

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825



CETIRIZIN, film tablete, 10x10mg

JKL 1058053

Br. dozvole: 515-01-04576-13-001 od 15.10.2013.

Lek se izdaje bez lekarskog recepta. Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Cetirizin

cetirizin

Indikacije

Lek Cetirizin se primenjuje kod odraslih i dece starije od 6 godina u terapiji:

- polenske groznice (sezonskog alergijskog rinitisa)
- nesezonskih alergija kao što su alergije na prašinu ili kućne ljubimce (perenijalni alergijski rinitis)
- urtikarija (otoka, crvenila, svraba kože)

Ublažava simptome gore navedenih stanja kao što je kijavica, iritirani, zapušeni nos koji curi, crvene suzne oči koje svrbe, kao i osip na koži

Doziranje

Deca uzrasta od 6 do 12 godina starosti:

5 mg dva puta dnevno (pola tablete dva puta dnevno).

Odrasli i adolescenti preko 12 godina starosti:

10 mg jednom dnevno (1 tableta dnevno)



Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!

O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama na lek, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom!



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA * INDEXED IN SCINDEKS BETA * COBISS-SR-ID 8421890 * ISSN 0352-4825

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

**Saša Grgov
Zoran Anđelković
Vladimir Marković
Miomir Prokopović**

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radimir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjic (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)
Dejan Petrović (Kragujevac)**

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

**Julijana Konić - srpski jezik
Milica Dosev - engleski jezik**

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: **400 + 200 CD**

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac

SADRŽAJ

CONTENTS

ORIGINALNI RADovi

ORIGINAL ARTICLES

1. Adinamična bolest kostiju kod pacijenata na hroničnom programu hemodijalize - trogodišnja analiza

Adynamic bone disease of the patients in the chronic programme of haemodialysis – three-year analysis

Stanimir Ljubenović, B. Apostolović, B. Ljubenović, M. Anđelković-Apostolović, Z. Dimitrijević, J. Kostić

8. Uticaj dužine trajanja dijaliznog tretmana, brzine protoka krvi i vrste dijalizatora na adekvatnost hemodijalize u Centru za dijalizu Leskovac

The influence of duration of dialysis treatment, velocity of blood flow and types of dialysers on the adequacy of haemodialysis in the Centre for dialysis in Leskovac

Miodrag Sokolović, M. Prokopović, S. Stanković, S. Davinić, S. Glogovac, S. Stojanović

12. Hemofilija minoris kod pacijenta na capd - prikaz slučaja

Haemophilia minoris in patients on capd – case report

Dejan Pilčević, Đ. Maksić, M. Mitrović, Lj. Tukić, D. Jovanović

16. Ekstrarenalne manifestacije u dece sa multicističnom bubrežnom displazijom

Extrarenal manifestations in children with multicystic kidney dysplasia

Nadica Ristoska Bojkovska, V. Tasić

REVIJALNI RADovi

REVIEW PAPERS

20. Nestereoidni antiinflamatorni lekovi i poremećaj vode i elektrolita kod pacijenata sa akutnim renokardijalnim sindromom

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and water and electrolyte imbalances in patients with acute cardiorenal syndrome

Danijela Tasić, S. Radenković, D. Stojanović, B. Mitić

24. Dvojna blokada renin angiotenzin sistema kod bolesnika sa oboljenjem bubrega - kontroverze

Dual blockage of renin angiotensin system in patients with a kidney disease – controversies

Voin Brković, R. Naumović

28. Idiopatska infantilna hiperkalcemija - savremena saznanja

Idiopathic infantile hypercalcemia - contemporary knowledge

Velibor Tasić

33. Herpes zoster posle transplantacije bubrega

Herpes zoster after kidney transplantation

Marija Milinković, R. Naumović

36. Farmakogenetske karakteristike metabolizma kalcineurinskih inhibitora

Pharmakogenetic characteristics of calcineurin inhibitors' metabolism

Milica Kravljaja, R. Naumović

39. Lečenje renalne anemije - juče, danas, sutra

The treatment of renal anaemia yesterday, today and tomorrow

Steva Plješa

ODABRANA TEMA

THE CHOSEN SUBJECT

43. Hepatitis C i bolesti bubrega - etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje

Hepatitis C and kidney disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment

Dejan Petrović, P. Čanović, Ž. Mijailović, B. Popovska-Jovičić

ISTORIJAT MEDICINE

HISTORY OF MEDICINE

53.35 godina Centra za hemodijalizu Službe nefrologije Opšte bolnice Leskovac

35 years of hemodialysis center in service of nephrology ward, general hospital Leskovac

Miomir Prokopović

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

ADINAMIČNA BOLEST KOSTIJU KOD PACIJENATA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE - TROGODIŠNJA ANALIZA -

Stanimir Ljubenović¹, B. Apostolović^{1,2}, B. Ljubenović²,
M. Anđelković-Apostolović², Z. Dimitrijević^{1,2}, J. Kostić¹

¹ Klinika za nefrologiju Klinički centar Niš;

² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; Niš, Srbija

SAŽETAK

Cilj rada je utvrditi učestalost adinamične bolesti kostiju kod pacijenata na hroničnom programu hemodijalize tokom tri godine praćenja i utvrditi faktore rizika za adinamičnu bolest kostiju kod istih pacijenata.

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu, na Odeljenju hemodijalize. Praćeno je 160 pacijenata, 107 (66,7%) muškaraca i 53 (33,1%) žena. Prosečna starost ispitivanih pacijenata je bila 61,94±12,21 godina, sa rangom od 23 do 81 godine. Postojanje adinamične bolesti kostiju ustanovljeno je ako je PTH bio manji od 130pg/ml i vrednosti alkalne fosfataze manje 115 IU.

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja upoređene su vrednosti ispitivanih parametara i utvrđeno je da su fosfor, kalcijum, ukupni proteini, albumini, saturacija transferinom, kreatinin i Kt/V pokazali statistički značajnu razliku tokom 3 ispitivane godine. Utvrđeno je da je u 2011. godini adinamična bolest kostiju bila prisutna kod 62 (38,8%) bolesnika, u 2012. godini kod 65 (40,6%) bolesnika, a u 2013. godini kod 55 (34,4%) bolesnika. Logističkom regresionom analizom je utvrđeno da je od svih ispitanih laboratorijskih faktora rizika za PTH<130 značajan Kt/V sa tačkom preseka <1,565, kao i urea sa tačkom preseka >22,85mmol/L. Nezavisni prediktori rizika za vrednosti AF<115 su albumini sa tačkom preseka <36,5g/L.

Pojedinačni faktori rizika za adinamičnu bolest kostiju su smanjenje Kt/V i albumina, i povećanje uree. Na osnovu rezultata istraživanja utvrđeno je da se učestalost bolesnika sa adinamičnom bolešću kostiju smanjila, na osnovu trogodišnjeg praćenja, što svedoči o efikasnosti primenjenih terapijskih mera i postupaka.

Ključne reči: adinamična bolest kostiju, hemodijaliza, faktori rizika

SUMMARY

The aim was to determine incidence of adynamic bone disease in patients undergoing chronic hemodialysis over the three years of monitoring as well as identifying risk factors for adynamic bone disease in the same patients.

The research was conducted at the department of hemodialysis, Clinic of Nephrology, Clinical Center Nis. Out of 160 patients included in the study, there were 107 (66.7%) men and 53 (33.1%) women. The average age of patients was 61.94 ± 12.21 years, range from 23 to 81 years. The existence of adynamic bone disease has been established if the PTH was less than 130 pg/ml and alkaline phosphatase less than 115 IU.

Parameters were examined by one-way analysis of variance for repeated measurements. Phosphorus, calcium, total protein, albumin, transferrin saturation, creatinine and Kt/V showed a statistically significant difference over the period of three years. It was determined that in 2011 adynamic bone disease was present in 62 (38.8%) patients, in 2012. in 65 (40.6%) patients, and in 2013. in 55 (34.4%) patients. Most of the patients, 50.9% of them, have been dialyzed less than 5 years. Logistic regression analysis showed that Kt/V with a cut-point less than 1.565, and urea with the cut-point > 22,85mmol/L were risk factors for PTH <130. Albumin with the cut-point <36,5g/L was independent predictor for alkaline phosphatase values less than 115.

Individual risk factors for adynamic bone disease are reduced Kt/V and albumin, and increased urea values. According to the three-year follow-up it was found that incidence of adynamic bone disease decreased, which testifies to the efficacy of therapeutic measures and procedures.

Keywords: adynamic bone disease, hemodialysis, risk factors

UVOD

Promene uslova i načina života, promene životne sredine, kao i produžen životni vek opšte populacije dovode do sve većeg broja hroničnih nezaraznih masovnih bolesti, pre svega hipertenzije i šećerne bolesti, što pak dovodi do porasta incidence hronične bubrežne insuficijencije.¹

Pored sve veće incidence i prevalencije dolazi do povećanja troškova zamene bubrežne funkcije, značajno smanjenje kvaliteta života i preverena smrt ovih pacijenata.²⁻⁴

Pored sve veće incidence i prevalencije dolazi do povećanja troškova zamene bubrežne funkcije, značajno smanjenje kvaliteta života i preverena smrt ovih pacijenata.²⁻⁴

Dosta rano u progresiji HBI dolazi do poremećaja u metabolizmu kalcijuma i fosfora, odnosno paratiroidnog hormona i vitamina D.⁵ Abnormalnosti mineralno-koštanog metabolizma čest su pratilac pacijenata na dijalizi. CKD-MBD sindrom (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; CKD-MBD Syndrome) se iz stadijuma u stadijum pogoršava tako da su kod pacijenata na dijalizi⁶ prisutne različite koštane bolesti.⁷

Zlatni standard za dijagnozu promena na kostima je patohistološka analiza. Međutim, biopsija kosti je invazivna i bolna procedura za koju bolesnici retko daju saglasnost i mali je broj kvalifikovanih laboratorija koje obradjuju i analiziraju nedekalcifikovanu kost.⁸ Zato se za procenu funkcije paratiroidnih žlezda i formiranja i resorpciju kosti pribegava primeni biohemijjskih parametara.⁹

Koncentracija iPTH u plazmi nema idealnu prediktivnu vrednost u proceni koštanog metabolizma, verovatno zbog činjenice da iPTH nije proizvod kosti i nije jedini regulator metabolizma kosti. Nasuprot koncentraciji iPTH u plazmi, koncentracija KAF (koštane alkalne fosfataze) u serumu ima vrlo dobru prediktivnu vrednost u odvajanju visokog od niskog koštanog prometa¹⁰, pa se ubraja u najkorisniji biohemijjski parametar za procenu formiranja kosti. Smatra se da je dijagnoza ABK bolesnika na HD vrlo verovatna ako je koncentracija KAF u plazmi manja od 27 U/L. Povišena koncentracija KAF teorijski isključuje postojanje ABK, dok se povišena koncentracija KAF, zajedno sa povišenom AF, može videti u slučajevima ozbiljne osteomalacije.

U rutinskom radu nije moguće koristiti za praćenje biopsiju kostiju, ali ni KAF, ali smatra se da kombinacija vrednosti alkalne fosfataze u serumu i PTH koriste ako je dobar biomarker za praćenje ABK kod pacijenata na hemodijalizi.

U literaturi se iznosi različita prevalencija bolesti kostiju sa niskim prometom dokazana biopsijom kosti uglavnom zbog neusaglašenih histomorfometrijskih kriterijuma. Kod bolesnika u trećem i četvrtom stadijumu HBI prevalencija ABK se kreće od 5- 40 %.¹¹ Kod bolesnika u petom stadijumu HBI (bolesnici lečeni dijalizom)

prevalencija varira od 10-50 %.¹² Veću prevalenciju ABK imaju bolesnici lečeni peritoneuskom dijalizom (40-70%) u poredjenju sa bolesnicima lečenim HD (20-50%).¹³

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je bio ispitati učestalost adinamične bolesti kostiju tokom tri godine praćenja i izvršiti analizu faktora rizika za razvoj bolesti kostiju niskog prometa kod bolesnika na hroničnom programu hemodijalize.

BOLESNICI I METODE RADA

Istraživanje je obavljeno na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu, u periodu od 2011. do 2013. godine.

Ciljna grupa istraživanja bili su pacijenti na hroničnom programu hemodijalize, (pacijenti lečeni ponovljenim hemodijalizama duže od 3 meseca). Istraživanjem je obuhvaćeno 160 pacijenta, 107 muškog pola i 53 ženskog pola, starosti 23 do 81 (61,94±12,21) godina.

Svi pacijenti su bili na programu bikarbonatne hemodijalize na aparatima firme Fresenius 4008S i 5008S, Hospal-Inova i Gambro AK 200. Korišćeni su polisulfonski kapilarni high i low-flux dijalizatori različitih površina. Rastvor za dijalizu bio je standardan: Na⁺ 138 mmol/L, Ca⁺⁺ 1,75; 1.5 i 1,25 mmol/L, Cl⁻ 108.5-109.5 mmol/L, K⁺ 2 mmol/L, Mg⁺⁺ 0.50 mmol/L, Ch₃COO⁻ 3 mmol/L, HCO₃⁻ 32 mmol/L i glukoza 5.5 mmol/L. Protok dijalizata bio je konstantno 500 ml/min a protok krvi 250-350 ml/min.

Ispitivanjem su obuhvaćeni sledeći parametri: polna i starosna struktura bolesnika, osnovno oboljenje kao uzrok terminalne bubrežne insuficijencije, dužina dijaliznog staža, nedeljna doza dijalize, rezidualna diureza, Kt/V kao parameter adekvatnosti dijalize, hematološke i biohemijjske analize.

Na osnovu vrednosti iPTH bolesnici su podeljeni u tri grupe: prva od 0-130 pg/ml, druga grupa od 131-400 pg/ml i treća grupa bolesnika sa vrednostima iPTH preko 400 pg/ml. Procena tipa bolesti kostiju uradjena na osnovu biohemij-

skih parametara. Postojanje adinamične bolesti kostiju ustanovljeno je ako je iPTH bio manji od 130 pg/ml i vrednosti alkalne fosfataze manje od 115 IU.

Sa ciljem da se utvrde faktori rizika za nastanak bolesti kostiju niskog prometa, analizirani su demografski podaci (pol, starost bolesnika, dužina dijaliznog staža, osnovna bubrežna bolest) biohemijski parametri metabolizma kosti i minerala (koncentracija kalcijuma, fosfora, iPTH, ALP), parametri uhranjenosti (koncentracija albumina, ukupnih proteina) parametri hemodijalize (koncentracija ureje, kreatinina, Kt/V, nedeljna doza dijalize, status gvožđa u organizmu saturacija transferina), vrednosti hemoglobina (Hb) kao i rezidualna diureza.

Adekvatnost hemodijalize procenjivana je na osnovu Kt/V indeksa izračunatog prema sledećoj formuli $Kt/V_{sp} = -\ln(C2/C1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C2/C1) \times UF/W$, gde je C1 - vrednost predijalizne ureje (mmol/L), C2 - postdijalizna vrednost ureje, T - trajanje hemodijalize (h), UF interdijalizni donos (L), W telesna masa posle hemodijalize (kg).

Uzorci krvi uzimani su neposredno pre hemodijalizne seanse, kao i na kraju hemodijalize, za ureju radi izračunavanja indeksa Kt/V.

Hematološki parametri (Hb, Hct, Er, Le) su određivani na hematološkom brojaču Nihon Kohden MEK-6318K. Određivanje koncentracije ukupnog serumskog kalcijuma, serumskih fosfata i alkalne fosfataze obavljeno je u centralnoj laboratoriji i laboratoriji Klinike za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu. Analize su rađene rutinskim biohemijskim metodama, na automatskom analajzeru A25 firme Bio Systems. Određivanje ukupnog i intaktnog PTH obavljeno je u laboratoriji Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu imunoradiometričkom analizom (IRMA) na gama brojaču LKB.

Karakteristike uzorka obrađene su deskriptivnim statističkim metodama, uz korišćenje mera centralne tendencije i standardne devijacije za kontinuirane varijable i relativne frekvence za kategoričke varijable. Za poređenje vrednosti u 3 ispitivane grupe kod normalnog rasporeda korišćena je jednofaktorska analiza varijanse po-

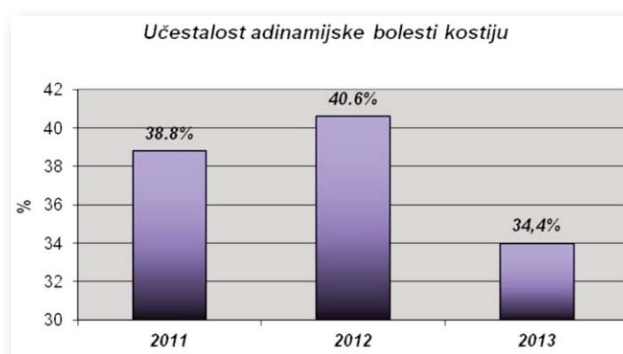
novljenih merenja, dok je logistička regresija upotrebljena za procenu faktora rizika. Za proračun i obradu podataka korišćen je SPSS-13 statistički softver za Windows. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički sa nivom značajnosti $p < 0.05$.

REZULTATI

Tabela 1. Ispitivani parametri u 2011. 2012. i 2013. godini

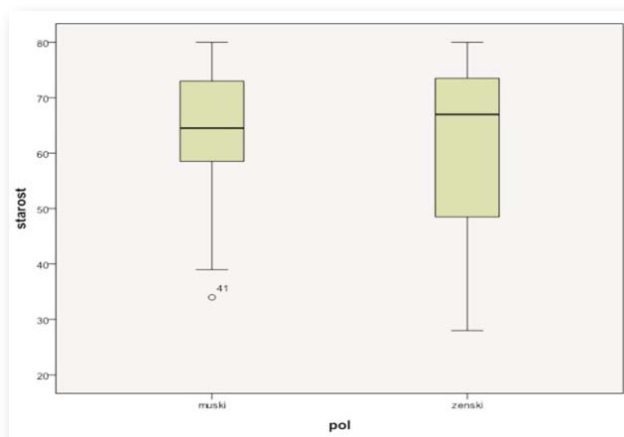
Ispitivani parametri	2011.	2012.	2013.	P
	n=160	n=160	n=160	
Fosfor (mmol/L)	1,52±0,45	1,49±0,42	1,42±0,46	0,044
Kalcijum (mmol/L)	2,31±0,23	2,35±0,19	2,34±0,21	0,031
CaxP (mmol/L ²)	3,52±1,08	3,53±1,08	3,35±1,13	0,247
PTH (pg/L)	270,26±309,46	275,70±318,92	283,27±303,49	0,727
Alkalna fosfataza (IU)	97,09±61,76	92,52±73,43	99,77±88,22	0,172
Urea (mmol/L)	26,36±1,69	23,94±0,42	23,88±0,45	0,348
Kreatinin (μmol/L)	829,7±197,74	802,44±209,38	779,89±174,24	0,007
Sat. transferina (%)	30,52±13,26	32,88±13,94	36,07±16,25	0,001
Albumini (g/L)	34,37±0,35	36,27±0,34	35,15±0,30	<0,001
Hemoglobin (g/L)	112,94±14,44	114,05±71,94	112,14±13,14	0,797
Kt/V	1,32±0,28	1,33±0,29	1,39±0,32	0,005

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja upoređene su vrednosti ispitivanih parametara u 2011, 2012. i 2013. godini. U tabeli su date njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. Utvrđeno je da su saturacija transferinom, fosfor, kalcijum, ukupni proteini, albumini, kreatinin i Kt/V pokazali statistički značajnu razliku tokom 3 ispitivane godine.



Grafikon 1. Distribucija adinamijske bolesti kostiju u ispitivanom periodu od tri godine

Utvrđeno je da je u 2011. godini adinamijska bolest kostiju bila prisutna kod 62(38,8%) bolesnika, u 2012. godini kod 65(40,6%) bolesnika, a u 2013. godini kod 55(34,4%) bolesnika.



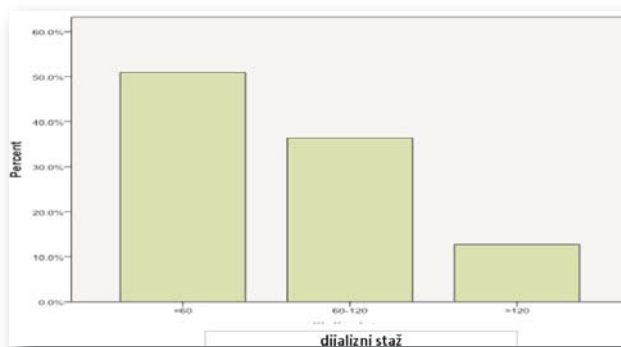
Grafikon 2. Distribucija starosti ispitanika sa adinamijskom bolesti kostiju po polu

Od ukupno 55 bolesnika sa adinamijskom bolesti kostiju u 2013. godini, bilo je 40(70,7%) muškaraca i 15 žena (27,3%), prosečne starosti $63,11 \pm 12,86$, sa rangom od 28 do 81 godine.

Tabela 2. Distribucija bolesnika sa adinamijskom bolesti kostiju u odnosu na osnovnu bolest

Osnovna bolest	broj bolesnika	%
Hipertenzivna nefropatija	10	18,2
Dijabetesna nefropatija	7	12,7
Glomerulonefritis	9	16,4
Pijelonefritis	6	10,9
Policistična bolest bubrega	8	14,5
Endemska nefropatija	1	1,8
Nepoznato	8	14,5
Ostalo	6	10,9
Ukupno	55	100

Najveći procenat ispitanika je za osnovnu bolest imao hipertenzivnu nefropatiju (18,2%), potom sledi glomerulonefritis (16,4%), policistična bolest bubrega (14,5%), dijabetesna nefropatija (12,7%), pijelonefritis (10,9%) i endemska nefropatija (1,8%). Od ukupnog broja bolesnika 10,9% je klasifikovano pod ostalim dijagnozama, dok za 14,5% ispitanika nije ustanovljena dijagnoza.



Grafikon 3. Distribucija dijaliznog staža bolesnika sa adinamijskom bolesti kostiju po grupama

Prosečan dijalizni staž svih ispitanika je iznosio $64,71 \pm 5,40$ meseci, opsega od 25 do 163 meseci. Najveći broj bolesnika 28 (50,9%) dijaliziralo se manje od 60 meseci, tj. 5 godina, 20 (36,4 %) bolesnika se dijaliziralo od 61-120 meseci, tj od 5 do 10 godina, i 7 (12,7%) bolesnika se dijaliziralo duže od 120 meseci, tj. 10 godina.

Tabela 3. Nezavisni faktori rizika za nastanak adinamijske bolesti kostiju, $PTH < 130$ (pg/L) i $AF < 115$ (IU), logistička regresiona analiza

	B	OR(95%CI)	p	Tačka preseka
PTH<130(pg/L)				
Kt/V	0,288	3,338-63,850	0,030	1,565
Urea (mmol/L)	-0,224	-3,024-0,247	0,094	22,85
Constant	103,812		<0,001	
AF<115(IU)				
Albumini (g/L)	-0,194	-1,925- -0,100	0,030	36,5
Constant	301,894		0,021	

B- koeficijent, OR- odnos rizika

Logističkom regresionom analizom je utvrđeno da je od svih ispitanih potencijalnih kliničkih i laboratorijskih faktora rizika za $PTH < 130$ (pg/L) značajan Kt/V sa tačkom preseka $< 1,565$, kao i urea sa tačkom preseka $> 22,85$ (mmol/L). Nezavisni prediktori rizika za $AF < 115$ (IU) su albumini sa tačkom preseka $< 36,5$ (g/L).

Tabela 4. Procenat bolesnika sa faktorima rizika

Faktor rizika	pacijenti pod rizikom n (%)
Kt/V	<1,565 123(76,88)
Urea (mmol/L)	>22,85 72(55,00) 38 (23.75)
Albumini (g/L)	<36,5 100(62,50)

Utvrđeno je da je u odnosu na Kt/V kao pojedinačnom faktoru rizika za razvoj adinamijske bolesti kostiju izloženo 123 (76,88%) ispitanika.

U odnosu na ureju, kao pojedinačni faktor rizika za razvoj adinamijske bolesti kostiju je izloženo 72 (55%) ispitanika. U odnosu na vrednosti albumina, kao pojedinačnim faktorom rizika za razvoj adinamijske bolesti kostiju, izloženo je 100 (62,50%) ispitanika.

DISKUSIJA

Evidentan je porast prevalencije ABK kod bolesnika lečenih dijalizom. Prevalencija ABK tokom poslednjih 15-20 godina je u porastu, uprkos činjenici da je ABK, uzrokovana aluminijumom, sve redja. ABK koja nije uzrokovana aluminijumom sada je dominantna lezija u mešanoj grupi adultnih bolesnika lečenih HD i PD.¹⁴ Kod dijabetičara u terminalnoj HBI opisana je prevalencija ABK do 67%.¹⁵

U našem istraživanju procena tipa bolesti kostiju uradjena je na osnovu biohemijskih markera iPTH i ALP. U ispitivanoj grupi od 160 bolesnika na hroničnom programu hemodijalize na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu utvrđeno je da je u 2011. godini adinamijska bolest kostiju bila prisutna kod 62 (38,8%) bolesnika, u 2012. godini kod 65 (40,6%) bolesnika, a u 2013. godini kod 55 (34,4%) bolesnika.

U većem broju studija su analizirani faktori rizika za nastanak bolesti kostiju niskog prometa. U studiji Couttenye i saradnika¹⁶ bolesnici sa niskim koštanim prometom su bili stariji i kraće lečeni hemodijalizom u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe. Drugi autori su opisali povezanost starenja sa većom prevalencijom ABK.¹⁷

Kao mogući mehanizmi uticaja starenja na smanjeno formiranje kosti navode se smanjena aktivnost hormona rasta¹⁸, smanjena ekspresija Klotogena gena¹⁹, smanjena koncentracija polnih hormona u cirkulaciji oksidativni stres²⁰ i nakupljanje AGE prizvoda.²¹

Vicenti i saradnici²² su pokazali da su dijabetičari skloniji razvoju ABK u odnosu na ne dijabetičare. Opisano je više faktora kao uzrok nakupljanja krajnjih produkata glikolizacije. U dijabetesu može da pokrene apoptozu osteoblasta, a nedostatak insulina ili rezistencija tkiva na insulin utiču na smanjenu aktivnost osteoblasta i usporavaju sintezu kolagena. Zatim, dijabetes

može da potencira deficijenciju vitamina D i tako utiče na usporeno formiranje kosti.

U našem istraživanju, od ukupno 55 bolesnika sa adinamijskom bolesti kostiju u 2013. godini, bilo je 70,7% muškaraca, prosečne starosti $63,11 \pm 12,86$. U najvećem broju slučajeva osnovna bolest, koja je dovela do terminalne bubrežne insuficijencije, je hipertenzivna nefropatija (18,2%), potom slede glomerulonefritis (16,4%), policistična bolest bubrega (14,5%), dijabetična nefropatija (12,7%), pijelonefritis (10,9%) i endemska nefropatija (1,8%), što se nije u mnogome razlikovalo od cele ispitivane grupe i što nije u skladu sa studijama koje sugerišu da je kod dijabetičara učestalija adinamijska bolest kostiju.

Prosečan dijalizni staž svih bolesnika sa adinamijskom bolesti kostiju, u našem istraživanju je iznosio $64,71 \pm 5,40$ meseci. Najveći broj bolesnika, 50,9% dijaliziralo se manje od 60 meseci, odnosno manje od 5 godina, što je u skladu sa podacima iz literature.

Analizom pojedinačnih faktora rizika za nastanak adinamijske bolesti kostiju utvrđeno je da su naši pacijenti u visokom riziku, na osnovu vrednosti indekasa $Kt/V \leq 1,56$ njih 76,88%, na osnovu ureje $\geq 22,85$ njih 55%, i na osnovu koncentracije albumina $\leq 36,5$, njih 62,5%. Od svih ispitivanih bolesnika 38 (23,75%) ispitanika je imalo prisutna sva tri faktora rizika (snižen Kt/V i albumin i povećanu ureu) za nastanak adinamijske bolesti kostiju, te oni spadaju u izuzetno rizičnu grupu za razvoj ABK.

Hsu i saradnici²³ su istakli značaj adekvatnosti dijalize za nastanak ABK. Oni su pokazali da uremični ultrafiltrat sadrži substance koje interferiraju sa funkcijom vitamin D receptora. Veći Kt/V je mera bolje dijaliziranosti i time većeg uklanjanja uremijskih toksina koji imaju potencijal da suprimiraju stvaranje kosti.

Niska koncentracija albumina u serumu povećava rizik za razvoj hipoparatiroidizma ($PTH < 60$ pg/ml), dok veća koncentracija albumina smanjuje rizik.²⁴ Mehanizam kojim malnutricija utiče na razvoj hipoparatiroidizma, a time i na usporeno stvaranje kosti nije dovoljno jasan. Kod pothranjenih bolesnika smanjen prote-

inski unos može da uzrokuje hipofosfatemiju, a imobilizacija može da dovede do hiperkalcemije²⁵, a oba faktora mogu da utiču na smanjenu sekreciju PTH. Niska koncentracija albumina u serumu korelira sa sporim stvaranjem kosti²⁴, još uvek nije potpuno jasno od kakvog je značaja malnutricija sa pridruženom inflamacijom sa povišenom koncentracijom proinflammatoryh citokina u serumu za redukovano stvaranje kosti kod dijaliznih bolesnika.

Analizom dobijenih podataka 160 bolesnika na redovnoj hemodijalizi u našem centru obuhvaćenih ovom studijom, utvrđeno je da je 34,4% bolesnika imalo iPTH niži od 130 pg/ml, dok 19,4% ima PTH iznad 400 pg/m. Istovremeno, najveći broj ovih bolesnika imao je hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju (rezultati nisu prikazani).

