

YU ISSN 1450-6688  
UDK 616.24

ČASOPIS UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE  
JOURNAL OF THE SERBIAN RESPIRATORY SOCIETY

# PNEUMON

Vol 48 No 1-2 Jan-Dec 2011

<http://www.ups-bgd.co.rs>; <http://www.ipb-ild.ac.rs>; <http://www.grudnahirurgija.com>



2011.

Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Sremska Kamenica – Novi Sad

**ČASOPIS:**

- **UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE**
- **UDRUŽENJA KARDIO-TORAKALNIH HIRURGA SCG**
- **SEKCIJE GRUDNIH HIRURGA**

Izдаваč:

Publisher:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE,  
Sremska Kamenica, Srbija

INSTITUTE FOR PULMONARY DISEASES OF VOJVODINA,  
Sremska Kamenica, Serbia

**OSNIVAČ I PRVI GLAVNI UREDNIK:**  
**FOUNDER AND THE FIRST EDITOR IN CHIEF:**  
**Akad. dr STEVAN GOLDMAN**

Glavni i odgovorni urednik:  
Editor in Chief:

SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

Zamenik glavnog i odgovornog  
urednika:  
Deputy Editor:

VESNA KURUC (Sremska Kamenica)

Pomoćnik glavnog i odgovornog  
urednika:  
Assistant of Deputy Editor:

MILORAD BIJELOVIĆ (Sremska Kamenica)

Uredivački kolegijum:  
Editorial Staff:

NEVENA SEČEN (Sr. Kamenica), ĐORĐE POVAŽAN (Sr. Kamenica),  
ALEKSANDRA DUDVARSKI ILIĆ (Beograd), SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sr.  
Kamenica), BRANISLAV PERIN (Sr. Kamenica), VESNA KURUC (Sr. Kamenica),  
MILOŠ KOLEDIN (Sr. Kamenica), ŽIVKA ERI (Sr. Kamenica), MILOŠ KOLEDIN  
(Sr. Kamenica), VERA CVETKOVIĆ (Sr. Kamenica), ANKA VUKELIĆ (Sr.  
Kamenica), IVAN KOPITOVIĆ (Sr. Kamenica), MILOŠ STOJANOVIĆ (Sr.  
Kamenica)

Redakcijski odbor:  
Editorial Board:

M. ANTONIĆ (Sr. Kamenica), D. JOVANOVIĆ (Beograd), G. STAMATIS  
(Nemačka), W. EBERHARDT (Nemačka), T. VASIĆ (N. Sad), I. TOMIĆ (Beograd),  
R. JAKOVIĆ (Beograd), D. SUBOTIĆ (Beograd), R. DŽODIĆ (Beograd), M.  
STANETIĆ (B. Luka, R. Srpska), B. MEHIĆ (Sarajevo, BiH), P. REBIĆ (Beograd),  
K. A. DIMITRIADIS (Grčka), E. PANIĆ (Sombor), B. MILENKOVIC (Beograd), D.  
RADOSAVLJEVIĆ (Beograd), M. SAMARDŽIJA (Zagreb, Hrvatska) R. PIRKER  
(Beč, Austrija), L. SEGEDI (Segedin, Madarska)

Sekretar redakcije:

ZITA McCONNELL-DUFF (Sremska Kamenica)

Tehnički urednik:

VESNA TAKOVSKI (Sremska Kamenica)

Analitičar-informatičar:

ZORAN POTIĆ dipl. ing. el. MSI, (Sremska Kamenica)

Tehnički saradnik:  
Technical Associates:

TATJANA BELJIN (Sremska Kamenica)

Prevodilac:  
Translator:

JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

ADRESA UREDNIŠTVA:  
EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE  
21204 Sremska Kamenica, Srbija  
Tel. (021) 4805-100; Fax: (021) 527-960,  
[www.ipb-ild.edu.rs](http://www.ipb-ild.edu.rs), [ipb-pneumon@eunet.rs](mailto:ipb-pneumon@eunet.rs), [ipb@eunet.rs](mailto:ipb@eunet.rs)

Kompjuterski prelom i slogan:

Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Sremska Kamenica

Štampa:  
Printed by:

Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Sremska Kamenica

Tiraž:  
Copy printing:

300 primeraka

Mišljenjem broj 413-00-481/98-02 Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije časopis za pulmologiju i srodne oblasti "Pneumon" je publikacija od posebnog interesa za nauku i oslobođen je poreza na promet.

## UVODNIK

<b>Plućna funkcija u trudnoći</b> <i>Ivan Kopitović</i> .....	5
<b>OPŠTI PREGLED</b>	
<b>Algoritam za dijagnostiku plućne tromboembolije</b> <i>Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Peković</i> .....	9
<b>Preporuke za lečenje venskog tromboembolizma</b> <i>Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Peković</i> .....	17
<b>Dijagnostika i terapija venskog tromboembolizma u trudnoći i postpartalno</b> <i>Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Peković, M. Maticki, M. Maksimović</i> .....	25
<b>Tuberkuloza i trudnoća: dijagnostika, terapija, prevencija</b> <i>Darinka Kukavica, Svetlana Kašiković Lečić</i> .....	35
<b>Sarkidoza u trudnoći i postpartalnom periodu</b> <i>Svetlana Kašiković Lečić, Zora Pavlović Popović, Biljana Zvezdin, Darinka Kukavica</i> ....	41
<b>Trudnoća i astma</b> <i>Sanja Hromiš, Biljana Zvezdin, Olivera Maksimović, Violeta Kolarov, Senka Milutinov</i> ..	47
<b>Radiološke metode pregleda trudnica i ploda</b> <i>Miloš Stojanović, Slobodanka Pena-Karan, Gordana Vujasinović</i> .....	53
<b>Nespecifične infekcije donjeg respiratornog trakta tokom trudnoće - Tretman vanbolnički stečene pneumonije tokom trudnoće</b> <i>Violeta Kolarov, Đorđe Považan, Mirna Đurić, Dušan Škrbić, Sanja Hromiš</i> .....	57
<b>Multimodalni pristup u terapiji nemikrocelularnog karcinoma bronha</b> <i>Mirjana Jovančević Drvenica, Nevena Sečen, Ivan Kopitović</i> .....	63
<b>Pulsna oksimetrija u kliničkoj praksi</b> <i>Mirjana Jovančević Drvenica, Božidar Andelić, Ivan Kopitović</i> .....	69
<b>Sindrom gornje šuplje vene</b> <i>Mirjana Jovančević Drvenica, Nevena Sečen, Ivan Kopitović</i> .....	75
<b>UPUTSTVO SARADNICIMA</b> .....	81
<b>INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI</b> .....	85

**EDITORIAL**

**Lung function in pregnancy**

*Ivan Kopitovic*.....5

**OVERVIEW**

**Diagnostic algorithm for pulmonary thromboembolism**

*Jadranka Vucicević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Pekovic* .....9

**Venous thromboembolism: treatment recommendations**

*Jadranka Vucicević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Pekovic* .....17

**Pregnancy and postpartum venous thromboembolism**

*Jadranka Vucicević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Pekovic, M. Maticki, M. Maksimović* .....25

**Tuberculosis and pregnancy: diagnosis, treatment and prevention**

*Darinka Kukavica, Svetlana Kašiković Lečić* .....35

**Sarcoidosis in pregnancy and the postpartum period**

*Svetlana Kašiković Lečić, Zora Pavlović Popović, Biljana Zvezdin, Darinka Kukavica* ....41

**Pregnancy and asthma**

*Sanja Hromiš, Biljana Zvezdin, Olivera Maksimović, Violeta Kolarov, Senka Milutinov* ..47

**Radiological examination methods of pregnant women and a fetus**

*Miloš Stojanović, Slobodanka Pena-Karan, Gordana Vujasinović* .....53

**Low respiratory nonspecific infections in pregnancy the treatment of community-acquired pneumonia in pregnancy**

*Violeta Kolarov, Djordje Povazan, Mirna Djuric, Dusan Skrbic, Sanja Hromis* .....57

**Non-small-cell lung cancer: multimodal treatment approach**

*Mirjana Jovancevic Drvenica, Nevena Secen, Ivan Kopitovic* .....63

**Pulse oximetry in clinical practice**

*Mirjana Jovancevic Drvenica, Bozidar Andjelic, Ivan Kopitovic* .....69

**Syndrome vena cava superior**

*Mirjana Jovancevic Drvenica, Nevena Secen, Ivan Kopitovic* .....75

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**.....81

**INDEX OF AUTHORS AND KEY WORDS**.....85



## PLUĆNA FUNKCIJA U TRUDNOĆI

## LUNG FUNCTION IN PREGNANCY

Ivan Kopitović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 5-8*

Doc. dr Ivan Kopitović, Klinika za urgentnu pulmologiju, Put doktora Goldmana br. 4,  
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

