallest in occlusion with the accompanying adhesion (2%). The best

specificity of HSG was noted in the diagnosis of combined occlusions (96%) and the smallest in tubal passage with peritubal adhesion (25%). There were 15% of false negative findings and 17.1% of false positive findings.

## DISCUSSION

The time interval from one to the other procedure can be considered as an important factor in laparoscopic confirmation or negative HSG findings. With the continuation of the time interval the conditions are made for the aggravation of old and occurrence of new pathological processes in genital internal female organs. The possible causes of differential diagnosis of tubal occlusion between HSG and laparoscopic examination might be: 1) unequal anaesthesia during HSG and laparoscopic examination; 2) different properties of contrast media; 3) anatomic variations in the width of lumen tubes; 4) erroneous interpretation of the results. The sensitivity of HSG in this study was different in various types of tubal passage. In other studies the sensitivity of HSG was from 65% [10] to 96% [7]. The high specificity was found during detection of combined tubal occlusion (96%). The results of other authors were similar [7, 10]. This is a good contribution to the statement that HSG is a useful test of tubal obstruction. A rather high percent of false positive results of HSG was established in this study. The possible reasons might be tubal spasm and endometrial polyp in the area of the uterine opening of the tubes.

## CONCLUSION

On the basis of the obtained results, the following conclusions can be drawn: 1) HSG is a simple method for examination of female sterility; 2) HSG and laparoscopy are the complementary methods in the examination of tubal sterility; 3) HSG is inferior in relation to laparoscopy in the examination of peritubal adhesion.

Key words: Hysterosalpingography, laparoscopy, infertility. (SRP ARH CELOK LEK).

JASMINKA BAČEVAC  
36320 TUTIN, Sulja Hamzagića 22  
Tel.: 020 - 87 - 029; 063-8173-259

љеног за лапароскопију. Вискознији контраст теже савладава физиолошки „затварач“ проксималног отвора тубе. Количина контрастног средства која је коришћена у поступцима такође је битан фактор. Већа количина контраста, која се примењује у континуитету, може пре да уклони евентуални отпор који физиолошки проксимални затварачи пружају,

него ограничена и мања количина средства. Такође, већа количина контрастног средства адекватно испуни физиолошки већу шупљину материце, „улије“ се у тубе, што није случај с мањом количином контрастног средства.

Анатомске варијације ширине лумена туба могу условити пуњење шире тубе пре него узане тубе, па

се може добити лажни налаз о појави унилатералне проксималне оклузије.

У дијагностици оклузија туба праћених перитубарним адхезијама, лапароскопија се показала моћнијом него хистеросалпингографија [6]. У новије време неки аутори [7] сматрају да хистеросалпингографија нема вредности у откривању перитубарних адхезија.

У анализи патологије туба код наших испитаница, хистеросалпингографија и лапароскопија су показале подударност код 72 жене (51, 4 посто). У другим студијама подударност се креће од 15 посто [7], преко 62,5 посто [8], 64,2 посто [2] до 75 посто [9].

Сензитивност хистеросалпингографије у овој студији различита је код разних типова пролазности туба. У другим студијама сензитивност хистеросалпингографије у откривању пролазности креће се од 65 посто [10] до 96 посто [7]. Специфичност хистеросалпингографије у овој студији била је највећа за комбиноване оклузије туба. У литератури ови подаци се крећу од 61 посто [7] до 83 посто [10], што по мишљењу споменутих аутора чини хистеросалпингографију корисним тестом за откривање опструкције туба.

Прилично је висок проценат лажно позитивних резултата. Могући разлог ове појаве је спазам туба. Лажно позитивни налаз хистеросалпингографијом може бити узрокован и полипима ендометријума у пределу отвора туба утеруса.

## ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног могу се донети следећи закључци:

1. Хистеросалпингографија је једноставан метод у испитивању неплодности жена;
2. Хистеросалпингографија и лапароскопија су комплементни методи у испитивању неплодности туба;
3. Хистеросалпингографија је инфериорна у односу на лапароскопију у откривању перитубарних адхезија.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rajah R, Mc Hugo JM, Obhrai. The role of hysterosalpingography in modern gynecological practice. Br J Radiol 1992;65(778):849-51.
2. Trpčevski T. Komparacija dijagnostičke preciznosti između histerosalpingografije, laparoskopije i histeroskopije u ispitivanju infertilnih žena. Subspecijalistički rad. Medicinski fakultet, Beograd 1993.
3. Cundiff G, Carr BR, Marshburn PD. Infertile couples with a normal hysterosalpingogram. Reproductive outcome and its relationship to clinical and laparoscopic findings. J Reprod Med 1995;40(1):19-24.
4. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM et al. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology. Hum Reprod 1996;11(6):1204-8.
5. Grabiec M, Szymanski W, Ludwikowski G et al. HSG usefulness in diagnosing infertility. Ginekol Pol 1994;65(3):121-4.
6. Majstorović J. Komparativne vrednosti histerosalpingografije i celioskopije u dijagnostici opstrukcionog steriliteta u žena. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Beograd 1984.
7. Lettierie GS, Haggerty MF, Fellows DW. Sensitivity of hysterosalpingography after tubal surgery. Arch Gynecol Obstet 1992;251(4):175-80.
8. Adelusi B, al Nuaim L, Mekanjuola D et al. Accuracy of hysterosalpingography and laparoscopic hydrotubation in diagnosis of tubal patency. Fertil Steril 1995;63(5):1016-20.
9. De Muylder X. Role of hysterosalpingography in the evaluation of infertility in Black Africa. Med Trop Mars 1995;55(2):160-4.
10. Swart P, Mol BW, Van der Veen F et al. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta analysis. Fertil Steril 1995;64(3):486-91.

*Рукопис достављен Уредништву 27. III 2000. године*

## ПРИКАЗИ КЊИГА *(наставак са 17. странице)*

У седмом поглављу, проф. др Миодраг Митровић приказује своја искуства у дијагностици тумора и њима сличних лезија на очном дну помоћу флуоресценцне ангиографије. Текст обухвата 59 страница. Обрађени су тумори и њима сличне лезије судовњаче, мрежњаче и видног живца. Текст прате технички изванредно урађене фотографије флуоресценцне ангиографије, с детаљним описом тих промена. Веоме су зналачки протумачене описане промене.

Доцент др Славко Ђуран и асистент др Ана Орос из Новог Сада су обрадили, у 31 страници, осмо поглавље, у коме се расправља о особеностима интраокуларних тумора и тумора орбите при прегледу методом ултразвука. У уводу су објашњени различити методи, као и могућности испитивања методима ултразвука. Посебну пажњу су посветили испитивању ултразвуком интраокуларних тумора, као и тумора орбите. Указује се на корисност овог метода, не само у погледу дијагностике, већ и на могућности надгледања ових промена,

што је посебно корисно у процени успеха примењеног лечења.

У деветом поглављу, проф. др Миливоје Дедић из Новог Сада, у 30 страница, обрадио је примену компјутеризоване томографије и магнетске резонанције у дијагностици тумора ока и орбите. У уводу су објашњени физички и технички принципи ових дијагностичких метода и њихова примена код интраокуларних тумора, као и тумора орбите. Излагања су поткрепљена снимцима.

У завршном, десетом поглављу, укупно у девет страница, проф. др Предраг Трбојевић је разматрао могућности радиотерапије тумора ока и његових аднекса.

На крају сваког поглавља наведен је списак коришћене литературе, тј. само најновије публикације, с обзиром да би целокупна библиографија тумора ока и његових додатних делова била превеликог обима за овакву врсту монографије.