U našoj zemlji se uglavnom koriste kalcijumski vezači fosfata kod dijaliznih bolesnika, a analozi vitamina D su ograničeno dostupni. U ovakvim okolnostima korišćenje hipokalcemijskih rastvora, kao jednog od preporučenih pristupa lečenju hiperkalcemije dijaliznih bolesnika, ostaje jedino moguće rešenje. Rizik upotrebe ovakvih rastvora može biti udružen sa pojavom srčanih aritmija i hipotenzije, a pored toga i mogućim porastom koštane resorpcije. Iz ovih razloga se hipokalcemijski rastvori moraju koristiti vrlo pažljivo.

U najvećem broju studija hipokalcemijski rastvori su korišćeni kod bolesnika lečenih hemodijalizom koji su imali nisku koncentraciju iPTH ili blizu donje granice referentnih vrednosti.²⁶

Potrebna su dodatna istraživanja da bi se razjasnilo nekoliko problema u odnosu na kliničke posledice usporenog formiranja kosti. Razvoj protokola za procenu rizika bolesnika sa HBI koji su skloniji razvoju usporenog formiranja kosti i kardiovaskularnih bolesti bilo bi od pomoći u identifikovanju ovih bolesnika. Takve studije bi uključile simultano merenje histologije kosti, gubitka kosti, vaskularnih kalcifikacija i markera koštanog prometa u serumu.

Standardizovani kriterijumi za adinamičnu bolest kostiju treba da uzmu u razmatranje ne

samo brzinu formiranja kosti već i stepen sistemskog gubitka kosti. Ovi podaci bi omogućili istraživačima i kliničarima da znatno preciznije procene verovatnoću individualnog rizika bolesnika za razvoj adinamične bolesti kostiju u budućnosti kao i odnosa gubitka kosti i kardiovaskularnih bolesti. U tom smislu, nove markere koštanog prometa treba korelirati sa markerima vaskularnih bolesti kako bi rizični bolesnici mogli da se identifikuju i prate tokom progresije HBI.

ZAKLJUČAK

U ispitivanoj grupi bolesnika, na osnovu biohemijskih parametara, pokazali smo da je usporen koštani promet, odnosno adinamična bolest kostiju zastupljena u 34,4% bolesnika na hroničnom programu hemodijalize.

Pacijenti muškog pola, stariji od 63 godine i pacijenti sa manje od 5 godina dijaliznog staža imaju najveći rizik za razvoj adinamične bolesti kostiju na hroničnom programu hemodijalize.

Analizom pojedinačnih faktora rizika za razvoj adinamične bolesti kostiju (snižen Kt/V i albumini i povećana urea) utvrdili smo da preko 3/4 naših pacijenata spada u rizičnu grupu, a da je skoro 1/4 ispitivanih spada u jako rizičnu grupu jer imaju sva tri faktora rizika.

Na osnovi rezultata istraživanja utvrđeno je da se učestalost bolesnika sa adinamičnom bolešću kostiju smanjila, na osnovu trogodišnjeg praćenja, što svedoči o efikasnosti primenjenih terapijskih mera i postupaka.

LITERATURA

1. U.S. Renal Data System: USRDS 2013 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
2. de Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):616-23.
3. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1506-23.

4. Nube MJ. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3):19-23.
5. Natural Kidney Foundation. Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S226.
6. D'Haese PC, Spasovski G, Sikole A, Hutchison A, Fremont T, Sulkova S, Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic Lj, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney International* 2003; 63, S73-S78.
7. Vukušić Z, Jovanovic M. *Dijagnostika elektrolitnog disbalansa, Elit-madica*, Beograd, 2004.
8. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005; 63(4):284-9.
9. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-53.
10. Coen G, Ballanti P, Bonucci E et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 2294-2302.
11. Almeida M, Han L, Martin-Millan M et al. Skeletal involution by age- associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007; 282: 27285-27297.
12. Sanchez-Gonzalez MC, Lopez-Barea F, Bajo MA et al. Serum albumin levels, an additional factor implicated in hyperparathyroidism outcome in peritoneal dialysis: a prospective study with paired bone biopsies. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 198-202.
13. Axelsson J, Qureshi AR, Divino-Filho JC et al. Are insulin-like growth factors and its binding protein 1 and 3 clinically useful as markers of malnutrition, sarcopenia, and inflammation in end-stage renal disease? *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 718-726.
14. Cohen Solal ME, Sebert JL, Bondailliez B et al. Non aluminic adynamic bone disease in non dialysed uremic patients: a new type of osteodystrophy due to overtreatment? *Bone* 1992; 13: 1-5.
15. Hercz G, Andress DL, Nebeker HG, Shinaberger JH, Sherrard DJ, Coburn JW. Reversal of aluminum-related bone disease after substituting calcium carbonate for aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 70-75.
16. Couttenye MM, D Haese PC, Vanhoof VO, Lamoniattou E, Goodman W, Verpooten G, De Broe ME. Loww serum leves of alkaline phoshatase of bone origin: A good marker of adinamyc bone disease in hemodialyses patients. *Nephrol Dial transplant* 1996; 11:1065-1072.
17. Fournier A, Moriniere Ph, Hardy Yvernean P and Oprisin R. Adinamic bone disease in patients with uraemia. *Curr Op nephrol hypertens* 1994; 3: 396-410.
18. Parfitt AM. Growth hormone and adult bone remodeling. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 467-470.
19. Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C et al. Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low turnover osteopenia. *J clin Invest* 1999; 104: 229-237.
20. Almeida M, Han L, Martin-Millan M et al. Skeletal involution by age- associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007; 282: 27285-27297.
21. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C et al. Advanced glycation end-products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007; 40: 345-353.
22. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-1166.
23. Hsu CH, Vanholder R, Patel S et al. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991 ; 40: 868-873.
24. Sanchez-Gonzalez MC, Lopez-Barea F, Bajo MA et al. Serum albumin levels, an additional factor implicated in hyperparathyroidism outcome in peritoneal dialysis: a prospective study with paired bone biopsies. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 198-202.
25. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855-861.
26. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 2006; 70: 921-927.

UTICAJ DUŽINE TRAJANJA DIJALIZNOG TRETMANA, BRZINE PROTOKA KRVI I VRSTE DIJALIZATORA NA ADEKVATNOST HEMODIJALIZE U CENTRU ZA DIJALIZU LESKOVAC

Miodrag Sokolović, M. Prokopović, S. Stanković, S. Davinić, S. Glogovac, S. Stojanović

Služba nefrologije sa centrom za dijalizu, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Adekvatna hemodijaliza se ne odnosi samo na adekvatno uklanjanje uremijskih toksina već podrazumeva i dobro opšte stanje pacijenata. Zato je postizanje što optimalnijeg dijaliznog tretmana veoma bitno, ne samo zbog boljeg kvaliteta života pacijenata već i zbog sprečavanja razvoja komorbiditeta. Cilj rada bio je da se ispita uticaj dužine hemodijalize, brzine protoka krvi i vrste dijalizatora na adekvatnost hemodijalize. Osnovna ideja je bila da ustanovimo, da li smo sa prelaskom na rad u dve smene dijaliziranja pacijenata stvorili uslove za dužu hemodijalizu i tako ostvarili bolje rezultate adekvatnosti hemodijalize.

Adekvatnost hemodijalize određivana je putem ureja-kinetičkog modela (Kt/V) u dva navrata, pre i posle produžetka hemodijalize. Takođe smo u vreme, kada se nije moglo produžiti vreme hemodijalize, primenili pojedinačne mere za korekciju njene adekvatnosti, tj. povećali smo protok krvi u proseku za 40 mL/min i primenili efikasnije (high-flux) dijalizne membrane. Rezultati su pokazali da je u svim slučajevima došlo do povećanja vrednosti Kt/V sem u slučaju zamene niskoefikasne visokoefikasnom hemodijalizom u grupi sa $Kt/V \geq 1,0$ gde je zabeležen nesig-nifikantan pad Kt/V. Naši rezultati su pokazali da je duža dijaliza jedan od najbitnijih preduslova za njenu što bolju adekvatnost. Takođe smo dokazali da optimizacija brzine krvne pumpe i primena dijalizatora za visokoefikasnu hemodijalizu predstavljaju bitne faktore u poboljšanju adekvatnosti hemodijalize, naročito kod pacijenata sa $Kt/V < 1,0$ i kada nismo u situaciji da produžimo vreme dijalize.

Ključne reči: hemodijaliza, adekvatnost, krvna pumpa, dijalizator.

SUMMARY

Adequate haemodialysis does not refer only to adequate uremic toxins removal, but it also involves a good general state of the patient. That is why it is very important to achieve an optimal dialysis treatment, not only because of better quality of life of the patients, but also in order to prevent the development of comorbidity. The aim of the present paper is to investigate the effect of the length of haemodialysis, blood flow velocity and the type of dialyser on haemodialysis adequacy. The main idea was to establish, if with the change to two-shift work with patients and with a consequent provision of longer haemodialysis, we achieved better results in haemodialysis adequacy.

The adequacy of haemodialysis was established via urea kinetic model (Kt/V) on two occasions, before and after the introduction of longer haemodialysis. In addition to this, when it was not possible to increase the duration of haemodialysis, we applied individual measures to correct its adequacy, that is, we increased blood flow by an average 40 mL/min and we used more efficient (high-flux) dialysis membranes. The results show that in all cases the Kt/V value increased, except when low-efficacy haemodialysis was replaced with high-efficacy haemodialysis in the group with $Kt/V \geq 1,0$, whereas non-significant decrease in Kt/V was observed. Our results show that longer haemodialysis is one of the most important requirements for its better adequacy. In addition to this, we have shown that velocity optimisation of blood pump and the use of dialyser for high-efficacy haemodialysis are important factors in achieving better haemodialysis adequacy, especially in patients with $Kt/V < 1,0$ and when we are unable to extend the duration of haemodialysis.

Key words: haemodialysis, adequacy, blood pump, dialyser

UVOD

Adekvatnost hemodijalize je širok koncept i podrazumeva adekvatno uklanjanje uremijskih toksina, dobro opšte stanje pacijenta bez ekstrarenalnih i metaboličkih komplikacija, na uobičajenom režimu ishrane, sa maksimalno mogućim stepenom radno-socijalne rehabilitacije i kvaliteta života uopšte. Kao termin je uvedena početkom sedamdesetih godina prošlog veka i od

tada se vezuje za dozu dijalize, odnosno dužinu trajanja hemodijalize i stepen uklanjanja uremijskih toksina.

Za određivanje adekvatnosti hemodijalize, u najširoj upotrebi je metoda ureja-kinetičkog modela (Kt/V). Danas je usvojeno stanovište da je hemodijaliza adekvatno izvedena kada je Kt/V veće od 1,2, mada neke evropske smernice preporučuju vrednosti veće od 1,3 odnosno 1,4.

Retrospektivna ispitivanja su pokazala da postoji korelacija vrednosti Kt/V sa morbiditetom i

mortalitetom kod bolesnika na hemodijalizi. Zato je od velikog značaja optimizacija dijaliznog tretmana i ostvarivanje rezultata hemodijalize iznad kojih nema daljeg poboljšanja. U tu svrhu, veoma je bitno individualno propisivanje dijaliznog tretmana, odnosno vremena trajanja dijalize, površine dijalizne membrane, protoka krvi i praćenja higijensko-dijetetskog režima i rezidualne diureze kod pacijenata. Za neostvarivanje željenih vrednosti Kt/V najčešće su odgovorni: kraće trajanje hemodijalize i akutne komplikacije tokom nje, loša funkcija AV fistule i primena dijalizatora male površine.

CILJ RADA

Cilj ovog rada bio je da odredimo adekvatnost hemodijalize kod hroničnih pacijenata u našem centru i dokažemo da ona zavisi od dužine trajanja hemodijaliznog tretmana. Takođe smo želeli da dokažemo postojanje korelacije parametara adekvatnosti hemodijalize sa površinom dijalizatora i protokom krvi.

MATERIJAL I METODE

U Službi nefrologije Opšte bolnice Leskovac, do 2012. godine, prosečno trajanje hemodijalize bilo je 3,5-4 sata. Sa prelaskom na dijaliziranje pacijenata u dve smene hemodijaliza je produžena u proseku po 30 minuta, odnosno, prosečno trajanje hemodijalize poslednje tri godine bilo je 4-4,5 sata. Da bi dokazali uticaj dužine trajanja HD na njenu adekvatnost, ispitivanje je rađeno u dve godine: 2012. godine, kada je dijaliza bila kraća i 2013. godine, kada je produženo njeno prosečno trajanje. U 2012. godini ispitivan je 91 pacijent na hroničnom programu hemodijalize, a 2013. godine 99 pacijenata. Pored toga, u 2012. godini, u vreme kada nije bilo mogućnosti za dužu hemodijalizu, ispitivanje smo radili u dva navrata (dve kontrole). Nakon prve kontrole, pacijente smo podelili u dve grupe: jedna sa $Kt/V < 1,0$ i druga grupa sa $Kt/V \geq 1,0$. Kod ponovljene (druge) procene adekvatnosti hemodijalize u 2012. godini, kao meru korekcije vrednosti Kt/V, primenili smo povećanje krvnog protoka tokom dijaliznog tretmana u proseku za 40 mL/min kod 28 pacijenata (*pumpa) i standard-

na bikarbonatna hemodijaliza zamenjena je visokoefikasnom kod drugih 28 pacijenata (*dijalizator). Vreme trajanja hemodijalize u 2012. godini nije menjano.

Adekvatnost hemodijalize (HD) određivana je putem ureja-kinetičkog modela (Kt/V) - formula po Danngierdasu: $Kt/V = -\ln(Co/Ct) - 0.008 \times t + (4 - 3.5 \times Co/Ct) \times UF/W$, (gde su Co - ureja pre HD; Ct - ureja posle HD; t - dužina trajanja HD; UF - ultrafiltracija u litrima; W - težina posle HD u kg). Standardni protok dijalizne tečnosti bio je 500 mL/min. Svi rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD).

REZULTATI

Bolesnici su u obe godine imali približno iste vrednosti ureje pre HD ali veći pad i niže vrednosti ureje na kraju HD u 2013. godini. Pored toga vrednosti ultrafiltracije i telesne težine posle HD su u obe godine bile približno istih vrednosti (tabela 1).

Tabela 1. Prikaz osnovnih parametara za određivanje Kt/V putem ureja - kinetičkog modela

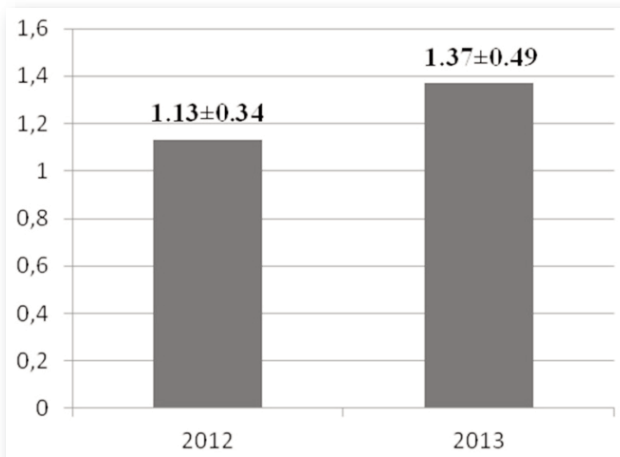
	2012. god.	2013. god.
Br. bolesnika	91	99
T (h)	3,5 - 4	4 - 4,5
Co (mmol/L)	28.70 \pm 7.57	27.23 \pm 6.11
Ct (mmol/L)	11.75 \pm 5.31	8.05 \pm 3.23
UF (L)	2.37 \pm 2.55	2.24 \pm 2.00
TT (kg)	70.56 \pm 14.32	69.45 \pm 14.18

Poređenjem prosečnih vrednosti Kt/V, pacijenti su u 2013. godini u proseku imali znatno više vrednosti nego pri prvoj kontroli u 2012. godini (grafikon 1).

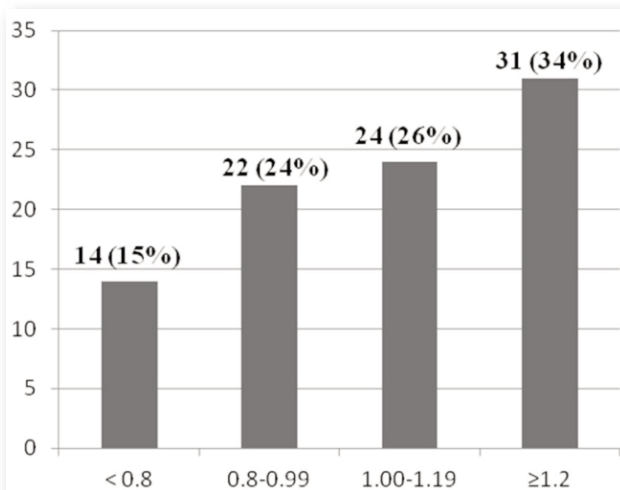
U 2012. godini trećina pacijenata (34%) je imala ciljane vrednosti Kt/V dok su ostali zahtevali primenu neke od mera za optimizaciju dijaliznog tretmana. U 2013. godini čak dve trećine pacijenata (66%) je imalo željeni Kt/V (grafikoni 2 i 3).

	2012. god.	2013. god.
Br. bolesnika	91	99
T (h)	3,5 - 4	4 - 4,5
Co (mmol/L)	28.70±7.57	27.23±6.11
Ct (mmol/L)	11.75±5.31	8.05±3.23
UF (L)	2.37±2.55	2.24±2.00
TT (kg)	70.56±14.32	69.45±14.18

Grafikon 1. Prosečne vrednosti Kt/V za sve ispitivane pacijente u datoj godini



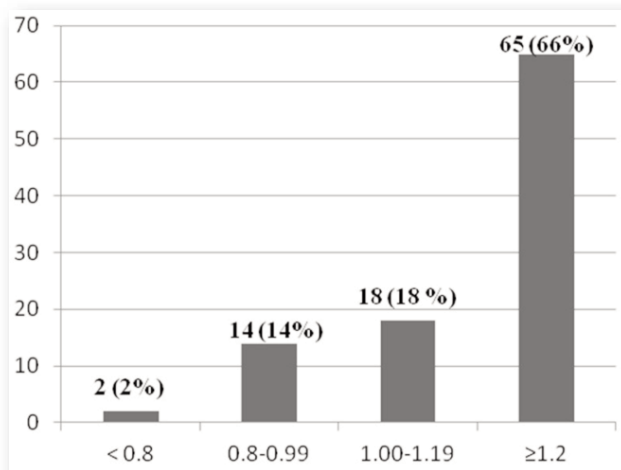
Grafikon 2. Broj pacijenata (%) u odnosu na određene vrednosti KT/V u 2012. godini



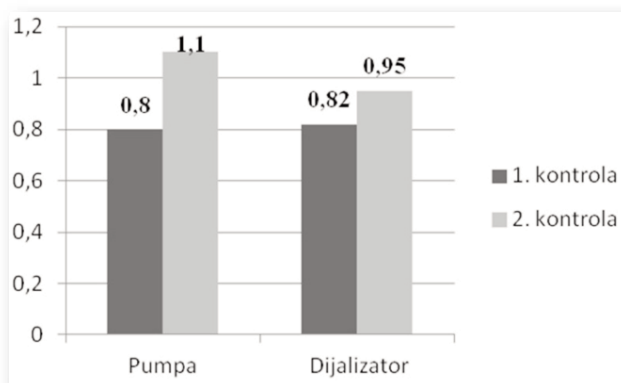
Grafikon 3. Broj pacijenata (%) u odnosu na određene vrednosti KT/V u 2013. godini

Poređenjem rezultata adekvatnosti hemodijalize u 2012., pre i posle primene mera za korekciju vrednosti Kt/V, svaka pojedinačno primenjena mera imala je pozitivnu korelaciju sa poras-

tom Kt/V kod obe grupe pacijenata, sem u slučaju zamene bikarbonatne visokoeфикаsnom hemodijalizom u grupi sa $Kt/V \geq 1,0$ gde je zabeležen nesignifikantan pad Kt/V (grafikon 4 i 5).



Grafikon 4. Prosečni porast KT/V u grupi pacijenata sa $Kt/V < 1$, zavisno od primenjenih mera za njegovu korekciju



Grafikon 5. Prosečni porast KT/V u grupi pacijenata sa $Kt/V > 1$, zavisno od primenjenih mera za njegovu korekciju

DISKUSIJA

Savremeni koncept adekvatnosti dijalize u osnovi ima za cilj smanjenje učestalosti hroničnih komplikacija dijalize, uz poboljšanje kvaliteta života bolesnika. Realizacija ovog koncepta podrazumeva individualizaciju preskripcije dijalize. U određivanju preskripcije dijalize se zato moraju uzeti u obzir i telesna težina, stanje kardiovaskularnog sistema, prisustvo drugih komorbidnih stanja, navike u ishrani, fizička aktivnost i stanje rezidualne funkcije bubrega.

Dobijeni podaci u ovom radu u skladu su sa iskustvima drugih autora koji ističu značaj dužine hemodijalize ne samo za nedeljni klirens, već i njen uticaj na opšte stanje pacijenta uopšte. Ta-

kođe, ovi rezultati su pokazali da su vrednosti Kt/V više kod bolesnika koji se dijaliziraju 4 do 4,5 sata nego kod onih bolesnika koji su kraće na hemodijalizi. Samim tim, veći je i broj onih pacijenata koji ostvaruju ciljane vrednosti Kt/V kada su duže na hemodijalizi (66% pacijenata je ostvarilo vrednosti Kt/V > 1,2).¹⁻³

Brzina krvne pumpe je takođe veoma bitan faktor za adekvatnu hemodijalizu jer je prema saopštenjima nekih autora neadekvatan Kt/V u 40 % slučajeva uzrokovan ili neadekvatnim krvnim protokom, ili skraćivanjem hemodijalize.⁵ U našem slučaju povećanje protoka krvi u prosjeku za 40 mL/min. dovelo je do značajnog popravljanja vrednosti Kt/V. Međutim protok krvi nije moguće uvek povećati i on je u značajnoj meri uslovljen stanjem i vrstom samog vaskularnog pristupa za hemodijalizu.

Pored vremena dijaliziranja i brzine krvne pumpe, pacijentu se može odrediti i različita površina dijalizatora.⁴ Međutim, uvođenje efikasnijih (high-flux) membrana ne daje uvek zadovoljavajuće rezultate kao produženje vremena dijalize ili povećanje protoka krvi. U našem radu se pokazalo da to pogotovu važi za pacijente koji imaju Kt/V > 1,0, odnosno, oni pacijenti kod kojih je postignuta donekle zadovoljavajuća doza dijalize. Kod ovih pacijenata je čak zabeležen nesignifikantan pad Kt/V iako su uvedene efikasnije membrane. To pokazuje da vrednost Kt/v zavisi ne samo od vremena hemodijalize, krvne pumpe i dijalizatora već i od drugih ne manje bitnih faktora: stanja vaskularnog pristupa, telesne težine, prisustva infekcije, svojstva samih dijalizatora i slično.

ZAKLJUČAK

Optimizacija dijaliznog tretmana je dakle preduslov za adekvatnu dijalizu. Optimalna dijaliza je ona dijaliza koja ostvaruje rezultate iznad kojih nema daljeg poboljšanja. Našim radom potvrđena je veza između porasta Kt/V i produženja vremena hemodijalize, optimizacije brzine krvne pumpe i primene dijalizatora za visokoe-

fikasnu hemodijalizu. Sve to ima jednostavnu praktičnu primenu u poboljšanju adekvatnosti hemodijalize, naročito kod pacijenata sa Kt/V < 1,0 i kada nismo u situaciji da primenimo neku od pojedinačnih mera za korekciju Kt/V.

LITERATURA

1. Đorđević V. Preporuke za izvođenje adekvatne dijalize. *Acta Fac Med Naiss* 1998; (Suppl 1):7-12.
2. Gotch, F. (2002) Urea kinetic modeling to guide hemodialysis therapy in adults. u: *Dialysis therapy*, Philadelphia: Hanley and Belfus. Inc, str. 117-25.
3. McIntyre, C.W., Lambie, S.H., Taal, M.W., Fluck, R.J. (2003) Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: Intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 18(3): 559-63.
4. Vlatković, V. (2004) Significance of the continuous clearance evaluation for the colicideration of dialysis adequacy. Beograd: Medicinski fakultet, unpublished thesis.
5. Coyne DW, Delmez J, Spence G, Windus DW. Impaired delivery of hemodialysis prescription: An analysis of causes and an approach to evaluation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1315.
6. Fink, J.C., Zhan, M., Blahut, S.A., Soucie, M., McClellan, W.M. (2002) Measuring the efficacy of a quality improvement program in dialysis adequacy with changes in center effects. *J Am Soc Nephrol*, 13(9): 2338-44.
7. Beige, J., Sharma, A.M., Distler, A., Offermann, G., Preuschhof, L. (1999) Monitoring dialysis efficacy by comparing delivered and predicted Kt/V. *Nephrol Dial Transplant*, 14(3): 683-7.
8. Đorđević V. Hemodijaliza. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 1995.
9. Santoro, A., Tetta, C., Mandolfo, S., Arrigo, S., Berti, M., Colasanti, G., D'Amico, G., Imbasciati, E., Mazzocchi, C., Pacini, G., Spongano, M., Thomaseth, K., Wratten, M.L., Zucchelli, P. (1996) On-line urea kinetics in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*, 11(6): 1084-92.
10. Charra B, Jean G, Chazot C, Vanel T, Terrat JC, Laurent G: Length of dialysis session is more important than large Kt/V in hemodialysis. *Home Hemodial Int*, 3: 16-22, 1999.
11. Đorđević V, Stojanović M, Kostić S, Stefanović V: Adequacy of hemodialysis and cause-specific morbidity. *Int J Artif Organs*, 22: 118-119, 1999.
12. Levy, J., Morgan, J., Brown, E.A. (2001) Dialysis adequacy. u: *Oxford handbook of dialysis*, Oxford ;New York: Oxford University Press, p. 154-62.
13. Kooman, J.P., van der Sande, F.M., Leunissen, K.M. (2001) Kt/V: Finding the tree within the woods. *Nephrol Dial Transplant*, 16(9): 1749-52.
14. De Palma, J.R., Pittard, J. (2001) Dialysis dose. *Dial Transplant*, 252-61, Part I.

HEMOFILIJIA MINORIS KOD PACIJENTA NA CAPD - PRIKAZ SLUČAJA -

Dejan Pilčević¹, Đ. Maksić¹, M. Mitrović², Lj. Tukić³, D. Jovanović¹

¹ Vojnomedicinska akademija Beograd, Klinika za nefrologiju

² Vojnomedicinska akademija Beograd, Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju

³ Vojnomedicinska akademija Beograd, Klinika za hematologiju

SAŽETAK

Uvod: Hemofilija A i B su X hromozomom vezane recesivne nasledne bolesti koje dovode do poremećaja hemostaze sa varijabilnom kliničkom slikom hemoragijskog sindroma. Deficijencija faktora VIII (hemofilija A) javlja se u 1 na 5000-10,000 muškaraca; oko 60 % ima tešku formu sa kliničkom slikom krvarenja u lokomotornom sistemu (dominantno hemartroza), ali i u GIT ili CNS. U slučaju heterozigotne forme klinička slika nije tako dramatična, ali se često manifestuje pojavom produženog krvavljenja nakon manjih hirurških intervencija, tokom ekstrakcije zuba ili venepunkcije.

Prikaz slučaja: muškarac starosne dobi 61 godinu sa dijabetesnom nefropatijom i očuvanom diurezom primljen je u našu bolnicu zbog razvoja terminalne faze bubrežne slabosti. U anamnestičkim podacima daje podatak o postojanju heterozigotne forme hemofilije A minoris uz podatak o jednoj epizodi težeg protrahovanog krvarenja nakon ekstrakcije zuba /učinjene bez predhodne pripreme hemostatikom/ zbog čega je naknadno primao koncentrate faktora VIII uz transfuzije depl Er i preparate SSP. S obzirom na navedeno, kao modalitet lečenja terminalne bubrežne slabosti izabran je program lečenja CAPD. Uz adekvatnu pripremu te profilaktičko davanje f VIII i kontrolu hirurške hemostaze pacijentu je plasiran peritoneumski kateter bez komplikacija. Desetog postoperativnog dana odpočet je IPD, a nakon par dana i CAPD program lečenja.

Zaključak: Hemofilija minoris je retko oboljenje koje zahteva redovnu kontrolu pacijenta uz profilaktičku primenu faktora VIII prilikom hirurških intervencija. Kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, koji imaju navedeno oboljenje, PD predstavlja modalitet izbora lečenja.

Ključne reči: hemofilija, krvarenje, dijaliza.

SUMMARY

Hemophilia A and B are X chromosome-related recessive hereditary disease of haemostasis disorders with variable clinical manifestations of hemorrhagic syndrome. Deficiency of factor VIII (hemophilia A) occurs in 1 in 5000 to 10.000 men, about 60% have a severe form with clinical signs of bleeding in musculoskeletal system, digestive system and CNS, also. In the case of heterozygous form, the clinical presentation is not so dramatic, but it is often manifested by the appearance of prolonged bleeding after minor surgical procedures, during a tooth extraction or venipuncture.

Case report: A man aged 61 years with diabetic nephropathy and preserved urine output was admitted to our hospital because of development of end-stage renal failure. In a history provides information on the existence of heterozygous forms of hemophilia A minoris with remarks on an episode of severe prolonged bleeding after tooth extraction (made without prior preparation with haemostatic) why he was subsequently received fVIII with blood transfusion and preparations of the FFP. Based on previously data, as a modality of treatment of ESRD was elected CAPD treatment program.