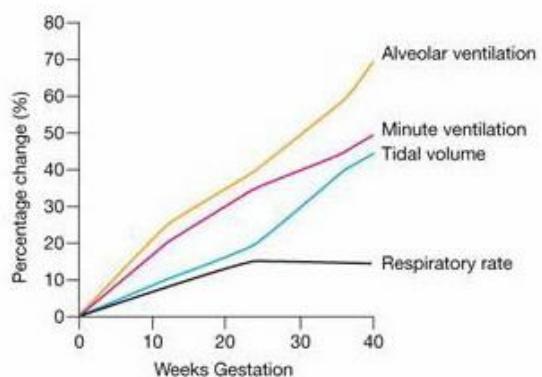
Promene respiratorne funkcije u trudnoći u fiziološkim okvirima predstavljaju biološki adaptacioni mehanizam organizma gravidne žene. Potrebno je istaći da većina dijagnostičkih postupaka za evaluaciju funkcije respiratornog sistema tokom gestacije nije štetna za plod. Dakle, sem u nekoliko izuzetnih situacija, funkcionalna dijagnostika bolesti pluća trudnica ne razlikuju se bitnije od pristupa negravidnim ženama.

### FIZIOLOŠKE I ANATOMSKE PROMENE RESPIRATORNOG SISTEMA

Tokom graviditeta, ne evidentira se značajniji porast frekvencije disanja ali je ipak prisutno povećanje minutne ventilacije u mirovanju kao posledica porasta disajnjog volumena ( $V_t$  – tidal volume). Tidalov disajni volumen se najviše povećava na račun smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) koje iznosi prosečno 18% prema ispitivanjima sprovedenim na velikoj grupi trudnica. Parametri malih disajnih puteva mogu, ali ne moraju pokazati izvesnu limitaciju protoka vazduha.

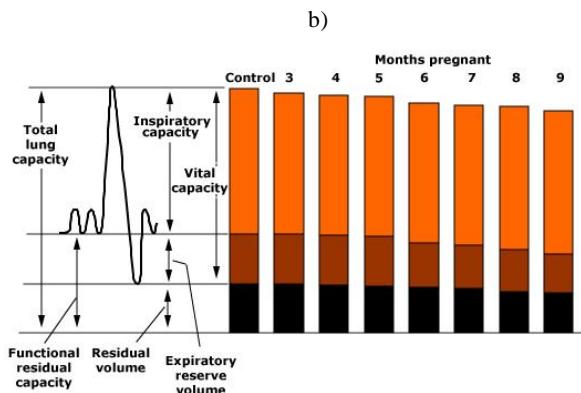
Prisustvo hiperventilacije kao rezultat ima pad parcijalnog pritiska ugljen-dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) ispod 35mmHg i lakši porast parcijalnog pritiska kiseonika

( $\text{PaO}_2$ ) arterijske krvi, prosečno sa 101 na 104mmHg u trećem trimestru trudnoće. Uočene promene se javljaju rano u trudnoći i održavaju se sve do porođaja. Promena pH vrednosti krvi se ne ispoljava, jer se respiratorna alkaloza kompenzuje metaboličkom acidozom u smislu pojačanog renalnog izlučivanja bikarbonata i njihovog smanjenog nivoa u plazmi da bi se pH održao oko vrednosti 7,4.



Slika 1. Promene ventilacionih parametara tokom trudnoće

a) Od polovine gestacije porast ventilacije je primarno na račun porasta tidalovog volumena, frekvencu disanja se bitnije ne menja (1).



b) Mesečne promene spirometrijskih parametara tokom gestacije. Totalni kapacitet pluća se smanjuje, ali vitalni je očuvan zbog smanjenja FRC

Dokazano je da je glavni fiziološki mehanizam hiperventilacije uticaj progesterona na respiratorni centar u smislu povećanja osjetljivosti istog na PaCO<sub>2</sub>. I kod žena van trudnoće, u luteinskoj (progesteronskoj) fazi menstrualnog ciklusa javlja se prolazna hiperventilacija sa padom PaCO<sub>2</sub>. Ovaj fiziološki mehanizam se koristi i u terapijske svrhe u lečenju hipoventilacionih sindroma, centralne apnee tokom spavanja i emfizema pluća. Minutna ventilacija raste sa prosečnog nivoa 7,5 l/min na 10,5 l/min tokom prvog trimestra trudnoće i održava se tokom celog toka graviditeta. Tidalov volumen raste sa 450ml do 650-700ml, dok se povećava ventilacija mrtvog prostora prosečno oko 60ml (fiziološki mrtvi prostori!) zbog dilatacije malih disajnih puteva. Rezidualni volumen se smanjuje za oko 20% (sa 1200ml na 1000ml) ali vitalni kapacitet ostaje nepromenjen u normalnom toku trudnoće u većini slučajeva ili eventualno može biti lako snižen u slučaju većeg priraštaja u telesnoj masi.

Promene u konfiguraciji grudnog koša uslovljene su podizanjem hemidiaphragmi rastom gravidnog uterusa za prosečno 4cm, ali se transverzalni dijametar toraksa povećava za oko 2cm, a epigastični ugao raste sa 68 na 103 stepena u proseku. Dakle, pozicija diafragme se pomera naviše, povećava se poprečni prečnik grudnog koša, povećava se epigastični ugao i raste intra-abdominalni pritisak. Ekskurzije diafragme prosečno su uvećane za oko 1,5cm u odnosu na negravidno stanje. Uz smanjenje rezidualnog volumena, sve navedeno omogućava održavanje

vitalnog kapaciteta u okvirima koji odgovaraju normama za žene van trudnoće.



Slika 2. Promene konfiguracije toraksa i abdomena tokom trudnoće. Podizanje hemidiaphragmi dovodi do većeg udela interkostalnih mišića u ventilaciji pluća

### TRANSPORT I POTROŠNJA KISEONIKA U TRUDNOĆI

Sva tkiva na nivou celularnog metabolizma zahtevaju kiseonik za oksidativnu produkciju energije. Doprmanje kiseonika svim ćelijama u organizmu (DO<sub>2</sub>) zavisi od oksigenacije venske krvi u plućima, transportnog kapaciteta krvi za kiseonik (CaO<sub>2</sub>) i minutnog volumena srca (CO), dakle odvija se sadejstvom kardiorespiratornog sistema uz pomoć krvi tj. hemoglobina eritrocita kao transportnog medijuma. U normalnim okolnostima doprmanje je veće od potrošnje 4 puta odnosno potrošnja je oko 25% od sadržaja u arterijskoj krvi pa venska krv ima prosečno saturaciju od 75%.

$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 (\text{Hgb} \times 1.34 \text{ ml} \times \text{SaO}_2) \times \text{CO} (\text{SV} \times \text{f}) \times 10$$

Koncentracija rastvorenog kiseonika u krvi se zanemaruje, pa je sadržaj kiseonika u krvi najviše povezan sa prisutnom količinom hemoglobina i njegovom saturacijom sa O<sub>2</sub>. Doprmanje kiseonika može biti poremećeno u bilo kom segmentu odnosno organskom sistemu uključenom u proces transporta. Ukoliko postoji anemija, što je u trudnoći česta pojava, smanjuje se CaO<sub>2</sub>, jer se smanjuje broj vezujućih mesta za O<sub>2</sub>. Trovanje sa ugljen-monoksidom takođe smanjuje vezujuća mesta za kiseonik. Ukoliko postoji hipoksemična respiratorna insuficijencija, pluća nisu u stanju da izlože vensku

krv u plućnim kapilarima dovoljnoj količini kiseonika, pa saturacija hemoglobina opada.

Takođe, afinitet hemoglobina za kiseonikom se smanjuje na nižoj pH vrednosti, pri višim temperaturama i pri porastu 2,3 difosfoglicerata (DPG – proizvod anaerobne glikolize), pri čemu se više kiseonika oslobađa u tkivima i obratno, porast pH, smanjenje temperature i smanjenje DPG uslovjavaju veći afinitet O<sub>2</sub> za hemoglobinom i samim tim manje otpuštanje u tkivima.