*Наставак на страници 28.*

## ПАЛИЈАТИВНО ЗБРИЊАВАЊЕ ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ

Наташа МИЛИЋЕВИЋ, Владимир КОВЧИН, Момчило БАБИЋ  
Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Савремени концепт палијативног збрињавања зачет је у Великој Британији почетком шездесетих година овог века као реакција на немоћ у лечењу малигних болести. Према дефиницији Светске здравствене организације палијативно збрињавање је „активна, свеобухватна брига о болесницима чија је болест неизлечива“. Циљ палијативног збрињавања је да се достигне највећи могући квалитет живљења за болесника и његову породицу у постојећим околностима. У овој фази болести највећи допринос побољшању квалитета живљења постиже се добрим сузбијањем бола. За бол узрокован карциномом медикаментно лечење обично даје задовољавајућу аналгезију код 80-90 посто болесника, ако се користи одговарајући лек, у одговарајућој дози и у правилним временским интервалима. У том смислу, Светска здравствена организација препоручује пероралну примену лека, превентивно, у одређеним временским интервалима и према „принципу степеница“. Да би се постигло добро ублажавање симптома болести потребна је добра комуникација с болесницима и њиховим породицама и добра организација палијативног збрињавања. Различите земље су се одлучиле за различите норме збрињавања ових болесника. У англосаксонским земљама у великој експанзији су установе типа тзв. хосписа (*hospice*). Хоспис није азилна установа. Просечно трајање боравка у хосписима је 10-14 дана и за то време пружа се болесницима добро ублажавање симптома болести и одлична нега.

**Кључне речи:** палијативно збрињавање, бол, „хоспис“. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Према извештајима Светске здравствене организације [1] сваке године у свету умре око шест милиона људи од малигних болести, а открије се девет милиона нових случајева оболевања, или приближно 15 милиона људи у овом часу болује од малигних болести.

У Србији сваке године оболи од рака нових 30 хиљада људи, а умре око 18 хиљада. За Београд статистика каже да се сваке године открије пет хиљада особа оболелих од рака, а умре близу три хиљаде, тј. око 12 хиљада људи у овом часу болује од рака у Београду.

Упркос снажним настојањима савремене онкологије да све агресивнијим приступом у лечењу ових болесника, како у свету тако и код нас, дође до задовољавајућих резултата, најчешће једини реални, хумани приступ лежи у активном супортивном или палијативном збрињавању.

### *Дефиниција и циљ палијативног збрињавања*

Савремени концепт палијативног збрињавања зачет је у Великој Британији почетком шездесетих година овог века као реакција на немоћ у лечењу малигних болести и сагледавање свих проблема који их прате.

Појам палијација потиче од латинске речи *pallium*, што значи покривач, огртач. Према дефиницији Светске здравствене организације [1] „палијативно збрињавање је активна, свеобухватна брига о болесницима чија је болест неизлечива“. Циљ палијативног збрињавања је да се достигне највећи

могући квалитет живљења за болесника и његову породицу у постојећим околностима. Уопштено говорећи, палијативно збрињавање афирмише живот али и прихвата смрт као неминовност, не пожурује нити одлаже смрт, ослобађа болесника бола и других непожељних симптома болести, интегрише психолошке, социјалне и духовне аспекте збрињавања, с позитивним циљем да помогне болеснику да живи с малигном болешћу активно и креативно колико је то могуће, до смрти, упркос многим ограничењима, да види преостало време као „последње дане али не и изгубљене“ нуди помоћ породици да се суочи с болешћу драге особе, као и болом после губитка [2].

С обзиром на овакав приступ неизлечивој болести и на чињеницу да свака тешка болест снажно утиче на живот целе породице, а не само на оболелу особу, „јединицу збрињавања“ чине болесник и његова породица [3].

Због сазнања да ће две трећине особа оболелих од малигних болести пре или касније имати потребе за палијативним збрињавањем, Светска здравствена организација, поред превенције и нових модалитета лечења, инсистира и на развоју ове области медицине. У том циљу у Великој Британији од 1987. године постоји чак посебна специјализација лекара, палијативна медицина, која траје четири године. Број специјалиста палијативне медицине у овом часу у тој земљи превазилази број онколога. Такође, од 1990. године постоји и Европско удружење за палијативно збрињавање (*European*

Association for Palliative Care - EAPC), чији је циљ да пружи помоћ земљама чланицама и појединцима у едукацији и организацији у овој области.

*Где је место палијативног збрињавања у досадашњем лечењу малигних болести?*

Палијативно збрињавање је дуго било резервисано за терминалну фазу болести, тј. када су све могућности специфичног лечења биле исцрпљене. Предлаже се и очекује да палијативно збрињавање и специфична терапија иду упоредо, наравно, зависно од могућности појединих земаља.

Употреба специфичне терапије се не може избећи, нити се томе настоји, али се она може рационалније користити, мислећи на квалитет живљења болесника. Трајање времена преживљавања фигурише у многим нашим истраживањима као једино мерило терапијског успеха, али се све више и у свим фазама клиничког испитивања као један од параметара узима и квалитет живљења.

*Како се квалитет живљења болесника може побољшати?*

У основи палијативног збрињавања, тј. у објашњавању филозофије и суштине палијативног збрињавања полази се од чињенице да у животу сваког појединца или породице постоје наде, амбиције, снови, и стварност, боља или лошија. Разилажење ове две могућности може се узети као мерило квалитета живљења. Уколико су очекивања и стварност ближи утолико је и квалитет живљења бољи. Да бисмо побољшали квалитет живљења неопходно је да ово „разилажење“ смањимо што више или редукцијом очекивања или побољшањем стварности, а то је и циљ палијативног збрињавања. Редукција очекивања се може постићи само предочавањем чињеница болеснику и породици, а побољшање тренутног стања, ако већ не може ефикасном специфичном терапијом, онда добрим ублажавањем симптома болести, тј. добрим палијативним збрињавањем.

Ако погледамо табелу 1, која показује заједничке симптоме (процентно исказане) код 7000 болесника, примљених у хоспис St. Christopher то-

ТАБЕЛА 1. Заједнички симптоми и знаци код 7000 болесника примљених у St. Christopher's Hospice током десет година (%)

| Симптом                          | %  | Симптом        | %  |
|----------------------------------|----|----------------|----|
| Губитак масе тела                | 77 | Несаница       | 29 |
| Бол                              | 71 | Инконтиненција | 23 |
| Анорексија                       | 67 | Дисфагија      | 23 |
| Диспноја                         | 51 | Декубитус      | 19 |
| Кашаљ                            | 50 | Крвављење      | 14 |
| Опстипација                      | 47 | Поспаност      | 10 |
| Слабост                          | 47 | Парализе       | 8  |
| Мучнина и повраћање              | 40 | Жутица         | 6  |
| Едеми, асцитес и плеурне ефузије | 31 | Колостоме      | 5  |
|                                  |    | Проливи        | 4  |

ком десет година, видећемо и који су главни проблеми палијативног збрињавања. Својом заступљеношћу, али и жестином, бол се налази у самом врху и зато током палијативног збрињавања најзначајније побољшање квалитета живљења ових болесника се постиже адекватним сузбијањем бола.

## Бол

Карцином и бол нису синоними: две трећине болесника жали се на болове, док је једна трећина без болова. Али је већ и то довољно значајан проблем, имајући у виду податак Светске здравствене организације о 15 милиона оболелих особа, што значи да око 10 милиона особа у овом часу пати од хроничног бола узрокованог малигном болешћу.

Бол код особа оболелих од малигних болести може бити узрокован (1) самим тумором (најчешће), (2) индиректно узрокован тумором (мишићни спазми, декубитуси итд.), (3) специфичним лечењем (хируршка интервенција, хемотерапија, зрачење) и (4) паралелном болешћу (артритиси, спондилоза, инфекција).