After preoperative profilactical treatment with fVIII and control of surgical hemostasis PD catheter was placed without complications. On the tenth postoperative day we started the IPD, and after a few days we switched patient on CAPD treatment program.

Conclusion: Hemophilia minoris is a rare disease that requires a regular review of patients with prophylactic use of factor VIII during surgery. In patients with end stage renal disease who have specified disease, PD treatment is a modality of choice.

Keywords: haemophilia, bleeding, dialysis

UVOD

Hemofilije su X hromozomom vezane recesivne nasledne bolesti koje dovode do poremećaja hemostaze sa varijabilnom kliničkom slikom hemoragijskog sindroma. Oboleli su uglavnom muškarci, dok su žene prenosioci ove bole-

sti. Zavisno od deficita faktora koagulacije, postoje hemofilija A, B i C. Deficijencija faktora VIII (hemofilija A) javlja se u 1 na 5000-10,000 muškaraca; oko 60 % ima tešku formu. Oko 20% pacijenata sa hemofilijom ima deficijenciju faktora IX (hemofilija B) – učestalosti 1 na 25,000-30,000 muškaraca; Hemofilija C je redja i posledica je deficita faktora XI i ima blagu klinicku formu. Gen koji kodira faktor koagulacije VIII

je dosta veliki i zauzima oko 0,1 % hromozoma X, tako da je i verovatnoća da se pojavi mutacija dosta velika. Mutacije se uglavnom nasleđuju od roditelja, ali u oko 30% slučajeva se javljaju nove mutacije, tako da u ovom slučaju nije bilo drugih obolelih u porodici. Geni koji kodiraju faktore IX i XI su manji, pa je i učestalost značajno manja. Inače, faktor koagulacije VIII se sastoji iz dva dela: faktora VIII i Von Willebrandovog faktora (vWf). Faktor VIII je aktivna komponenta, dok Von Willebrandov faktor "stabilizuje" ovaj faktor, ali i obavlja neke druge funkcije u koagulaciji, npr. povezivanje krvnih pločica i zida krvnog suda. Poremećaj ovog faktora izaziva Von Willebrandov sindrom. Hemofilija se nasleđuje recesivno, vezano za X hromozom tako da oboljevaju u većini muškarci jer oni imaju samo jedan X hromozom. Žene mogu oboleti samo ukoliko su geni za ovaj faktor koagulacije mutirali na oba hromozoma, što je dosta ređe. Ukoliko je kod žena jedan hromozom mutirao, a drugi je normalan, ne javljaju se simptomi hemofilije, ali se defektni X hromozom može preneti na potomstvo, što ih čini prenosiocima.¹

U zavisnosti od težine simptoma postoji: subhemofilija, lakši, srednje teški i teški oblici ove bolesti. Kod subhemofilije aktivnost sistema koagulacije krvi postiže 15-50% od normalne aktivnosti koagulacije, kod lakšeg oblika 5-15%, srednje teškog 1-5% i teškog oblika ispod 1%.²

Klinički, hemofilija se manifestuje produženim i obilnim krvarenjem izazvanim čak i banalnim povredama. Najčešće se javljaju sledeća krvarenja:

- Krvarenje u velike zglobove (hemartros). Ovakva krvarenja mogu vremenom izazvati zapaljensku reakciju sa promenama na zglobovima koja mogu dovesti do invaliditeta.^{3,4}
- Krvarenje u mišiće
- Abdominalna krvarenja sa znacima akutnog abdomena
- Krvarenje u mokraćne puteve
- Moždano krvarenje
- U slučaju heterozigotne forme klinička slika nije tako dramatična, ali se često manifestuje pojavom produženog krvavljenja nakon man-

jih hirurških intervencija, tokom ekstrakcije zuba ili venepunkcije.

Za dijagnostiku oboljenja, osim anamneze porodične istorije, treba uraditi screening testove - broj trombocita, protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno trombotično vreme (aPTT), kao i dodatne testove. Normalan broj trombocita, normalno PT, i produženo aPTT su karakteristika hemofilije. Abnormalni testovi se javljaju kod pojedinaca koji imaju manje od oko 30 procenata srednje normalne koncentracije faktora VIII, međutim, pacijenti sa blagom formom hemofilije B mogu imati normalne, ili blizu normalne vrednosti aPTT. Dodatno treba uraditi koncentracije faktora VIII, IX i XI uz eventualno ristocetin kofaktor test (radi dijagnostike von Willebrandove bolesti), kao i genetska ispitivanja (koja obuhvataju i detekciju nosioca kao i prenatalnu dijagnostiku).⁵

Terapija se zasniva na primeni rekombiniranih koncentrata faktora VIII i IX, protrombinskih koncentrata, dezmopresina i antifibrinolitičkih agenasa.^{6,7} Pacijenti sa stvorenim antitelima na faktore koagulacije zahtevaju poseban terapijski pristup sa upotrebom purifikovanih i liofilizovanih faktora.^{8,9} Genetska terapija predstavlja optimalan terapijski modalitet.

Pacijenti sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom zahtevaju lečenje nekim od modaliteta zamene bubrežne funkcije. Peritoneumska dijaliza, kao terapijska metoda zamene bubrežne funkcije, komplementarna hemodijalizi i transplantaciji bubrega, predstavlja postupak kojim se putem katetera unosi dijalizna tečnost u slobodnu trbušnu šupljinu, a nakon određenog vremena ista se sa nakupljenim štetnim produktima metabolizma odstranjuje iz peritoneumskog prostora i zamenjuje novom.¹⁰ Kod ovog oblika dijalize, štetne materije i višak vode se uklanjaju iz organizma preko peritoneuma, procesima difuzije, ultrafiltracije i adsorpcije. Peritoneumska dijaliza se izvodi tako što se u peritoneumsku duplju, između dva lista peritoneuma, slobodnim padom infunduje 1-3 (obično 2) litra zagrejanog rastvora (dijalizna tečnost) čiji je hemijski sastav sličan sastavu plazme.¹¹ Ovaj rastvor nema kalijuma, ni azotnih materija, ali sadrži

značajnu i promenljivu koncentraciju glukoze. Dijalizna tečnost (DT) ostaje u peritoneumskom prostoru od 20 minuta do 12 sati, što zavisi od vrste PD koja se primenjuje. Posle tog perioda, dijalizna tečnost se zajedno sa štetnim materijama i viškom vode koji su difundovali iz krvi, evakuise iz peritonealnog prostora van organizma. Ovakav postupak se ponavlja više puta tokom dana. Tečnost za dijalizu se u peritoneumski prostor infunduje i evakuise preko specijalnog dijaliznog katetera koji povezuje peritoneum sa spoljašnjom sredinom. Mada se većina bolesnika sa terminalom uremijom može lečiti nekom od metoda PD, ova vrsta dijalize je posebno indikovana za pojedine grupe pacijenata, među koje spadaju i pacijenti kod kojih postoji rizik od krvarenja i kod kojih je kontraindikovana primena heparina tokom hemodijalize.¹²

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent, starosne dobi 61 godinu, primljen je u našu kliniku zbog razvoja terminalne faze hronične bubrežne insuficijencije nastale na terenu dijabetesne nefropatije. Anamnestički, pacijent ima dugogodišnju evoluciju šećerne bolesti tip 2 (poslednjih 5 godina na konvencionalnom insulinskom modalitetu lečenja), za parametre hronične bubrežne insuficijencije zna unazad nekoliko godina, pri čemu isti postepeno progrediraju do terminalnog ranga poslednjih meseci. Pri prijemu u lab. nalazima verifikovani azotemija ranga uree 42, kreatinina 760, kl. kreatinina 10ml/min i parametri nefrotskog sindroma -proteinurija 6 gr/24 uz s-alb 32. Subjektivno, osim osećaja svraba pri prijemu negira značajnije tegobe, dureza očuvana- oko 2000ml/24h, klinički dobrog opšteg stanja, bez znakova hipervolemije. U ličnoj anamnezi navodi hronične vaskularne komplikacije osnovne bolesti u vidu neproliferativne dijabetesne retinopatije i blaze polineuropatije, ima art. hipertenziju, hroničnu kardiomiopatiju kao i sek. anemijski sindrom koji koriguje ASE. Pacijent daje podatak o postojanju heterozigotne forme hemofilije A minoris uz podatak o jednoj epizodi težeg protraovanog krvarenja nakon ekstrakcije zuba (učinjene bez pre-

dhodne pripreme hemostatikom) zbog čega je naknadno primao koncentrate faktora VIII uz transfuzije depl. Er i preparate SSP. S obzirom na navedeno, kao modalitet lečenja terminalne bubrežne slabosti izabran je program lečenja CAPD, s obzirom da bi ponavljano punktiranje vaskularnog pristupa, te primena heparina tokom redovnih hemodijaliznih procedura moglo imati ozbiljne hemoragijske, po život pacijenta ugrožavajuće konsekvence.

Pacijent je konzilijarno razmotren od strane nefrologa, hematologa i abdominalnog hirurga, nakon čega se pristupilo pripremi za ovaj vid lečenja.

U preoperativnim laboratorijskim nalazima verifikuje se uredan nalaz KKS uz referentne vrednosti INR i TV te produžen aPTT 45 sec./ref. 26-38sec./ i lako snižen VIII faktor – 0,69 /ref. 0,7-2,0/. Istovremeno je vrednost vWf bila malo povišena-1,25 /ref.0,6-1,2/. U konsultaciji sa hematologom pacijentu je na dan intervencije, 1h uoči operativne intervencije ordiniran f VIII u dozi 1000 IJi.v, nakon čega je uz minucioznu kontrolu hirurške hemostaze, klasičnom disekcionom tehnikom plasiran Tenckhoffov peritoneumski "swan neck" kateter bez komplikacija. Dva sata nakon intervencije pacijent je primio i drugu dozu f VIII., što je nastavljeno i naredna tri dana na 12h. Kontrolne vrednosti f VIII kreću se u opsegu 0,77-1,0 uz aPTT max. do 44 sec. Naredna dva dana doza VIII f je snižena na 500 Ij i.v. na 12h nakon čega je uz redovan monitoring koagulograma ista obustavljena (osim na dan skidanja konaca). Desetog postoperativnog dana odpočet je intermitentni program lečenja peritoneumskom dijalizom, sa inicijalno manjim volumenima punjenja da bi, nakon par dana, pacijent preveden na CAPD program lečenja sa postepenim povećanjem volumena punjenja do 1500 ml uz ostvarene zadovoljavajuće bilanse dnevne ultrafiltracije. Sve vreme lečenja, pacijent je bio bez značajnijih tegoba, kao i bez aktivnog hemoragijskog sindroma.

ZAKLJUČAK

Hemofilija minoris je retko oboljenje koje zahteva redovnu kontrolu pacijenta uz profilaktičku primenu VIII faktora prilikom hirurških intervencija. Kod pacijenta sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, koji imaju navedeno oboljenje, peritoneumska dijaliza predstavlja modalitet izbora lečenja, pri čemu je neophodan interdisciplinarni i timski pristup lečenju.

LITERATURA

1. Raabe M. Hemophilia. Infobase Publishing; 2008.
2. Howard FB, Aster J. Pathophysiology of Blood Disorders, 2011. 273-297.
3. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol* 2008; 143:632.
4. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia* 1999; 5 Suppl 1:5.
5. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010; 8:421.
6. Hoots WK. Emergency management in hemophilia. In: *Textbook of Hemophilia*, 2nd ed, Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (Eds), Wiley-Blackwell, Oxford, UK 2010. p.394.
7. Mei B, Pan C, Jiang H, et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood* 2010; 116:270.
8. Négrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost* 2008; 100:217.
9. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005; 105:518.
10. Gokall R. Peritoneal Dialysis in the 21st Century: An analysis of current problems and future developments. *J Am Soc Nephrol* 13:S104-S116, 2002.
11. Blake P, Daugirdas J. T. Physiology of peritoneal dialysis. In: *Handbook of dialysis*, 2001. 281-97.
12. Mazzuchi N, Fernandez-Cean JM. Criteria for selection of ESRD modalities. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl. 74):120-43.

EKSTRARENALNE MANIFESTACIJE U DECE SA MULTICISTIČNOM BUBREŽNOM DISPLAZIJOM

Nadica Ristoska Bojkovska, V. Tasić

Univerzitetska klinika za dečje bolesti, Skopje, Makedonija

SAŽETAK

Multicistična bubrežna displazija (MBD) je forma renalne displazije i jedna od čestih kongenitalnih anomalija urinarnog trakta. Odlikuje se prisustvom multipnih cisti koje ne komuniciraju medju sobom i koje su odvojene displastičnim parenhimom, a u odsustvu normalnog pelvicalicealnog sistema. Cilj ovog rada je da analiziramo prisustvo ekstrarenalnih malformacija, odnosno, sindromskih karakteristika kod pacijenata sa MBD dijagnosticiranim na Klinici za dečje bolesti u Skopju. Dijagnoza MBD je postavljena postnatalno, na bazi ultrazvučnog nalaza, koji pokazuje brojne ciste različite veličine, koje medju sobom ne komuniciraju. Afunkcionalnost bubrega je potvrđena najčešće Tc99-mDMSA skenom, koji smo izvodili posle trećeg meseca života. Kod sve dece je izvršen detaljni fizikalni pregled pri čemu su notirane sve abnormalnosti na koži, muskuloskeletnom sistemu, glavi, očima, genitalijama. U pojedinim slučajevima je obavljen i ehosonografski pregled centralnog nervnog sistema i ehokardiografija. Ukupno smo obradili 43 deteta sa MBD, pri čemu smo konstatovali prisustvo sindromskih karakteristika kod 3 pacijenta (7%). Deset pacijenata (23%) je imalo jednu ili više ekstrarenalnih abnormalnosti. Od majornih abnormalnosti registrovali smo analnu atreziju, kongenitalnu kardiopatiju, ahalaziju, tumor medullae spinalis, a od minornih: gotsko nepce, preaurikularni apendiks, otopostazu, strabizam, politeliju, pectus infundibiformis, preklapanje prstiju na nozi, veći hemagiom bukalne sluznice, jednu veliku cafe-au-lait promenu. U zaključku – decu sa MBD potrebno je skrinitirati na postojanje sindromskih, tj. ekstrarenalnih manifestacija u cilju njihovog pravovremenog tretmana.

Ključne reči: multicistični displastični bubrež, genetika, ekstrarenalne abnormalnosti, deca

SUMMARY

Multicystic kidney dysplasia (MKD), a form of renal dysplasia is among the most common urinary tract anomalies. It is characterized with the presence of multiple non-communicating cysts which are separated by dysplastic parenchyma in the absence of normal pelvicalyceal system. The aim of this work was to analyze the presence of syndromal features/extrarenal abnormalities in children with MKD who have been diagnosed at the University Children's Hospital Skopje. The diagnosis was established postnatally on the basis of ultrasound finding which showed numerous non-communicating cysts of various size. Non-function of the kidney was conformed with the Tc99-mDMSA scan which was performed after the third month of life. A detailed physical examination was performed in all children and we noted all abnormalities on the skin, musculoskeletal system, head, eyes, genitalia. In some patients ultrasound examination of the central nervous system and heart was done. We analyzed in total 43 children with MDK and found syndromal features in 3 children (7%). Ten patients (23%) had one or more extrarenal abnormalities. We registered following major abnormalities: anal atresia, congenital heart defect, achalasia, tumor medullae spinalis. Minor abnormalities were high arched palate, preauricular appendix, otopostasis, strabismus, polythelia, pectus infundibiformis, overlapping of the fingers on the foot, one large buccal haemangioma and one large cafe au lait spot. In conclusion: One should screen children with MKD for syndromal/extrarenal abnormalities in order to undertake appropriate and timely treatment.

Key words: multicystic dysplastic kidney, genetics, extrarenal abnormalities, children

UVOD

Multicistična bubrežna displazija (MBD) je forma renalne displazije i jedna od čestih kongenitalnih anomalija urinarnog trakta. Odlikuje se prisustvom multipnih cisti koje ne komuniciraju medju sobom i koje su odvojene displastičnim parenhimom, a u odsustvu normalnog pelvicalicealnog sistema.¹⁻⁴ Postoji asocirana ureteralna ili ureteropelvična atrezija. Aficiran bubrež je

nefunkcionalan. Multicistični displastični bubrež je najčešća abdominalna masa koja se otkriva kod novorodjenčadi i najčešća cistična malformacija u detinjstvu.⁵ Smatra se da je incidenca MBD 1:4300 živih radjanja. Bilateralna pojava MBD je znatno redja i inkompatibilna je sa životom. MBD može perzistirati tokom vremena bez bilo kakvih promena, retko se može uvećati, a najčešće dolazi do njegove spontane involucije.⁶ Ukoliko je kontalateralni bubrež normalan, onda pacijenti nemaju posebne probleme. Ekstrarenalne abnormalnosti su opisne u sklopu

Adresa za korespondenciju: Prof. dr sci Velibor Tasić, pedijatar-nefrolog. Klinika za detski bolesti Skopje, Vodnjanska 17
E-mail: vtasic2003@gmail.com

MBD, a u pojedinačnim slučajevima MDB je samo jedna komponenta dobro definiranog sindroma (VACTERL, Joubert, Alagille i dr.). Cilj ovog rada je da analiziramo prisustvo ekstrarenalnih malformacija, tj. sindromskih karakteristika kod pacijenata sa MBD dijagnosticiranim na Klinici za dečje bolesti u Skopju.

PACIJENTI I METODI

Ukupno smo ispitali 43 deteta sa MBD. Dijagnoza MBD je postavljena postnatalno, nakon pozitivnog prenatalnog skrininga na bazi ultrazvučnog nalaza koji pokazuje brojne ciste različite veličine, koje medju sobom ne komuniciraju, a u odsustvu normalnog parenhima. Afunkcionalnost bubrega je potvrđena najčešće Tc99mDMSA skenom koji smo izvodili posle trećeg meseca života.⁷

U redjim slučajevima koristili smo Tc99m DTPA sken i to nakon šeste nedelje života. I u slučaju primene jednog ili drugog radiofarmaka u regiji aficiranog bubrega nije se detektovala radioaktivnost (funkcija aficiranog bubrega 0%). Kod većine pacijenata je uradjena i mikciona uretrocistografija, kako bi se isključila abnormalnost kontralateralne nefroureteralne jedinice.⁸ Globalna bubrežna funkcija je procenjena na bazi vrednosti serumskog kreatinina. Kod sve dece je izvršen detaljni fizikalni pregled, pri čemu su notirane sve abnormalnosti na koži, muskuloskeletnom sistemu, glavi, očima, genitalijama. U pojedinim slučajevima je obavljen i ehosonografski pregled centralnog nervnog sistema i ehokardiografija.

Deca su praćena redovniom ultrazvučnim kontrolama na svaka tri meseca do involucije bubrega, a nakon toga jednom godišnje pri čemu su redovno monitorirana za prisustvo proteinurije, hipertenzije i reducirane glomerularne filtracije.

REZULTATI

Na osnovu jasnih dijagnostičkih kriterijuma, MBD smo dijagnostifikovali kod 43 deteta. Postojala je blaga predominacija muške dece 23:20, ili muških je bilo 53%, a ženskih 47%. Ukupno kod 13 deteta ili 30,2% utvrdili smo

postojanje ekstrarenalnih abnormalnosti koje su bile u dijapazonu od sasvim blagih, umerenih do teških (sindromskih). Tri deteta (7%) imali su sindromske karakteristike. Jedno dete je imalo VACTERL asocijaciju i kod njega je utvrđena mutacija u HNF1B genu, dok je drugo imalo Renal-Coloboma syndrom, čija dijagnoza je potvrđena mutacionom analizom PAX2 gena. Treće dete je imalo multicistični displastični bubreg, analnu atreziju sa rektovestibularnom fistulom i atrijalni septalni defekt, no genetsku osnovu u ovom slučaju nismo uspeli da utvrdimo.

Kod jednog deteta MBD je bila asociirana sa hipospadijom i valvulom zadnje uretre, bez displazije bubrega koja je uspešno rešena fulguracijom valvule. Isto dete je kasnije operisano zbog ahalazije.

Registrovali smo i sledeće minorne abnormalnosti: gotsko nepce, preaurikularni apendiks, otpostazu, strabizam, politeliju, pectus infundibiformis, preklapanje prstiju na nozi, veći hemangiom bukalne sluznice, jednu veliku caffe-aualit promenu. Jedno dete je imalo tumor medullae spinalis (atsrocitom) zbog čega je bilo operisano.

Hirurušku intrevenciju (nefrektomiju) smo indikovali samo kod jednog deteta koje je imalo vrlo veliki multicistični bubreg koji je pritiskao dijafragmu i vodio do respiratornog distresa (slika 1). Nefrektomija je izvedena još kod dva deteta koja su bila direktno upućena na dečju hirurgiju.



Slika 1. Veliki multicistični displastični bubreg. Vide se brojne nekomunikantne ciste odvojene displastičnim parenhimom

DISKUSIJA

Jedan od registara za MBD je obradio 260 pacijenata koji su praćeni neoperativno u toku 5 godina. Kod 18% je došlo do kompletne involucije bubrega u toku prve godine, 31% do treće godine, a posle 5 godina kod 54%.⁹

Multicistični bubrežni uglavnom se javlja sporadično, makar da je opisana i familijarna pojava.¹⁰ Mutirani geni koji su odgovorni za normalni razvoj ureteralnog pupoljka utvrđeni su kod pacijenata sa renalnom displazijom (uključujući tu i MBD). Mutacije u EYA1 i SIX1 genu vode do takozvanog brancho-oto-renalnog sindroma, a mutacije u PAX2 genu vode do renal-coloboma sindroma.^{11,12} I kod pacijenata sa oba sindroma opisano je prisustvo MBD. Interesantno je da je MBD nadjena u tri generacije jedne familije koja je imala PAX2 gen mutaciju.¹²

Ekspozicija viralnim infekcijama in utero je bila opisana u asocijaciji sa MDB (citomegalovirus, enterovirus, adenovirus). Chan et al 2007 su opisali 19 nedelja stari fetus sa unilateralnom renalnom displazijom i istovremenom citomegalovirus infekcijom.¹³ Lekovi i druge teratogene supstance takodje mogu imati ulogu u nefrogenezi.

Hipoparatiroidizam, gluvost i renalna displazija (HDR) je redak sindrom koji se nasledjuje autozomno dominantno i karakteriše se hipoparatiroidizmom, senzorneuralnom gluvošću i renalnom displazijom. HDR sindrom je izazvan zbog haploinsuficijencije GATA3 gena. Grupa iz Koreje opisala je pacijenta sa ovim sindromom kod koga je postojala unilateralna MBD.¹⁴

MODY 5 dijabetes (Maturity-onset diabetes of the young type V) je monogena forma dijabetesa koja se nasledjuje autozomno dominantno i koji nastaje kao rezultat mutacije hepatocyte nuclear factor 1-beta (HNF1B). Radi se o pacijentima koji razvijaju dijabetes pre 25. godine života i imaju širok spektar bubrežnih anomalija, uključujući i MDB.¹⁵

Multicistična displazija se sreće i kod pacijenata koji imaju VACTERL asocijaciju [vertebral defects (V), anal atresia (A), cardiovascular anomalies (C), tracheoesophageal fistula (TE), renal

anomalies (R), i limb defects (L)].¹⁶ Genetska osnova ove asocijacije jos nije definirana.

Alagille syndrome je autozomno dominantna bolest koja se odlikuje karakterističnim crtama lica, holestatskom jetrenom bolešću koja vodi do ciroze, srčanim defektima i to najčešće valvularna aortna ili pulmonalna stenoza, promena na kičmenom stubu u obliku butterfly vertebrae, promenama na očima u formi posteriornog embriotoksona. Na bubrežima ne retko se sreće MBD.¹⁷ Bolest je rezultat mutacije u JAG1 genu, a redje NOTCH2.

MBD se sreće i kod pacijenata sa 49,XXXXX sindromom, Beckwit Wiedemann sindromom, Joubert sindromom, trizomijom 18, Williams sindromom, Waardenburg sindromom i dr.

Pored sindromskih manifestacija MBD može biti udružena sa pojedinim anomalijama organskih sistema. Neurološki (anencefalija, kaudalna agenezija, hidrocefalus, mentalna retardacija, mijelomeningocela) gastrointestinalni (duodenalna atrezija, ezofagealna atrezija, imperforiran anus, Hirschprung-ova bolest); kardiovaskularni (koarktacija aorte, aortna stenoza, venrikularni septalni defect, truncus arteriosus), muskuloskeletni (klinodaktilija, kongenitno isčašenje kuka, fleksioni deformiteti prstiju, pes equinvarus i dr). Druge abnormalnosti: kratak i zdepast vrat, hiperteloizirani, nisko ostavljene uši, makroglosija, rascep nepca, atrezija himena, anomalije uterusa i dr.

Mi smo u ovoj našoj studiji detektovali sindromske manifestacije kod tri pacijenta i to kod jedne devojčice VACTERL asocijaciju, kod druge Renal Coloboma sindrom, dok kod treće devojčice multiplne malformacije nismo mogli da uklopimo u dobro definirane sindrome. Ukupno 13 pacijenata ili 30.2% imalo je ekstrarenalne abnormalnosti, mnoge od njih su vazne za aficiranu individuu zbog kozmetskog efekta, dok su druge imale funkcionalni efekt kao na pr. strabizam ili ahalazija. Dijagnostika ekstrarenalnih manifestacija kod dece sa MBD je jako važna, zbog njihovog pravovremenog tretmana. Neka da to zahteva dugotrajni medikalni tretman, a u određenim slučajevima indiciran je i hirurški

tretman. Što se tiče samog displatičnog bubrega konzrvativni tretman je opšte prihvaćeni pristup, a nefrektomija je indicirana samo kod strogo selektiranih pacijenata.¹⁸

LITERATURA

1. Robson WL, Leung AK, Thomason MA. Multicystic dysplasia of the kidney. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34:32-40.
2. Hartman GE, Smolik LM, Shochat SJ. The dilemma of the multicystic dysplastic kidney. *Am J Dis Child*; 140: 925-8.
3. Strife JL, Souza AS, Kirks DR, et al. Multicystic dysplastic kidney in children: US follow-up. *Radiology* 1993; 186:785-8.
4. Sharada S, Vijayakumar M, Nageswaran P, Ekambaram S, Udani A. Multicystic dysplastic kidney: a retrospective study. *Indian Pediatr.* 2014; 51:641-3.
5. Verghese P, Miyashita Y. Neonatal polycystic kidney disease. *Clin Perinatol.* 2014; 41:543-60.
6. Avni EF, Thoua Y, Lalmand B, et al. Multicystic dysplastic kidney: natural history from in utero diagnosis and postnatal followup. *J Urol* 1987; 138:1420-4.
7. Whittam BM, Calaway A, Szymanski KM, Carroll AE, Misseri R, Kaefer M, Rink RC, Karmazyn B, Cain MP. Ultrasound diagnosis of multicystic dysplastic kidney: is a confirmatory nuclear medicine scan necessary? *J Pediatr Urol.* 2014; 10:1059-62.
8. Calaway AC, Whittam B, Szymanski KM, Misseri R, Kaefer M, Rink RC, Karmazyn B, Cain MP. Multicystic dysplastic kidney: is an initial voiding cystourethrogram necessary? *Can J Urol.* 2014; 21:7510-4.
9. Wacksman J, Phipps L. Report of the Multicystic Kidney Registry: preliminary findings. *J Urol* 1993; 150:1870-2.
10. Belk RA, Thomas DF, Mueller RF, et al. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):666-9.
11. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:8090-5.
12. Fletcher J, Hu M, Berman Y, et al. Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in a family with a novel deletion mutation of PAX2. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2754-61.
13. Chan M, Hecht JL, Boyd T, Rosen S. Congenital cytomegalovirus infection: a cause of renal dysplasia? *Pediatr Dev Pathol.* 2007; 10:300-4.
14. Cheon CK, Kim GH, Yoo HW. The first Korean case of HDR syndrome confirmed by clinical and molecular investigation. *Yonsei Med J.* 2015; 56:300-3.
15. Haumaitre C, Fabre M, Cormier S, Baumann C, Delezoide AL, Cereghini S. Severe pancreas hypoplasia and multicystic renal dysplasia in two human fetuses carrying novel HNF1beta/MODY5 mutations. *Hum Mol Genet.* 2006; 15:2363-75.
16. Kolon TF, Gray CL, Sutherland RW, Roth DR, Gonzales ET Jr. Upper urinary tract manifestations of the VACTERL association. *J Urol.* 2000; 163:1949-51.
17. Martin SR, Garel L, Alvarez F. Alagille's syndrome associated with cystic renal disease. *Arch Dis Child.* 1996; 74:232-5.
18. Moralioglu S, Celayir AC, Bosnali O, Pektaş OZ, Bulut IK. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol* 2014; 10:763-8.

REVIJALNI RADOVI

NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI I POREMEĆAJ VODE I ELEKTROLITA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM RENOKARDIJALNIM SINDROMOM

Danijela Tasić¹, S. Radenković^{1,2}, D. Stojanović², B. Mitić^{1,2}

¹ Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš

² Medicinski fakultet, Univerzitet Niš

SAŽETAK

Akutno oštećenje bubrega opisano je tokom korišćenja COX-2 inhibitora kod zdravih osoba, ali i kod bolesnika koji koriste diuretike, blokatore konvertaze angiotenzina, blokatore angiotenzinskih receptora, stare osobe, oboleli od dijabetesa, srčane insuficijencije, sistemskog lupusa.