Smanjenje minutnog volumena srca globalno smanjuje dopremanje kiseonika tkivima, kao što je slučaj kod hipovolemije (dehidratacija trudnice!) ili srčane slabosti ali u izvesnim kliničkim situacijama kao što je septični šok, postoji i poremećena distribucija protoka krvi u perifernim strukturama, naročito pod uticajem vazoaktivnih materija koje vrše nefunkcionalnu redistribuciju protoka krvi, tako da izvesna tkiva imaju čak ekscesivni dotok krvi dok su druga hipoperfundovana. Naročito je opasno ako je hipoperfuzija prisutna na nivou materice.

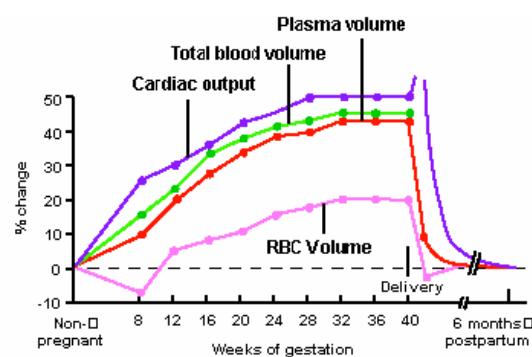
Potrošnja kiseonika (VO<sub>2</sub>) je, logično, proizvod arterijsko-venske diferencije u sadržaju kiseonika i minutnog volumena srca.

$$\text{VO}_2 = \text{C(a-v)} \times \text{CO}$$

Ekstrakcija kiseonika je kao što je već napomenuto oko 25% od potpuno saturisane arterijske krvi u mirovanju, odnosno VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> = 0,25. Porast ekstrakcije odnosno pad saturacije venske krvi je kompenzatorni mehanizam kada dopremanje kiseonika nije dovoljno za nivo metaboličke aktivnosti ili može ukazati na poremećaj distribucije cirkulacije ili funkcionalne šantove. Naravno, mogućnost povećavanja ekstrakcije O<sub>2</sub> deluje kao jedna vrsta fiziološkog pufera, da bi se održala neophodna potrošnja kiseonika u perifernim tkivima. Sve je to praćeno smanjenjem saturacije venske krvi koja ide do jedne kritične granice gde je ekstrakcija maksimalna, a samim tim više nema prostora za pokrivanje primarnog poremećaja i aktivira se anaerobna glikoliza koja uzrokuje pomeranje ravnoteže piruvat-laktat u pravcu razvoja laktatne metaboličke acidoze. Mešana venska krv (SVO<sub>2</sub>) je prosečno saturisana oko 73% sa parcijalnim pritiskom kiseonika oko 40mmHg. Ovi parametri se određuju isključivo uzorkovanjem krvi iz desne komore odnosno plućne arterije preko plućnog arterijskog katetera ili savremenim vrstama katetera sa kontinuiranim praćenjem preko fiberoptičkog senzora na vrhu katetera. Visoke vrednosti SVO<sub>2</sub> ne garantuju dobru oksigenaciju

tkiva. U septičnom šoku bakterijski enzimi mogu blokirati respiratori lanac mitohondrija i sprečiti oksidativni metabolizam, pri čemu nastaje laktacidoza uz visoke vrednosti SVO<sub>2</sub>. Takođe, već pomenuta loša distribucija protoka u septičnom šoku doprinosi smanjenoj ekstrakciji u loše perfundovanim tkivima što se odražava na ukupnu mešanu vensku krv.

Fiziološka anemija u trudnoći smanjuje sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi. Ipak, zbog povećanja minutnog volumena i do 50% DO<sub>2</sub> je u normalnim okvirima, tako da se može zaključiti da su trudnice više zavisne od minutnog volumena srca u uspostavljanju dobre oksigenacije nego žene van graviditeta. Potrošnja kiseonika raste postupno u trudnoći sa razvojem ploda sa maksimumom od prosečno 330ml/min u mirovanju i 1170ml/min u naporu. Sam porođaj povećava potrošnju kiseonika za čak 40-60% a minutni volumen raste oko 22%. No, zdrava trudnica i plod bez problema podnose ove ekscese u potrošnji pri porođaju, što nije slučaj u situaciji kada je dopremanje kiseonika preferencijalno smanjeno u trudnoći, jer je dostizanje kritičnog nivoa dopremanja kiseonika, odnosno moć puferovanja povećanom ekstakcijom smanjena usled anemije i već bazično veće angažovanosti kardiovaskularnog sistema. Lekar uključen u praćenje porođaja dužan je da tu potencijalno rizičnu etapu trudnoće u smislu moguće hipoksemične patnje ploda, a i same trudnice predupredi optimizacijom DO<sub>2</sub> pre samog početka porođaja.



*Slika 3. Promene cirkulatornih parametara tokom trudnoće. Porast hematokrita ne prati porast volumena plazme (anemija), ali se povećana potreba za O<sub>2</sub> nadoknađuje povećanim minutnim volumenom srca (cardiac output - CO)(2)*

## DISPNEA U TRUDNOĆI

Dispnea je čest simptom i u normalnoj trudnoći, tako da ne mora uvek da predstavlja prisustvo

određenog kardiorespiratornog oboljenja. Smatra se da izvestan broj žena (čak i do 50%) burnije reaguje na porast nivoa progesterona i pad PaCO<sub>2</sub>, što se manifestuje osećajem otežanog disanja, nekada i pre 20 nedelje trudnoće. Uočeno je da se maksimum pojavljivanja dispnee nalazi između 28 i 31 nedelje gestacije. Često se dispnea javlja spontano, u mirovanju, i nije povezana sa nekim fizičkim naprezanjem.

Svakako je potrebno dijagnostičkim postupcima eliminisati sumnju na prisustvo plućnog tromboembolizma, kardiomiopatija, intersticijumske bolesti pluća ili bronhijalne astme. Neophodno je sprovesti pažljivi klinički pregled, isključiti anemiju kao mogući uzrok tegoba, uraditi EKG i obavezno ehokardiografski pregled. Od parametara plućne funkcije izbegavati testove forsiranog ekspirijuma u kasnijim fazama gestacije i kod svih trudnoća sa rizikom od spontanog pobačaja. Pletizmografijom celog tela i impulsnom oscilometrijom mogu se proceniti neophodni ventilacioni parametri i naročito prisustvo opstrukcije i bronhijalne hiperreaktivnosti. Bronhoprovokativne testove treba izbegavati, a bronhodilatatori testovi su uvek indikovani kada se registruje povećanje otpora u disajnim putevima i sprovode se upotrebom β-2 agonista.

Ispitivanje difuzionih smetnji kod sumnje na fibrozu pluća ili plućnu hipertenziju ređe je potrebno kao i određivanje parametara gasne razmene u uzorku arterijske krvi. Obavezno je uraditi pulsnu oksimetriju pre eventualne analize gasova i to prema mogućnosti iz arterijalizovane (hiperemijom sa antireumatskom masti!) krvi iz ušne resice. Takođe, doziranje lakog do umerenog opterećenja zavisno od faze trudnoće, omogućava dobru evaluaciju kardiorespiratornog sistema. Ukoliko saturacija ne padne ispod 95% nakon testa opterećenja, malo je verovatno postojanje ozbiljnijeg patološkog stanja koje bi moglo da ugrozi tok trudnoće. Radiogram grudnog koša i ventilaciono-perfuzione scintigrafske skenove bi trebalo izbegavati.

## LITERATURA

- Heidemann BH and McClure JH. Changes in maternal physiology during pregnancy CEACCP, Jun 2003; 3: 65-8.
- Grindheim G, Toska K, Estensen ME, Rosseland LA. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. BJOG. 2012 Jan;119(1):94-101.
- Bonica JJ. Changes in cardiac output, plasma volume and red blood cell (RBC) volume during pregnancy and the puerperium (modified from Obstetric Analgesia and Anesthesia: 1990. World Federation of Anaesthesiologists, Amsterdam).
- Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med. 2011 Mar; 32(1): 1-13, vii. Review. Respiratory muscle strength in pregnancy. Lemos A, de Souza AI, Figueiroa JN, Cabral-Filho JE, de Andrade AD. Respir Med. 2010 Nov;104(11):1638-44. Epub 2010 Jun 23.
- Pulmonary physiology in pregnancy. Bobrowski RA. Clin Obstet Gynecol. 2010 Jun;53(2):285-300. Review.