Према патофизиолошком механизму настанка бол може бити (1) ноцицептивни (висцерални и соматски) и (2) неуропатски (узрокован компресијом или оштећењем нерва, централним и периферним). Поред овога, у више студија се, процењујући психолошке факторе који утичу на јачину бола, дошло до закључка да је реч о комплексном проблему, који обједињује физичке узроке бола и његов психолошки аспект, па се тако дошло до појма „тотални бол“ (Схема 1). Ово сазнање је битно за адекватан исход терапије. Бол је субјективна појава. Да би се правилно проценио потребно је познавати детаљне податке о почетку бола, локализацији, ширењу, трајању и учесталости, као и обавити детаљан клинички преглед. Разне установе које се баве проблемом бола користе различите врсте образаца у које се уписују сви релевантни подаци о том проблему.

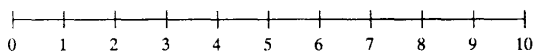
Ради процене јачине бола и ефекта лечења потребно је имати неки образац за квантитативно процењивање бола. У ту сврху служе различите

## БОЛНИ НАДРАЖАЈ



СХЕМА 1. Фактори који утичу на перцепцију бола

## а) Нумеричка скала



## б) Визуелна аналогна скала (ВАС)



## в) Описна скала

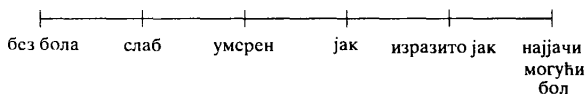


СХЕМА 2. Скале за процену јачине бола

скале: (1) нумеричка скала (Схема 2а); (2) визуелна аналогна скала (Схема 2б); (3) описна скала (Схема 2в).

За бол узрокован карциномом медикаментно лечење обично даје задовољавајућу аналгезију у 80-90 посто случајева, ако се користи одговарајући лек, у одговарајућој дози и у правилним временским интервалима. У том смислу Светска здравствена организација [4] препоручује употребу лека на следећи начин:

- „by the mouth“: перорални пут пожељан је за све аналгетске лекове, укључујући и морфин, уколико нема тешкоћа с гутањем, ресорпцијом из црева и уколико болесник не повраћа;

- „by the clock“: сталан бол, захтева превентивну терапију, што значи да аналгетске лекове треба применити у регуларним временским интервалима, профилаксијски, а не по потреби, тј. недозволити да концентрација лека у крви падне испод оптималне, која ће купирати бол без изазивања токсичних ефеката;

- „by the ladder“: препоручује се тростепени „принцип степеница“ у сузбијању бола.

„Принцип степеница“ је још 1982. године предложила група аутора из различитих земаља на основу клиничког искуства у лечењу бола, али без претходних контролисаних клиничких студија. Овај метод је прихваћен од Светске здравствене организације и промовисан 1986. године и битно је унапредио ублажавање канцерског бола. Због своје једноставности и успешности широко је прихваћен у многим земљама света.

Оригинални „принцип степеница“ изгледа овако:

- прва „степеница“: неопиоидни лекови аспирин, парацетамол;

- друга „степеница“: слаби опиоидни лекови кодеин, декстропропоксифен;

- трећа „степеница“: јаки опиоидни лекови морфин, метадон, (петидин), (бупренорфин).

У међувремену је овај концепт претрпео извесне измене појавом нових лекова и новим сазнањима о

постојећим лековима, али је основни принцип остао исти, као и основни представници сваке „степенице“.

Принцип „степеница“ Светске здравствене организације из 1999. године изгледа овако:

- прва „степеница“: неопиоидни лекови

(аспирин), парацетамол, *NSAIL*;

- друга „степеница“: слаби опиоидни лекови кодеин/дихидрокодеин, декстропропоксифен, трамадол;

- трећа „степеница“: јаки опиоидни лекови морфин, диаморфин, хидроморфон, метадон, оксикодон, фентанил.

Као што се види, свака „степеница“ је измењена, али је свакако највећа промена настала увођењем нестероидних антиинфламационих лекова (*NSAIL*) у широку примену за сузбијање хроничног канцерског бола. Уколико су за уклањање бола недовољни лекови једне „степенице“ не препоручује се хоризонтална замена леком из исте групе, већ само вертикална, тј. примена лека из следеће „степенице“, уз евентуалну комбинацију с неопиоидним лековима када је то индиковано. Такође је неопходно да се уз основне аналгетске лекове обезбеде и адјувантна средства, тј. лекови који побољшавају аналгетски учинак основног лека.

*Прва „степеница“: неопиоидни аналгетски лекови*

Основни неопиоидни аналгетски лек је парацетамол, док је употреба аспирина последњих година знатно опала у многим земљама, за разлику од нестероидних антиинфламационих средстава (*NSAIL*), чија је употреба све већа захваљујући бољем познавању и успешнијем уклањању нежељених дејстава и побољшаним фармаколошким особинама. Аспирин и друга средства *NSAIL* остварују аналгетска и антиинфламациона дејства инхибицијом ензима цикло-оксигеназе (варијанта *COX-1* и *COX-2*), битног за метаболизам простагландина, који служе између осталог и као медијатори запаљења, али и бола [5]. Лекови ове групе се користе код болесника са slabим боловима и као допуна код умерених и јаких болова, у комбинацији с опиоидним средствима. Посебно су корисни у стањима у којима се огледа њихово антиинфламационо дејство (висцерални бол с перитуморским едемом) и код метастаза у костима. Њихов главни недостатак су нежељена дејства (оштећење мукозе гастроинтестинумског тракта, могућа крвављења, алергијске реакције), али и појава ефекта „платао“, тј. повећањем дозе лека не постиже се повећање његовог аналгетског дејства, већ само инциденција нежељених дејстава. У табели 2 су представљени најчешћи аналгетски лекови ове групе који се могу

ТАБЕЛА 2: Неопиоидни аналгетски лекови

| Лек         | Појединачне дозе<br>(mg/p.o.) | Интервал<br>дозирања (сати) |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Аспирин     | 500-1000                      | 4-6                         |
| Парацетамол | 500-1000                      | 4                           |
| Ибупрофен   | 400                           | 4-6                         |
| Напроксен   | 250-500                       | 8-12                        |
| Диклофенак  | 50                            | 6-8                         |
|             | 100*                          | 8-12*                       |

\*) Односи се на таблете с продуженим дејством

наћи на нашем тржишту, њихове појединачне пероралне дозе и интервали дозирања.

*Друга „степенница“: опиоидни лекови против  
блаћих до умерених болова*

Највише коришћени опиоидни лек из ове групе, тј. лек избора Светске здравствене организације, свакако је *кодеин*, који се примењује орално, у дози 30-120 mg, свака 4 сата. Веће дозе се не препоручују, јер нежељена дејства превазилазе позитивна аналгетска дејства. На светском тржишту се најчешће налази у облику фиксних комбинација с парацетамолом или аспирином, у појединачној дози од 30 mg кодеина, што се показало као непрактично, јер се у случају потребе за вишим појединачним дозама кодеина не могу користити због токсичних ефеката неопиоидне компоненте. Код нас је ретко доступан, за разлику од *трамадола*, који је најчешће коришћени аналгетски лек на нашем тржишту када су у питању болесници с хроничном малигном болешћу. Трамадол је доступан у облику препарата

ТАБЕЛА 3. Опиоидна средства против блаћих до умерених болова

| Лек      | Појединачне дозе (mg/p.o.) | Интервал дозирања (сати) |
|----------|----------------------------|--------------------------|
| Кодеин   | 30-120                     | 4                        |
| Трамадол | 50-100                     | 4-6                      |

за пероралну примену, чепића и ампула [6]. И овде се свакако препоручује, када је то могуће, перорална примена (Табела 3).