Cilj: ispitivanje uticaja neželjenih efekata nestereoidnih antiinflamatornih lekova primarno na bubrege kod pacijenata sa akutnim renokardijalnim sindromom.

Metode: Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenetskim mehanizmima, dijagnostikovanjem i lečenjem neželjenih efekata nestereoidnih antiinflamatornih lekova na bubrege i srce.

Rezultati: Neselektivni i selektivni nestereoidni antiinflamatorni lekovi imaju iste neželjene efekte. Akutno oštećenje bubrega sa akutnom nekrozom papile i akutnim tubulointersticijalnim nefritisom, membranoznom glomerulopatijom ili bolesti minimalnih promena su, pored hroničnih, značajne posledice neželjenog dejstva ove grupe lekova na bubrege. Vazokonstrikcija nastala kao posledica smanjene sinteze vazodilatatornih prostagladina utiče na popuštanje srčane funkcije.

Zaključak: Nestereoidni antiinflamatorni lekovi imaju razne morfološke i funkcionalne efekte na bubrege i srce. O tome treba voditi računa kod propisivanja ove grupe lekova. Takođe, kod razmatranja razloga za poremećaj elektrolita i vode takođe treba imati u vidu ove lekove.

Ključne reči: elektroliti, nestereoidni antiinflamatorni lekovi, renokardijalna oštećenja

SUMMARY

Acute renal failure has been described during the use of COX-2 inhibitors in healthy individuals, but also in patients who use diuretics, angiotensin-converting-blockers, angiotensin receptor blockers, the elderly, people with diabetes, heart insufficiency, systemic lupus.

The aim: To investigate the impact of adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs primarily in the kidneys in patients with acute reno cardiac syndrome.

Methods: We have analysed technical papers and clinical studies dealing with the pathogenic mechanisms, diagnosis and treatment of adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the kidneys and heart.

Results: Non-selective and selective non-steroidal anti-inflammatory drugs have the same side effects. Acute renal failure with acute necrosis of the papilla and acute tubulointerstitial nephritis, membranous nephropathy and minimal change disease, in addition to chronic, has significant consequences adverse effects of this group of drugs on the kidneys. Vasoconstriction occurred as a consequence of reduced synthesis of vasodilatory prostaglandins affect a decrease in heart function.

Conclusion: Non-steroidal anti-inflammatory drugs have different morphological and functional effects on the kidneys and heart. This should be taken into account when prescribing these drugs. Also, when considering the reasons for the disturbance of electrolytes and water also should keep in mind these drugs.

Keywords: electrolytes, non-steroidal anti-inflammatory drugs, damage reno cardiac

UVOD

Nestereoidni antiinflamatorni lekovi (NSA-IL) su najupotrebljavanija klasa lekova širom sveta. Procenjuje se da je njihova potrošnja veća od 30 miliona dnevno. Primenjuju se zbog antiinflamatornog, analgezičnog i antipiretičnog efekta.¹ Smatra se da 3.7% bolesnika ima pre renalnu azotemiju uzrokovanu koksibima, 7.3% derivatima sirćetne kiseline i srodnim jedinjenji-

ma, 7.3% derivatima propionske kiseline, 18.1% starih ima akutno popuštanje bubrega tokom korišćenja derivata propionske kiseline, dok 35% bolesnika neki od nestereoidnih antiinflamatornih lekova je glavni faktor rizika za kontrastom indukovanu nefropatiju.² Podela nestereoidnih antiinflamatornih lekova izvršena je prema hemijskoj strukturi i mehanizmu dejstva.³ Neželjeni efekat je dozno zavistan i sličan je kod selektivnih i neselektivnih NSA-IL.⁴ Neželjeni efekti se manifestuju pojavom edema, skokom krvnog

Adresa autora: Dr Danijela D. Tasić, Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš, Bul Dr Zoran Djindjić 48, Niš, Srbija
E-mail: danijeladt@gmail.com

pritiska, akutnim popuštanjem funkcije bubrega, elektrolitnim disbalansom, popuštanjem funkcije srca, izmenjenim dejstvom diuretika, promena na tkivu bubrega.

Clj rada je da se ispita uticaj neželjenih efekata nestereoidnih antiinflamatornih lekova, primarno na bubrege, kod pacijenata sa akutnim renokardijalnim sindromom.

PACIJENTI I METODE

Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave dejstvom antiinflamatornih lekova na funkciju bubrega i srca.

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Prostaglandini nastaju iz arahidonske kiseline dejstvom izoenzima ciklooksigenaza (COX). Njihova sinteza inhibirana je neselektivnim ili selektivnim blokiranjem COX-1 i/ili COX-2 izoenzima pomoću lekova kao što su salicilati, derivati pirazolona i analida, kao i konvencionalnim ili neselektivnim i selektivnim nestereoidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL).⁵ Po hemijskoj strukturi nestereoidni antireumatici čine jedinjenja kao što su : derivati sirćetne kiseline i srodna jedinjenja, oksikami, fenamati, derivati propionske kiseline, koksibi.⁶

ULOGA COX IZOFORMI NA SRCE I BUBREG

Uprkos dejstvu NSAIL lekova prostaglandini imaju ulogu u nastanku i toku inflamacije koja učestvuje i u mehanizmima kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti.⁷ Na eksperimentalnom modelu kod odraslih pacova bubrežna lokalizacija COX-2 izoforme nadjena je u makuli denzi i okolnim ćelijama u korteksu, tankoj ascendentnoj Henleovoj petlji i nekim ćelijama intersticijuma papile ukazuje na važnu ulogu u regulaciji glomerularne hemodinamike preko povratnog tubuloglomerularnog «eng. feet back» mehanizma. Pojačana ekspresija reninskih gena je na ovim modelima povezana sa ekspresijom COX-2 izoforme u makuli denzi, a manifestuje se pojačanom vazokonstrikcijom renalnih arterija. Na modelima sa zečevima važnu ulogu u kontroli

sekrecije renina iz makule dense imaju kortikalne ćelije oko ascendentnog dela Henleove petlje.⁸

Kod ljudi COX-2 izoforma lokalizovana je duž celog nefrona, osim sabirnih kanalića.⁹ Lokalizacija COX-2 inhibitora u makuli denzi dokazana je kod osoba starijih od 60 godina i kod bolesnika sa subkliničkim hiper-reninemijskim stanjem, kao što je npr. u kongestivnoj insuficijenciji srca.¹⁰ Ekspresija COX-2 na podocitima i glatkim mišićima u zidu arteriola ukazuje da produkcija vazodilatatornih i vazokonstriktornih prostanglandina u bubrežima utiče na hemodinamiku u bubrežima. Ovakva lokalizacija COX-2 izoforme sreće se u stanjima sa smanjenim unosom soli, tečnosti, stenozom renalne arterije, lupus nefritisom, parcijalnom ablacijom bubrega, cirozom jetre, srčanom insuficijencijom i upotrebom inhibitora renin angiotenzin aldosteron sistema.¹¹ Predpostavlja se da COX-1 izoforma verovatno ima neku ulogu kod osoba sa normalnom hemodinamikom u bubrežima. Kod zdravih osoba COX-2 inhibitori ne izazivaju značajno smanjenje jačine glomerularne funkcionalne rezerve (JGF), ali se smatra da selektivna blokada COX-1 izoforme je odgovorna za njeno smanjenje.¹² Smanjenje funkcionalne glomerularne rezerve nastaje kod bolesnika sa rizikom (tabela 1).¹³

Tabela 1. Predisponirajući faktori za NSAIL indukovanu bubrežnu insuficijenciju

Smanjen efektivni volumen krvi: srčana insuficijencija, ciroza, nefrotski sindrom, anestezija, šok
Smanjen absolutni volumen: krvarenje, dehidracija
Akutna bubrežna insuficijencija
Hronična bolest bubrega
Lekovi: i ACE, ARB, diuretici, ciklosporin
Transplantiran bubreg
Dijabetes, sistemski lupus
Starost

Neželjeni efekat na bubrege kod bolesnika lečenih selektivnim i neselektivnim COX inhibitorima može biti dozna zavistan. Manifestuje se edemima, skokom krvnog pritiska, izmenjenim efektom diuretika, akutnim popuštanjem bubrega, hiponatremijom, hiperkaliemijom i intersti-

cijalnim nefritisom, nekrozom papile.¹⁴ Dozno zavisni edemi na donjim ekstremitetima formiraju se za više od 24h sata prolaznim smanjenjem natriureze, sreću se u 30-50% bolesnika sa značajnim uvećanjem telesne težine, razlog su u 58-82% slučajeva za obustavljanje selektivnih i neselektivnih COX inhibitora u svakodnevnoj primeni.¹⁵ Najozbiljnija komplikacija opisana u različitim studijama koje su ispitivale ove lekove je srčana insuficijencija. Na eksperimentalnom modelu sa pacovima pokazano je da je insuficijencija srca povezana sa selektivnom hiper ekspresijom COX-2 izoforme u meduli bubrega. Smatra se da je trigger za popuštanje srca kod bolesnika koji upotrebljavaju ove lekove stanje sa smanjenom perfuzijom bubrega i protoka u meduli bubrega koje dovodi do neadekvatne natriureze, akvaureze i retencije natrijuma.¹⁶

Hemostaza vode i elektrolita se odvija preko cikooksigenaza-2 zavisnog mehanizma i aktiviranog sistema renin angiotenzin aldosteron koji utiču na produkciju prostanglandina PGE-2 važnog medijatora u kontroli resorpcije soli i vode. Kod zdravih osoba COX-2 inhibitori smanjuju ekskreciju kalijuma urinom, povećavaju rizik od hiperkalemije, mogu da dovedu do tubularne acidoze tip-4, posebno kod osoba obolelih od dijabetesa, hiporeninemijskog aldosteronizma i onih koji koriste aldaktone, suplemente kalijuma, inhibitore renin angiotenzin aldosteron sistema. Hiponatremija izovolemijskog tipa je jednako zastupljena prilikom upotrebe različitih jedinjenja COX inhibitora.¹⁷

Predložena je «šant hipoteza» kojom je objašnjen nastanak hipertenzije i akutnog oštećenja bubrega tokom upotrebe neselektivnih COX inhibitora. Blokiranjem aktivnosti COX izoformi na sistemskom nivou i u bubrežima inhibira se sinteza vazodilatatornih prostanglandina istovremeno sa indukovanjem povećane sinteze vazokonstriktornih leukotrijena i stvaranjem neravnoteže između vazokonstriktornih i vazodilatatornih molekula. Restrikcija soli, diuretika i uvođenje kalcijumskih antagonista je izbor u lečenju hipertenzije kod ovih bolesnika.¹⁸

ZAKLJUČAK

Neselektivni i selektivni COX inhibitori ispoljavaju neželjene efekte na srce i bubrege. Dozno zavistan neželjeni efekat ovih lekova kod starijih zavisi od komorbiditeta, ali i kombinacije lekova. Ako je neophodna upotreba ovih lekova potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega, krvnog pritiska, edema i bilansa elektrolita.

Literatura

- 1) Harris RC, Breyer MD. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *CJASN* 2006;1(2): 236-45.
- 2) Sandhy GK, Heyneman CA. Nephrotoxic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 2004; 38:700-04.
- 3) Lopez-Parra M, Claria J, Planaguma A, Titos E, Masferrer JL, Woerner BM et al. Cyclooxygenase-1 derived prostaglandins are involved in the maintenance of renal function in rats with cirrhosis and ascites. *Br J Pharmacol* 2002;135:891-900.
- 4) Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846-885.
- 5) Smith WL, De Witt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 145-182.
- 6) Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, FitzGerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res* 2009;50:S423-S428.
- 7) Riccotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(5):986-1000.
- 8) Adegboyega PA, Ololade O: Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in normal kidneys. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12: 71-4.
- 9) Athirakul K, Kim HS, Audoly LP, Smithies O, Coffman TM. Deficiency of COX-1 causes natriuresis and enhanced sensitivity to ACE inhibition. *Kidney Int* 2001; 60:2324-29.
- 10) Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, Breyer RM, Redha R, Morrow JD. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest* 2002; 110: 61-69.
- 11) Harris RC, Zhang MZ, Cheng HF. Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand* 2004;181:543-47.
- 12) Zewde T, Mattson DL. Inhibition of cyclooxygenase-2 in the rat renal medulla leads to sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 2004; 44:424-28.
- 13) Whelton A. COX-2 specific inhibitors and kidney: Effect on hypertension and oedema. *J Hypertension* 2002; 20 (Suppl 6): S31-S35.
- 14) Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: A randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85-95.

- 15) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
- 16) Konstantinopoulos PA, Lehmann DF. The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: Comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol* 2005;45:742-750.
- 17) Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50: 470-479.
- 18) Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116: 4-15.

DVOJNA BLOKADA RENIN ANGIOTENZIN SISTEMA KOD BOLESNIKA SA OBOLJENJEM BUBREGA - KONTROVERZE

Voin Brković¹, R. Naumović^{1,2}

¹ Klinika za nefrologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Renin angiotenzin sistem (RAS) je regulatorni sistem od izuzetnog značaja za održavanje homeostaze i ima važnu ulogu u patofiziološkim zbivanjima mnogih oboljenja. Blokatori RAS dovode do smanjenja proteinurije, nezavisno od njihovog antihipertenzivnog dejstva, zbog čega predstavljaju osnovnu grupu lekova u terapiji najšireg spektra bubrežnih oboljenja. Indikativna je nemogućnost potpune blokade RAS upotrebom samo jedne od pomenutih grupa lekova, te je postavljena hipoteza da se istovremenom blokadom RAS-a na više nivoa može postići bolji terapijski učinak. Medjutim, oprečna su mišljenja i nalazi studija o efikasnosti i bezbednosti istovremene upotrebe inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatora receptora angiotenzina kod bolesnika sa bubrežnim oboljenjem. Dok se ne objave rezultati studija i/ili meta-analize koje bi bile dizajnirane tako da obuhvate što širu i brojniju populaciju bubrežnih bolesnika, sa adekvatnom randomizacijom i dovoljno dugim vremenom praćenja, ključ terapijskog uspeha leži u individualizaciji pristupa bolesnicima, sa budnim praćenjem i blagovremenim korigovanjem terapije u slučaju eventualne pojave neželjenih efekata.

Ključne reči: Renin angiotenzin sistema, bubrežna oboljenja, dvojna blokada

SUMMARY

Renin angiotensin system (RAS) has extraordinary importance for homeostasis and has important role in pathophysiology of many diseases. The use of RAS blockers reduce proteinuria, independently of its blood lowering effects, and become the cornerstone of therapy for wide spectrum of renal diseases. Many studies have shown that neither angiotensin-converting enzyme inhibitors nor angiotensin receptor blockers alone fully block the RAS, so this fact led to the hypothesis that dual blockade of RAS would improve organ protection. But, there are controversial data about efficiency and safety of dual RAS blockade in chronic kidney diseases. Until publication of data from some comprehensive and perfect designed studies and/or meta-analyses with chronic nephropathy patients, with long follow-up time, the key for good clinical practice in therapeutic approach is in individualization of drug prescription, adequate recognition of adverse drug effect and seasonably reaction for it.

Keywords: Renin angiotensin system, renal diseases, dual blockade

RENIN ANGIOTENZIN SISTEM

Renin angiotenzin sistem (RAS) je regulatorni sistem od izuzetnog značaja za održavanje homeostaze i ima važnu ulogu u patofiziološkim zbivanjima mnogih oboljenja.

Renin se sintetiše u specijalizovanim ćelijama aferentnih arteriola bubrega i luči u cirkulaciju kao odgovor na pojačanu aktivnost simpatičkog nervnog sistema, smanjenu perfuziju bubrega i smanjenu apsorpciju NaCl u makuli densi. Kaskadni proces sinteze bioaktivnih peptida u okviru RAS-a počinje hidrolizom angiotenzinogena, pomoću renina (slika 1).

Ovim procesom nastaje biološki inaktivan dekapeptid angiotenzin I, koji se enzimskom aktivnošću angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) konvertuje u angiotenzin II. Do otkrića tromboksana, angiotenzin II je važio za najjače vazopresorno jedinjenje u organizmu, čak četrdeset puta jače od noradrenalina.¹ Dejstvo angiotenzina II se odvija putem dva tipa receptora: AT1 i AT2 od kojih AT1 ima veći klinički značaj. Potrebno je istaći da u RAS sistemu važnu ulogu ima i kalikrein-kininski sistem, sa kojim ukršta metaboličke puteve i koji je odgovoran za vazodilatatorno i hipotenzivno dejstvo kad dodje do aktiviranja alternativnog puta sinteze angiotenzina II nakon primene ACE inhibitora (ACEi).

Adresa autora: Dr. Voin Brković, Generala Štefanika br. 11/34, Beograd.

E-mail: voin.brkovic@gmail.com

Angiotenzin II dovodi do generalizovane vazokonstrikcije arteriola, uključujući i bubrežne aferentne, a naročito eferentne arteriole. Na ovaj način se postiže održavanje adekvatnog hidrostatskog pritiska u glomerulima u uslovima sistemske hipotenzije. Angiotenzin II dovodi do pojačane apsorpcije NaCl u proksimalnim tubulima bubrega, stimuliše sekreciju aldosterone iz zone glomeruloze kore nadbubrežne žlezde sa posledičnom reapsorpcijom natrijuma u distalnim i sabirnim tubulima i pojačanom kaliurezom. Takodje, RAAS ima značajnu ulogu u procesu fibrogeneze različitih organskih sistema.

ZNAČAJ PROTEINURIJE ZA NASTANAK I PROGRESIJU HBI

Arterijska hipertenzija (HTA) i dijabetes melitus (DM) su vodeći uzroci nastanka hronične bubrežne insuficijencije (HBI). Proteinurija, koja je uobičajen pratilac većine bolesti bubrega, a istovremeno predstavlja značajan faktor rizika za progresiju HBI. Brojne eksperimentalne studije na životinjama, kao i kliničke opservacione studije su nedvosmisleno pokazale da stepen proteinurije nije samo indikator bubrežnog oštećenja, već i aktivno doprinosi oštećenju bubrega. Ispitivanja bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom su pokazala da primena antiproteinurijske terapije dovodi do značajnog odlaganja terminalne faze HBI. Stoga, redukcija proteinurije predstavlja nezavistan terapijski cilj u lečenju bubrežnih bolesti, naročito kod oboljenja gde je proteinurija dominantan poremećaj.

ULOGA BLOKADE RAS U SMANJENJU PROTEINURIJE

Blokatori RAS dovode do smanjenja proteinurije, nezavisno od njihovog antihipertenzivnog dejstva, zbog čega predstavljaju osnovnu grupu lekova u terapiji najšireg spektra bubrežnih oboljenja.^{2,3} Rezultati dve odvojene metaanalize kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega koje nisu dijabetesne etiologije, su pokazale da su ACEi značajno efikasniji u odnosu na druge grupe antihipertenziva u usporavanju progresije HBI.^{4,5} Jafar i saradnici su u svojoj analizi pokazali, da je relativni rizik od razvoja terminalne

bubrežne insuficijencije kod bolesnika lečenih ACEi 30% manji u odnosu na ispitanike koji su lečeni drugim antihipertenzivima.⁵ Međutim, razmatrajući podatke iz krivi preživljavanja ove metaanalize jasno vidimo da, nakon tri godine praćenja oko 20% bolesnika koji su lečeni ACEi, ipak razvija terminalnu HBI. Dakle, uprkos dokazanoj efikasnosti upotrebe ACEi i/ili ARB-a i dalje ne mali procenat bolesnika progredira do terminalne bubrežne insuficijencije. Poznavajući fiziologiju RAS i farmakodinamiku ACEi i ARB, indikativna je nemogućnost potpune blokade RAS upotrebom samo jedne od pomenutih grupa lekova, te je postavljena hipoteza da se istovremenom blokadom RAS-a na više nivoa može postići bolji terapijski učinak. Međutim, oprečna su mišljenja i nalazi studija o efikasnosti i bezbednosti istovremene upotrebe ACEi i ARB kod bolesnika sa bubrežnim oboljenjem.⁶

DVOJNA RAS BLOKADA

U ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i ALTITUDE studiji (The Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) je poredjena efikasnost mono i dvojne RAS blokade u sprečavanju takozvanih krupnih kliničkih događaja poput razvoja terminalne bubrežne insuficijencije ili kardiovaskularne smrtnosti.^{7,8}

Nije pokazan značajan protektivni efekat terapijskog pristupa sa dvojnomo RAS blokadom, ali su zato neželjeni efekti, poput hiperkalemije, hipotenzije i pogoršanja bubrežne funkcije bili znatno češći. Takođe, Froed i saradnici u VA NEPHRON-D studiji (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) nisu dokazali prednost dvojne RAS blokade na bubrežnu funkciju i kardioprotekciju u odnosu na monoterapiju.⁹ Štaviše, studija je bila prevremeno prekinuta zbog povećanja rizika nastanka neželjenih dejstava u grupi ispitanika sa dvojnomo blokadom RAS-a poput hiperkalemije, hipotenzije i akutog oštećenja bubrega. Prema tome, pomenute studije sugerišu da surogat pokazatelji boljeg preživljavanja (kao što su redukcija arterijskog krvnog

pritiska i proteinurije) iz ranijih studija ne mogu da se uzmu apriori kao ciljni terapijski efekat u svetlu krupnih kliničkih događaja.

U COOPERAT studiji (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease), koja je obuhvatila nediabetičare sa umerenom HBI (treći stadijum HBI) i nefrotskom proteinurijom, pokazano je da dvojna RAS blokada značajno usporava progresiju HBI u odnosu na grupu ispitanika sa monoblokadom RAS-a.¹⁰

Najevidentnija razlika između grupa ispitanika je u stepenu redukcije proteinurije, dok je postizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska bilo podjednako uspešno u obe grupe ispitanika. Multivarijantnom analizom u okviru ove studije je dokazano da je proteinurija nezavistan prediktor nastanka terminalne HBI ili dvostrukog porasta vrednosti serumskog kreatinina, što je u saglasnosti sa brojnim prethodnim studijama.¹¹⁻¹³

Važno je istaći da nije zabeležen veći broj neželjenih događaja poput: hiperkalemije, epizoda hipotenzije ili pogoršanja bubrežne funkcije kod ispitanika sa dvojnog RAS blokadom.

Tylicki i saradnici su retrospektivnom analizom, u koju su uključeni bolesnici sa HBI različite etiologije, (dijabetesna nefropatija, nefroangioskleroza, primarni GN, policistična bolest bubrega) pokazali da dvojna RAS blokada nije dovela do značajnije pojave hiperkalemije u odnosu na monoterapiju.¹⁴

Iako je VA NEPHRON D studija bila prekinuta zbog povećanog rizika pojave neželjenih efekata dvojne RAS blokade u odnosu na monoterapiju, činjenica je da je u trenutku prekida studije dvojna RAS blokada dovela do redukcije ESRD za 34% u odnosu na monoterapiju losartanom kod bolesnika sa DM tip 2, što je imponzantan rezultat. Takođe, poznato je da dvojna RAS blokada može dovesti do smanjenja GFR-a u ranom periodu praćenja, ali da u dužem periodu dovodi do sporijeg smanjenja vrednosti GFR-a. Nažalost, VA NEPHRON D studiji period praćenja nije bio dovoljno dug da bi dvojna RAS blokada ispoljila pomenuti efekat. U pomenutim studijama (ONTARGET i VA NEPH-

RON D) korišćene su preporučene antihipertenzivne doze lekova, dok postoje sugestije da bi kombinacija manjih doza dovela do efektivne RAS blokade uz manji rizik nastanka hipotenzije. Verovatno bi pomenuti neželjeni efekti mogli biti izbegnuti sa adekvatnijim doziranjem ispitivanih lekova. Ekstezivno smanjenje vrednosti krvnog pritiska precipitira neželjene kardiovaskularne događaje i akutno oštećenje bubrega, naročito kod starije populacije dijabetičara sa difuznom akcelerisanom aterosklerozom. Pritom, kompletna RAS inhibicija u pomenutoj populaciji može dovesti do gašenja autoregulatornog mehanizma bubrega koji održava adekvatan glomerulski pritisak, što je naročito izraženo u starijima sa smanjenom perfuzijom bubrega poput srčane dekompenzacije, sepse, krvavljenja, hirurške intervencije ili prekomerne upotrebe diuretika.

Ispitivanja bolesnika sa DM tip 2 i dijabetesnom nefropatijom, kombinacija enalapрила 10mg + losartana 50mg ima bolji antiproteinurijski efekat u odnosu na 20mg enalapрила ili 100mg losartana pojedinačno, uz gotovo podjednaku efikasnost antihipertenzivnog dejstva i bez značajnog smanjenja GFR-a i pojave hiperkalemije.¹⁵ Takođe, u toku je VALID studija u kojoj se poredi efikasnost dvojne RAS blokade (benazepril + valsartan) na usporavanje razvoja terminalne bubrežne slabosti kod bolesnika sa DM tip 2, u odnosu na monoterapiju, pri čemu se pri dvojnog RAS blokadi ordinira upola manja doza leka. (ClinicalTrials.gov: NCT00494715).

Iz svega iznetog može se zaključiti da je kontradiktornost pojedinih studija, uključujući i metaanalize, posledica različitih dizajna, uključivanje različitih grupa bolesnika i neravnomernog perioda praćenja, pa se shodno tome dobijaju i oprečni zaključci. Neophodna je studija koja bi bila dizajnirana tako da obuhvati što širu i brojnu populaciju bubrežnih bolesnika, sa adekvatnom randomizacijom i dovoljno dugim vremenom praćenja. Do tada ključ terapijskog uspeha leži u individualizaciji pristupa bolesniku, sa budnim praćenjem i blagovremenim korigovanjem terapije u slučaju eventualne pojave neželjenih efekata.

LITERATURA

1. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird Le (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw-Hill, New York 2001:809-41
2. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1917–1928.
3. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359–64.
4. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a metaanalysis of randomized trials: Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease study group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–45.
5. Jafar TH, Schmit CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
6. Dick de Zeeuw. The End of Dual Therapy with Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockade? *N Engl J Med* 2013; 169: 1960–62.
7. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
8. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardio-renal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
9. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
10. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–24.
11. Locatelli F, Carbarns IRI, Maschio G, et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63): S63–66.
12. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352: 1252–56.
13. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–44.
14. Tylicki L, Jakubowska A, Lizakowski S, Swietlik D, Rutkowski B. Management of renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease under specialist care. Retrospective cross-sectional study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 Oct 16. pii: 1470320314550018. [Epub ahead of print]
15. Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2004 May;58(5):432-5.

IDIOPATSKA INFANTILNA HIPERKALCEMIJA - SAVREMENA SAZNANJA -

Velibor Tasić

Univerzitetska klinika za dečje bolesti, Skoplje, Makedonija

SAŽETAK

Idiopatska infantilna hiperkalcemija (IIH) je bolest od koje uglavnom stradaju bebe i manifestuje se slabim apetitom, povraćanjem, nenapredovanjem, poliurijom, dehidracijom, hipotonijom, letargijom i konvulzijama. Laboratorijski nalazi pokazuju hiperkalcemiju, hiperkalciuriju i suprimiran parathormon. Hiperkalcemične krize treba da se tretiraju urgentno infuzijama fiziološkog rastvora, furosemidom, kortikosteroidima i bifosfonatima. Profilaksa vitaminom D i suplementima treba odmah da se prekine. Nedavno je grupa iz Muenstera (Nemačka) izvestila da su mutacije u CYP24A1 (gen koji kontrolira enzim 24 hidroksilazu) prisutne kod većine pacijenata sa tipičnom IIH. Ova grupa je isto tako utvrdila da su ove mutacije odgovorne za pacijente sa simptomatskom hiperkalcemijom iz bivše Nemačke Demokratske Republike, koji su bili tretirani pulsnom dozom vitamina D. Sledeći literaturni izveštaji opisuju prisustvo CYP24A1 mutacija i kod adulta sa intermitentnom hiperkalcemijom, hiperkalciurijom, nefrolitiazom, nefrokalcinozom ili suprimiranim parathormonom. Zato IIH ne bi trebalo da se smatra za bolest isključivo ograničenu na dojenački period. Sa praktične tačke gledišta prenatalna ili rana postnatalna genetska dijagnoza omogućuje identifikaciju braće i sestara koji imaju rizik da razviju simptomatsku IIH i kod kojih je profilaksa vitaminom D kontraindicirana.

Ključne reči: Idiopatska infantilna hiperkalcemija, vitamin D, CYP24A1, nefrokalcinoza

SUMMARY

Idiopathic infantile hypercalcemia (IIH) is a rare disease mainly affecting infants and manifests with poor appetite, vomiting, failure to thrive, polyuria, dehydration, hypotonia, lethargy and seizures. Laboratory findings include hypercalcemia, hypercalciuria and suppressed parathormon. Hypercalcemic crisis should be managed urgently with saline infusion, furosemide, corticosteroids and biphosphonates. Vitamin D prophylaxis or supplements should be immediately stopped. Recently a group from Muenster, Germany reported that mutation in CYP24A1 (gene which encodes enzyme 24-hydroxylase) were found in majority of patients with typical IIH. This group also confirmed that these mutations were responsible for symptomatic hypercalcemia in patients from former German Democratic Republic who had been treated with pulse doses of vitamin D. The further literature reports described presence of CYP24A1 mutations also in adults who had intermittent hypercalcemia, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis or suppressed parathormon. Therefore IIH should not be considered exclusively as the disease limited to infancy. From practical point of view prenatal or early postnatal genetic diagnosis enables identification siblings who are at risk to develop symptomatic IIH and in whom vitamin D prophylaxis is contraindicated.