## ALGORITAM ZA DIJAGNOSTIKU PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

### DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Peković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### SAŽETAK

*Plućna embolija je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u jedinicama intenzivne nege. Embolija se deli na masivnu hemodinamski nestabilnu i nemasivnu hemodinamski stabilnu plućnu emboliju. Masivna hemodinamski nestabilna embolija se karakteriše hipotenzijom i šoknim stanjem i ima visok rizik mortaliteta, viši od 15%, a hemodinamski stabilna nemasivna embolija ima rizik mortaliteta manji od 15 %. Brojni su riziko faktori koji utiču na nastanak venskog tromboembolizma, koji podrazumeva plućnu emboliju i duboku vensku trombozu. Na osnovu simptoma i znaka za plućnu emboliju i riziko-faktora, a prema Geneva, Wellsovom, Pissa i PESI scoru procenjuje se klinička verovatnoća postojanja plućne embolije kao velika, srednja i mala klinička verovatnoća, a prema PESI scoru PE malog i visokog rizika. Kod masivne PE odmah se radi ehokardiografiju i ako kliničko stanje dozvoljava CT sa plućnom angiografijom. Kod ove grupe bolesnika D-dimer nije neophodno raditi. Kod srednje i male kliničke verovatnoće postojanja PE radi se D-dimer. U slučaju da je D-dimer negativan kod male kliničke verovatnoće PE se isključuje u 98% slučajeva i obično se dijagnostika na tom nivou završava. Ako je D-dimer pozitivan radi se ventilaciono perfuzioni scan ili samo perfuzioni kod bolesnika koji prethodno nisu imali oboljenje pluća, zatim CTPA i dopler vena donjih ekstremiteta. Ehokardiografiju kod srednje i male kliničke verovatnoće nije neophodno raditi, jer se ne očekuje značajnije izmenjen ehokardiografski nalaz.*

**Ključne reči:** plućna embolija, riziko-faktori, rizik mortaliteta, biomarkeri, dijagnostičke procedure

#### SUMMARY

*Pulmonary embolism is the leading morbidity and mortality cause in intensive care units. It is classified as massive, hemodynamically unstable, and non massive, hemodynamically stable pulmonary embolism. The massive, hemodynamically unstable embolism is characterized with hypertension and the condition of shock, and a high mortality risk of over 15%, unlike the hemodynamically stable embolism whose mortality risk is smaller than 15 %. Numerous risk factors contribute to the development of venous embolism, including pulmonary embolism and deep venous thrombosis. On the basis of the risk factors, symptoms and signs for pulmonary embolism, and according to the Geneva, Wells, Pissa and PESI scores, the clinical probability of the presence of pulmonary embolism is assessed as great, moderate and low, while PESI score defines PE of high or low risk. In massive PE, echocardiography is immediately performed, and if the clinical condition of*

a patient allows, CT with pulmonary angiography as well. The D-dimer test is not necessarily performed in this group of patients, which is however performed in patients with moderate and low clinical probability of PE. PE is excluded in 98% of the cases with low clinical probability for PE and a negative D-dimer test finding, usually terminating the diagnostic procedure here. In cases with a positive D-dimer test finding, the ventilation-perfusing scanning is carried out, or only the perfusion scan in patients with no history of a pulmonary disorder, then CTPA and Doppler of low extremity veins. Echocardiography is not necessary in the patients with moderate and low clinical probability of PE because no significantly altered echocardiopgraphy finding is expected.

**Ključne reči:** pulmonary embolism, risk factors, mortality risk biomarkers, diagnostic procedures

Pneumon 2011; 48 (1-2): 9-15

dr Jadranka Vučićević Trobok, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Put doktora Goldmana br. 4, Sremska Kamenica

## UVOD

Plućna embolija (PE) je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u jedinicama intenzivne nege u SAD. Prevalenca PE je 40-50 na 100.000 stanovnika, a u Francuskoj incidenca je 6 na 10.000 stanovnika. Učestalost fatalne PE je 7-11%, a u toku prvog sata je 10% (1). Više od 90% bolesnika umire ako je PE neprepoznata i nelečena te je stoga neophodno misliti na ovo oboljenje uvek kada imamo naglo nastalu simptomatologiju i riziko-faktore za venski tromboembolizam (VTE), koji je zajednički entitet za PE i duboku vensku trombozu (DVT). Recidivi PE se javljaju od 3-7 dana nakon prve epizode plućne embolije i tri puta su češći nakon inicijalne PE, nego nakon inicijalne DVT. Plućna embolija je u 70% slučajeva udružena sa DVT (1). Prema ICOPER studiji (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*) kod visoko rizične PE čija je učestalost 4-4,5% ako je sistolni krvni pritisak (SBP) manji od 90 mmHg mortalitet je 52,4% u prva dva sata nakon njenog nastanka. Prema podacima multicentrične prospективne MAPPET studije (*Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism*) kod 1001 bolesnika sa APE mortalitet je bio 24,5% (1). Prema evropskim autorima mortalitet normotenzivnih pacijenata bez evidentne disfunkcije desnog srca je 2%, kod hemodinamski nestabilnih bolesnika i šoknog stanja smrtnost je 30%, a kod nastalog zastoja srca smrtnost je 65% (2). Ako se verifikuju rani markeri oštećenja miokarda visok BNP, NT-proBNP, H-FABP i ehokardiografska disfunkcija desnog srca, identifikuju se pacijenti čija je potencijalna smrtnost u toku prvog meseca nakon plućne embolije 38% (4). Prema podacima ERC nakon mesec dana od APE u 25% bolesnika zaostaje plućna hipertenzija (3,4). Nakon prve godine od nastanka plućne embolije

zaostaje plućna hipertenzija u 1,3 do 5,1% slučajeva, a nakon dve godine u 0,8% do 3,8% slučajeva.

## Patofiziologija plućne embolije

Kod plućne embolije krvni ugrušak mehanički isključuje manji ili veći broj grana iz plućne cirkulacije, pri čemu dolazi i do oslobođanja neurohumoralnih supstanci koje stimulišu vazokonstrikciju, serotonin iz trombocita i histamin iz tkiva. Zbog smanjene ventilacije i isključenja dela pluća iz respiracije nastaje hipoksemija koja potencira povećanje vaskularne rezistence. Povećana vaskularna rezistencija uzrokuje smanjenje preload iz desnog srca što prouzrokuje dilataciju desnog srca, hipokineziju septuma, ishemiju miokarda, sa smanjenim afterlodom iz levog srca, a time i smanjenje *cardiac indexa* (CI). (2) Ako je CI manji od 50%, verifikuje se sistemska hipotenzija a u težim stanjima i šok, što su pokazatelji hemodinamske nestabilnosti. Hemodinamska nestabilnost se javlja u prvih 24-48 sati (3). Zbog oslabljene perfuzije miokarda dolazi do oštećenja miokarda i oslobođanja biomarkera kao što su Troponin I i T i H-FABP, a zbog istezanja miofibrila oslabadaju se BNP i NTpro-BNP što ukazuje na slabost miokarda (1). Respiratori efekti kod nastanka APE rezultat su bola koji smanjuje respiracije i plućne volumene. Zbog isključenih zona iz plućne cirkulacije nastaju funkcionalno mrtvi prostori, gde je smanjena sinteza surfaktanta u alveolama, zbog čega i nastaju atelektaze. U isključenim delovima pluća iz cirkulacije nema razmene gasova te se u krvi verifikuje hipoksemija koju bolesnici pokušavaju kompenzovati hiperventiliranjem, što ima za posledicu hipokapniju sa respiratornom alkalozom u gasnoj analizi.

### Riziko-faktori

Kod pacijenta sa PE može se verifikovati jedan ili više riziko-faktora koji utiču na razvoj DVT i PE. U ICOPER studiji 20% bolesnika je bilo sa idiosfiskom neprovociranom PE. Najčešći riziko-faktori su navedeni u Tabeli 1.

Tabela 1. Riziko-faktori

Frakturna kuka, kolena
Velika hirurgija, traume
Oštećenje m. spinalis (ratio >10)
CV linija
Hemioterapije
Maligniteti
Kardiorespiratorna insuff.
Trudnoća i porođaj
Hormonalna terapija
Prethodne VTE
Trombofilija (ratio 2-9)
Duze lečenje, nepokretnost
Godine
Gojaznost
Varikoziteti (ratio < 2)

Circulation Vol. 107. 2003.