*Трећа „степенница“: опиоидни лекови против  
умерених до јаких болова*

Опиоидни лекови ове групе, као и претходне, остварују своја дејства путем опиоидних рецептора [7] и, према начину везивања за поједине од њих, деле се на: 1. агонисте опиоидних рецептора (морфин, метадон, фентанил, петидин); 2. парцијалне агонисте (бупренорфин); 3. мешовите агонисте-антагонисте (пентазоцин, буторфанол, тилидин).

Опиоидни лекови из последње групе не могу се препоручити за употребу код болесника с хроничним канцерским болом, јер блокирају рецепторе путем којих делују чисти агонисти и тиме им поништавају дејство, а могу и да изазову синдром апстиненције ако је болесник развио физичку зависност на опиоидне лекове.

*Бупренорфин*, који је делом агонист а делом антагонист опиоидних рецептора, такође може да испољи слично дејство, а његова једина предност је што се примењује сублингвално.

*Петидин* је као лек непримењив у сузбијању хроничног бола због свог краткотрајног дејства (2-3 сата), док је метадон непрактичан због нестабилног полувремена елиминације, које варира од 8 до 80 сати и због чега је могућа акумулација лека с испољавањем токсичних ефеката.

*Фентанил*, који се дуго користи у анестезији, у последње време је у жижи интересовања због могућности примене кроз кожу, која обезбеђује добру аналгезију и до 72 сата [8].

Лек избора Светске здравствене организације против умереног и снажног канцерског бола свакако је *морфин*. Потрошња морфина у свету у ове сврхе је знатно порасла од када је Светска здравствена организација саопштила своје ставове. Основне предности морфина су његово снажно аналгетско дејство и ниска цена, као и повољне фармакокинетске особине, тј. чињеница да је подједнако ефикасан када се примењује орално, ректално и парентерално (супкутано, интрамускуларно, интравенски, епидурално), захваљујући брзој ресорпцији, брзом разлагању и елиминацији, што га чини безбедним леком и подесним за титрирање.

Морфин за оралну употребу користи се у два основна облика: морфински сируп и спороослобађајуће таблете, и сваки од њих има своје место у лечењу канцерског бола. Морфински сируп, морфин-сулфат или морфин-хидрохлорид, мора се узимати на четири сата и обично је справљен тако да једна кафена кашичица садржи 10 mg морфина. Овако справљен служи за титрирање потребне дозе морфина за 24 сата. Када се једном одреди потребна доза (за шта је обично потребно 24 до 48 сати), може се прећи на спороослобађајуће таблете, које се примењују на 12 сати, и има их на тржишту у различитим дозама (10, 30, 60, 100 mg). Спороослобађајуће таблете се користе у истој укупној дневној дози као и морфински сируп. Почетна доза морфина зависи од раније примењене терапије против бола. Уобичајена почетна орална доза морфина је 60 mg дневно, уколико су болесници користили опиоидне лекове из претходне „степеннице“, али се мора истаћи да не постоји стандардна појединачна доза, као ни максимална дневна доза, већ оне зависе од јачине бола и морају се пажљиво титрирати према болеснику и његовим потребама. Дневне дозе се могу кретати и до више грама на дан, али је мало болесника којима је потребна доза већа од 200 до 300 mg дневно, уколико се лекови правилно користе, у правим индикацијама и уз потребна коналгетска средства. Једном одређена дневна доза морфина временом се мора повећавати због напре-

довања болести и појачавања бола (пре него због развоја толеранције и исцрпности рецептора).

Уколико болесници нису у могућности да лек користе оралним путем, препоручује се примена супозиторијумима, у истим дозама, јер је биорасположивост морфина иста за орални и ректални пут примене, или супкутано, у виду болусних инјекција, на свака четири сата, или као супкутане трајне инфузије (дневне дозе су у том случају двоструко мање). Интрамускуларна и интравенска примена се не препоручују код канцерског бола, јер је ефекат исти као код супкутане примене, која је једноставнија и мање болна. Уколико је то ипак неизбежно, треба имати на уму да је појединачна интравенска доза троструко нижа од оралне. У ретким случајевима, када је то индиковано, морфин се примењује и епидурално, путем трајно уграђених катетера, у десетоструко нижим дозама, чиме су и нежељена дејства мање испољена [9].

Нежељена дејства већине опиоидних средстава, па тиме и морфина, су мучнина и повраћање, седација, конфузија (обично престају после више дана примене лека) и опстипација (увек и трајна), па је због тога неопходно уз опиоидне лекове предвидети и примену антиеметских средстава и обавезно лаксантних. Ова нежељена дејства су ретко до те мере изражена да захтевају обуставу примене опиоидног лека. У последње време се, баш ради смањења токсичних дејстава опиоидног лека, заговара и њихова „ротативна“ примена [10].

Важно је напоменути да се све врсте бола не могу сузбити опиоидним средствима. Најбољи одговор се постиже код висцералног бола, док се болови настали услед метастаза у костима најбоље купирају комбинацијом палијативне зрачне терапије, опиоидних лекова, *NSAID* и бисфосфаната. Код метастаза у централном нервном систему најбоља аналгезија се постиже зрачном терапијом, уз комбинацију опиоидних и кортикостероидних лекова. Посебан проблем у онкологији представља неуропатски бол, који је резистентан на класичне аналгетске лекове, укључујући и опиоидне, који се најбоље сузбија применом трициклических антидепресивних средстава, стабилизатора мембране ћелија, и кортикостероидним средствима.

Имајући пред собом слику која приказује „тотални бол“ (Схема 1), у којој поред физичке ноксе у настанку бола учествују и психосоцијални фактори, излази да се може знатно допринети аналгезији правилним уочавањем ових проблема и њиховим отклањањем или бар ублажавањем, додавањем анксиолитских, антидепресивних и хипнотичких средстава. У литератури се описује случај болесника с иноперабилним карциномом једњака који је извесно време узимао и 12 грама морфина дневно, орално, без знатнијег ефекта, да би касније, уз до-

бру адјувантну терапију, свео дозу морфина на 180 mg, уз добар ефекат [11]. Поред овог, строго медикаментног, у ублажавању бола за поједине специфичне проблеме примењују се и други аналгетски поступци: блокаде плексуса, (транскутане електростимулације нерава) *TENS*, акупунктура, неурохируршки поступци.

Ублажавање хроничног бола, како у нас тако и у свету, и поред свих ових сазнања често је неуспешно због многих пропуста и заблуда. Најчешће је у питању недостатак правилно едукованог кадра (опиофобија је првенствено слабост лекара), недостатак лекова, као и неадекватна национална политика у области лечења канцерског бола.

### *Шта још треба да прихватимо?*

Да би се постигло добро ублажавање симптома у овој фази болести и превазишла реакција на терминалну болест потребна је добра комуникација, како у односима лекар-болесник-породица, тако и чланова тима међусобно, и добра организација палијативног збрињавања. Што се тиче комуникација оне се речником онколога могу кратко изразити на следећи начин: „комуникације, као и тумори, могу бити бенигне и малигне, могу такође бити инвазивне, а ефекти лоших комуникација с болесником могу метастазирати на породицу“.