Key words: Idiopathic infantile hypercalcemia, vitamin D, CYP24A1, nephrocalcinosis

UVOD

Idiopatska infantilna hiperkalcemija (IIH) je retka bolest koja se manifestuje u dojenačkom dobu sa nenapredovanjem, povraćanjem, poliurijom, dehidracijom, konvulzijama i u najtežim slučajevima fatalnim ishodom. Dostupna patogeneza i genetska osnova bolesti nije bila poznata. Zahvaljujući naporima grupe iz Muenstera (Nemačka) utvrđeno je da se u najvećem broju slučajeva radi o mutaciji gena CYP24A1 koji enkodira 24 hidroksilazu, enzim koji je vezan u

stranicom metaboličkom putu razgradnje vitamina D.¹

Interesovanje za ovaj entitet se javlja još u pedesetim godinama 20. veka nakon epidemije u Velikoj Britaniji kada je veliki broj dojenčadi pokazao znake nenapredovanja, dehidracije, povraćanja, poliurije i nefrokalcinoze. Obolelo je preko 200 dojenčadi od kojih su neka preminula. Laboratorijski nalazi su pokazali postojanje hiperkalcemije, hiperkalciurije i jako suprimiran parathormon. Postavljena je sumnja da se radi za hipersenzitivnost na vitamin D jer su u to vreme korišćene formule koje su bile suplementirane visokim dozama vitamina D, tako da su dojenčad unosila dnevno po 4000 jedinica vitamini-

Adresa autora: Prof. dr sci Velibor Tasić, pedijatar-nefrolod, Klinika za detski bolesti Skoplje, Vodnjanska 17, 1000 Skoplje, Makedonija.

E-mail: vtasic2003@gmail.com

na D.^{2,4} Bolest se treba razlikovati od Williams-Beuren sindroma koji pored navednih laboratorijskih karaktersitka ima i intelektualni deficit, dizmorfiju lica (elfin face) i kardiopatiju.⁵

Tabela 1. Uzroci hiperkalcemije kod novorođenčadi, odojčadi i male dece

- Jatrogeno
- Deplecija fosfata
- Parenteralna nutricija
- Hiperparatireoidizam (kongenitalna paratireoidna hiperplazija, hiperparatireoidizam kod majke)
- Inaktivacione mutacije u Ca²⁺ sensing receptor genu
- Jansen-ova metafizarna hondrodisplazija
- Perzistentni PTHrP
- Hipervitaminoza D
- Supkutana masna nekroza
- Williams-Beuren syndrome
- Metabolička oboljenja (blue diaper syndrome, laktorna deficiencija, disahardina intolerancija)
- Hipofosfatazija
- Down syndrome
- IMAGE syndrome
- Teški kongenitalni hipotireoidizam
- Hiperkalcemija kod majke
- Vitamin A intoksikacija

Inače, hiperkalcemija ima široki diferencijalno dijagnostički dijapazon i treba je pažljivo razmotriti kod dece posebno one koje pokazuju vrednosti veće od 3.0 mmol/l. Na tabeli 1 prikazani su etiološki faktori koji vode do hiperkalcemije kod novorođenčadi, odojčadi i male dece. Klinički znaci kod neonatusa i dojenčadi su jako nespecifični i teško se prepoznaju. Slučajno se otkriva u toku laboratorijskih kontrola. Kod teške hiperkalcemije aficiran je centralni nervni sistem što se manifestuje pojavom hipotonije, mišićne slabosti, proksimalne miopatije, a ređe konvulzijama, letargijom i komom. Ova deca često dehidriraju kao posledica stimulacije calcium sensing receptora u sabirnim kanalicima, a što vodi do smanjenje ekspresije akvaporin-2. Sama nefrokalcinoza oštećuje medulu i vodi do poremećene koncentracione sposobnosti bubrega što isto tako uzrokuje poliuriju. U literaturi

ima relativno mali broj serija dece sa IIH. Treba se praviti razlika sa Williams-Beuren sindromom. Hiperkalcemija se uglavnom povlači posle 2-3 godine.

GENETIKA

Genetska osnova IIH dugo nije bila poznata. U 2011. godini Schlingmann i saradnici objavljuju u New Engl J Med da se u većini slučajeva IIH radi o mutacijata u genu CYP24A1.¹ Do ovog otkrića došli su na vrlo jednostavan način tako što su razmotrili metaboličke puteve vitamina D. U jednom od bočnih puteva calcitriol se degradira pomoću enzima 24 hidrosilaze. Testirali su gen CYP24A1 koji enkodira ovu hidrosilazu i utvrdili da su svi testirani ispitanici nosili mutaciju u ovom genu. Zatim su rezultate ove studije validirali na pacijentima iz bivše DDR (Istočna Nemačka). U DDR je bila praksa da se u toku prve dve godine daju bebama parenteralno visoke doze vitamina D (do 2 miliona jedinica). Autori su uspeli da pronadju pacijente koji su na ove visoke doze razvili toksične znake, testirali ih i utvrdili da i oni nose homozigotne mutacije u CYP24A1 genu.

TERAPIJA

Neposredno posle izveštaja grupe iz Muens-tera o važnosti CYP24A1 gena za nastajanje IIH mi smo na našem odeljenju hospitalizovali žensku bebu staru 2 meseca zbog nenapredovanja, poliurije, dehidracije, povraćanja, letargije. Laboratorija je pokazala visoke vrednosti kalcijuma (4.12 mmol/l), hiperkalcijuriju (Ca/Cr odnos 2.87 mmol/mmol) i jako suprimiran parathormn (PTH < 3.0 pg/ml). Na ultrazvuku je detektirana bilateralna medularna nefrokalcinoza. Tretman se sastojao u obilnoj parenteralnoj rehidraciji, furosemidu i prednisonu. Kako nije došlo do kliničkog i laboratorijskog poboljšanja u terapiju je uveden i bifosfonat, ali bez uspeha. Metabolička kompenzacija je postignuta tek nakon četiri nedelje ishrane specijalnom mlečnom formulom bez suplementacije vitamina D i smanjenim unosom kalcijuma. Klinička dijagnoza IIH je potvrđena analizom CYP24A1 gena koja je pokazala prisustvo homozigotne mutacije

E143del. Ova mutacija je tipična za Centralno Evropsku populaciju. Kod ove bebe došlo je do normalizacije serumskog kalcijuma posle mesec dana, a na uzrastu od 13 meseci počelo se sa liberalnijom ishranom. Na poslednjoj kontroli serumski kalcijum je u granici normale, no suprimirane vrednosti parathormona se održavaju i dalje. Nefrokalcinoza je sa smanjenim intenzitetom.

KLINIČKO ZNAČENJE CYP24A1 MUTACIJA

Skalova i saradnici opisuju bebu sa izuzetno teškom kliničkom slikom IIH, kod koje su startne vrednosti kalcijuma bile veće od 5.0 mmol/l.⁶ Normalizovanje kalcemije je postignuto primenom bifosfonata. Kod ove bebe je dokazana homozigotna R396W mutacija u CYP24A1.

Fencl i saradnici, isto tako, opisuju bebu sa teškom simptomatskom hiperkalcemijom.⁷ Standardna terapija, kortikosteroidi i bifosfonati su bili neuspešni tako da je tu bila primenjena hemodijafiltracija kojom je serumski kalcijum normalizovan. I ovde je dokazana homozigotna R396W mutacija u CYP24A1.

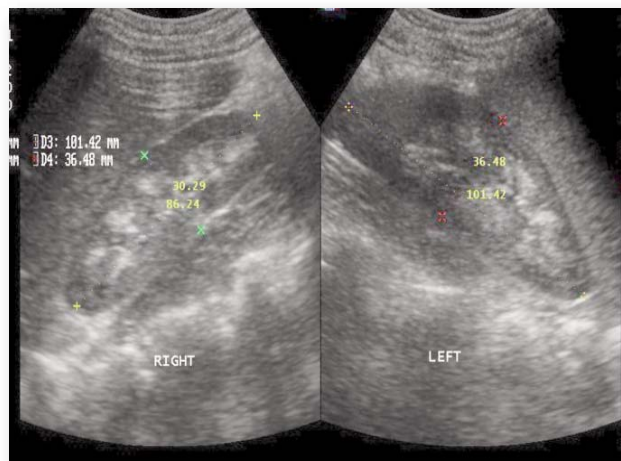
Dauber i saradnici evaluiraju jednog pacijenta sa teškom IIH kompletnim sekvencioniranjem celog egzoma i pri tome nalaze retku homozigotnu deleciju u CYP24A1.⁸ Radioizotopskom studijom procenjuju kalcijumsku resorpciju pri čemu konstatuju da postoji hiperresorpcija u crevima (>90%). Nakon toga testiraju 27 pacijenata sa IIH, no ni kod nijednog ne nalaze mutaciju u CYP24A1. Autori smatraju da je IIH genetski heterogena bolest i da dalja istraživanja treba da se usmere ka drugim potencijanim genima.

Kenny i saradnici opisuju pacijenta sa SOTOS sindromom.⁹ Kod ovog sindroma se radi o mutaciji ili još češće o deleciji u NSD1 genu koji se nalazi na 5-om hromozomu (5q35) i deletirani region sadrži SLC34A1 gen za koji je dokazano da je asociran sa nefrolitijazom/hiperkalcijurijom.

Nakon objavljivanja rada Schlingmanna i saradnika u N Engl J Med 2011, Streeten i saradnici izveštavaju o 47 godina starom muškarcu

kođ koga je identificirana homozigotna mutacija u CYP24A1 (E143del).¹⁰ Pacijent je bio bez simptoma do 19 godine kada razvija nefrolitijazu i povremeno ima blagu hiperkalcemiju i hiperkalcijuriju. Na uzrastu od 37 godina kod pacijenta je nađena hiperkalcemija i jako suprimiran parathormon. Ovo ukazuje na različitu fenotipsku ekspresiju kod pacijenata sa CYP24A1 mutacijama i u koliziji je sa konceptom da je IIH bolest isključivo ograničena na dojenački period i rano detinjstvo.

U prilog ovoj tezi ide i rad Dinour i saradnici koji su prezentovali 3 adulta pacijenta iz 2 familije.¹¹ Svi pacijenti su imali nefrolitijazu, a jedan je progredirao u hroničnu bubrežnu insuficijenciju. Godinama nije mogla da se utvrdi etiologija nefrolitijaze i pored brojnih testova. Pacijenti su imali normalne ili visoke vrednosti 25(OH)D3 i 1,25(OH)2D3, ali i niske vrednosti 24,25(OH)2D3. Otkrivene su tri mutacije u CYP24A1 genu: već opisana delE143 i složena heterozigotna mutacija L409S i nova W268-stop.



Slika 1. Bilateralna medularna nefrokalcinoza

Na Klinici za dečje bolesti u Skoplju kod 12. godišnje devojčice slučajno smo otkrili bilateralnu medularnu nefrokalcinozu (slika 1). Devojčica je imala blagu hipomagnezemiju, hiperkalcijuriju i inkompletanu distalnu acidozu. Diferencijalno dijagnostički smatrali smo da se radi o familijarnoj hipomagnezemiji sa nefrokalcinozom i hiperkalcijurijom ili o recesivnoj formi primarne distalne renalne tubulske acidoze. Testiranje respektivnih gena je bio negativno. Koriš-

ćenjem savremene tehnologije – next generation sequencing u saradnji sa Dečjom bolnicom u Bostonu kod devojčice je utvrđena, na naše iznenađenje, homozigotna CYP24A1 mutacija.¹² Interesantno da je devojčica imala normalan rast i nije imala nikakve probleme u dojenačkom periodu.

Nakon ova dva izveštaja slede i drugi izveštaji o adultima sa nefrolitijazom ili nefrokalcinozom kod kojih su nađene mutacije u CYP24A1 genu.¹³⁻¹⁷ Ovo je vrlo važno zbog adekvatnog tretmana ovih pacijenata, a to je izbegavanje bilo kakvih vitamin D suplemenata i izbegavanja sunčanja.¹⁸

SUPLEMENTI VITAMINA D

Postoji više dokaza o koristi vitamina D u promociji ljudskog zdravlja, ne samo kod dojenčadi za prevenciju rahitisa, ali i povoljan efekt na imuni sistem, krvni pritisak, prevenciju dijabetesa tip 2 preko stimulacije pankreatičnih beta ćelija da luče insulin. Vitamin D ima jak antikancerogeni efekt za razvoj malignih oboljenja dojke, kolona, prostate, ezofagusa i limfatičnog sistema.^{19,20} Odatle i pomodarstvo da se vitamin D suplementi koriste i prepisuju veoma liberalno. Zato uvek u obzir treba uzeti u obzir i genetsku predispoziciju individue. Dalja istraživanja bi trebala da se sprovedu u tom smislu da se ispita genetska skolonost naše populacije za hipersenzitivnost na vitamin D.

PERSPEKTIVE I BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Koncept da je IIH isključivo bolest ranog detinjstva je neodrživ, jer bolest može da se manifestuje i u adultnom dobu. Cilj daljih istraživanja bi bili adultni pacijenti sa nejasnom perzistentnom ili intermitentnom hiperkalcemijom, hiperkalciurijom nepoznate etiologije, suprimiranim parathormonom, pacijenti sa nefrokalcinozom, pogotovu oni koji su u detinjstvu primali pulsne doze vitamina D. U bivšoj Jugoslaviji bila je praksa da se profilaksa i tretman rahita vrše vrlo visokim parenteralnim dozama vitamina D. Trebalo bi odgovori na sledeća pitanja: Kolika je

prevalenca CYP24A1 mutacija u opštoj populaciji? Kolika je prevalenca homozigotnih, eventualno heterozigotnih mutacija kod individua sa idiopatskom kalcijum oksalat nefrolitijazom? Da li mi kao kliničari dijagnostikujemo sve pacijente sa IIH ili samo vrh ledenog brega (top of the iceberg) – one koji se manifestuju teškom kliničkom slikom, a to su uglavnom kritično obolela dojenčad.

U familijama gde je već dijagnostikovana IIH prenatalna ili rana postnatalna dijagnoza u sledećim bremenostima bi bila od ogromnog praktičnog značenja – dokaz mutacije u CYP24A1 genu bi bio apsolutna kontraindikacija za profilaksu vitaminom D.

LITERATURA

- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, Misselwitz J, Klaus G, Kuwertz-Bröking E, Fehrenbach H, Wingen AM, Güran T, Hoenderop JG, Bindels RJ, Prosser DE, Jones G, Konrad M. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 410-21.
- Aarskog D, Aksnes L, Markestad T. Vitamin D metabolism in idiopathic infantile hypercalcemia. *Am J Dis Child.* 1981; 135:1021-4.
- Martin ND, Snodgrass GJ, Cohen RD. Idiopathic infantile hypercalcaemia--a continuing enigma. *Arch Dis Child.* 1984; 59:605-13.
- Martin ND, Snodgrass GJ, Cohen RD, Porteous CE, Coldwell RD, Trafford DJ, Makin HL. Vitamin D metabolites in idiopathic infantile hypercalcaemia. *Arch Dis Child.* 1985; 60: 1140-3.
- Jones KL. Williams syndrome: an historical perspective of its evolution, natural history, and etiology. *Am J Med Genet Suppl.* 1990; 6:89-96
- Skalova S, Cerna L, Bayer M, Kutilek S, Konrad M, Schlingmann KP. Intravenous pamidronate in the treatment of severe idiopathic infantile hypercalcemia. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 160-4.
- Fencl F, Bláhová K, Schlingmann KP, Konrad M, Seeman T. Severe hypercalcemic crisis in an infant with idiopathic infantile hypercalcemia caused by mutation in CYP24A1 gene. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 45-9
- Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, Cole DE, Horst R, Abrams SA, Carpenter TO, Hirschhorn JN. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E268-74
- Kenny J, Lees MM, Drury S, Barnicoat A, Van't Hoff W, Palmer R, Morrogh D, Waters JJ, Lench NJ, Bockenhauer D. Sotos syndrome, infantile hypercalcemia, and nephrocalcinosis: a contiguous gene syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1331-4.
- Streeten EA, Zarbalian K, Damcott CM. CYP24A1 mutations in idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011; 365:1741-2; author reply 1742-3

11. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol.* 2013; pii: S0022-5347(13)03464-2.
12. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, Rice SJ, Thwaites DT, Gucev ZS, Fisher B, Spaneas L, Porath JD, Braun DA, Wassner AJ, Nelson CP, Tasic V, Sayer JA, Hildebrandt F. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:543-51.
13. Meusbürger E, Mündlein A, Zitt E, Obermayer-Pietsch B, Kotzot D, Lhotta K. Medullary nephrocalcinosis in an adult patient with idiopathic infantile hypercalcaemia and a novel CYP24A1 mutation. *Clin Kidney J.* 2013; 6:211-215.
14. Wolf P, Müller-Sacherer T, Baumgartner-Parzer S, Winhofer Y, Kroo J, Gessl A, Luger A, Krebs M. A Case of "Late-Onset" Idiopathic Infantile Hypercalcemia Secondary to Mutations in the CYP24A1 Gene. *Endocr Pract.* 2014; 20:e91-5.
15. Dinour D, Davidovits M, Aviner S, Ganon L, Michael L, Modan-Moses D, Vered I, Bibi H, Frishberg Y, Holtzman EJ. Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30:145-52.
16. Nesterova G1, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, Horst R, Huang Y, Golas G, Int-
rone W, Huizing M, Adams D, Boerkoel CF, Collins MT, Gahl WA. 1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP-24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:649-57.
17. Colussi G, Ganon L, Penco S, De Ferrari ME, Ravera F, Querques M, Primignani P, Holtzman EJ, Dinour D. Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1): implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29:636-43.
18. Figueres ML, Linglart A, Bienaime F, Allain-Launay E, Roussey-Kessler G, Ryckewaert A, Kottler ML, Hourmant M. Kidney function and influence of sunlight exposure in patients with impaired 24-hydroxylation of vitamin D due to CYP24A1 mutations. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65:122-6.
19. Vallianou N, Bountziouka V, Akalestos T, Evangelopoulos A, Vogiatzakis E, Bonou M, Barbetseas J, Avgerinos PC, Panagiotakos DB. Vitamin D status and health correlates among apparently healthy participants in an urban, sunny region. *Cent Eur J Public Health.* 2012; 20:262-9.
20. Hollis BW, Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Kindy MS, Gattoni-Celli S. Vitamin D3 supplementation, low-risk prostate cancer, and health disparities. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136:233-7.

HERPES ZOSTER POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Marija Milinković¹, R. Naumović^{1,2}

¹ Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

U periodu posle transplantacije bubrega bolesnici su podložniji virusnim infekcijama, koje, kao u slučaju varicela zoster virusa [VZV] mogu biti posledica reaktivacije latentnih formi. Mehanizmi reaktivacije VZV nedovoljno su poznati. Proces se može desiti decenijama posle primoinfekcije, bilo kao klinički evidentan herpes zoster [HZ] ili u formi asimptomatskog rasejavanja virusa. HZ je oko 9 puta češći kod transplantiranih bolesnika u odnosu na opštu populaciju, što je pre svega posledica smanjene specifične ćelijske imunosti. Ujedno, preformirana specifična anti-VZV antitela kod seropozitivnih recipijenata bubrega ne sprečavaju reaktivaciju virusa, iako mogu doprineti stvaranju manjeg broja virusnih kopija i bržem oporavku bolesti. Vezikularna ospa kod transplantiranih bolesnika može biti atipična i/ili nespecifično lokalizovana, odnosno diseminovana, što zahteva primenu dopunskih procedura prilikom postavljanja dijagnoze, pre svega seroloških analiza i tehnike PCR. Najčešće komplikacije HZ posle transplantacije bubrega jesu diseminacija kožnih promena, postherpetička neuralgija, a kod 30 do 50% bolesnika i visceralne komplikacije, od kojih su najozbiljnije encefalitis i pneumonija. Terapija HZ podrazumeva kako primenu odgovarajućih doza antivirusnih lekova, u prvom redu aciklovira, tako i redukciju doza imunosupresivnih lekova, posebno onih koji interferiraju sa funkcijom T-limfocita, odnosno kalcineurinskih inhibitora i agenasa mikofenolične kiseline. Pojedini autori ističu ulogu VZV-specifičnih interferon- γ sekretujućih CD8+ T-limfocita u procesu reaktivacije VZV. Dalja istraživanja ove tvrdnje mogla bi dati objašnjenje zbog čega kod nekih bolesnika dolazi do razvoja HZ i, što je još značajnije, objasniti potencijalnu ulogu interferona- γ na klinički tok i ishod bolesti.

Ključne reči: varicela zoster virus, transplantacija bubrega, infekcija

SUMMARY

In the period after transplantation, transplant recipient are susceptible to a broad array of viral pathogens, including varicella zoster virus [VZV] reactivation. Mechanisms of reactivation are insufficiently known. Reactivation of VZV can occur decades from primary infection and it can result either in clinically evident disease, herpes zoster [HZ], or in asymptomatic shedding of virus. HZ in renal transplant recipients appears to be up to nine times more often compared with the general population, mainly due to suppression of cellular immunity. Although anti-VZV IgG antibodies persisting after primary infection cannot prevent virus to replicate, they can decrease viral load during VZV reactivation leading to better resolution. Vesicular rash during reactivation often is disseminated, which requires additional diagnostic procedures, primarily serologic testing and PCR. The most common complications of HZ after kidney transplantation are disseminated skin lesions, postherpetic neuralgia, and 30 to 50% of patients experience visceral complications, of which the most serious are encephalitis and pneumonia. HZ therapy includes the use of appropriate doses of antiviral drugs, primarily acyclovir, and the reduction in systemic immunosuppression, mainly the drugs interfering with T-cell function, such as calcineurin inhibitors and mycophenolic acid agents. Some authors assumed an important role of VZV-specific interferon- γ secreting CD8+T cells in VZV reactivation. This might in the future provide an explanation why some patients develop VZV reactivation and some do not, and even more, explain the potential impact of interferon- γ production on the clinical course and outcome of VZV reactivation.

Keywords: varicella zoster virus, kidney transplantation, infection

VARIČELA ZOSTER VIRUS

U periodu posle transplantacije bubrega bolesnici su, pre svega zbog dejstva imunosupresivne terapije, podložniji virusnim infekcijama. Virusne infekcije mogu nastati kao i kod zdravih osoba (virus influence, adenovirus), transmisijom sa alografta (citomegalovirus [CMV], Ep-

stein-Barr virus [EBV]) ili usled reaktivacije latentnih formi virusa kod recipijenata (varicela zoster virus [VZV]).¹

VZV pripada grupi Herpetoviridae i najkontagiozniji je humani herpes virus. Prenosi se direktnim kontaktom i/ili kapljičnim putem izazivajući dva različita sindroma.² Primarna infekcija, varicela odnosno „ovčije boginje“, predstavlja benigno, kontagiozno oboljenje koje se naj-

češće javlja posle ekspozicije u dečijem uzrastu. Posle primoinfekcije virus se u latentnoj formi zadržava doživotno u kranijalnim nervima i ganglijama dorzalnih korenova kičmene moždine. Tokom perioda latence ne dolazi do stvaranja virusnih partikula i one ne mogu biti detektovane kulturom ćelija.²

Mehanizmi reaktivacije VZV nedovoljno su poznati. Proces se može desiti godinama ili decenijama posle primarne infekcije, bilo kao klinički evidentan herpes zoster (HZ) ili u formi asimptomatskog rasejavanja virusa. Asimptomatska, tzv. „tiha“ reaktivacija, najčešće se javlja kod imunokompetentnih pojedinaca i ima varijabilnu učestalost, zavisnu od različitih karakteristika virusa i domaćina. S druge strane, imunosuprimirani bolesnici imaju povećan rizik od razvoja HZ, koji se javlja kod 7.4% bolesnika posle transplantacije bubrega i oko 9 puta je češći u odnosu na opštu populaciju.³

Veća učestalost HZ u ovoj populaciji bolesnika pre svega predstavlja posledicu smanjene specifične ćelijske imunosti. Ujedno, preformirana specifična anti-VZV antitela kod seropozitivnih recipijenata bubrega ne mogu sprečiti reaktivaciju virusa, iako mogu, u određenoj meri, doprineti stvaranju manjeg broja virusnih kopija i bržem oporavku bolesti.⁴

DIJAGNOSTIKA HERPES ZOSTERA POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Pojava kožnih promena u okviru HZ često je dovoljna za postavljanje dijagnoze. Ipak, vezikularna ospa kod transplantiranih bolesnika može biti atipična i/ili nespecifično lokalizovana, odnosno diseminovana, što zahteva primenu dopunskih dijagnostičkih procedura.

Prilikom serološke dijagnostike treba imati u vidu da imunosuprimirani bolesnici mogu imati usporenu, a ponekada i izostalu produkciju VZV specifičnih IgM antitela, zbog čega je PCR tehnika detektovanja virusne DNK u telesnim tečnostima i tkivima ovih bolesnika najkorisnija u postavljanju dijagnoze.⁵

KOMPLIKACIJE HERPES ZOSTERA POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Komplikacije HZ česte su u populaciji imunosuprimiranih bolesnika. Najčešće se viđaju diseminacija kožnih promena i postherpetička neuralgija, a kod 30 do 50% bolesnika i visceralne komplikacije, koje imaju fatalan ishod u čak 15% slučajeva.⁵

Encefalitis je najčešća visceralna komplikacija HZ u vezi sa centralnim nervnim sistemom (CNS). Karakteriše se vaskulopatijom, koja u populaciji transplantiranih bolesnika zahvata male krvne sudove CNS-a dajući specifičnu neurološku simptomatologiju, koju čine hemiplegija, afazija i defekti u vidnom polju. Bolest uglavnom ima subakutan tok i fatalan ishod kod većine transplantiranih bolesnika.⁵

Pneumonija predstavlja jednu od najtežih komplikacija HZ, vodi u respiratornu insuficijenciju i ima lošu prognozu.³ Dijagnoza se postavlja karakterističnim radiografskim nalazom nodularnih infiltrata i intersticijskog pneumonitisa, kao i izolovanjem DNK virusa u bronhoalveolarnom lavatu tehnikom PCR-a.³

Važan faktor koji utiče na težinu kliničke slike i nastanak komplikacija HZ jeste intenzitet imunosupresije. Pokazano je da je rizik od nastanka HZ tri puta veći kod onih bolesnika koji su primali antitimocitni globulin u odnosu na one koji nisu primali indukcionu terapiju.⁶ Pojedini autori ističu značaj mikofenolične kiseline i sirolimusa u povećanju incidence HZ u odnosu na druge imunosupresivne agense.⁷

TERAPIJA HERPES ZOSTERA

Terapija reaktivacije VZV posle transplantacije bubrega mora biti započeta što je moguće ranije i to odgovarajućim dozama aciklovira. Ganciklovir se može koristiti u terapiji HZ, iako je njegovo dejstvo nešto blaže i odloženo u poređenju sa dejstvom aciklovira.⁸

Pojedini autori preporučuju redukciju doza imunosupresivnih lekova, posebno onih koji interferiraju sa funkcijom T-limfocita, odnosno

kalcineurinskih inhibitora i agenasa mikofenolične kiseline.⁸

Iako kod imunokompetentnih bolesnika koji su preležali varičelu, kontakt sa osobama sa HZ ne može uticati na reaktivaciju VZV, čini se da kontakt seropozitivnih immunosuprimiranih bolesnika sa virusnim partikulama iz kožnih lezija obolelih od HZ može stimulisati replikaciju virusa.⁹ Pojedini autori ističu ulogu VZV-specifičnih interferon- γ sekretnih CD8⁺ T-limfocita u procesu reaktivacije VZV.¹⁰ Dalja istraživanja ove tvrdnje mogla bi u budućnosti dati objašnjenje zbog čega kod nekih bolesnika dolazi do razvoja HZ i, što je još značajnije, objasniti potencijalnu ulogu interferona- γ na klinički tok i ishod bolesti.

Iz navedenog zaključujemo da varičela u periodu pre transplantacije ne označava da je celularni imunitet suficijentan da zaštiti od epizoda reaktivacije VZV posle transplantacije bubrega. Imajući u vidu potencijalno fatalne posledice HZ, kao i činjenicu da vakcinacija atenuisanom živom vakcinom u ovoj populaciji bolesnika nije preporučljiva, potrebno je razmotriti mogućnosti profilakse reaktivacije kod seropozitivnih odnosno primarne infekcije kod seronegativnih recipijenta alografta.

Dopunska ispitivanja genskih polimorfizama, posebno gena za interferon- γ , mogu doprijeti identifikaciji bolesnika koji su podložniji reaktivaciji VZV i kod kojih bi trebalo sprovesti posebne mere zaštite u periodu posle transplantacije bubrega.