Incidenca VTE raste eksponencijalno sa godinama starosti i kod idiopske i sekundarne PE. Oko 65% bolesnika je starije od 60. godine života. DVT se češće javlja u ortopedskoj nego u opštoj hirurgiji, mada rizik za trombozu čini svaka hirurška intervencija koja traje duže od 30min i mirovanje duže od 3 dana. Rizik od tromboze je prisutan najčešće dve nedelje nakon operativnog zahvata, ali PE može da se desi i 2-3 meseca po operaciji. Antikoagulantna profilaksa znatno redukuje nastanak DVT i PE. Sem povreda i hirurških tretmana u nastanku PE mogu da prethode i maligniteti, hemioterapija, sistemski oboljenja, sepsa, HOBp, kardijalne bolesti, trudnoća, porođaj, hormonalna terapija, plasiranje centralne venske linije, gojaznost, pušenje i dehidracija (5).

### Procena intenziteta PE

Glavni markeri koji se koriste u proceni težine APE su klinički markeri (šok, hipotenzija, sistolni pritisak (SBP) < 90 mmHg, nagli pad pritiska >40mmHg), markeri oštećenja miokarda (troponin T>0,1 ng/ml, ili troponin I> od 0,4 ng/ml, BNP>90 pg/ml, NTproBNP >500 pg/ml, povećan H-FABP), eko-kardiografski marker (dilatacija desnog srca, hipokinezija septuma, povišen pritisak u desnom

srcu, *McConnell*-ov znak, uvećan RV/LV) (1). (Tabela 2.)

Tabela 2.

Klinički markeri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- šok</li> <li>- hipotenzija SBP &lt;90mmHg, pad TA &gt; 40 mmHg</li> </ul>
Ehokardiografski markeri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RV</li> <li>- hipokinezija septuma</li> <li>- povišen pritisak u desnem srcu</li> <li>- <i>McConnell</i>-ov znak</li> <li>- uvećan RV/LV odnos</li> </ul>
Disfunkcije	<ul style="list-style-type: none"> <li>- troponin T &gt; 0,1 ng/mL ili troponin I &gt; 0,4 ng/ml</li> <li>- BNP &gt; 90 pg/mL, NTproBNP &gt; 500 pg/mL</li> <li>- H-FABP (<i>heart-fatty acid-binding proteins</i>)</li> </ul>
RV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- troponin T &gt; 0,1 ng/mL ili troponin I &gt; 0,4 ng/ml</li> <li>- BNP &gt; 90 pg/mL, NTproBNP &gt; 500 pg/mL</li> <li>- H-FABP (<i>heart-fatty acid-binding proteins</i>)</li> </ul>

European Heart Journal 29, 2008.

Na osnovu prisustva navedenih parametara procenjuje se rizik od mortaliteta: visoki veći od 15%, intermedijerni od 3 do 15% i mali, manji od 3% (1). Kod visokog mortaliteta postoje klinički znaci šoka i hipotenzije, prisutni su biomarkeri u krvi koji ukazuju na oštećenje miokarda i eko-kardiografski se verifikuje disfunkcija desnog komora. Ako je moguće preporučuje se CTPA. Kod ovih bolesnika indikovana je trombolitička terapija ili embolektomija, koja ima visok procenat smrtnosti oko 50-60%. Ehokardiografski tromb se nalazi u 4-5% slučajeva u desnom srcu, kada je takođe indikovana trombektomija sa velikim procentom smrtnosti. Kod bolesnika kod kojih postoji rizik mortaliteta od 3-15% klinički znaci hipotenzije i šoka nisu prisutni, a biomarkeri i disfunkcija desnog srca mogu i ne moraju biti prisutni i kod njih je indikovana terapija nefrakcioniranim heparinom u kontinuiranoj infuziji (1). Kod rizika smrtnosti manjeg od 3% svi riziko-markeri izostaju i tada je indikovana kratkotrajna hospitalizacija i lečenje sa niskomolekularnim heparinom (1) (Tabela 3.).

Tabela 3. Stratifikacija PE prema ranom mortalitetu (24h)

Rani rizik mortaliteta PE	Rizik-markeri			potencijalni tretman
	klinički šok hipotenzija	RV disfunkcija	oštećenje miokarda	
visok >15%	+	+	+	tromboliza ili embolektomija
intermedijerni 3-15%	-	+	+	UFH hospitalno lečenje
		+	-	
		-	+	
mali < 1%	-	-		Kratkotrajna hospitalizacija LMWH

Ukratko bolesnici sa visokim rizikom mortaliteta od PE imaju masivnu hemodinamsku nestabilnu plućnu emboliju, a oni sa intermedijernim rizikom mortaliteta su hemodinamski stabilni sa submasivnom embolijom.

### DIJAGNOSTIKA PE

Dijagnostika plućne embolije se zasniva na simptomima, znacima i riziko-faktorima za PE. Brojni su simptomi i znaci koji se javljaju pri nastanku PE. Na Tabeli 4. je prikazana njihova učestalost. Na osnovu simptoma, znaka i riziko-faktora a na osnovu Wellsovog, revidiranog Geneva i Pisa PED skora (3) vrši se procena kliničke verovatnoće na malu, srednju i veliku kliničku verovatnoću postojanja plućne embolije.

Tabela 4.

	PE potvrđena n=219 (%)	PE isključena n=546 (%)
<b>Simptomi</b>		
Dispneja	80	59
Bol u grudima	52	43
Sternalni bol	12	0,8
Kašalj	20	25
Hemoptizije	11	0,7
Syncopa	19	11
<b>Znaci</b>		
Tahipnoja	70	68
Tahikardija	26	23
Znaci DVT	15	10
Temperatura	0,7	17
Cijanoza	11	0,9

Prevalenca simptoma i znaka kod pacijenata sa suspektnom PE EHJ, 29, 2008.

Na Tabelama 5, 6. i 7. prikazani su aktuelni skorovi koji se koriste u proceni kliničke verovatnoće postojanja PE (2,3).

Tabela 5. Wells-ov score

Prethodna DVT ili PE	1,5
Imobilizacija ili hirurgija (4 nedelje)	1,5
Malignitet	1
PE verovatniji od drugih dijagnoza	3
Hemoptizije	1
Frekvanca srca veća od 100/min	1,5
Klinički znaci DVT	3

mala verovatnoća od 0-1, srednja 2-6, velika iznad 7  
Thromb Haemost 2000; 83:416-20. Ann Intern Med 2006; 144:65-71

Tabela 6. Revidiran Geneva score

Godine > 65	1
Prethodna DVT ili PE	3
Hirurgija ili frakturna unutar 1 mesec	2
Aktivan malignitet	2
Unilateralni bol u nozi	3
Hemoptizije	2
Srčana frekvanca 75min – 94/min	3
Bol, otok i palpabilnost vene	4

mala verovatnoća od 0-3, srednja 4-10, velika 11 i više  
Le Gal et al. Ann Intern Med 2006; 144:65-71

Tabela 7. Pisa PED score

- Velika verovatnoća – simptomi (iznenadna dispneja, bol u grudima i sinkopa) RTG (voluminozan i amputiran hilus, oligemija, bazalna konsolidacija, reakcija pleure itd.)
- Srednja verovatnoća (jedan ili više simptoma) i EKG promene
- Mala verovatnoća simptoma (bez RTG i EKG), prisustvo alternativnih dijagnoza

Mina et al. Am J Med 2003.

PESI scor je prognostički indeks za plućnu emboliju. Bolesnici klasifikovani kao PESI I i II se mogu lečiti ambulantno, to su bolesnici sa embolijom malog rizika, a PESI III, IV i V su sa embolijom visokog rizika (2). Na Tabeli 8. prikazan je PESI score.

Tabela 8. PESI SCORE (*Pulmonary Embolism Prognostic Index*)

Prediktor	Scor	Mali rizik
Godine starosti	Br. godina	66 klasa I mor. 0,7%
Muški pol	+10	66-85 klasa III mor. 1,2%
Malignitet	+30	
Srčana slabost	+10	
COPD	+10	Visok rizik
HR >110/min	+20	86-105 klasa III mort. 4,8%
SBP <100 mmHg	+30	106-125 klasa IV mort. 13,6%
RR > 30/min	+20	>125 klasa V mort. 25%
BT < 36 C	+20	
Delirijum	+60	
SaO <sub>2</sub> <90%	+20	

Vaskular Health and Risik Management 2009.