Вештине комуникације се данас у свету уче као и све друге вештине и не поставља се питање „комуницирати или не комуницирати“, већ се само поставља питање добре или лоше комуникације. Већина медицинског особља, укључујући лекаре, оскудно је или није уопште едуковано у области комуникација. У развијеним земљама мање од десет посто лекара прође бар неку врсту едукације у овој области, што је такође недовољно, ако се има у виду да ће просечни лекар током свог радног века срести приближно 200 хиљада болесника [12]. Учење вештине комуницирања помаже лекарима да открију своју снагу, али и слабост у тешким моментима, јер би у пракси ретко требало да се постави питање „рећи или не рећи“ истину болеснику или породици, већ „када и како рећи“. При томе, неопходно је да се има на уму да саопштавање лоших вести увек изазива стрес и код примаоца вести и код онога ко лоше вести саопштава. Постоји група типичних реакција на ову врсту сазнавања, а то су шок, емоциона тупост, одбијање, љутња, осећање кривице, туга, резигнација, анксиозност и депресија. Ове реакције не морају да иду овим редом и могу настати у различитим комбинацијама и често захтевају професиону интервенцију [13].

### *Организација палијативног збрињавања*

Добра организација подразумева првенствено адекватну националну здравствену политику у овој

области, а која се спроводи путем лекара опште праксе, посебно обучених тимова за кућно лечење, у посебним одељењима општих болница или у специјализованим установама за ублажавање симптома малигних болести (хоспис). Различите земље су се одлучиле за различите облике лечења ових болесника, зависно од својих потреба и могућности, али се у свим варијантама инсистира на тимском раду, где су болесник и чланови његове породице основни чланови тима, а затим следи медицинско особље (медицинске сестре и лекари различитих специјалности, од лекара опште праксе који је у западним земљама најчешће породични лекар, затим онколога, све до специјалисте за палијативно лечење, у В. Британији). Чланови тима су такође психијатри, психолози, социјални радници и многобројни волонтери различитог профила.

У више испитивања широм света показало се да би болесници радије остајали до краја у својим кућама, окружени својом породицом, под условом да им се обезбеди добро сузбијање симптома болести и адекватна помоћ породици.

#### Хоспис

У англосаксонским земљама су у великој експанзији установе типа хоспис (*hospice*), које представљају, како Енглези воле да кажу „*a safe place to suffer*“, тј. „безбедно место за патњу“. Зашто је то безбедно место за патњу? У часу када је исцрпена сва могућа специфична онколошка терапија, хоспис пружа оболелој особи могућност за добро ублажавање симптома болести, првенствено бола, гушења, исцрпљености, а породицама пружа могућност да предахну. Јануара 1991. године је у Великој Британији, заједно с Републиком Ирском, било 158 оваквих установа, с укупно 2687 кревета на 60,608 000 становника, тј. просечно 44,3 кревета на милион становника, што се сматра задовољавајућим бројем, а у плану је било отварање још 30 сличних установа [14].

Овакав концепт бриге о овој популацији болесника је последњих деценија кренуо да се шири по свим континентима, па тако у Сједињеним Америчким Државама тренутно постоји око 2500 хосписа. Откуда тако велики број? Пажљивим истраживањем дошло се до закључка да, поред тога што пружа сврсисходнију негу овој категорији болесника, трошкови лечења у хосписима су за 50 посто нижи него лечење у стандардним болницама. То није занемарљиво када се узму у обзир старење популације, све већи број оболелих особа и ограничени материјални извори [15]. У Немачкој, према подацима у литератури, постоје 42 хосписа, у Италији 4 [16], а у Мађарској 3 [17].

У нашој земљи, у време када болесници који болују од малигних болести зају у фазу када је

болест неизлечива, нема организованог и адекватног смештаја за ту групу оболелих особа. У унутрашњости Србије ова популација болесника се најчешће лечи и умире у кућним условима (село), где за то постоји дуга традиција да неко од чланова ближе породице брине о болеснику, или у регионалним болницама, где су капацитети ограничени а кадар недовољно едукован у овој области. У Београду, који чини више од једне петине популације Србије, болесник и његова породица су у тој фази болести осуђени на додатне патње, бол и личну сналажљивост, због скучених стамбених услова, презапослености укућана и одбијања болница да прихватају ову категорију болесника, јер би врло брзо сви капацитети били потпуно попуњени.

*hospice* и *hospital* у основи значе исто: место за одмор путника. Данас хоспис означава место где се решавају проблеми особа оболелих од неизлечивих болести, углавном малигних, и с релативно кратким временом преживљавања.

Док је у стандардним болницама тежња усмерена ка постављању тачне дијагнозе и излечењу болесника, дотле су напори у хосписима усмерени ка болеснику и ублажавању симптома његове неизлечиве болести. Први савремени хоспис отворен је 1967. године у Лондону. Добио је име по заштитнику путника „*St. Christopher's Hospice*“, и постао је модел за формирање оваквог типа установа. Хоспис није азилна установа. Просечно трајање боравка у хосписима је од 10 до 14 дана. Типични хоспис садржи лежеће болеснике, дневну болницу, амбулантно саветовалиште, тимове за кућну негу, саветовалиште за ожалостане (*bereavement support*) и капелу за вернике [18, 19]. Обично су смештени у издвојеним, приземним зградама, чији амбијент мање подсећа на болницу а више на дом, и окружени баштом, где током лепих дана многи болесници проводе добар део времена, макар и у колицима. Типично за установе овог типа је врло висок однос броја медицинских сестара према броју лежећих болесника и креће се од 1,3 до 1,5 сестара по једном болеснику, рачунајући све три смене. То јасно говори о високом квалитету неге, док је број лекара често мали (1-2 стално запослена лекара), уз многобројне консултанте различитих профила, јер се сав рад у хосписима одвија тимски.

Дневна болница је тако организована да болесници у њој проводе 2-3 дана у недељи или свих пет дана (од понедељка до петка, од 8 до 15 сати), а довозе их и одвозе волонтери. Овде је мали број медицинских сестара (1-2) и оне координишу посао, а остале послове обављају волонтери, којих увек има у великом броју и који су прошли обуку (довозе и одвозе болеснике, раде као фризер, баштовани и сл.). Дневна болница обезбеђује такође добро ублажавање симптома болести и добру негу, али

служи болеснику и као социјална потпора у случају усамљености, а породицама пружа могућност да предахну. Овако организоване дневне болнице омогућавају многим болесницима да остану дуже у својим кућама него што би то иначе било могуће. Саветовалишта за ожалостане особе припремају чланове породица за губитак који им предстоји и после тога им помажу да преброде прве кризе.

Већина хосписа има и центре за истраживање и едукацију, без којих би вероватно запали у изолацију, с обзиром на ограниченост патологије и симптоматологију којом се баве. Такође је интересно напоменути да многе од ових установа имају и организоване тимове који брину о психолошкој потпори здравственог тима, а радно време и годишњи одмори су прилагођени условима рада. Број лежећих болесника варира од два до 62, али је израчунато да су финансијски најисплативији хосписи с 25 до 30 постеља. Истовремено је потврђено да је то и с психолошког аспекта најоптималнији број, како за болеснике, тако и за тим здравственог особља. Свако повећање броја лежећих болесника води у брзо психолошко исцрпљивање обе категорије, а тиме и честе измене тима здравственог особља, а болесницима ускраћује осећање блискости, које им је у овим приликама неопходно [18, 20]. Приказана схема организације је могућа у високо развијеном и материјално обезбеђеном друштву и њен модел би се могао следити, наравно прилагођен нашим објективним могућностима.