LITERATURA

1. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14
2. Gnann Jr JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6
3. Gourishankar S, Mc Dermid JC, Jhangar GS, Priksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004;4:108-15
4. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, et al. Varicella-zoster virus specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis* 2009;200:1068-77
5. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:634-45
6. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP et al. Induction versus non-induction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001;72:1050-5-
7. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin) based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine, Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67:1036-42
8. Fishman JA. Overview: Cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1-8
9. Milinkovic M, Jovicic Pavlovic S, Lausevic M, Durutovic O, Naumovic R. Epidemic varicella zoster virus reactivation in renal transplant recipients: A case report. *Transplant Proc* 2015;47:146-50
10. Otani N, Baba K, Okuno T. Interferon-gamma release assay: a simple method for detection of varicella-zoster virus-specific cell mediated immunity. *J Immunol Methods* 2009;351:71-4

FARMAKOGENSKE KARAKTERISTIKE METABOLIZMA KALCINEURINSKIH INHIBITORA

Milica Kravljaja¹, R. Naumović^{1,2}

¹ Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Kalcineurinski inhibitori (CNI), ciklosporin i takrolimus, predstavljaju osnov immunosupresivnih protokola posle transplantacije solidnih organa. Upotreba ovih lekova značajno je smanjila učestalost akutnog odbacivanja i poboljšala jednogodišnje preživljavanje alografta, ali je njihov najznačajniji neželjeni efekat nefrotoksičnost. Imunosupresivno dejstvo ostvaruju blokadom enzima kalcineurina na putu aktivacije T-ćelija. Imaju uzak terapijski indeks i veliku interindividualnu varijabilnost. Supstrat su za P-glikoprotein, transmembranski proteinski nosač čiju sintezu kodira MDR1 gen. Nivo P-glikoproteina određuje brzinu apsorpcije CNI. Ključni enzimi u metabolizmu ovih immunosupresiva su izoenzimi citohroma P450, CYP3A4 i CYP3A5. Polimorfizam MDR1 i CYP3A gena može biti razlog velikih interindividualnih razlika u farmakokinetici CNI. Poznavanje farmakogenetskih osobina CNI je značajno za postizanje optimalnog terapijskog efekta ovih lekova.

Ključne reči: kalcineurinski inhibitori, P-glikoprotein, polimorfizam.

SUMMARY

Calcineurin inhibitors (CNI), cyclosporine and tacrolimus, are the base of immunosuppressive protocols after solid organ transplantation. The use of these drugs significantly reduced the frequency of acute rejection and improved one year allograft survival, but their most important side effect is nephrotoxicity. They inhibit the activity of enzyme calcineurin in the T-cells activation pathway. They have a narrow therapeutic index and large interindividual variability. CNI are substrate for P-glycoprotein, membrane transporter encoded by MDR1 gene. P-glycoprotein level determines the absorption rate of CNI. The key enzymes in the metabolism of CNI are isoenzymes of cytochrome P450, CYP3A4 and CYP3A5. The polymorphisms of MDR1 and CYP3A genes may be the reason for the large interindividual differences in the pharmacokinetics of CNI. Knowing pharmacogenetic characteristics of CNI may help to optimize immunosuppressive therapy after kidney transplantation.

Key words: calcineurin inhibitors, P-glycoprotein, polymorphism

Transplantacija bubrega je metod zamene bubrežne funkcije koji pokazuje neprikosnovene rezultate u odnosu na peritoneumsku i hemodijalizu. Omogućava najkvalitetniji način života, visok stepen rehabilitacije i najduže preživljavanje bolesnika. Novo poglavlje u oblasti transplantacije se otvara ranih 80-tih godina prošlog veka uvođenjem kalcineurinskih inhibitora (CNI) u immunosupresivne protokole. Zahvaljujući ovim lekovima značajno je smanjena učestalost akutnog odbacivanja i time poboljšano jednogodišnje preživljavanje alografta. S druge strane, najznačajniji neželjni efekat ovih immunosupresiva je nefrotoksičnost, koja je jednim delom odgovorna za činjenicu da je dugoročno preživljavanje alografta ostalo nepromenjeno.¹

CNI, ciklosporin (CsA) i takrolimus (TAC), svoje immunosupresivno dejstvo ostvaruju inhibicijom fosfataze kalcineurina na putu aktivacije T-ćelija. Inhibicija ovog enzima blokira transkripciju gena za sintezu citokina T-ćelija, među kojima je i faktor rasta T-ćelija, interleukin-2. Krajnji rezultat ove blokade je inhibicija proliferacije T-limfocita kao nosica celularne imunosti. Ova dva leka su biohemijski različite supstance ali, pored mehanizma delovanja, imaju i sličan metabolički put i neželjene efekte. Ključni proteinski nosač koji određuje brzinu apsorpcije ovih lekova je P-glikoprotein, a najznačajniji enzimi u njihovom metabolizmu su izoenzimi citohroma P-450 IIIA (CYP3A).²

CNI imaju vrlo uzak terapijski index. Redovna kontrola nivoa ovih lekova u krvi je obavezan deo praćenja bolesnika sa transplantiranim bubregom. Optimalna doza predstavlja balans iz-

Adresa autora: Dr Milica Kravljaja, Jurija Gagarina 136/36, Beograd. E-mail: mkrajljaja@gmail.com

među potrebne imunosupresivne aktivnosti leka i minimalne toksičnosti. Druge dve vrlo važne karakteristike ovih lekova su velika interindividualna varijabilnost i sklonost ka interreakciji s drugim lekovima. Ovakve farmakokinetičke osobine su posledica karakteristika njihovih metaboličkih enzima i transportera.³

Proteinski nosač CNI, P-glikoprotein je najrasprostranjeniji transporter u ljudskom organizmu. Odgovoran je za transport velikog broja strukturno različitih supstanci, od kojih su neke i njegovi snažni inhibitori. Menjajući aktivnost P-glikoproteina, menja se i apsorpcija CNI. Tako na primer, blokatori kalcijumskih kanala inhibiraju aktivnost P-glikoproteina i tako povećavaju nivo CNI u krvi. Isti efekat imaju i makrolidni antibiotici, inhibitori HIV-proteaze, neki antiaritmici. Rifampicin i antikonvulzivni lekovi su induktori P-glikoproteina, pa smanjuju nivo CNI.⁴ Međutim, ni nivo P-glikoproteina nije konstantan. On zavisi od karakteristika gena koji kodira njegovu sintezu. To je MDR1 gen (engl. termin. multidrug resistance gene). Ovo je izuzetno polimorfni gen, do sada je identifikovano oko 100 pojedinačnih polimorfizama u njegovom kodirajućem regionu, a za metabolizam CNI su značajna tri, C1236T (rs1128503), G2677T/A (rs2032582) i C3435T (rs1045642). Način na koji pojedinačni polimorfizmi MDR1 gena menjaju metabolizam CNI još uvek nije potpuno jasan. Postoje dokazi da osobe koje na poziciji C3435T imaju T-T genotip imaju manji nivo P-glikoproteina u crevima i zahtevaju manje doze CNI⁵, dok drugi ukazuju da T-T homozigoti zahtevaju veće doze CNI za postizanje ciljnog nivoa leka u krvi.⁶ Obzirom da je reč o tri pojedinačna polimorfizma, nova ispitivanja su usmerena na uticaj haplotipova na metabolizam CNI.

Kao što je napred rečeno, najvažniji enzimi za razgradnju CNI su izoenzimi CYP3A, i to CYP3A4 i CYP3A5. Polimorfizam CYP3A5 gena u najvećoj meri određuje brzinu razgradnje CNI. Na osnovu genskih karakteristika CYP3A5, postoje osobe koje brzo ili sporo metabolizuju CNI. Osobe koje na određenoj poziciji ovog gena imaju dve baze guanin (G-G homozigoti) sporo metabolizuju CNI. Za osobe koje brzo meta-

bolizuju ove lekove potrebne su veće doze leka za dostizanje ciljnog nivoa u krvi.⁷ Učestalost pomenutih genskih karakteristika se razlikuje među etničkim grupama. Oko 80% Evropljana sporije metabolizuje CsA i TAC [8]. Veća zastupljenost alela za brzi metabolizam CNI postoji kod Afroamerikanaca i Kineza.⁹

Ispitivanje uticaja genskih faktora na metabolizam CNI se ne završava sa MDR1 i CYP3A genima. Nagoveštava se da je polimorfizam gena koji kodira sintezu ciklofilina A, proteina za koji se vezuje CsA, povezan sa povećanim rizikom od nefrotoksičnosti ovog leka.¹⁰

Poznavanje farmakogenetskih karakteristika kalcineurinskih inhibitora pomaže u individualizaciji terapijskog pristupa, s ciljem postizanja maksimalne efikasnosti i minimalne toksičnosti ovih lekova. Ovakav pristup bi trebalo da bude put do poboljšanja dugoročnog preživljavanja presađenog bubrega.

LITERATURA

1. Danovitch M. G. Handbook of Kidney Transplantation, 5th edition. Wolters Kluwer 2010;5:79-83
2. Kelly P, Kahan BD. Review: metabolism of immunosuppressant drugs. *Curr Drug Metab.* 2002; 3(3):275-87.
3. Thervet E, Anglicheau D, Legendre C, Beaune P (2008) Role of pharmacogenetics of immunosuppressive drugs in organ transplantation. *Ther Drug Monit;* 30: 143-150.
4. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:423-429
5. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold H. P, Brocmoller J, Johne A, Coscorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, and Birkmann U: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97:3473-3478.
6. Sakaeda, T., Nakamura, T., Horinouchi, M., Kakumoto, M., Ohumoto, N., Sakai, T., Morita, Y., Tamura, T., Aoyama, N., Hirai, M., Kasuga, M. and Okumura, K.: MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm. Res.* 2004; 18: 1400-1404.
7. Haffroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, De Meyer M, Eddour DC, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004; 14(3): 147-54.
8. Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, van der Werf M, Gregoor PJ, Lindemans J, et al. Genetic

- polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74(3): 245–54.
9. Warrington JS, Shaw LM. Pharmacogenetic differences and drug-drug interactions in immunosuppressive therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005 Oct; 1(3): 487–503.
 10. Moscoso-Solorzano GT, Ortega F, Rodriguez I, et al. A search for cyclophilin-A gene variants in cyclosporine A-treated renal transplanted patients. *Clin Transplant*. 2008 Nov-Dec;22(6): 722–9.

LEČENJE RENALNE ANEMIJE - JUČE, DANAS, SUTRA -

Steva Plješa

SAŽETAK

Anemija je jedna od najkarakterističnijih i vidljivih manifestacija hronične bubrežne slabosti (HBI) preko 150 godina. Patogeneza anemije u HBI je multifaktorijska sa neadekvatnom produkcijom eritropetina, kao vodećim faktorom. Lečenje anemije kod bolesnika sa HBI zauzima veoma značajno mesto s obzirom da adekvatna i pravovremena terapija anemije rezultira usporavanjem progresije HBI, odlaganjem započinjanja dijaliznog tretmana, produžavanjem preživljavanja kod bolesnika na dijalizi, boljim kvalitetom života ovih bolesnika. S obzirom na značaj ovog simptoma, ali i znaka, HBI veoma rano je započeta terapija anemije kod bolesnika sa HBI. Prvobitno je to bila samo primena transfuzija krvi sa svim mogućim komplikacijama (transmisivne bolesti, porast antitela, posttransfuzione reakcije, odlaganje gvožđa u meka tkiva itd). Otkriće rekombinovanog humanog eritropoetina tokom 1980-tih godina postavlja se kamen temeljac u novom pristupu lečenja anemije u HBI. Nakon decenijske upotrebe kratkodelujućih rekombinovanih epoetina javljaju se pegilovane, dugodelujuće forme ovih lekova koji se aplikuju jednom mesečno i time povećavaju komfor terapijskog postupka uz smanjenje angažovanja medicinskog osoblja bez smanjenja kvaliteta terapije. U poslednje vreme razmatraju se nove strategije u lečenju anemije kod bolesnika sa HBI. Tako su u toku klinička ispitivanja sa novom grupom lekova koji su označeni kao stimulatori kostne srži među kojima su inhibitori prolyhydroxylase, modulatori hepcidinske aktivnosti, HIF stabilizatori, GATA inhibitori, genska terapija.

Gljučne reči: anemija, hronična bubrežna slabost, terapija

SUMMARY

Anaemia has been one of the most characteristic and most visible manifestations of chronic kidney disease (CKD) for over 150 years. Pathogenesis of anaemia in CKD is multifactorial with an inadequate production of erythropoietin as the leading cause. The treatment of anaemia in patients with CKD takes a very significant place since adequate and prompt therapy of anaemia results in decelerating of the progression of CKD, postponing the start of dialysis treatment, prolonging the survival in patients on dialysis and better quality of life for these patients. In regards to the significance of this symptom, and signs of CKD as well, the therapy of anaemia in patients with CKD started very early. Firstly, it was just the application of blood transfusion with all possible complications (transmitted diseases, the rise of antibodies, post transfusion reaction, sedimentation of iron in soft tissues etc.). The discovery of recombinated human erythropoietin during the 1980s represents the foundation for a new approach for treating anaemia in CKD. After a decade of using short term recombinated epoetin, pegylated forms with a long-lasting effect of these medicines appeared; they were applied monthly thus increasing the comfort of therapeutic method along with a reduction in the engaging of medical staff without diminishing the quality of a therapy. Lately, new strategies have been reconsidered in the treatment of anaemia in patients with CKD. So, there are on-going clinical trials with new groups of medicines which are labelled as stimulators of bone marrow among which are the inhibitors of prolyl hydroxylase, modulators of hepcidin activity, HIF stabilizers, GATA inhibitors, gene therapy.

Key words: anaemia, chronic kidney disease, therapy

Anemija je odavno, preko 150 godina, jedna od najkarakterističnijih komplikacija, vidljivih manifestacija, ali i ranih znakova hronične bubrežne slabosti (HBI). Oko 50% bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom stepena III-V imaju anemiju.¹ Ovaj procenat dramatično raste kod bolesnika koji su na hemodijalizi.² Patogeneza anemije u HBI je multifaktorijska (uremijski toksini, acidoza, nedostatak gvožđa zbog gubitka krvi, ali i sporije apsorpcije iz digestivnog trakta, gubitak krvi i folata preko dijalizatora,

uzimanje krvi radi analiza, hronične infekcije, podhranjenost, aluminijum, prisustvo specifičnih eritroidnih, inhibitora kao što su PTH spermin, spermidin itd.) sa neadekvatnom produkcijom eritropetina kao vodećim faktorom. Lečenje anemije kod bolesnika sa HBI zauzima veoma značajno mesto, s obzirom da adekvatna i pravovremena terapija anemije rezultira smanjenjem relativnog rizika od smrti i relativnog rizika od hospitalizacije, usporavanjem progresije HBI, odlaganjem započinjanja dijaliznog tretmana, produžavanjem preživljavanja kod bolesnika na dijalizi, boljim kvalitetom života ovih bolesnika,

Adresa autora: Prof. dr Steva Plješa, internista nefrolog.
E-mail: spljesa@gmail.com

povećanjem radnog kapaciteta, poboljšanjem kognitivne funkcije. S obzirom na značaj ovog simptoma, ali i znaka HBI, veoma rano je lečenje anemije kod bolesnika sa HBI postalo jedan od primarnih zadataka nefrologa u lečenju ovih bolesnika.

Prvobitno, „juče“, je to bila samo primena transfuzija krvi sa svim mogućim komplikacijama (transmisivne bolesti, porast antitela, postransfuzione reakcije, negativan uticaj transfuzija krvi na kosnu srž, odlaganje gvožđa u meka tkiva itd). Svakako da je jedan od najvećih problema tada bila pojava B hepatitisa. Prema podacima iz 1971. godine 43% svih bolesnika na dijalizi je bilo inficirano virusom hepatita B, a smrtnost osoblja zaposlenog u jedinicama za dijalizu, od akutnog hepatita iznosila je 4,5%. Stanje stvari se značajno poboljšava nakon izolacije kompletnog virusa B od strane Dane-a 1970. godine i naravno, otkrivanja vakcine protiv hepatita B 1982. godine, kao i započinjanja kontrole krvi na virus hepatita B, a potom i virus hepatita C.

Danas, kao kamen temeljac u lečenju anemije, figurira primena rekombinovanih humanih eritropetina (r-HuEPO). Sve počinje 1980 godine kada je u laboratoriji AMGEN-a otkriven i sintetisan humani rekombinovani eritropetin. Tri godine kasnije, 1983., Dr Fu-Kuen Lin sa svojim timom izoluje i klonira EPO gen, a koristeći tehnologiju rekombinovanja DNA proizvodi rekombinovani humani eritropetin. Radi se o molekulu sa 165 aminokiselina molekulske težine 30,400 daltona sa četiri ugljeno-hidratna lanca, 14 ostataka sijalinske kiseline i 40% ugljenih hidrata. Svoje dejstvo otvaruje delujući na BFU (Erythroid burst-forming unit) i CFU (Erythroid colony-forming unit) u lancu eritropoeze. Već 1989. godine američka FDA (Food and Drug Association) ga odobrava za upotrebu, tako da se danas između 80% i 90% bolesnika na dijalizi, ali i u predijaliznom periodu nalazi na terapiji sa r-HuEPO. Trenutno su nam na raspolaganju kratkodjelujući r-HuEPO koji zahtevaju češće davanje, dva do tri puta nedeljno, kao što su rekombinovani humani eritropoetini tipa epoetinalfa (EPREX) i epoetinbeta (RECORMON) ali i bi-

osimilarsi tipa epoetin zeta (EQRALYS). Od 2001. u uporebi je dugodelujući r-HuEPO tipa darbepoetina alfa (ARANESP) a od 2007. i epoetin beta-methoxy polyethylen glycol (MIRCE-RA). Prednost dugodeljućih epoetina je u boljem komforu za bolesnika, daju se jednom mesečno, ali i u značajnoj uštedi vremena za aplikaciju ovih lekova. Velika prednost ovih dugodeljućih preparata je i u tome što je ista doza leka data subcutano, ili intravenski, što nije slučaj kod kratkodjeljućih EPO preparata.

Primena r-HuEPO terapije u lečenju anemije kod bolesnika sa raznim stepenima hronične bubrežne slabosti dramatično je transformisala život milionima pacijenata širom sveta pa i kod nas. Mnogi mladi bolesnici primenom ovih lekova izbegli su HLA antigen senzibilizaciju i time otvorili sebi put ka transplantaciji. Ova terapija, uz adekvatnu nadoknadu gvožđa, dovodi do podizanja nivoa hemoglobina na ciljnu vrednost između 11 i 12 g/l čime se postiže smanjenje minutnog volumena srca, smanjenje hipertrofije leve komore i indeksa mase leve komore, smanjenje udarnog volumena srca i smanjuje incidenca koronarne bolesti, a sve to dovodi do smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta koji je vodeći kod bolesnika sa bubrežnom slabosti. Značajno se smanjuje zamor, a povećava radni kapacitet, tolerancija na napor, kognitivne sposobnosti i seksualne funkcije kod bolesnika dugotrajno lečenih r-HuEPO.³

Tokom poslednjih nekoliko godina nova strategija za korekciju anemije u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji se intenzivno istražuje. Stoga „sutra“ možemo očekivati neki od preparata koji se ispituju (neki su završili fazu III kliničkog ispitivanja) kao novi lek u lečenju anemije kod bubrežnih bolesnika. Lekovi koje možemo očekivati u budućnosti, za sada, bi bili:

Peginesatide (peptidni agonista eritropoetskog receptora). Radi se o dimeričkom peptidu koji je posebnim vezama spojen sa pegilacionim lancem koji mu omogućava metaboličku sigurnos in vivo.⁴ Prve podatke o eritropeptičnom dejstvu ovog molekula objavio je Fan i saradnici⁵ ukazujući da je ovaj molekul sposoban da stimuliše rast eritroidne kolonije, kao i da povećava

broj retikulocita. U nastavku ispitivanja pokazano je da ne postoji strukturna homologija između ovog molekula i eritropeptina, stoga antitela na eritropoetin nisu reagovala sa njim⁶ čime se isključuje mogućnost pojave aplazije koštane srži kao imuni odgovor na ovaj lek. Ispitivanja sa ovim lekom su daleko odmakla, tako da je završena faza 3 kliničkog ispitivanja i započinju 4 randomizovane kontrolne studije sa epoetinom ili darbepoetinom alfa kao komparatorom. Sa završetkom ovih studija treba očekivati i moguću širu upotrebu ovog agensa.

HIF stabilizatori – Poslednjih desetak godina ispituje se detaljnije odnos HIF stabilizatora i eritropetin gena.⁷ Ekspresija eritropetina, kako u bubegu, tako i u jetri, suprimirana je degradacijom alfa subjedinice HIF (HIF-1 α), zavisnom od kiseonika, a uzrokovano je prolyl hydroxylazom.⁸ Inhibicijom prolyl hydroxylaze dolazi do stabilizacije HIF-a i posledično dolazi do ekspresije eritropoetskog gena. Naime, pokazano je da anemija kod bolesnika sa bubrežnom slabošću nije uzrokovana samo jednostavnom nedovoljnom produkcijom eritropopetina, već donekle i defektnom regulacijom EPO gena. Prednost terapije ovim lekom je na prvom mestu oralna primena. Druga važna komponenta je njegova mogućnost moduliranja brojnih ostalih gena involviranih u eritropoezu (eritropoetin receptor, transferin, transferin receptor, ferroportin, divalentni metalni transporter 1) uz EPO gen.⁹ Veoma je značajno dejstvo HIF stabilizatora (prolyl hydroxylaze) i na nekoliko stotina drugih hydroxisenzivnih gena uključujući one koji regulišu glikoregulaciju ili angiogenezu.¹⁰ Značajna je njegova uloga u lečenju rezistentnih i hiporespondera na epoetinsku terapiju, s obzirom na dodatna dejstva kao što je supresija hepcidina i mogućnosti korišćenja veće količine cirkulišućeg gvožđa

Modulatori Hepcidina – Hepcidin je mali peptid koga najviše produkuje jetra, ali i ostale ćelije, pre svega makrofagi i adipociti. Veoma je važan u regulaciji metabolizma gvožđa kontrolišući njegovu apsorpciju iz duodenuma ali i oslobađanje gvožđa iz ćelija retikuloendotelne sistema. Smatra se da uremija, kao hronično infla-

matorno stanje dovodi do aperegulacije hepcidina stoga se pretpostavlja da je ovo stanje deo patogeneze anemije kod bolesnika sa bubrežnom slabošću tako što limitira pristupačnost gvožđa koštanoj srži. Postavila se hipoteza da kao i kod drugih inflamatornih anemija, što je laboratorijski i pokazano, smanjujući nivo hepcidina može doći do poboljšanja anemičnog stanja.¹¹ Bez obzira na sve teorijske postavke i neke laboratorijske potvrde ni jedna klinička studija za sada nije započeta. Objasnjenje se može naći u pretpostavci da bi inhibicija hepcidina mogla da dovede do povećanog rizika od infekcija.

Gara-2 inhibitori- GATA familija transkripcionih faktora inhibiraju koju ekspresiju EPO gena delujući na njegov promotor stoga je postavljena hipoteza da se inhibicijom GATA stimuliše ekspresija EPO gena, čime bi se povećala eritropoeza. Ove pretpostavke su potvrđene davanjem dva inhibitora transkripcionih faktora GATA: K-7174 i K-11706.¹² Rezultati ovih studija ukazuju na potencijalnu mogućnost oralne upotrebe GATA inhibitora u lečenju anemije. Takođe je pokazano, kao i kod HIF stabilizatora, da GATA inhibicija može dovesti do aktivacije gena koji učestvuju u eritropoezi.

Genska eritropoetinska terapija – Grupa Izraelskih naučnika uspela je da izdvoji EPO gen iz ćelija kože.¹³ Prvi eksperimenti su vršeni na SCID miševima i nakon dobijenih dobrih rezultata ista tehnologija je primenjena i kod ljudi. Mala grupa pacijenata sa bubrežnom slabošću u Izraelu učestvovala je u kliničkoj studiji faza 1-2 i kod svih pacijenata je došlo do povećanja produkcije eritropetina i dugotrajnog održavanja nivoa hemoglobina na nivou 1'-12 g/dl unutar 6 do 12 meseci, bez dodatnog primanja eritropetina.¹⁴

ZAKLJUČAK

Anemija je jedna od najkarakterističnijih i vidljivih manifestacija hronične bubrežne slabosti (HBI) preko 150 godina. Lečenje anemije kod bolesnika sa HBI zauzima veoma značajno mesto, s obzirom da adekvatna i pravovremena terapija anemije rezultira usporavanjem progresije HBI, odlaganjem započinjanja dijaliznog tret-

mana, produžavanjem preživljavanja kod bolesnika na dijalizi, boljim kvalitetom života ovih bolesnika. Zahvaljujući pronalasku r-HuEPO prestali smo da masovno koristimo transfuzije iako ih u potpunosti nismo isključili. Terapija sa r-HuEPO postala je kamen temeljac lečenja naših bolesnika dobrih četvrt veka i za sada daje dobre rezultate. Ljudska želja za novim dovela je do razmatranja nekih novih strategija u lečenju anemije. Ono što se mora priznati to je da ni jedan od novih agenasa, koji su u razvoju, nije pokazao izrazitu superiornost nad dosadašnjom terapijom sa r-HuEPO niti je testirano na dovoljnom broju hiporespondibilnih bolesnika da bi se pokazao bolji terapijski efekat od dosadašnje EPO terapije. To svakako ne treba da bude prepreka da se nastavi sa daljim istraživanjima na većem broju bolesnika sa željom da se iznađu novi agensi koji bi na adekvatan način zamениli dosadašnju zadovoljavajuću terapiju sa r-HuEPO.

LITERATURA

- McClellan WM, Aronoff SL, Blton WK, The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease, *Curr Med Res Opin*, 2004;20:1501-10.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al., Anaemia ih haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Nephrol Dial Transplant*, 2004;19:121-32.
- Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int.* 1988;34:525-528.
- Macdougall IC. Hematide, a novel peptide-based erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9:1034-1047.
- Fan Q, Leuther KK, Holmes CP, et al. Preclinical evaluation of Hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia. *Exp Hematol.* 2006;34:1303-1311.
- Woodburn KW, Fan Q, Winslow S, et al. Hematide is immunologically distinct from erythropoietin and corrects anemia induced by antierythropoietin antibodies in a rat pure red cell aplasia model. *Exp Hematol.* 2007;35:1201-1208.
- Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004;43:649-659.
- Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26:261-268.
- Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:F1-F13.
- Besarab A, Hulter HN, Klaus S, et al. FG-4592, a novel oral HIF prolyl hydroxylase inhibitor, elevates hemoglobin in anemic stage 3/4 CKD patients. American Society of Nephrology Congress 2010, Denver, CO; SA-FC416.
- Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.* 2008;93:90-97.
- Imagawa S, Nakano Y, Obara N, et al. A GATA-specific inhibitor (K-7174) rescues anemia induced by IL-1beta, TNFalpha, or L-NMMA. *FASEB J.* 2003;17:1742-1744.
- Brill-Almon E, Stern B, Afik D, et al. Ex vivo transduction of human dermal tissue structures for autologous implantation production and delivery of therapeutic proteins. *Mol Ther.* 2005;12: 274-282.
- Medgenics press release April 27, 2010. Medgenics granted approval for extension of anaemia trial. http://www.medgenics.com/downloads/Announcement-MOH_270410.pdf. Accessed October 15, 2011.

ODABRANI RADOVİ

HEPATITIS C I BOLESTI BUBREGA
- ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE -Dejan Petrović¹, P. Čanović², Ž. Mijailović³, B. Popovska-Jovičić³¹ Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Kragujevac² Odsek biohemije, Fakultet medicinskih nauka, Univeritet u Kragujevcu³ Klinika za infektivne bolesti, KC Kragujevac, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) je veliki zdravstveni problem u svetu. HCV infekcija je vodeći uzrok hroničnog oštećenja jetre, ali izaziva i oštećenja drugih sistema organa (ekstrahepatične komplikacije), kao što su: mešovita krioglobulinemija, krioglobulinemični vaskulitis, membranoproliferativni glomerulonefritis. Cilj: Rad je imao za cilj da analizira HCV infekciju i oštećenje bubrega. Metod: Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikom i lečenjem HCV infekcije, krioglobulinemičnog vaskulitisa i membranoproliferativnog glomerulonefritisa. Rezultati: HCV infekcija je glavni uzrok razvoja mešovite krioglobulinemije tip II. Mešovita krioglobulinemija dovodi do razvoja krioglobulinemičnog vaskulitisa i membranoproliferativnog glomerulonefritisa tip I. Najčešće kliničke manifestacije krioglobulinemičnog vaskulitisa se javljaju na koži: palpabilna purpura sa ulceracijama kože. Membranoproliferativni glomerulonefritis tip 1 se klinički može ispoljiti proteinurijom i mikrohematurijom, a u težim oblicima javlja se akutni nefritički sindrom, nefrotski sindrom i brzo-progresivno opadanje funkcije bubrega. Zlatni standard antivirusne terapije je kombinacija pegilovanog interferona alfa i ribavirina. Kod bolesnika sa umerenom proteinurijom i sporom progresijom bubrežne slabosti antivirusni postupak je terapija prve linije. Bolesnici sa glomerulonefritisom, povezanim sa HCV infekcijom, koji se klinički ispoljavaju akutnim nefritičkim sindromom, nefrotskim sindromom i/ili brzo-progresivnim opadanjem funkcije bubrega leče se imunosupresivnom terapijom, a zatim se lečenje nastavlja antivirusnim režimom. Zaključak: Rano dijagnostikovanje HCV infekcije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja sprečavaju napredovanje hepatičnih i ekstrahepatičnih komplikacija, popravljaju preživljavanje i kvalitet života ovih bolesnika.