Dijagnostika plućne embolije kod male i intermedijerne verovatnoće započinje se sa određivanjem D-dimera. D-dimer je degradacioni produkt fibrina i ukazuje na aktivaciju koagulacionog sistema. Određuje se različitim kvalitativnim i kvantitativnim metodama. Kvanti-tativna metoda sa ELISA testom čija je senzitivnost 90%, a specifičnost 45%, a negativna prediktivna vrednost 95% je u najširoj upotrebi (3). Ovaj test je pozitivan i kod drugih bolesti i stanja kao što su povrede, operacije, septično stanje, popuštanje srca, maligniteti, trudnoća i porodaj, a raste i sa godinama starosti, kod gojaznih osoba i pušača. Kod male kliničke verovatnoće PE i negativnog D-dimer testa, PE se može isključiti u 98% slučajeva (3). Kod negativnog D-dimera a

velike kliničke verovatnoće PE se nađe u 36% slučajeva (Gingsberg). Kod pozitivnog D-dimera radi se kompjuterizovana tomografija sa plućnom angiografijom (CTPA) ili kao validan test ventilaciono-perfuzioni scan (V/Q). Ako je V/Q rezultat negativan radi se dopler vena donjih ekstremiteta (DUS) ili CT venografija radi dijagnostikovanja proksimalne DVT. Ako su svi nalazi negativni nema tretmana, a ako su pozitivni lečenje se sprovodi nefrakcioniranim heparinom (UFH) ili niskomolekularnim heparinom (LMWH). Dijagnostički algoritam kod male i intermedijerne kliničke verovatnoće (gde ne postoji visok rizik mortaliteta) je prikazan na Tabeli 9.

Tabela 9. Dijagnostički algoritam kod nepostojanja visokog rizika za mortalitet kod PE

mala verovatnoća	intermedijerna verovatnoća
D-dimer	
negativan	pozitivan
nema tretmana	CTPA (V/Q je validna opcija)
	tragati za drugim bolestima      tretman UFH LMWH

D-dimer ima značajnu ulogu u praćenju antikoagulantne terapije (AKT), u odlučivanju za njeno obustavljanje, kao i u proceni retromboze nakon ukidanja AKT i njenom ponovnom uvođenju (6).

U daljoj dijagnostici PE rade se ubičajene standardne pretrage. Elektrokardiogram može biti uredan, a mogu se registrovati sinusna tahikardija, blok desne grane negativni T talasi u odvodima nad desnim srcem i S1Q3T3 kao klasične znake za akutno opterećenje desnog srca.

Gasna analiza može biti uredna kod 20% embolija manjeg opsega. Najčešće ukazuje na hipoksemiju, hipokapniju kao znak hiperventilacije i alkalozu. Realna vrednost PaO<sub>2</sub> se dobija izračunavanjem iz formule: PaO<sub>2</sub> = [(PaCO<sub>2</sub> × 1,66) + PaO<sub>2</sub>] - 66,4 (parametri treba da budu izraženi u mmHg) (3). Povišen alveoloarterijski gradijent (AaDO<sub>2</sub>) se nađe kod 98% PE, a uredan je kod nepostojanja PE. Alveoloarterijski gradijent se izračunava uz pomoć formule AaDO<sub>2</sub> = P(A-a)O<sub>2</sub>.

Radiogram grudnog koša može biti potpuno uredan. Prema Schintz-u na radiogramu grudnog koša mogu biti prisutni indirektni i direktni znaci za PE. Direktni znaci su promene na perifernom

vaskularnom sudu (izražena prosvetljenost plućnih polja zbog oligemije ili *Westermar-kov znak*), promene na centralnom vaskularnom sudu (voluminozan ili odsečen hilus), promene na srcu i velikim venama (uvećano desno srce i proširena *vena cava superior*), ispunjen konus arterije pulmonalis, promene u vidu različitih senki (trouglasta, okrugla, ovalna, nepravilna i raspadna kod apscediranih pneumonija i Hamptonova grba). Indirektni znaci za postojanje PE na radiogramu grudnog koša su podignuta jedna ili obe hemidijsfragme, linijske senke-pločaste atelektaze i pleuralni izliv.

### Ehokardiografija kod PE

Uredan nalaz ehokardiografije ne može isključiti plućnu emboliju. Senzitivnost ehokardiografije je limitirana na 60% (1). Indikacija za ehokardiografiju je hemodinamska nestabilnost i šokno stanje bolesnika, tada se izvodi pored kreveta i njom se može izdiferencirati da li se radi o tamponadi srca, akutnom infarktu miokarda ili akutnoj valvularnoj disfunkciji. Dilatacija srca kod PE se nađe u 25% slučajeva. Disfunkcija desne komore (RV) se može naći i kod bolesnika sa obolenim srcem, a ne samo kod PE. Ehokardiografija nije indikovana kod male i intermedijерne verovatnoće postojanja PE, jer se kod takvih bolesnika ne očekuje izmenjen eho nalaz. Ehokardiografija ima značaja u praćenju pritiska u desnom srcu (RVSP-a) kod hronične tromboembolijske plućne hipertenzije (CTEPH). Marker disfunkcije desnog srca su povišen pritisak u desnom srcu i insuficijencija TR ušća, hipokinezija septuma, uvećan RV/LV odnos, prisutan McConeelov znak (4).

### Perfuziono-ventilaciona scintigrafija pluća (V/Q)

Inhalaciona scintigrafija se izvodi sa Xenonom 133 (*Xe*133), a perfuziona scintigrafija sa tehniciјumom 99 (*Tc*99). Normalan V/Q scan isključuje plućnu emboliju. Kod prethodno zdravih pluća, bez komorbiditeta validan je nalaz samo perfuzione scintigrafije, a ako postoje komorbiditeti neophodno je uraditi i inhalacioni scan. Prema PIOPED i PISA PED studijama perfuziona scintigrafija može ukazivati na malu, srednju i veliku verovatnoću postojanja PE. Perfuziona scintigrafija pluća prikazuje i ispade u perifernim granama plućne arterije, koristi se u

praćenju lečenja plućne embolije i kod CTEPH (5). Doza zračenja kod perfuzione scintigrafije pluća je 1,1 mSv i ona je dva puta manja u odnosu na zračenje pri CTPA.

### Komjuterizovana tomografija sa angiografijom pluća (CTPA)

Napredovanjem tehnologije senzitivnost i specifičnost kompjuterizovane tomografije sa plućnom angiografijom (CTPA) se povećava, te je senzitivnost od 53-100% i specifičnost od 73 do 100%. Prema PIOPED II studiji na 773 bolesnika senzitivnost ove metode je 83%, a specifičnost 96%. Ovo je metoda izbora za prikaz plućnih arterija do nivoa subsegmentnih grana II reda. Ovom metodom se jasno prikazuje veličina desne komore (RV) i leve komore (LV). Kod PE je jasno uvećana RV te je RV/LV veći od 1,5 a normalan odnos je 1/3. Značaj CTPA je mogućnost prikaza mesta tromboze u plućnoj arteriji, a ako je to masivna embolija sa začepljenjem velikih grana, na osnovu CTPA se postavlja indikacija za embolektomiju. Kod CTEPH ova metoda je značajna i preporučuje se ponoviti istu nakon 3 meseca od nastanka APE da bi se postavila indikacija za endarterektomiju. Radijacija kod CTPA grudnog koša je 2,2 mSv, a karlice 2,5 mSv, dva puta je veća od radijacije pri perfuzionoj scintigrafiji pluća (4).

### Plućna angiografija

Plućna angiografija je invazivna metoda, bila je zlatni standard za dijagnostiku PE od 1960. g. do razvoja CTPA. Razvojem CTPA plućna angiografija je izgubila na značaju. Ovom metodom se vizuelizuju trombi u subsegmentnim granama veličine 1-2mm. Plućna angiografija kod hemodinamski nestabilnih bolesnika prouzrokuje mortalitet u oko 0,2% slučajeva, a može da se komplikuje lokalnim krvarenjem, ako je predhodno bolesnik primio trombolitičku terapiju (1). Kontraindikovana je kod bubrežne insuficijencije jer istu pogoršava. Zračenje pri angiografiji je mnogo veće nego pri perfuzionoj scintigrafiji i CTPA i iznosi od 2-6mSv zavisno da li se kontrast ubrizga putem femoralne ili brahijalne vene, (ako je kontrast apliciran putem brahijalne vene zračenje je veće).

### Dopler vena donjih ekstremiteta

Učestalost VTE u celokupnoj populaciji je 1-2%. Dijagnostika DVT se sprovodi na osnovu znaka za DVT (bol, otok, cijanoza), procene kliničke verovatnoće prema Wells-ovom skoru, (koji je prikazan na Tabeli 10.), doplera vena donjih ekstremiteta (DUS-a), CT venografije i MR venografije, te kontrastne venografije (7).