#### Уместо закључка

„На смрт оболелом човеку се олакшава умирање ако му помогнемо да поднесе остатак живота, ако га дакле не оставимо да на нечовечан начин одболује свој живот“ [13].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Technical Report Series No. 804. World Health Organization, Geneva 1990.
2. Twycross RG. Palliative care helping patients and families. OIP 1994;1:2-3.
3. Smith N. The impact of terminal illness on the family. Palliative Med 1990;4:127-35.
4. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Sec ed. WHO, Geneva 1996.
5. Twycross RG. Palliative care in the past decade and today. EJP 1999;3(Suppl A):23-9.
6. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. Pain Reviews 1998;5:155-82.
7. Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioides. Br Med Bull 1991;47:690-702.
8. Ahmcdzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy and quality of life. J Pain Symptom Manage 1997;13:254-61.
9. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: Modes of administration. BMJ 1996;312:823-6.
10. De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 1995;10:378-84.
11. Twycross RG, Lack SA. Oral Morphine in Advanced Cancer. Sec ed. Beaconsfield, Beaconsfield 1991;1-34.
12. Fallowfield L. Communication in cancer care. OIP 1994;2:2-3.
13. Kubler-Ross E. On Death and Dying. Macmillan, New York 1969.
14. Hospice Information Service. St. Christopher's Hospice, January 1991.
15. Pitts M. Fulfilling needs in final days. Homecare 1995;17-40.
16. Mercadante S, Trizzimo G. The SAMOT supportive care programme in Southern Italy. Support Care Cancer 1997;5:5-8.
17. Muszbek K, Ruzsa A. Supportive palliative treatment, psychological care and the hospice movement in Hungary. Support Care Cancer 1996;4:7-9.
18. Palliative Cancer Care, Palliative Cancer Care Course, Sir Michael Sobbel House. WHO Collaborating Centre for Palliative Cancer Care. Oxford, UK, 9-20 September 1991.
19. Milićević N. Savremeni aspekti organizacije palijativnog tretmana. Uvodno predavanje. Program i zbornik sažetaka XXVIII kancerološke nedelje, 14-15 Novembar 1991.
20. Astudillo W, Mendinueta C. Exhaustion syndrome in palliative care. Support Care Cancer 1996;4:408-15.

NATAŠA MILIĆEVIĆ

11 080 Beograd, KBC "Bežanijska kosa"

Tel.: 011/3010-786; faks: 011/699-037

#### ПРИКАЗИ КЊИГА (наставак са 21. стране)

На крају књиге је веома исцрпно обрађен индекс појмова, који омогућује кориснику брзо налажење проблема од интереса.

Монографија „Тумори ока“ аутора Олге Литричин и сарадника представља за нашу средину капитално дело о онкологији ока, јер обрађује овај значајни проблем, који се среће у свакодневnoj пракси, са свих могућих аспеката. У нашој медицинској литератури до сада није постојало слично дело, осим бројних саопштења расутих по разним медицинским публикацијама, често тешко доступних. У овој монографији је све то на једном месту. И у свету су ретке публикације у којима су обрађени искључиво тумори ока. У овој обимној књизи је сабрано дугогодишње клиничко искуство аутора, уз тумачење хистопатолошке слике тумора, начина дијагностике, као и могућности савремене терапије.

Књига ће свакако заинтересовати, осим очне лекаре, читав низ лекара других специјалности медицине.

Монографију одликује, пре свега, огромно лично искуство аутора. Писана је лаким стилем, а материја приказана прегледно захваљујући дугогодишњем искуству аутора у раду са студентима, лекарима на специјализацији, као и последипломцима. Књига ће бити од велике користи и за оне које бирају своје теме у области офталмологије за израду магистарских и докторских радова.

Монографија је за наше прилике и могућности одлично опремљена, а фотографије, посебно фотографије у боји, веома су доброг квалитета.

О изузетној вредности ове монографије говори и то да је монографија добила признање на Београдском сајму књига (јесен 1998. године) и да је сврстана међу највредније књиге објављене у току 1998. године.

Златимир Кецмановић

## СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПАРЕНХИМА БУБРЕГА

Нада БАБОВИЋ, Иван ПОПОВ, Мирослав КРЕАЧИЋ, Светислав ЈЕЛИЋ  
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Карцином паренхима бубрега (аденокарцином) чини око два-три посто свих малигнитета и 80-85 посто карцинома бубрега код одраслих особа. Хируршко лечење је главни терапијски приступ у раном стадијуму болести, када се једна трећина болесника може излечити. Међутим, код 50 посто болесника, у време постављања дијагнозе, болест је локално напредовала или је с метастазама. Чак и код болесника с локализованом болешћу, који су подвргнути радикалној нефректомији, велик је ризик за поновну појаву болести. Последњих година испитивани су различити типови системске терапије, укључујући и хормонотерапију, хемиотерапију и имунотерапију. Резултати, добијени применом хормонотерапије и хемиотерапије, нажалост, су обесхрабрујући. Карцином паренхима бубрега је неосетљив на велики број цитотоксичних лекова, а извесну антитуморску активност показали су само винбластин, пет-флуороурацил и флоксуридин (терапијски одговор од 7 до 20 посто). Насупрот томе, интерферон и интерлеукин-два остварили су нешто веће стопе објективног одговора и данас се испитују као компоненте комбинованих режима (терапијски одговор од 15 до 40 посто). У последњих пет година објављени су резултати великих компаративних студија, који су јасно показали терапијску предност примене интерферона као монотерапије или у комбинацији с цитотоксичним или другим лековима. Због свеукупно лоших резултата лечења, болеснике с метастатским карциномом паренхима бубрега требало би укључивати у клиничке студије, посебно друге и треће фазе, у којима се процењује ефикасност нових цитотоксичних и биолошких лекова.

**Кључне речи:** карцином паренхима бубрега, системска терапија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Иако редак, аденокарцином бубрега је значајан у онкологији због релативно лоше прогнозе (готово сви болесници с метастатским обликом болести су неизлечиви) затим, због неосетљивости на стандардне хемиотерапијске протоколе, као и потенцијалне могућности лечења имунотерапијом. Два пута је чешћи код мушкараца и најзаступљенији је у шестој и седмој деценији живота. Овај карцином се одликује изостанком раних симптома и знакова болести, те, нажалост, око 50 посто болесника се јавља онкологу с локално напредовалим или метастатским обликом болести [1]. Такозвана „спонтана“ или „идиопатска“ регресија тумора бубрега забележена је код око 7 посто примарних тумора [2]. Ове спонтане регресије (ретко комплетне) упућују на значај имунолошких механизма као одреднице клиничког тока обољења, што је условило опсежна испитивања имунолошког стања болесника.

Аденокарцином настаје од епитела проксималних тубула у кори бубрега. Јавља се у три хистолошка типа: први тип је светлих ћелија (90 посто); други тип је гранулисаних ћелија; и трећи тип вретенастих ћелија.

Један од најпопуларнијих система класификација аденокарцинома бубрега је Ропсонова класификација [3], према којој постоје четири стадијума болести. Први стадијум подразумева тумор, локализован у капсули бубрега; други стадијум је када је тумор захватио околно масно ткиво, али је још у

Геротином омотачу; у трећем стадијуму тумор је захватио вене бубрега (А) или регионалне лимфне жлезде (В) или и једне и друге (С); и четврти стадијум подразумева захваћеност других органа. Новије студије користе класификацију *TNM* (С), где је ознака *T1* за тумор који је у бубрегу и величине мање од 7 *cm*; *T2* подразумева тумор већи од 7 *cm*; *T3* значи захваћеност великих вена, инвазију у надбубрежну жлезду или околно ткиво бубрега; *T4* представља раширеност тумора бубрега изван Геротиног омотача. Ознака *N1* је за метастазу у једном регионалном лимфном чвору, а *N2* за метастазе у више од једног лимфног чвора. Ознака *M1* указује на удаљене метастазе.