Ključne reči: hepatitis C, mešovita krioglobulinemija, glomerulonefritis, strategija lečenja

SUMMARY

Introduction: Infection with Hepatitis C virus (HCV) is a major health problem in the world. HCV infection is the leading cause of chronic liver damage, but it causes damages of other organ systems (extrahepatic complications), such as mixed cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, membranoproliferative glomerulonephritis. Aim: The aim of this work was to analyze HCV infection and kidney damage. Method: Expert works and clinical studies dealing with etiopathogenesis, diagnosis and treatment of HCV infection, cryoglobulinemic vasculitis and membranoproliferative glomerulonephritis were analyzed. Results: HCV infection is the main cause of development of the mixed cryoglobulinemia Type II. Mixed cryoglobulinemia leads to the development of cryoglobulinemic vasculitis and membranoproliferative glomerulonephritis type I. The most common clinical manifestations of cryoglobulinemic vasculitis occur on skin: palpable purpura with ulcerated skin. Membranoproliferative glomerulonephritis type I clinically can be manifested in proteinuria and microscopic haematuria, and in more severe forms acute nephritic syndrome, nephrotic syndrome and rapidly-progressive renal failure occur. The gold standard of antiviral therapy is combination of Pegylated interferon alfa and ribavirin. Regarding the patients with moderate proteinuria and slow progression of renal failure, antiviral procedure is the first-line therapy. Patients with glomerulonephritis connected with HCV infection, which are clinically manifested in acute nephritic syndrome, nephrotic syndrome and rapidly-progressive renal failure are treated by immunosuppressive therapy, and then the treatment is continued with antiviral regime. Conclusion: Early diagnosis of HCV infection and timely implementation of appropriate treatment prevent progression of hepatic and extrahepatic complications, improving survival and quality of life of these patients.

Key words: Hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, glomerulonephritis, treatment strategy

UVOD

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) je veliki zdravstveni problem u svetu.¹ Svetska zdravstvena organizacija - WHO (World Health Organization) procenjuje da je danas oko 3% svetske populacije inficirano virusom hepatitisa C (oko

180 miliona stanovnika). Svake godine ovim virusom se inficira 3-4 miliona stanovnika, a oko 350.000 bolesnika sa HCV infekcijom umire godišnje (ciroza jetre, hepatocelularni karcinom, klinički sindromi povezani sa HCV infekcijom).^{1,2} Sve ovo ukazuje na značaj ranog otkrivanja HCV infekcije (anti-HCV-antitela, HCV RNA), sprečavanje razvoja hepatičnih (akutni fulminantni hepatitis, hronični hepatitis, ciroza

Adresa autora: Prof. dr Dejan Petrović, Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac.
E-mail: dejanpetrovic68@sbb.rs

jetre, hepatocelularni karcinom) i ekstrahepatičnih komplikacija (vaskulitis povezan sa krioglobulinemijom, glomerulonefritis povezan sa krioglobulinemijom), kao i pravovremenu primenu odgovarajuće antivirusne terapije (kombinacija pegilovanog interferona i ribavirina).³

HCV INFEKCIJA

HCV infekcija je vodeći uzrok hroničnog oštećenja jetre, ali izaziva i oštećenja drugih sistema organa (ekstrahepatične komplikacije), kao što su: mešovita krioglobulinemija, krioglobulinemični vaskulitis, limfoproliferativne bolesti i bolesti bubrega.¹⁻³ HCV infekcija se prenosi isključivo parenteralnim putem (transfuzija krvi, intravenski lekovi, injekcione procedure, medicinske i hirurške procedure), a moguće je prenošenje i seksualnim putem.³ U zavisnosti od kliničkog toka HCV infekcija može biti akutna (10%) i hronična (90%).

Akutna HCV infekcija je uglavnom bez simptoma (50-90%), oporavak od akutnog hepatitisa se javlja kod 30% bolesnika, a retko se javlja akutni fulminantni hepatitis.³ Hronična HCV infekcija je povezana sa ožiljavanjem parenhima jetre, razvojem ciroze jetre i povećanim rizikom od hepatocelularnog karcinoma.³ HCV infekcija se dijagnostikuje serološkim testovima (anti-HCV-antitela) i PCR testom (HCV RNA).¹⁻³ HCV RNA se javlja dve nedelje posle izlaganja virusu hepatitisa C, dok se anti-HCV antitela ne otkrivaju pre 8-12 nedelje.¹

EKSTRAHEPATIČNE KOMPLIKACIJE HCV INFEKCIJE

Mešovita krioglobulinemija

Krioglobulini su imunoglobulini koji precipitiraju u serumu na temperaturi nižoj od 37°C i izazivaju oštećenje organa na dva načina: usporavanjem protoka krvi kroz male krvne sudove (hiperviskozni sindrom, uglavnom kod mešovite krioglobulinemije tip I) i imunskim mehanizmi-ma (krioglobulinemični vaskulitis).^{4,5}

Bolesnici imaju značajan nivo krioglobulina u serumu ukoliko je njihova koncentracija u najmanje dva merenja >0.05 g/l. Krioglobulinemija

se definiše kao prisustvo krioglobulina u serumu.^{4,5} U zavisnosti od tipa imunoglobulina razlikujemo tri tipa krioglobulinemije: tip I, II i III. Krioglobulinemija tip I sadrži monoklonske imunoglobuline klase IgM ili IgG, najčešće se javlja kod bolesnika koji boluju od limfoproliferativnih bolesti (multipli mijelom) i može biti praćena razvojem hiperviskoznog sindroma.^{4,5} Krioglobulinemija tip II sadrži više imunoglobulina, a imunski kompleksi se sastoje od poliklonskih IgG i monoklonskih IgM imunoglobulina (IgM imaju svojstva reumatoidnog faktora-RF).^{4,5} Krioglobulinemija tip III sadrži poliklonske IgG i IgM imunoglobuline. Tip II i tip III označavaju se još i kao mešovita krioglobulinemija, zato što sadrže IgM i IgG imunoglobuline.^{4,5}

Krioglobuline stvara izmenjen klon B-ćelija. Hronična HCV infekcija ili autoimunske bolesti dovode do stalne imunske stimulacije i proliferacije klona izmenjenih B-ćelija, koje počinju pojačano da stvaraju krioglobuline (odgovor imunskog sistema domaćina na hroničnu HCV infekciju).^{4,5} HCV protein E2 reaguje sa CD81 receptorom ispoljenim na hepatocitima, B i T limfocitima. Ta interreakcija je okidač za hroničnu stimulaciju B-ćelija (proliferacija klona B-ćelija). Klonovi B-ćelija se mogu naći u perifernoj krvi, kostnoj srži i jetri kod bolesnika sa HCV infekcijom.^{4,5} Klonovi B-ćelija stvaraju poliklonske i monoklonske imunoglobuline IgM, krioglobuline koji imaju aktivnost reumatoidnog faktora (IgM-k-RF).^{4,5} Etiopatogeneza mešovite krioglobulinemije povezane sa HCV infekcijom je višefaktorska i stepenasta: uključuje infektivne agense (HCV), predisponirajuće faktore domaćina i moguće nepoznate faktore sredine (toksični okidači).^{4,5}

Antigeni virusa (HCV core, envelop E2, NS3, NS4, NS5 proteini) su hronični stimulusi imunskog sistema domaćina preko specifičnih receptora na površini limfocita, kao što su CD81 (intereakcija sa E2 proteinom virusa).^{4,5}

Glavni patogenetski mehanizmi oštećenja organa su precipitacija/taloženje krioglobulina u malim krvnim sudovima (vaskularna okluzija) i zapaljenje zida krvnih sudova posredovano imunskim kompleksima (krioglobulinemični vasku-

litis).^{4,5} Kod krioglobulinemije tip I češća je vaskularna okluzija, kao posledica visoke koncentracije krioglobulina i hiperviskoznog sindroma, dok je u mešovitoj krioglobulinemiji mnogo češći vaskulitis posredovan imunskim kompleksima (krioglobulinemični vaskulitis).^{4,5} Kod tipa II mešovite krioglobulinemije monoklonski imunoglobulini IgM stvaraju velike komplekse sa IgG i komponentom komplementa C1q. C1q se vezuje za receptore na endotelnim ćelijama, podstiče deponovanje imunskih kompleksa i posledičnu vaskularnu inflamaciju.^{4,5} Najčešća klinička manifestacija mešovite krioglobulinemije tip II je trijada, koju čine: purpura, artralgijske i zamaranje/malaksalost, prisutna u 80% bolesnika na početku bolesti.^{4,5}

Hiperviskozni sindrom se uglavnom javlja kod krioglobulinemije tip I, povezane sa hematološkim neoplazijama i veoma retko se javlja kod bolesnika sa mešovitom krioglobulinemijom (<3%).^{4,5} Glavni simptomi su neurološki (glavobolja, konfuzija), očni (gubitak vida, zamagljen vid) i rino-otološki (epistaksa, gubitak sluha).⁵ Hiperviskozni sindrom, sa kliničkim simptomima i znacima zahteva hitno lečenje plazmaferezom.^{4,5}

Krioglobulinemični vaskulitis se ispoljava opštim, nespecifičnim simptomima i znacima, kao što su povišena telesna temperatura, malaksalost/zamaranje, mijalgija, artralgijske, a najkarakterističnija klinička manifestacija krioglobulinemičnog vaskulitisa je kožna purpura (54-82%).^{5,6} Kriterijumi za dijagnostikovanje krioglobulinemičnog vaskulitisa nisu standardizovani. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih (purpura, artralgijske, polineuropatija, Raynaud-ov fenomen), laboratorijskih (anti-HCV antitela, HCV RNA, hipokomplementemija, antinuklearna antitela, antitela na glatke mišićne ćelije, antifosfolipidna antitela, ANCA antitela) i patohistoloških podataka (leukocitoklastični vaskulitis, sistemski nekrotizirajući vaskulitis).⁶

Kod najvećeg broja bolesnika dijagnoza se postavlja dokazivanjem krioglobulina u serumu i na osnovu oštećenja tipičnih organa (koža, bubrezi, periferni nervi).^{5,6} Biopsija tkiva se koristi za procenu zahvaćenosti organa. Imunski kom-

pleksi koji sadrže krioglobuline precipitiraju u obliku hijalinih cilindara i dovode do okluzije malih krvnih sudova, uključujući i kapilare glomerula i endoneuralnu mikrovaskulaturu.^{5,6}

Kod vaskulitisa u zidu malih krvnih sudova prisutni su infiltrati zapaljenskih ćelija (monociti/polimorfonuklearni leukociti), a može se javiti i fibrinoidna nekroza (akutni nekrotizirajući vaskulitis/akutni nekrotizirajući glomerulonefritis). Akutni nekrotizirajući glomerulonefritis se može javiti kod 5-30% bolesnika sa mešovitom krioglobulinemijom povezanom sa HCV infekcijom (akutni nefritički sindrom). Kod 10-20% bolesnika se mogu naći polumeseci u glomerulima (brzo-progresivni glomerulonefritis), a kod najvećeg broja bolesnika (70%) sa mešovitom krioglobulinemijom tip II i HCV infekcijom javlja se membranoproliferativni glomerulonefritis tip 1 (subendotelni depoziti, depoziti u mezangijumu, proliferacija ćelija mezangijuma, infiltracija mezangijuma zapaljenskim ćelijama/monocitima, dvostruko konturirana bazalna membrana glomerula).^{5,6} Klinički, laboratorijski i patohistološki nalazi za dijagnostikovanje krioglobulinemije prikazani su u tabeli 1.^{5,6}

Tabela 1. Klinički, laboratorijski i patohistološki nalazi za dijagnostikovanje krioglobulinemije

Klinički nalazi

- Purpura kože kod odraslih
- Kožni nekrotični ulkusi
- Glomerulonefritis
- Periferna neuropatija
- Neerozivni artritis
- Akralna ishemija
- Akrocijanoza izazvana hladnoćom
- Raynaud-ov fenomen

Laboratorijski poremećaji:

- Neobjašnjivo smanjena koncentracija C4 u serumu
- Neobjašnjivo visok titar RF
- Pseudotrombocitoza
- Stvaranje rulo formacija
- Monoklonska gamopatija

Histološki nalaz/karakteristike:

- Leukocitoklastični vaskulitis
- Membranoproliferativni glomerulonefritis
- Hijalini trombi u kapilarima glomerula ili vaskulitis malih krvnih sudova
- Endoneuralni vaskulitis
- Neklasifikovani sistemski nekrotizirajući vaskulitis

Modifikovano prema referenci⁴

Tabela 2. Evaluacija mešovite krioglobulinemije: klinička i serološka ispitivanja

• Anamneza, fizikalni pregled
• RTG srca i pluća, EKG, ultrazvuk abdomena, laboratorijske analize, pregled urina
• Otkrivanje krioglobulina
• RF, C3, C4, ANA, anti-ENA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKMI, ostala autoantitela
• Virusološki markeri: anti-HCV antitela, HCV RNA, HCV genotip
• Evaluacija mogućih komorbiditeta (kardiovaskularni, endokrini/metabolički)
• MC klasifikacija (definitivna dijagnoza, esencijalna, sekundarna)

RF - reumatoidni faktor, ANA - antinuklearna antitela, anti-ENA-anti-extractable nuclear antigen antitela, AMA - anti-mitohondrijalna antitela, ASMA - anti-glatkomišićna antitela, anti-LKMI - anti-liver/kidney microsome type I antitela
Modifikovano prema referenci⁵

Tabela 3. Preporučeni kriterijumi za klasifikaciju bolesnika sa mešovitom krioglobulinemijom

Kriterijumi	Serološki nalaz	Patološki nalaz	Klinički nalaz
Major	Mešoviti krioglobulini Nizak C4 u serumu	Leukocitoklastični vaskulitis	Purpura
Minor	Reumatoidni faktor + HCV + HBV +	Infiltrati klonskih B-ćelija (jetra i/ili kostna srž)	Hronični hepatitis MPGN Periferna neuropatija Ulceracije kože

C4 - komponenta komplemента, MPGN - membranoproliferativni glomerulonefritis. Definitivni sindrom mešovite krioglobulinemije: a) Mešoviti krioglobulini u serumu (± nizak C4) + purpura + leukocitoklastični vaskulitis; b) Mešoviti krioglobulini u serumu (± nizak C4) + 2 minor klinička simptoma + 2 minor serološka/patološka nalaza
Modifikovano prema referenci.⁵

Tip I krioglobulinemija se najčešće javlja kod bolesnika sa Waldenström-ovom makroglobulinemijom, multiplim mijelomom ili hroničnom limfocitnom leukemijom.^{4,5} Najčešći uzrok mešovite krioglobulinemije tip II je infekcija izaz-

vana virusom hepatitisa C. U više od 90% bolesnika dijagnostikovano je prisustvo HCV RNA u serumu. Rizik od mešovite krioglobulinemije se povećava sa trajanjem HCV infekcije, a jednogodišnja incidencija mešovite krioglobulinemije kod bolesnika sa HCV infekcijom iznosi 3%.^{4,5} U manje česte uzročnike mešovite krioglobulinemije tip II spadaju autoimunske bolesti (Sjögren-ov sindrom, sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis) i B-ćelijske limfoproliferativne bolesti (B-ćelijski limfom, multipli mijelom).^{4,5}

Klinički spektar mešovite krioglobulinemije uključuje nalaz mešovitih krioglobulina u serumu bez simptoma do kompletnog kliničkog krioglobulinemičnog sindroma.⁵ Mešoviti krioglobulini u serumu mogu više godina i decenija da prethode kliničkom ispoljavanju bolesti. Najčešće kliničke manifestacije mešovite krioglobulinemije se javljaju na koži: palpabilna purpura, krioglobulinemični vaskulitis sa ulceracijama kože.⁴ Evaluacija bolesnika za sindrom mešovite krioglobulinemije uključuje kliničko-serološki panel prikazan u tabeli.²⁻⁵

Dijagnostikovanje sindroma mešovite krioglobulinemije vrši se na osnovu virusološkog i kliničko-patološkog nalaza, tabela.³⁻⁵

Za otkrivanje komplikacija mešovite krioglobulinemije primenjuje se dijagnostički panel prikazan u tabeli 4.³

Tabela 4. Dijagnostika i monitoring glavnih MC komplikacija

• Hronični hepatitis, ciroza, hepatocelularni karcinom: monitoring svakih 6-12 meseci: ALT, AP, ultrazvuk jetre (biopsija, CT sken)
• Glomerulonefritis: monitoring koncentracije kreatinina u serumu i analiza urina (proteinurija, mikrohematurija), ultrazvuk bubrega, biopsija bubrega)
• Periferna neuropatija: klinički monitoring, EMG
• Ulceracije kože: isključiti vaskularne komorbiditete (Doppler evaluacija arterija i vena)
• Sicca syndrome: diferencijalna dijagnoza sa primarnim SS
• Artritis: diferencijalna dijagnoza sa RA
• Zahvaćenost štitaste žlezde: hormoni, auto-antitela, ultrazvuk vrata, biopsija
• Limfom B-ćelija: klinički monitoring, biopsija kostne srži/limfnih nodusa, CT sken celog tela

RF - reumatoidni faktor, ANA - antinuklearna antitela, anti-ENA-anti-extractable nuclear antigen antitela, AMA - anti-mitohondrijalna antitela, ASMA - anti-glatkomišićna antitela, anti-LKMI - anti-liver/kidney microsome type I antitela, SS - Sjogrenov sindrom
Modifikovano prema referenci.⁵

BOLESTI BUBREGA POVEZANE SA HCV INFEKCIJOM

Najčešća bolest bubrega povezana sa virusom hepatitisa C, kod bolesnika sa mešovitom krioglobulinemijom tip II je membranoproliferativni glomerulonefritis-MPGN tip 1 (krioglobulinemični glomerulonefritis).⁷⁻¹⁰ U ostale glomerulske bolesti kod bolesnika sa HCV infekcijom spadaju: membranozni glomerulonefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis bez krioglobulinemije, brzo-progresivni glomerulonefritis, fokalno-segmentna glomeruloskleroza, IgA nefropatija, trombotična mikroangiopatija, fibrilarni glomerulonefritis i imunotaktoidna glomerulopatija.^{9,10} HCV inficirani bolesnici imaju 10 puta veći rizik od razvoja membranoproliferativnog glomerulonefritisa u odnosu na bolesnike bez HCV infekcije.^{9,10}

Glavne patohistološke karakteristike ovog tipa glomerulonefritisa su subendotelni depoziti IgG/C3/IgM(RF), proliferacija ćelija mezangijuma, infiltracija mezangijuma zapaljenskim ćelijama, dvostruko konturirana bazalna membrana glomerula. U 30% bolesnika prisutan je vaskulitis malih arterija bubrega.^{9,10}

Bolest se klinički ispoljava proteinurijom i hematurijom, sa ili bez poremećaja funkcije bubrega.⁷⁻¹⁰ U 20-25% bolesnika javlja se akutni nefritički sindrom ili nefrotski sindrom.^{9,10}

Hipertenzija je prisutna u 80% bolesnika. Laboratorijski parametri ukazuju na prisustvo krioglobulina, komponente komplementa C1q, C3 i C4 su smanjene, a povećana je koncentracija reumatoidnog faktora u serumu. U krioprecipitatu i serumu su dokazana anti-HCV antitela i HCV RNA.^{9,10} Koncentracija HCV RNA u krioprecipitatu je ~ 1000 puta veća nego u serumu.^{9,10} Alanin transaminaza (ALT) je povećana kod 70% bolesnika.^{9,10}

Kod bolesnika sa transplantiranim bubregom i HCV infekcijom, može da dođe do razvoja de novo glomerulonefritisa (de novo membranoproliferativni glomerulonefritis).⁸

HCV INFEKCIJA I HRONIČNA BOLEST BUBREGA

Testiranje za HCV infekciju se sprovodi kod bolesnika koji započinju lečenje hemodijalizom (stadijum 5 hronične bolesti bubrega) i kandidata za transplantaciju bubrega.¹¹ U jedinicama za hemodijalizu sa niskom prevalencijom HCV infekcije za inicijalno testiranje se koristi EIA (enzyme immunoassay testing) test (otkrivanje anti-HCV antitela u serumu). Pozitivni bolesnici testiraju se NAT (nucleic acid testing) testom (otkrivanje i kvantifikacija HCV RNA u serumu). NAT test se koristi i za testiranje bolesnika u jedinicama za hemodijalizu sa visokom prevalencijom HCV infekcije.¹¹ Negativni bolesnici se ponovo testiraju za 6-12 meseci (EIA test).¹¹

HCV INFEKCIJA I TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Svi kandidati za transplantaciju bubrega zahtevaju primenu skrininga za HCV infekciju (anti-HCV-antitela, HCV RNA), a bolesnici sa HCV infekcijom zahtevaju i biopsiju jetre, zlatni standard za procenu stepena oštećenja jetre (Metavir skor).¹²

Ispitivanja (biopsija jetre za vreme pretransplantacione pripreme) pokazuju da 10-25% bolesnika, kandidata za transplantaciju bubrega, koji su HCV pozitivni, ima odmaklo oštećenje jetre stadijuma 3 ili 4 (ciroza).¹² Za neinvazivnu procenu fibroze jetre može se koristiti i odnos AST/broj trombocita (APRI), a vrednosti manje od 0.40 precizno izdvajaju bolesnike sa oštećenjem jetre stadijuma 0 i 1.¹² Bolesnici koji su na listi čekanja za transplantaciju bubrega zahtevaju jednom godišnje procenu virusološkog statusa (NAT test).¹²

Ostvarivanje trajnog virusološkog odgovora u periodu pre transplantacije smanjuje rizik od razvoja de novo glomerulonefritisa alografta (izazvan imunskim kompleksima) i posttransplantacionog dijabetes melitusa.¹² HCV bolesnici sa transplantiranim bubregom testiraju se svakih 6 meseci na HCV RNA i na svakih 3-6 meseci na proteinuriju, radi procene razvoja de novo glomerulonefritisa transplantiranog bubrega (povezanog sa HCV infekcijom). Novo nastala prote-

inurija veća od 1.0 g/24h u dva ili više uzastopnih pregleda zahteva biopsiju alografta sa imunofluorescencijom i elektronskom mikroskopijom.^{11,12}

LEČENJE HCV INFEKCIJE

Za lečenje hronične HCV infekcije koristi se kombinovana antivirusna terapija: pegilovani interferon (peg-IFN- α 2a/2b) u kombinaciji sa ribavirinom (RBV). Pegilovani interferoni su polietilenglikol konjugati interferona koji imaju produžen poluživot u plazmi i primenjuju se s.c. jednom nedeljno, za razliku od standardnog interferona koji se primenjuje 3 x nedeljno, s.c. u dozi od 3 MU.^{11,13} Dva oblika pegilovanog interferona imaju podjednaku efikasnost u lečenju HCV infekcije. Peg-IFN- α 2a primenjuje se u dozi 180 μ g/kg/nedeljno, s.c. u kombinaciji sa ribavirinom u dozi 1000 mg/dan (telesna masa < 75 kg) ili 1200 mg/dan (telesna masa > 75 kg).^{11,13} Pegilovani interferon- α 2b primenjuje se u dozi od 1.5 μ g/kg/nedeljno, s.c. u kombinaciji sa ribavirinom 800 mg/dan, per os (TM \leq 65 kg), 1000 mg/dan, per os (TM 65-85 kg), 1200 mg/dan, per os (TM 85-105 kg), 1400 mg/dan, per os (TM > 105 kg).^{11,13} Procena odgovora na antivirusnu terapiju, vrši se na osnovu ranog (EVR) i trajnog (SVR) virusološkog odgovora. Rani parcijalni virusološki odgovor (pEVR) se definiše kao smanjenje HCV RNA u serumu za \geq 99% posle antivirusne terapije primenjene u toku 12 nedelja. Kompletan rani virusološki odgovor (cEVR) se definiše kao potpuno odsustvo HCV RNA u serumu posle 12 nedelja antivirusne terapije.^{11,13} Trajni virusološki odgovor (SVR) se definiše kao potpuno odsustvo HCV RNA u serumu u vremenskom periodu od najmanje 6 meseci, posle antivirusne terapije.^{11,13} Trajni virusološki odgovor (SVR) sa peg-IFN/RBV postiže se u 45-50% bolesnika sa genotipom 1 i 4 (lečenje traje 48 nedelja) i u 70-80% bolesnika sa genotipom virusa 2 i 3 (lečenje traje 24 nedelje).^{11,13} Koncentracija HCV RNA u serumu u trenutku započinjanja lečenja određuje ishod lečenja. Stopa odgovora na kombinovanu terapiju je veća ukoliko je koncentracija HCV RNA u serumu < 800.000 IU/ml.^{11,13} Dozu interferona i ri-

bavirina treba prilagoditi u zavisnosti od stepena funkcije bubrega ili ciljne koncentracije ribavirina u serumu (ciljna koncentracija ribavirina u serumu iznosi: 10-15 μ mol/l), tabela 5.^{11,13}

Tabela 5. Preporuke za lečenje HCV infekcije kod bolesnika sa CKD

Stadijum CKD	IFN	Ribavirin
CKD 1 i 2	PEG-IFN alfa-2a 180 μ g s.c./nedeljno PEG INF alfa-2b 1.5 μ g/kg s.c./nedeljno	800-1200 mg/dan (podeljeno u dve doze)
CKD 3 i 4	PEG-IFN alfa-2a 135 μ g s.c./nedeljno PEG INF alfa-2b 1.0 μ g/kg s.c./nedeljno	Stadijum 3: 400-800 mg (podeljeno u dve doze). Ne preporučuje se ako je JGF < 50 ml/min
CKD 5	PEG-IFN alfa-2a 135 μ g, s.c./nedeljno PEG INF alfa-2b 1.0 μ g/kg s.c./nedeljno	Ne preporučuje se
Stadijum 5D	Alfa-2a IFN 3 mU, s.c./3 x nedeljno Alfa-2b IFN 3mU, s.c./3xnedeljno	Ne preporučuje se
Stadijum 5T/1-5	Ne preporučuje se, osim za lečenje fibroznog holesatnog hepatitisa i vaskulitisa opasnog po život	Ne preporučuje se

Bolesnici sa genotipom 1 i 4 primaju terapiju u toku 48 nedelja. Rani odgovor na terapiju se ostvaruje posle 12 nedelje. Genotipovi 2 i 3 leče se 24 nedelje. Bolesnici sa genotipom 1 i 4 stadijuma 1 i 2 primaju ribavirin u dozi od 100-1200 mg/dan, a bolesnici sa genotipom 2 i 3, stadijuma 1 i 2 primaju 800 mg/dan. Modifikovano prema referenci.¹¹

Prilagođavanje doze ribavirina se vrši u zavisnosti od ciljne koncentracije ribavirina u serumu (ciljna koncentracija ribavirina u serumu iznosi: 10-15 μ mol/l), tabela 6.^{11,13}

Tabela 6. Doziranje ribavirina (dnevna doza u mg) u zavisnosti od klirensa endogenog kreatinina i ciljne koncentracije ribavirina u serumu

Ciljna koncentracija ribavirina u serumu	Klirens kreatinina (ml/min/1.73m ²)					
	120	100	80	60	40	20
6 μ mol/l	600	600	400	400	200	200
10 μ mol/l	1000	800	800	600	400	400+200
14 μ mol/l	1400	1200	1000	800	600	400

Modifikovano prema referenci¹¹

Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega stadijuma 4 (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1.73m²) može se primeniti kombinovana terapija pegilovanog interferona i ribavirina, pri čemu se doza ribavirina izračunava uz pomoć odgovarajuće formule¹¹:

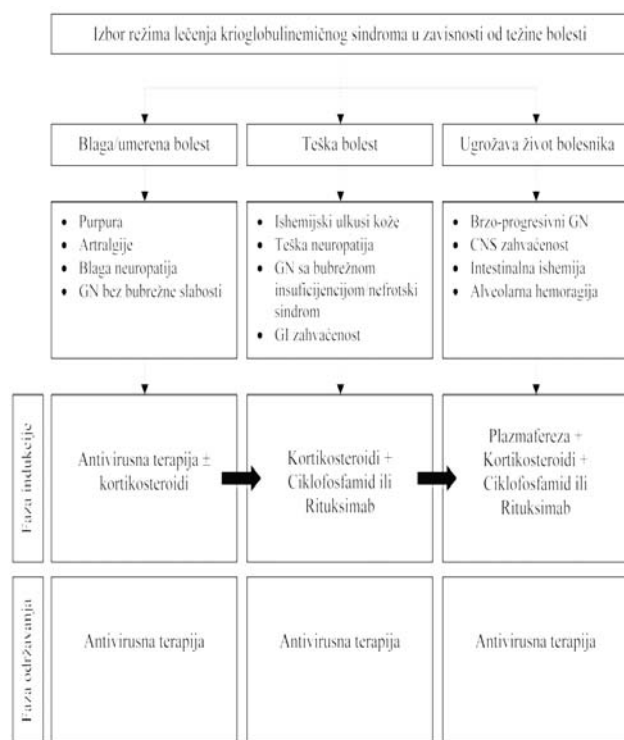
Doza ribavirina = 0.24 x ciljna koncentracija ribavirina u serumu (μ mol/l) x klirens ribavirina, Klirens ribavirina = 0.122 x klirens kreatinina + [0.0414 x telesna težina bolesnika (kg)].