Tabela 10. Wells score DVT

Aktivni Ca (aktuelan tretman, unutar prethodnih 6. m ili palijativni tretman)	1
Paraliza, pareza, nedavna imobilizacija donjih ekstremiteta	1
Velika hirurgija ili boravak u krevetu više od 3 dana unutar 4 sedmice	1
Lokalizovana osetljivost duž dubokog venskog sistema	1
Otok natkolenic i potkolenic	1
Otok potkolenic više od 3 cm u odnosu na zdravu nogu (merena 10 cm ispod <i>tuberossitas tibiae</i> )	1
Edem više izražen na simptomatskoj nozi	1
Nevarikozne kolaterale površnih vena	1
Druge dijagnoze veće verovatnoće od dijag. DVT	2

mala verovatnoća 0, srednja od 1-2; visoka >3

Na dopleru vena donjih ekstremiteta može se naći proširen lumen vene, nekompresibilna vena, bez protoka, bez *color dopler* signala, ispunjena anehogenom, heterogenom i hiperehogenom trombotičnom masom, što ukazuje na akutnu, subakutnu i hroničnu duboku vensku trombozu ili površnu trombozu (8). Proksimalna DVT se leči kao i PE.

### ZAKLJUČAK

Plućna embolija se prema kliničkim markerima, biomarkerima i ehokardiografskim markerima može podeliti na PE sa visokim intermedijernim i malim rizikom smrtnosti. Embolije sa visokim rizikom mortaliteta su masivne embolije, hemodinamski nestabilne koje se leče u jedinicama intenzivne nege trombolitičkom terapijom ili ukoliko su trombolitici kontraindikovani embolektomijom. PE sa intermedijarnim rizikom mortaliteta su hemodinamski stabilne embolije i mogu, a ne moraju imati pozitivne gore navedene markere, leče se bolnički nefrakcioniranim heparinom u

infuziji ili terapijskim dozama niskomolekularnog heparina. Bolesnicima sa plućnom embolijom, sa malim rizikom mortaliteta, preporučuje se prvo bolničko, a potom nastaviti ambulantno lečenje. Nakon APE može da zaostane CTEPH, koja ima poseban tok i tretman što nije predmet ovog rada. Dijagnostika PE počinje procenom kliničke verovatnoće na malu, srednju i veliku na osnovu Geneva, Wells-ovog i Pisa PED scora. Od laboratorijskih testova najznačajniji je D-dimer test. Ako je on negativan kod male kliničke verovatnoće PE se isključuje, a kod visoke verovatnoće se ne mora raditi. D-dimer test je visoko senzitivan a niske specifičnosti, te se može naći i kod drugih oboljenja i stanja. BNP i NTpro BNP kao i HFABP ako su povišeni imaju loš prognostički značaj jer ukazuju na slabost miokarda i sugerisu na povećan rizik od mortaliteta. EKG, gasna analiza i radiogram grudnog koša značajni su u dijagnostici PE. Najveći značaj za dijagnostiku plućne embolije imaju CTPA, V/Q i DUS. Ehokardiografija ima značaj kod masivne hemodinamski nestabilne embolije.

### LITERATURA

1. Torbicki A, Perrier A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; European Heart Journal 29, 2008; 2276-315.
2. Massot L. et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism; Focus on clinical aspect, imaging, and biomarkers; Vascular Health and Risk Management, 5, 2009; 567-75.
3. Pala A. et al. Pulmonary embolism, Cours Educational Material Summaries and Slides, ERS School Courses 2008.
4. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism, Lancet 363, 2004; 1295-305.
5. Frederiksdorff Jr. et al. Risk factors for venous thromboembolism, Circulation, Journal of the American heart association, vol 107, N 23, June 17; 2003; 9-16.
6. Hamad MMA. et al. Diagnostic approach to pulmonary embolism and lessons from a busy acute assessment unit in the UK, British Medical Journal, Volume 7, No 4, June 2011.
7. Jukić I. Duboka venska tromboza <http://www.plivamed.net/section-home-cat-12700>.
8. Ličanin Z. Kolor dupleks sonografija u radiološkoj praksi, Sarajevo 2010.
9. Zwiebel et al. Introduction to Vascular Ultrasonography, fifth edition, 2005; 407-75.





## PREPORUKE ZA LEČENJE VENSKOG TROMBOEMBOLIZMA

### VENOUS THROMBOEMBOLISM: TREATMENT RECOMMENDATIONS

Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Peković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### SAŽETAK

*Lečenje masivne hemodinamski nestabilne plućne embolije koja ima visok rizik mortaliteta sprovodi se u jedinicama intenzivne nege trombolitičkom terapijom. U slučaju ako postoji kontraindikacija za trombolizu indikuje se embolektomija. Nakon trombolize bolesnici se leče heparinskom i peroralnom antikoagulantnom terapijom. Nefrakcionisani heparin (UFH) se ordinira bolesnicima sa intermedijarnim i malim rizikom mortaliteta, a u tim slučajevima može se ordinirati i niskomolekularni heparin (LMWH). Niskomolekularni heparin je bezbedniji od nefrakcionisanog jer su ređe komplikacije kao što su krvarenje, HIT i osteoporozu te se može preporučiti lečenje i u ambulantnim uslovima. Monitoring efekta praćenjem APTT-a i anti Xa kod LMWH nije neophodan ali je potrebno praćenje vrednosti trombocita. Oralna antikoagulantna terapija (OAKT) se nastavlja nakon parenteralne antikoagulantne terapije. Dužina OAKT je različita i zavisi od vrste oboljenja i riziko-faktora, a doza se određuje prema vrednosti protrombinskog vremena sa cilnjim INR-om od 2-3, a u nekim slučajevima i do 4. Proksimalna duboka venska tromboza (DVT) se leči na isti način kao plućna embolija. U slučaju recidivantne PE i postojanja DVT pod antikoagulantnom terapijom ili kad je ona kontraindikovana indikuje se plasiranje cava filtra. Kod visokog rizika od PE kod trudnica indikuje se privremeno postavljanje cava filtra, koji se nakon porođaja odstranjuje.*

**Ključne reči:** *trombolitici, nefrakcionisani heparin, niskomolekularni heparin, antagonisti vitamina K*

#### SUMMARY

*The treatment of massive, hemodynamically unstable pulmonary embolism is associated with a great mortality risk and is carried out by thrombolytic therapy in intensive care units. In case thrombolysis is contraindicated, embolectomy is suggested. After thrombolysis, the patients are treated with heparin and per oral anticoagulant treatment. Unfractionated heparin (UFH) is prescribed to patients with intermediary and low mortality risk. In these cases, the treatment with low molecular weight heparin (LMWH) is also possible. LMWH is safer than UFH as it produces fewer complications such as bleeding, HIT and osteoporosis, so it can be administered outpatiently. To evaluate LMWH treatment effects, it is not necessary to monitor APTT and antiXa, but only the thrombocyte count. The parenteral anticoagulant treatment is succeeded by the oral anticoagulant therapy (OACT). OACT varies in length depending on the type of the disease and risk factors, and its dose is determined in correlation with the prothrombin time, with the target INR of 2-5, or up to 4 in some cases. Proximal deep venous thrombosis (DVT) is treated in the same way as pulmonary*

*thromboembolism. In case of recurrent PE and DVT present under the anticoagulant treatment, or such a treatment is contraindicated, it is recommended to introduce the cava filter. In severe DVT and high risk of PE in pregnancy, it is recommended to temporarily introduce the cava filter, which is removed after the delivery.*

**Key words:** *thrombolytics, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, antagonists, K vitamin*

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 17 - 24*

dr Jadranka Vučićević Trobok, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Put doktora Goldmana br. 4, Sremska Kamenica

## TERAPIJA MASIVNE PLUĆNE EMBOLIJE

### Trombolitička terapija

Zbog opturacije glavnih grana plućne arterije ili više segmentalnih i subsegmentalnih grana pri čemu je isključeno više od 50% vaskularnog korita iz plućne cirkulacije nastaje akutno popuštanje desnog srca, što može prouzrokovati smrt. Trombolitička terapija vrši lizu tromba i poboljšava hemodinamske parametre. U 80% slučajeva poboljšava *cardic index* (CI), kod 40% slučajeva smanjuje pritisak u desnom srcu 72h nakon aplikacije. Pri primeni trombolitičke terapije može doći do usitnjavanja tromba što može izazvati začepljenje većeg broja perifernih grana plućne arterije te na taj način izazvati hemodinamsku nestabilnost bolesnika. Trombolitici mogu prouzrokovati krvarenje, a posebno je opasno krvarenje u centralni nervni sistem (CNS), manje opasno krvarenje je na mestu aplikacije trombolitika. Apsolutne kontraindikacije za trombolizu su hemoragički CVI, neoplazma, nedavna velika trauma i hirurgija u predhodne 3 nedelje, gastrointestinalno krvarenje unutar mesec dana, aktivno krvarenje. Relativne kontraindikacije su tranzitorni ishemički atak CNS-a u poslednjih šest meseci, primena oralne antikoagulantne terapije, trudnoća i mesec dana nakon porođaja, maligna hipertenzija sistolni pritisak iznad 180 mmHg, bakterijski endokarditis, aktivni ulkus želuca i duodenuma, sveža trauma.