Опште је прихваћено да је кратко време преживљавања ових болесника удружено с великим тумором, захваћеношћу регионалних лимфних чворова, као и појавом удаљених метастаза. Петогодишње преживљавање код хируршки лечених болесника у првом стадијуму болести (*T1-2, N1, M0*) је преко 90 посто, а код болесника у четвртостадиијуму болести (*T4* или *M1*) је од 5 до 15 посто [5]. Добри прогностички фактори су добро функционо стање болесника, стабилна маса тела и само појединачне метастазе (пре свега, у плућима).

Радикална нефректомија је препоручени хируршки поступак за локализовани аденокарцином бубрега.

За болеснике с метастатском болешћу, палијативна нефректомија се препоручује код изражених

и упорних хематурија, јаког бола или притиска на околне органе. Радикална нефректомија не побољшава време преживљавања код ових болесника и не препоручује се. Ресекција појединачних метастатских промена се изводи, посебно код изолованих промена у мозгу, плућима и костима.

Што се тиче радиотерапије, овај тумор не показује осетљивост на терапију зрачењем, те су индикације за њу врло ограничене.

Емболизација или ангиоинфаркција, као вид локалне терапије, има две опште индикације: једна је преоперациона примена у циљу смањивања интраоперационих крвавења, па самим тим и операционог морбидитета; друга индикација се односи на сузбијање симптома код великог неоперабилног примарног тумора или метастазе. У овом случају, емболизација није једнака нефректомији и представља само палијативни поступак.

Аденокарциноми бубрега, који захватају околно масно ткиво, показују позитивне ивице ресекције или регионалне лимфне метастазе (T3, N1-0, M0), под великим су ризиком за поновну, локалну или удаљену, појаву болести. Због тога је спроведен значајан број студија с различитим адјувантним терапијама, али ни адјувантна радиотерапија [6], ни хемиотерапија [7] и/или имунотерапија [8], нису допринеле продужењу времена преживљавања без знакова болести, као ни продужењу укупног времена преживљавања ових болесника. Управо зато, адјувантни режими данас нису стандардни терапијски приступи у лечењу болесника с карциномом паренхима бубрега.

#### *Хемиотерапија карцинома паренхима бубрега*

Аденокарцином је неосетљив на највећи број стандардних хемиотерапијских лекова. Анализом 83 студије, у којима су коришћена 63 појединачна цитотоксична лека, или 20 њихових комбинација, код 4093 болесника с напредовалом болешћу, само шест посто болесника је повољно терапијски одговорило [9]. И даље се објављују студије у којима је испитивана ефикасност једног или више цитотоксичних лекова. Нажалост, резултати су обесхрабрујући, тако да многи онколози данас не користе хемиотерапију у рутинском лечењу ових болесника.

Винбластин и пет-флуороурацил, а у последње време и флоксуридин, су, за сада, једини цитотоксични лекови који показују извесну антигуморску активност код карцинома паренхима бубрега и чији се терапијски одговор процењује на 7 до 20 посто. Комплетни одговори су ретки, кратког трајања и није забележено продужење времена преживљавања. Студије друге фазе с новим цитотоксичним лековима потврђују неосетљивост карцинома паренхима бубрега на хемиотерапију [10].

#### *Хормонотерапија карцинома паренхима бубрега*

Многи хормонски агенси, најчешће прогестини, као медроксипрогестерон-ацетат, коришћени су више деценија, било у адјувантном приступу или у лечењу метастатског облика карцинома паренхима бубрега. Међутим, данас је потпуно јасно да је примена хормонотерапије у овој болести неефикасна, те се она не препоручује [11].

#### *Имуноотерапија карцинома паренхима бубрега*

1. *Интерферон*. Сматра се да је метастатски карцином паренхима бубрега осетљив на имунотерапију. Интерферон је најчешће коришћени биолошки агенс, с просечним терапијским одговором од 15 посто, с трајањем четири до шест месеци и с ретким комплетним одговором. Дуже време преживљавања је удружено с добрим функционим стањем болесника, претходном нефректомијом и с претежно плућним метастазама [12].

У многим студијама друге фазе испитује се ефикасност алфа-интерферона као монотерапије или у комбинацији с другим биолошким агенсима (интерлеукин-два, ретиноична киселина) или цитотоксичним лековима (винбластин, пет-флуороурацил). Стопа терапијског одговора креће се од 15 до 40 посто [13]. Одговори су ретко комплетни и дуготрајни. Велике разлике у резултатима студија указују на разноликост карцинома паренхима бубрега и јасно је да, често, само изабрани болесници (с добром прогнозом) одговарају на терапију.

Свакако да многе од ових комбинација лекова треба испитати у студијама треће фазе, где ће се анализовати њихов утицај на време преживљавања без знакова болести и укупно време преживљавања болесника.

Године 1999. Пирхенен [14] из Финске приказао је резултате велике рандомизоване студије треће фазе, у којој је поређена ефикасност примене само винбластина с применом комбинације винбластина и интерферона, у групи од 180 болесника с метастацким карциномом паренхима бубрега. Он је доказао супериорност комбинације лекова значајним повећањем медијане укупног времена преживљавања и терапијског одговора. Преживљавање је било продужено чак и у групи болесника лечених комбинацијом винбластина и интерферона, код којих није постигнут терапијски одговор. Нешто раније, резултати Фосине студије [15] не потврђују боље време преживљавања применом комбинације винбластина и интерферона у односу на примену само интерферона. То показује да улога винбластина у овој комбинацији није специфична нити одлучујућа, односно да је продужење времена преживљавања болесника последица пре свега примене интерферона.

Примена интерферона у адјувантном, постоперационом приступу код болесника с великим ризиком за рецидив болести, и поред резултата многобројних спроведених студија, није потврдила продужење времена преживљавања без знакова болести и укупног времена преживљавања [8].

2. *Интерлеукин-два*. Интерлеукин-два, примењен код болесника с карциномом паренхима бубрега, доводи до дуготрајних комплетних ремисија болести, код око пет посто, и парцијалних одговора, код 14-15 посто болесника [16]. Антитуморска активност овог лека заснива се на његовој способности да активише и увећа број цитотоксичних лимфоцита и ћелијских подгрупа тимуса које поседују рецепторе за интерлеукин-два.

Ефикасност интерлеукина-два испитивана је у великој компаративној студији Националног института за карцином (САД). У почетку, студија је обухватала две групе с мањом и већом дозом интерлеукина-два, примењиваних у интравенским инјекцијама, а затим је додата трећа група с поткожном применом лека (у циљу смањења велике токсичности), те је регистровано 11 посто парцијалних одговора, у односу на 16 посто у групи с великим дозама интравенске примене [17]. Поткожна примена интерлеукина-два је свакако мање токсична, али оптимална доза и начин примене овог лека остаје тек да се тачно дефинишу у будућим студијама.

3. *Комбиновани програми*. Резултати Аткинсонове [18] компаративне студије фазе с великим дозама интерлеукина-два и интерферона, с једне стране, и само с великим дозама интерлеукина-два, с друге стране, нису показали разлику у терапијском одговору, али су јасно потврдили повећану токсичност комбинованог режима. Резултати друге рандомизоване студије показују бољи терапијски одговор, али без разлике у времену преживљавања применом комбинованог режима [19]. Ипак, будућа истраживања треба усмерити ка развоју комбинованих режима с адитивним или синергијским анти-туморским деловањем и различитим профилима токсичности лекова.

4. *Имуноterapiја ћелијама*. За сада, примена лимфокина - активисаних ћелија „убица“ (*LAK*) и инфилтришућих лимфоцита тумора (*TILs*), није доказала побољшање терапијског одговора код болесника с метастатским карциномом паренхима бубрега, у односу на примену само интерлеукина-два [20]).