Kod ovih bolesnika potrebno je određivati koncentraciju ribavirina u serumu.¹¹

LEČENJE MEŠOVITE KRIOGLOBULINEMIJE

Plan lečenja se prilagođava u zavisnosti od etiopatogeneze (hiperviskozni sindrom, vaskulitis) i težine kliničke prezentacije mešovite krioglobulinemije. Postoje tri strategije/plana lečenja krioglobulinemije: konvencionalna imunosupresija, antivirusna terapija i biološka terapija, shema 1.⁵

Shema 1. Preporučeni terapijski algoritam za bolesnike sa krioglobulinemičnim sindromom povezanim sa HCV, na osnovu težine bolesti



Modifikovano prema referenci⁵

LEČENJE KRIOGLOBULINEMIČNOG VASKULITISA

Kod bolesnika sa krioglobulinemičnim vaskulitisom (umeren do težak) se primenjuje režim lečenja sa visokim dozama kortikosteroida i ciklofosfamidom (ulceracije kože, senzomotorna neuropatija, glomerulonefritis). Primenjuje se metilprednizolon u dozi od 0.5-1.0 g/dan u toku tri uzastopna dana, a zatim 1.0 mg/kg/dan (ne

više od 80 mg na dan). Kada se postigne optimalna kontrola bolesti doza kortikosteroida se postepeno smanjuje (0.1-0.2 mg/kg/dan) do doze održavanja (0.1-0.2 mg/kg/dan) (pronizon 10 mg dnevno ili na drugi dan).⁵ Ciklofosfamid se primenjuje kod bolesnika sa teškim oblikom krioglobulinemičnog vaskulitisa, per os u dozi od 1-2 mg/kg/dan, u toku 2 meseca ili intermitentno u dozi od 750 mg/m² i.v. jednom mesečno, u toku 2-4 meseca.^{5,7} Umesto ciklofosfamida može se primeniti i rituksimab, koji značajno smanjuje broj B-limfocita i količinu krioglobulina. Primenjuje se u dozi od 375 mg/m², jednom nedeljno u toku 4 nedelje.^{5,7} Bolesnici koji primaju kortikosteroide i ciklofosfamid, u cilju prevencije treba da primaju profilaksu za Pneumocystis pneumonia. Plazmafereza odstranjuje krioglobuline iz cirkulacije i prekida patogenezu krioglobulinemičnog vaskulitisa posredovanu imunskim kompleksima. Ova terapijska procedura se sprovođi kod bolesnika sa teškim oblikom krioglobulinemičnog vaskulitisa i u slučaju hiperviskoznog sindroma.^{5,7} Međutim, plazmafereza može da dovede do rebound fenomena, kada se posle prestanka plazmafereze povećava stvaranje i količina krioglobulina. U cilju sprečavanja ovog fenomena potrebno je primeniti ciklofosfamid u vremenskom periodu najviše do 6 nedelja.⁵

Antivirusna terapija u lečenju krioglobulinemičnog vaskulitisa izazvanog virusom hepatitisa C uključuje primenu pegilovanog interferona i ribavirina. Bolesnici sa HCV genotipom 2 i 3 na ovaj režim dobro odgovore u 75-90%, ostvarujući trajni virusološki odgovor u toku lečenja od 24 nedelje, dok HCV genotipovi 1 i 4 imaju manji ostvareni trajni virusološki odgovor (45-52%).⁵ Kod bolesnika sa refraktarnim teškim krioglobulinemičnim vaskulitisom povezanim sa HCV infekcijom, lečenje se sastoji u primeni antivirusne terapije (pegilovani interferon + ribavirin) i ritkusimaba.⁵

LEČENJE KRIOGLOBULINEMIČNOG MEMBRANOPROLIFERATIVNOG GLOMERULONEFRITISA

Krioglobulinemični membranoproliferativni glomerulonefritis je najčešći tip glomerulonefritisa povezan sa HCV infekcijom.¹⁴ Kod bolesnika sa akutnim i teškim oblikom krioglobulinemičnog membranoproliferativnog glomerulonefritisa primenjuju se pulsne doze metilprednizolona (0.5-1.0 g/dan i.v. infuzija tri uzastopna dana), a zatim se nastavlja sa pronizonom 0.5-1.0 mg/kg/dan, tabela 7.¹⁴

Tabela 7. Lečenje krioglobulinemičnog glomerulonefritisa povezanog sa HCV infekcijom: imunosupresivi i antivirusna opcija

<p>Umerena proteinurija i/ili spora bubrežna slabost (JGF > 50 ml/min/1.73m²)</p>	<p>Antivirusna terapija (rIFN ili peg-IFN plus ribavirin, u toku 12 meseci) rIFN (3 MU) x 3/nedeljno s.c. peg-IFN-α-2a 180 μg/kg/nedeljno s.c. (ili 135 μg/nedeljno kod bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina) Peg-IFN-α-2b 1.5 μg/kg/nedeljno s.c. (ili 1.0 μg/kg/nedeljno kod bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina) Ribavirin 10-15 mg/kg/dan (per os) EPO (i.v./s.c.) u zavisnosti od nivoa Hb</p>
<p>Umerena proteinurija i/ili spora bubrežna slabost (JGF < 50 ml/min/1.73m²)</p>	<p>Antivirusna terapija (rIFN ili peg-IFN plus ribavirin, u toku 12 meseci) Ribavirin se ne preporučuje, može se primenjivati u dobro monitorisanim stanjima: Niske doze ribavirina pralno (200 mg/dan ili 200-400 mg 3 x nedeljno) Nedeljni monitoring nivoa hemoglobina Visoke doze eritropoetina (20.000 ili 40.000 IU/nedeljno i.v./s.c.)</p>
<p>Proteinurija nefrotskog ranga i/ili brzo-progresivna bubrežna slabost i/ili akutna teška krioglobulinemija</p>	<p>Faza 1 Kortikosteroidi: i.v. MP bolusi (0.5-1.0 g/dan, tri uzastopna dana) + oralni kortikosteroidi (0.5 mg/kg/dan, sa postepenim smanjenjem do 0,1-0,2 mg/kg/dan u toku 4-6 meseci) Ciklofosamid per os (1-2 mg/kg/dan u toku 2-4 meseca) Plazmafereza (2-3 litra plazme, 3 x nedeljno u toku 2-3 nedelje) Rituksimab i.v. (375 mg/m²/nedeljno u toku 4 nedelje) Posle kontrole sindroma vaskulitisa: Faza 2 Antivirusna terapija</p>

Modifikovano prema referenci¹

Pored kortikosteroida primenjuje se i plazmafereza (menja se 3.0 litra plazme, tri puta nedeljno u toku 2-3 nedelje) i imunosupresivna terapija (ciklofosamid 2.0 mg/kg/dan per os u toku 2 meseca ili intermitentno 750 mg/m² i.v. jednom mesečno u toku 2-4 meseca). Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da je rituksimab efikasniji u odnosu na i.v. ciklofosamid. Rituksimab se primenjuje u dozi od 375 mg/m², jednom nedeljno u toku 4 nedelje, a na efikasnost

lečenja ukazuje smanjenje koncentracije reumatoidnog faktora u serumu, smanjenje koncentracije krioglobulina u serumu i povećanje koncentracije C4 komponente komplekta u serumu.¹⁴ Pored prethodno pomenute terapije primenjuje se i antivirusna terapija. Primenjuje se pegilovani interferon peg-IFN- α -2a u dozi od 180 μ g ili 2b (1.5 μ g/kg) nedeljno u kombinaciji sa ribavirinom 600-1200 mg/dan u toku 48 nedelja. Ova terapija obezbeđuje statistički značajno bolji klirens virusa hepatitisa C, klirens krioglobulina, kompletan klinički i trajani virusološki odgovor. Poslednji rezultati ukazuju na korist od PIRR (Peg-IFN-alfa 2a/2b, Ribavirin, Rituksimab) terapije u odnosu na terapiju sa pegilovanim interferonom i ribavirinom.¹⁴ Kombinovana imunosupresivna i antivirusna terapija se primenjuje za lečenje bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega (akutni nefritički sindrom/nefrotski sindrom i/ili progresivna bubrežna insuficijencija).¹⁴

LEČENJE HEPATITISA C KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

Prema KDIGO preporukama za lečenje hronične HCV infekcije kod bolesnika na hemodijalizi, kandidata za transplantaciju bubrega primenjuje se konvencionalni interferon IFN alfa (2a ili 2b), 3 MU s.c., tri puta nedeljno ili redukovana doza pegilovanog interferona Peg-IFN- α 2a 135 μ g/nedeljno ili 2b 1 μ g/kg nedeljno.¹⁵ Lečenje traje 48 nedelja za HCV infekciju (genotip 1 i 4) i 24 nedelje za HCV infekciju GT2 i GT3. Ribavirin se ne preporučuje bolesnicima na hemodijalizi. Može se eventualno primeniti u maloj dozi (200 mg/dan, 3 x nedeljno) uz prilagođavanje doze, tako da koncentracija ribavirina u serumu bude 10-15 μ mol/l i uz primenu eritropoetina (pojačan monitoring anemije).¹⁵

LEČENJE HEPATITISA C KOD BOLESNIKA SA TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Zbog primene imunosupresivne terapije (sprečavanje odbacivanja transplantiranog bubrega) postoji povećan rizik od napredovanja oštećenja jetre (povećana replikacija virusa), a pri-

mena interferona alfa u periodu pole transplantacije može da dovede do akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega.^{12,16} Posle transplantacije bubrega, HCV infekcija može da dovede do de novo membranoproliferativnog glomerulonefritisa i do poremećaja funkcije transplantiranog bubrega. Antivirusna terapija je indicirana kod bolesnika sa de novo glomerulonefritsom i bolesnika sa fibrozirajućim holestaznim hepatitisom (FCH).^{12,16} Primena IFN- α kod bolesnika sa transplantiranim bubregom za posledicu ima postizanje trajnog virusološkog odgovora kod malog broja bolesnika i visok rizik od neželjenog dejstva (epizoda akutnog odbacivanja alografta).^{12,16} Rezultati do sada učinjenih ispitivanja na malom broju HCV pozitivnih transplantiranih bolesnika ukazuju na korist od primene pegilovanog interferona alfa-2a u dozi od 180 μ g/nedeljno i peg-IFN- α -2b u dozi od 1.5 μ g/kg nedeljno, u kombinaciji sa malim dozama ribavirina 400 mg/dan.^{12,16} Dužina terapije iznosi 24 ili 48 nedelja u zavisnosti od HCV genotipa. Ova terapija obezbeđuje trajni virusološki odgovor u 50% bolesnika, podnošljivost je prihvatljiva, a rizik od poremećaja funkcije alografta je mali.^{12,16} Kod bolesnika sa de novo membranoproliferativnim glomerulonefritsom velika je korist od primene rituksimaba (375 mg/m², jednom nedeljno u toku 2-4 nedelje).^{12,16}

NEŽELJENA DEJSTVA ANTIVIRUSNE TERAPIJE

Najčešća neželjena dejstva antivirusne terapije (interferona) su: malaksalost, zamaranje, glavobolja, povišena telesna temperatura, depresija i razdražljivost. Od laboratorijskih poremećaja javljaju se neutropenija (apsolutni broj neutrofila manji od 1500/mm³) i anemija. Neutropenija se javlja u 18-20% bolesnika, a teška neutropenija (broj neutrofila manji od 500/mm³) javlja se u 4% bolesnika.¹ Ukoliko je broj neutrofila manji od 750/mm³ doza antivirusne terapije (peg-IFN) se redukuje za 50%, a terapija se prekida kada je broj neutrofila manji od 500/mm³.¹ Ane-

mija se javlja kod jedne trećine bolesnika, unutar 6-8 nedelja od započinjanja terapije. Doza antivirusne terapije (pegIFN) se smanjuje kada je koncentracija hemoglobina < 100 g/l (9-15% bolesnika).¹ Najčešće neželjeno dejstvo ribavirina je hemolitička anemija.¹ Zbog neželjenih dejstava antivirusna terapija se prekida u 30% bolesnika.¹

ZAKLJUČAK

Lečenje krioglobulinemičnog glomerulonefritisa povezanog sa HCV infekcijom zavisi od nivoa proteinurije i slabosti bubrega. Kod bolesnika sa umerenom proteinurijom ili sporom progresijom bubrežne slabosti, antivirusni postupak je terapija prve linije. Zlatni standard antivirusnog režima je kombinovana primena peg-IFN i ribavirina. Bolesnici sa glomerulonefritsom, povezanim sa HCV infekcijom, koji se kliničkim ispoljavaju nefrotskim sindromom ili akutnim nefritičkim sindromom leče se sa imunosupresivnom terapijom, koja se nastavlja antivirusnim režimom. Rituksimab se koristi umesto standardne imunosupresivne terapije.

LITERATURA

1. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-74.
2. Latt N, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C Virus and Its Renal Manifestations: A Review and Update. *Gastroenterology and Hepatology* 2012; 8(7): 434-45.
3. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M, Mallet VO. Hepatitis C: Epidemiology, Natural History and Therapy. In: *Hepatitis C in Renal Disease, Hemodialysis and Transplantation*. Morales JM, ed. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2012; 176: 1-9.
4. Ramos-Casals, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; 379(9813): 348-60.
5. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3(1): 25.
6. Braun GS, Horster S, Wagner KS, Ihrler S, Schmid H. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. *Postgrad Med J* 2007; 83(1): 87-94.
7. Fabrizi F, Lunghi G, Messa P, Martin P. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephrol* 2008; 21(6): 813-25.
8. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(1): 207-20.

9. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and Renal Disease: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis and Therapy. In: Hepatitis C in Renal Disease, Hemodialysis and Transplantation. Morales JM, ed. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2012; 176: 10-23.
10. Rostaing L, Kamar N. Hepatitis C virus infection in nephrology patients. *AJM* 2011; 47(1): 87-95.
11. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2008; 73 (Suppl 109): 1-99.
12. Roth D, Bloom R. Selection and Management of Hepatitis C Virus-Infected Patients for the Kidney Transplant Waiting List. In: Hepatitis C in Renal Disease, Hemodialysis and Transplantation. Morales JM, ed. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2012; 176: 66-76.
13. Gordon CE, Balk EM, Becker BN, Crooks PA, Jaber BL, Johnson CA, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 811-25.
14. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69(3): 436-9.
15. Esforzado N, Campistol JM. Treatment of Hepatitis C in Dialysis Patients. In: Hepatitis C in Renal Disease, Hemodialysis and Transplantation. Morales JM, ed. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2012; 176: 54-65.
16. Rostaing L, Weclawiak H, Izopet J. Treatment of Hepatitis C Virus Infection after Kidney Transplantation. In: Hepatitis C in Renal Disease, Hemodialysis and Transplantation. Morales JM, ed. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2012; 176: 54-65.

ISTORIJAT MEDICINE

35 GODINA CENTRA ZA HEMODIJALIZU SLUŽBE NEFROLOGIJE OPŠTE BOLNICE LESKOVAC

Miomir Prokopović

Služba nefrologije sa centrom za dijalizu, Opšta bolnica Leskovac



Osoblje Službe nefrologije sa centrom za dijalizu maj 2015. godine

Kao što naši poznati istoričari medicine, primarijus dr Vukadin Ristić u svojoj knjizi „Razvoj zdravstvene službe u Leskovačkom kraju 1878-2005.“ i prof. dr Ljubica Đukanović u svojoj knjizi „Prilozi za istoriju nefrologije u Srbiji“ navode, glavni „krivac“ za otvaranje Centra za hemodijalizu u Leskovcu bila je balkanska endemska nefropatija (BEN).

Naselja u okolini Leskovca Brestovac, Kutleš, Šarlinac, Međa, Donje i Gornje Brijanje, Lapotince i druga, bila su sredinom osamdesetih epicentar postojanja BEN-a, zbog čega su članovi mnogih porodica iz ovih naselja zbog ter-

minalne bubrežne slabosti morali na lečenje hemodijalizom.

Pošto je jedini centar za hemodijalizu bio u Institutu za nefrologiju i hemodijalizu u Nišu, pacijenti iz čitavog regiona bili su upućeni na lečenje u ovaj Centar. Naravno da je veliki broj pacijenata stvarao ogromne probleme u organizacionom smislu (rad u četiri smene, nedostatak kadrova), kao i probleme u lečenju i prevozu ovih bolesnika (noćne smene dijalize, dužina prevoza). Kao i sada, lečenje velikog broja bolesnika iz leskovačkog kraja stvaralo ogromne finansijske i materijalne troškove, pa je na inicijativu tadašnjeg sekretara SIZ-a za zdravstvo Živojina Mitrovića došlo do formiranja Centra za hemodijalizu u Leskovcu.

Adresa autora: Prim. dr Miomir Prokopović, internista nefrolog, načelnik Službe nefrologije sa centrom za dijalizu, Opšta bolnica Leskovac

E-mail: prokatao@gmail.com

Adaptiran je prostor u okviru Službe urologije, koji je opremljen najmodernijom opremom (uz veliku pomoć u to vreme poznate farmaceutske kuće „Zdravlje” iz Leskovca) i Centar za hemodijalizu u Leskovcu, prvi na jugu Srbije, otvoren je 8. marta 1980. godine.

Najveće zasluge za otvaranje ovog Centra, a posredno i za početak razvoja nefrološke službe u Leskovcu ima prim. dr Slobodan Stojanović, naš poznati urolog. Imao je dovoljno znanja, osećaja za razvoj i napredak u medicini i prepoznao je trenutak kada je trebalo učiniti sve da se najtežim pacijentima pomogne.



Prim. dr Slobodan Stojanović,
osnivač Centra za hemodijalizu u Leskovcu

Još jedan čovek je umnogome zaslužan za otvaranje centra za hemodijalizu: davanjem podrške ovoj inicijativi svojom stručnom aktivnošću, ali i kadrovskom i tehničkom podrškom institucije u kojoj je radio. To je prof. dr Spira Strahinjčić, doajen srpske nefrologije, osnivač i dugogodišnji rukovodilac Instituta za nefrologiju i hemodijalizu u Nišu.

Dijalizni centar, koji je bio deo Službe urologije bolnice u Leskovcu svečano je otvoren 8. marta 1980. godine, a prva hemodijaliza je urađena 12. aprila iste godine. Prvu hemodijalizu u našem Centru vodio je naš poznati nefrolog, sada akademik, prof. dr Vladica Stefanović. Nara-

vno, kao i sada, i u tim počecima hemodijaliza se nije mogla zamisliti bez izuzetno edukovanih i za ovaj specifičan rad osposobljenih medicinskih sestara. Medicinske sestre: Slavica Nikolić, Malina Stamenković, Miroslavka Stojković, Granica Đokić i Jagoda Stanković imale su tromesečnu obuku u Institutu za nefrologiju i hemodijalizu u Nišu i bile su prva grupa sestara koja je počela sa radom u Centru za hemodijalizu u Leskovcu. Odgovorna sestra bila je Ristić Jelica. Iz KBC Zvezdara 1981. godine dolazi dugogodišnja glavna sestra Centra Rosica Marković. Centar dobija i dva stalno zaposlena elektrotehničara za rad na aparatima za hemodijalizu, kao i za održavanje sistema za reverznu osmozu: Dragana Kostića i Zvonimira Karanfilovića.

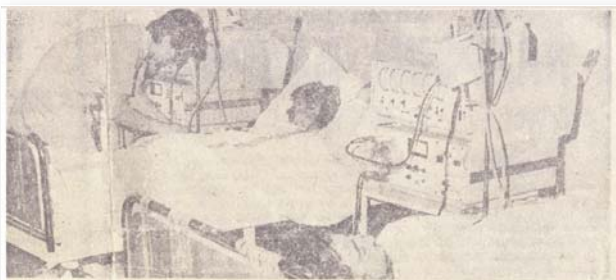


Dr Stanko Petrović, Gordana Đorđević, Zorica Nikolić

Centar je počeo sa radom u skromnim prostornim uslovima, sa malim brojem aparata za hemodijalizu i sa šest medicinskih sestara. U periodu osnivanja i početka rada Centra od velike pomoći bili su lekari i medicinsko tehničko osoblje iz INH u Nišu. U prvoj godini rada Centra dolazili su prof. dr Sveta Kostić, prim. dr Budimir Milošević, dr Mirjana Đorđević, prof. dr Slavimir Veljković, doc. dr Nikola Pavlović i prof. dr Vidojko Đorđević.

Prvi lekar koji je stalno radio u Centru za hemodijalizu u Leskovcu bila je mr sc. med. dr Snežana Aracki, sada urolog, dugogodišnji rukovodilac operativnog bloka INH Niš. Moramo da pomenemo i sve druge lekare koji su od 1982. godine stalno zaposleni u Centru: dr sc. med. Jozef Glasnović, dr Milena Radosavljević, doc. dr Slađana Dimkovski-Živković, dr Ivica

Stojković, dr Biljana Rupar i prim. mr sc. med. dr Stevan Glogovac od 1985. godine. U narednim godinama lekari su nastavili da odlaze iz Centra za dijalizu, ali su dolazili drugi: dr Nebojša Prokopović, urolog, kasnije dugogodišnji načelnik Službe urologije i nefrologije sa centrom za dijalizu, i prim. dr Milan Petrović, urolog, sada na čelu Urološke službe. Od 1990. godine u Centru za hemodijalizu počinje da radi prim. mr sc. med. dr Slobodan Davinić, a od 1992. godine prim. dr Miomir Prokopović. Nakon toga narednih godina dolaze u Centar i dr Dušan Vulcanović, dr Vesna Popović, dr Zoran Veljković, dr Slavoljub Mladenović, dr Biljana Savić i dr Miodrag Sokolović od 2002. godine, dr Vladan Simonović i dr Stojan Stojanović.



Ради се на стварању још бољих услова за лечење болесника у лесковачком Центру за хемодијализу

РЕЗУЛТАТИ ЈЕДНОГОДИШЊЕГ РАДА

**ОПРЕМА СЕ ЦЕНТАР
ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗУ**

Центар за хемодијализу, који је пре годину дана почео да ради при Уролошком одељењу медицинског центра „Моша Пијаде“ у Лесковцу, прошле године пружило је 1.200 а у овој 800 интервенција. Сада се чине напори да се што боље опреми и оспособи за пружање услуга и лечење тешких бубрежних болесника. Када је отворен, имао је само шест апарата за хемодијализу и 27 постела а стручну помоћ на обучавању медицинског особља пружило је Институт за нефропатију у Нишу. Сада Центар има десет апарата и у њему ради осам медицинских сестара и три лекара. Опремљена је и друга оперативна сала за ове интервенције на крвним судовима за хемодијализу. Практично, овим потезима завршена је прва фаза изградње и опремања Центра а како је ово једина институција у Јужноморавском региону већ сада

се уочава да се њени капацитети мали. Отуда се већ врше припреме да се обезбеди већи смештајни простор и створе могућности за монтажу нових апарата за хемодијализу јер до краја овог средњорочног плана Центар у Лесковцу треба да има укупно 16 апарата. Ради се и на формирању нове службе која би се бавила превентивом и раним откривањем бубрежних болести. — Лесковачки Центар, иако тек годину дана ради, истиче примаријус Сlobодан Стојановић, начелник Уролошког одељења, омогућно је да се далеко успешније лече тешки бубрежни болесници не само из ове него и из околних општина. Како је оваквих специјализованих установа мало у Србији, настојимо што брже да се опремимо и створимо потребан стручни кадар. У томе имамо велику подршку Заједнице здравствене заштите.

„Naša reč“ 1981. godine



Prim. mr sc. med. dr Stevan Glogovac, prim. mr sc. med. dr Slobodan Davinić i prim. dr Miomir Prokopović



Osoblje Centra za dijalizu 1995. godine

Kako se broj bolesnika iz Jablaničkog okruga, kojima je potrebno lečenje hemodijalizom, stalno povećava, javila se potreba za novim prostorom za dijalizu, sa odvojenim salama za hepatitis pozitivne pacijente, za većim brojem dijaliznih mesta i za većim brojem aparata.

Novi prostor je otvoren novembra 1996. godine sa 26 dijaliznih mesta i 18 aparata za hemodijalizu, na kojima se dijaliziralo preko 100 pacijenata. U centru tada rade četiri lekara, 20 me-

dicinskih sestara, dva elektrotehničara na održavanju reverzne osmoze i aparata za dijalizu i pet spremačica. U 2003. godini obavljeno je više od 12.500 dijaliznih procedura. U saradnji sa lekarima iz Službe anestezije i reanimacije plasiraju se vaskularni kateteri kao privremeni pristupi za akutnu dijalizu. Deo Centra koristi se i za lečenje hroničnih bubrežnih preterminalnih bolesnika kao dnevno lečenje za davanje transfuzija ili infuzionih rastvora i lekova. Pored toga kontrolišu se bolesnici na CAPD i transplantirani bolesnici u smislu laboratorijske obrade i procene opšteg i nefrološkog statusa.



Prim. dr Miomir Prokopović, dr Miodrag Sokolović i prim. mr sc. med. dr Slobodan Davinić sa projektnom dokumentacijom budućeg Centra za bubrežne bolesti

Sa razvojem nefrološke nauke u Srbiji i povećanjem broja pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću u Jablaničkom regionu, javlja se potreba za bržom i uspešnijom dijagnozom bolesti kao i uspešnijim lečenjem. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003. godine, radi epidemiološku studiju kojom se predviđa povećanje broja bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću u narednom periodu. To podrazumeva i promenu strategije u pristupu i lečenju bubrežnih bolesnika, pa se u „jedinici za implementaciju programa rekonstrukcije zdravstvenih ustanova u Srbiji” koju je formiralo Ministarstvo zdravlja RS, priprema projekat za izgradnju nove zgrade „Centra za bubrežne bolesti”, koji će na 1.200 kvadratnih metara prostora imati najmodernije uslove za praćenje i lečenje nefrol-

oških bolesnika. U ovom periodu u Centru za HD već postoji kadrovski potencijal - tri lekara specijalista interne medicine, primarijusi iz oblasti nefrologije i magistri iz oblasti nefrologije i kardiologije.

Služba nefrologije sa Centrom za dijalizu formirana je jula 2008. godine. U novu zgradu Centra za bubrežne bolesti Služba se preselila jula 2010. godine, a svečano je otvorena septembra iste godine na tridesetogodišnjicu od osnivanja Centra za hemodijalizu. Prvi načelnik Službe nefrologije Opšte bolnice Leskovac bio je prim. dr Slobodan Davinić.

Danas, Služba nefrologije ima nekoliko organizacionih jedinica:

- centar za hemodijalizu,
- stacionar,
- dnevnu bolnicu i
- nefrološku ambulantu.

Centar za hemodijalizu ima tri sale za dijalizu, prostorno potpuno odvojene, sa pratećim svlačionicama i sanitarnim čvorom za muškarce i žene. Centar ima 28 dijaliznih mesta, a dijalize se obavljaju u dve smene.

Stacionar ima sedam kreveta za nefrološke pacijente kojima se procenjuje bubrežna funkcija, za pacijente sa terminalnom bubrežnom slabošću u fazi pripreme za aktivno lečenje, kao i za lečenje komplikacija na hemodijalizi.

Dnevna bolnica nefrologije sprovodi dijagnostičke procedure za sve veći broj pacijenata iz Jablaničkog okruga.

U nefrološkoj ambulanti godišnje se obavi preko 5.500 nefroloških pregleda pacijenata iz regiona. U ambulanti i dnevnoj bolnici nefrolozi prate i kontrolišu pacijente iz endemskih područja, pacijente nakon transplantacije bubrega, oko 30 pacijenata na peritoneumskoj dijalizi, kao i sve veći broj pacijenata sa udruženim bolestima: dijabetesom, hipertenzijom i bubrežnom slabošću.

Danas, Služba nefrologije sa centrom za dijalizu Opšte bolnice u Leskovcu ima 38 zaposlenih:

- 5 lekara specijalista i lekara na specijalizaciji
- 26 sestara i medicinskih tehničara.

Lekari specijalisti Službe nefrologije sa centrom za dijalizu:

- Prim. mr sc. med. dr Stevan Glogovac
- Prim. mr sc. med. dr Slobodan Davinić
- Dr Slađana Stanković
- Dr Miodrag Sokolović
- Dr Stojan Stojanović
- Prim. dr Miomir Prokopović

Sestare i medicinski tehničari Službe nefrologije sa centrom za dijalizu:

Bratislav Nikolić, Jagoda Stanković, Jagoda Stojanović, Zorica Nikolić, Gordana Stojanović, Slađana Kostić, Mirjana Jocić, Gordana Đorđević, Ljiljana Jovanović, Zlata Dimitrijević, Slađana Stanković, Stana Džonić, Suzana Stojanović, Danijela Stanković, Nataša Dimitrijević, Ivana Mladenović, Marija Perić, Nevena Milenković, Nadica Nikolić, Milica Mitrović, Lidija Jović, Sonja Marković, Marija Tasić, Jasmina Jović, Dragica Živković, Dragana Mitić i Nada Aleksić.

Elektrotehničari i pomoćno osoblje:

Dragan Kostić, Miodrag Ilić, Dušanka Krstić, Olgica Filipović, Marija Stošić i Vesna Jovanović.



Dr Miodrag Sokolović, prim. mr sc. med. dr Stevan Glogovac, prim. dr Miomir Prokopović i prim. mr sc. med. dr Slobodan Davinić



Prim. dr Miomir Prokopović, načelnik Službe nefrologije sa centrom za dijalizu

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Tekst rada ukucati u Microsoft Word-u latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenju literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD₈).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednodimenzionalno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faks i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Sažetak. Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

Ključne reči. Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

Uvod: Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

Metode: Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

Statistika: Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i detaljno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

Slike i Sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti na CD-u i odštampane na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools-Word Count ili File-Properties-Statistics.

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine (do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo

SiderAL®

JEDINO ORIGINALNO LIPOZOMALNO GVOŽĐE (LIPOSOMIAL IRON®)

- Visoka bioraspoloživost
- Bezbedna primena
- Dobra gastrointestinalna podnošljivost
- Ne menja boju fecesa
- Ne menja boju sluzokože
- Ne stvara metalni ukus u ustima



1 kapsula sadrži:

- Gvožđe (gvožđe-pirofosfat)...14 mg
- Vitamin C.....60 mg
- Vitamin B12.....0,375 mcg



1 kapsula sadrži:

- Gvožđe (gvožđe-pirofosfat)...30 mg
- Vitamin C.....70 mg



1 kesica sadrži:

- Gvožđe (gvožđe-pirofosfat)...21 mg
- Vitamin C.....70 mg
- Folat.....400 mcg
- Vitamin D.....10 mcg
- Vitamin B12.....1,75 mcg
- Vitamin B6.....1 mg

AMICUS 
Modern Medicines for All

Uvoznik i distributer:
AMICUS SRB d.o.o.
Milorada Jovanovića 9
11000 Beograd

 PharmaNutra