#### Наша искуства

У периоду од 1986. до 1992. године, на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду, спроведена је студија у којој су болесници с метастатским карциномом паренхима бубрега лечени великим дозама медрокси-прогестерон-ацетата

(*МРА*), у жељи да се испита да ли овај лек делује терапијски позитивно, зависно од дозе [21]. На малом броју болесника показано је да би веће дозе овог лека могле имати утицај на терапијски одговор, али и да хормонотерапија уопште показује малу активност у овој болести. У периоду од 1995. до 1999. године спроведена је проспективна рандомизована студија у којој је 81 болесник с метастатским карциномом паренхима бубрега, лечен комбинацијом винбластина и интерферона, с *МРА* или без њега [22]. Циљ студије је био да се испита могуће супортивно дејство *МРА*, користећи параметре: тежину тела, функционо стање болесника и квалитет живљења. Поређени терапијски одговор (6/39 према 7/40), време до прогресије болести (4 према 3 месеца), токсичност и квалитет живљења болесника, нису регистровали значајне разлике између две терапијске групе. Тренутно, на нашем Институту је у току и рандомизована студија друге фазе, у којој се пореди монотерапија интерфероном с комбинацијом интерферона и капецитабина, код болесника с напредовалим карциномом паренхима бубрега.

Данас, највећи број онколога сматра да треба лечити само болеснике с метастатским карциномом паренхима бубрега добре прогнозе, и то имунотерапијом. Најбољи имунотерапијски приступ још није јасно дефинисан, али је могуће да ће то бити режими засновани на интерлеукину-два.

За болеснике с лошом прогнозом не препоручује се специфични онколошки третман, већ само адекватна симптомска терапија и нега. Они су такође и лоши кандидати за клиничке студије у којима се тестирају нови лекови.

За болеснике који се по својим одликама налазе између ове две прогностичке групе, терапију је тешко одредити. Одлуку о примени имунотерапије треба донети, балансирајући између очекиваног исхода болести, болесникових жеља и реалне могућности за спровођење најбоље симптомске терапије и неге.

И, на крају, кадгод је то могуће, болеснике с метастатским карциномом паренхима бубрега треба укључивати у контролисане клиничке студије у којима се процењује ефикасност нових лекова.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ritchie AWS, Liver PTD. Tumours of the kidney (other than nephroblastoma). In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U (eds). Oxford Textbook of Oncology. Oxford University Press, Oxford 1995:1480-98.
2. Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *B J Urology* 1989;63(2):128-31.
3. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.
4. SOhill LH, Wittekind CL (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours (L JICC)*. Fifth ed. Wiley-Liss, New-York 1997:180-2.
5. Golimhu M, Joshi P, Sperher A et al. Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *J Urology* 1984;27:291-301.

6. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:206-12.
7. Naito S, Kumazawa J, Omoto T, Iguchi A, Sagiyama K, Osada Y, Hiratsuka Y. Postoperative QFT adjuvant and the risk factors for recurrence in renal cell carcinoma: a long-term follow-up study. *Kyushu Univ. Urolog. Oncol. Group. Int J Urol* 1997;4(1):8-12.
8. Basting R, Corvin S, Handel D, Hinke A, Schmidt D. Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma-comparison of interferon alpha treatment with an untreated control. *Anticancer Res* 1999;19(2C):1545-8.
9. Yagoda A, Ahi-Rached B, Petrylak D. Hemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995;22:42-60.
10. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408-17.
11. Motzer RJ. Management of advanced renal cell carcinoma. ASCO 2000 Educational Book. Thirty-sixth Annual Meeting, May 19-23, 2000, New Orleans, LA.
12. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L et al. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: Treatment results an survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:1368-75.
13. Ravaud A, Debled M. Presents achievements in the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Critical Rev Oncol Hematol* 1999;31:77-87.
14. Pyrhonen S, Salminen E, Runtu M et al. Prospective randomized trial of interferon-alfa plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2859-64.
15. Fossa SD, Martinelli G, Otto U et al. Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European Multi-center Phase III study. *Ann Oncol* 1992;3:301-5.
16. Margolin KA. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol* 2000;27(2):194-203.
17. Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am* 1997;3:579-84.
18. Atkins MB, Sparano J, Fisher RI et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:661-70.
19. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1273-8.
20. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:824-32.
21. Popov I, Jelić S, Milanović N, Kovčič V, Vuletić L. Velike doze medroksiprogesteron-acetata u lečenju metastatskog karcinoma bubrega. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124(3-4):73-6.
22. Radosavljević D, Jelić S, Babović N, Popov I, Kreačić M, Stamatović Lj, Tomašević-Nikolić Z, Kezić I. Addition of medroxyprogesterone-acetate (MPA) to interferon-alpha (IFN)-vinblastine (VLB) combination in advanced renal-cell carcinoma (RCC) - is there any impact on quality of life? *Ann Oncology* 2000; 11(Suppl 4):75(Abstr 332).

NADA BABOVIĆ

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 14

Tel.: 361-46-60; faks: 685-300

E-mail: babovic\_nada@ncrc.ac.yu

## ЧЕТВРТИ МЕЂУНАРОДНИ КОНГРЕС О РЕЦЕНЗИЈИ У БИОМЕДИЦИНСКИМ ПУБЛИКАЦИЈАМА

одржаће се 14-16. септембра 2001. године у Барселони, Шпанија

У Прелиминарном програму Конгреса предвиђене су следеће теме: Нова истраживања о ауторству и сарадњишту; Квалитетна издања и стандарди за објављени материјал; Истраживања о рецензији; Комуникације с читаоцима; Истраживања о електронским часописима и подацима на електронској мрежи; и неколико тема о проблемима из етике (Финансијски интереси; Спонзори; Етичка потврда објављених истраживања итд.).

С обзиром да је реч о четвртм и о међународном конгресу интересантно је видети какв је састав конгресног одбора, водитеља разматрања и аутора радова.

Конгресни одбор чини тридесет особа из следећих земаља: С.А.Д. 11, Уједињеног Краљевства 6, Канаде и Данске по 2 и по један из Аустралије, Индије, Јужне Африке, Кине, Норвешке, Уганде, Холандије, Чилеа и Шпаније.

Модератора саопштења је 13 и то из С.А.Д. 7 и по један из Данске, Индије, Јужне Африке, Канаде, Норвешке, Уједињеног Краљевства, Холандије и Шпаније.

Аутори и коаутори 45 усмених саопштења су из С.А.Д. 17, Уједињеног Краљевства 16, Канаде 5, Данске 2 и по једног саопштења из Аустралије, Мексика, Норвешке, Холандије, Хрватске, Швајцарске, Шведске, Шкотске и Шпаније.

У постерској сесији изложено ће бити 69 радова од аутора и коаутора из следећих земаља: С.А.Д 33, Уједињеног Краљевства 10, Канаде и Кине по 6, Холандије 5, Шпаније 3, Бразила и Швајцарске по 2, и по је један из Ирске, Колумбије, Кубе, Мексика, Немачке, Новог Зеланда, Хрватске и Чилеа.

Интересантно је видети колики је број аутора и коаутора по једном пријављеном раду (саопштења и постери): по један аутор у 19 радова, по два аутора у 34, по три у 33, по четири у 15, по пет у 4, по шест у 2, па чак и по осам аутора у 3 рада, по девет у 2 рада и десет аутора у једном раду.

(Као што се види, у Четвртм међународном конгресу о рецензији у медицинским публикацијама неће активно учествовати нити једна особа из Француске, Италије, Русије...).