Streptokinaza, urokinaza i rekombinovani tkivni plazminogen aktivator (rtPA) se preporučuju kao trombolitička terapija. Nakon aplikacije trombolitika preporučuje se nastavak terapije sa nefrakcionisanim heparinom (UFH) u infuziji. Nefrakcionisani heparin se može aplicirati u toku aplikacije rtPA, dok se sa streptokinazom i urinokinazom ne preporučuje uporedna aplikacija UFH, već nakon vraćanja APTT-a na normalne vrednosti.

### Preporučene doze trombolitika su:

Streptokinaza	250 000 IU toku 30 min, a potom 100 000 IU na sat tokom 24 h ili po ubrzanim protokolu 1 500 000 IU u toku 2 sata
Urokinaza	4400 IU/kg u toku 10 min, a potom 4400 IU/kg/h u toku 12-24h ili po ubrzanim protokolu 3 000 000 IU u toku 2 sata
rtPA	100 mg u toku 2 sata ili 0,6 mg/kg u toku 15 min (max. doza 50 mg)

### Indikacije za trombolitičku terapiju:

Indikovana je kod masivne akutne hemodinamski nestabilne embolije koja ima visok rizik mortaliteta, sa privatljivim rizikom za krvarenje. **(klasa IIa nivo B)**

Indikovana je kod masivne akutne hemodinamski nestabilne embolije koja ima visok rizik mortaliteta, sa privatljivim rizikom za krvarenje. **(klasa IIa nivo B)**

Trombolitička terapija može biti razmatrana kod submasivne APE za koju se proceni da postoje dokazi za pogoršanje stanja (nova hemodinamska nestabilnost, pogoršanje respiratorne insuficijencije, jaka disfunkcija desne komore i mali rizik od krvarenja) **(klasa IIb nivo C)**

Trombolitička terapija nije preporučena kod bolesnika sa malim rizikom smrtnosti za PE i za submasivnu APE sa manjom disfunkcijom desnog srca. **(klasa II nivo B)**

### **Embolektomija**

U slučaju da je neadekvatan odgovor na trombolizu ili da je rizik od krvarenja pri trombolizi veliki, a kod hemodinamski nestabilne, masivne embolije ili ako pak postoji tromb u desnoj komori indikovana je embolektomija. Mortalitet ovog zahvata je visok i po nekim podacima i do 60%. Za izvođenje ove intervencije potrebna je edukovana ekipa kardiohirurga, grudnih hirurga i anesteziologa, te savremena aparatura. Ako su bolesnici preoperativno primili trombolizu može biti povećan rizik od krvarenja, ali tromboliza nije kontraindikacija za embolektomiju (1).

### **Perkutana kateter embolektomija**

Perkutana kateter embolektomija se koristi kao alternativa za klasičnu embolektomiju, u slučajevima kada je tromboliza kontraindikovana ili nije bila uspešna, a embolektomija nije moguća. Metoda je u upotrebi od 1980. godine. Intervencija se sprovodi konvencionalnim kardijalnim kateterom ili posebnim plućnim kateterom. Kateter bi trebalo koristiti samo kod začepljenja glavnih grana plućne arterije i biti obazriv da ne dode do perforacije iste. Komplikacija perkutane procedure uključuje lokalno oštećenje na mestu punkcije, te je moguće krvarenje, perforacija srčanih struktura, srčana tamponada kao i reakcija na kontrast (1).

### **Endarterektomija**

Endarterektomija je indikovana kod hronične plućne hipertenzije koja je nastala nakon plućne embolije (CTEPH). Ako nakon PE zaostaje povišen pritisak u desnom srcu zbog nepotpune lize tromba u plućnoj arteriji, te ako se nakon 6 meseci CTEPH potvrdi pri kontrolnoj perfuzionoj scintigrafiji, te na kontrolnoj CTPA, uz ehokardiografski verifikovan povišen pritisak u desnom srcu postoje indikacije za endarterektomiju. Smrtnost od ove procedure prema ECS je oko 4-5% (5).

### **Parenteralna antikoagulantna terapija**

Parenteralni antikoagulansi su indikovani kod embolija sa srednjim i malim rizikom od mortaliteta. Klasificuju se kao indirektni antikoagulansi čija se aktivnost zasniva na vezivanju za kofaktore plazme i direktnе antikoagulanse, kojima nije potreban plazma kofaktor da bi ispoljili svoju aktivnost (3).

### **Heparin**

Heparin je indirektni antikoagulans, njegova antikoagulantna aktivnost je otkrivena pre 90 godina. Da bi heparin ispoljio antikoagulantnu aktivnost veže se za AT III, nastali kompleks heparin-AT inaktivira thrombin i faktore Xa, IXa, XIa i XIIa. Heparin inhibira agregaciju trombocita, prolongira vreme krvarenja. Interakcija heparina sa trombocitima i endotelnim ćelijama može indukovati krvarenje nezavisno o mehanizmu njegovog antikoagulantnog efekta. Dodatni efekti heparina su da smanjuje proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova, inhibira formiranje osteoblasta i aktivira osteoklaste, što uzrokuje smanjenje koštane mase. Heparin može uticati na smanjenje broja trombocita i izazvati heparin indukovani trombocitopeniju (HIT I i HIT II) (3).

### **Farmakokinetika**

Heparin se ne apsorbuje oralno, zbog toga se mora aplicirati parenteralno u kontinuiranoj i.v. infuziji ili s.c. Administracija s.c. heparina može biti u malim dozama 5000 IU na 12h; umerenim dozama 12 500 IU/12h ili velikim 15 000 IU/12h (3). U krvi se heparin veže za brojne proteine plazme koji redukuju njegovu antikoagulantnu aktivnost. Ovo doprinosi različitim antikoagulantnim odgovorima na heparin kod raznih pacijenata sa venskim tromboembolizmom (VTE). Heparin se takođe vezuje za endotelne ćelije i makrofage, to svojstvo dalje komplikuje njegovu farmakokinetiku. Biološki poluživot heparina je 30 min posle i.v. bolusa od 25 IU/kg, do 60 min posle i.v. bolusa od 100 IU/kg, pa do 150 min posle bolusa od 400 IU/kg.

### **Doziranje**

Inicijalna doza heparina za VTE je bazirana na telesnoj težini i iznosi 80 IU/kg u bolusu, a nastavlja se sa 18 IU/kg/h u infuziji. Doze koje se preporučuju kod tretmana akutnog koronarnog sindroma su manje od onih koje se preporučuju za tretman VTE.

### **Monitoring heparinske terapije**

Rizik heparinske terapije je krvarenje vezano za doze heparina i ako se uporedno daje sa fibrinolitičkom terapijom ili glikoprotein IIb/IIIa inhibitorima. Rizik od krvarenja je takođe povećan kod nedavne hirurgije, traume, invazivnih procedura ili udruženih hemostaznih defekata. Istraživanja su pokazala vezu doze heparina, njegove efikasnosti i sigurnosti, jer je antikoagulantni odgovor heparina

različit kod različitih pacijenata, tako da je neophodno standardno monitorisanje doze heparina. Kada se daje terapeutika doza heparina antikoagulantni efekat se monitoriše sa aktivisanim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTT-om) (3).

Retrospektivne studije od 1970. g. pokazale su da su redukovani recidivi venskog tromboembolizma (VTE) ako je APTT bio između 1,5 do 2,5. APTT od 46 do 70s odgovara heparinemiji od 0,3 do 0,7 anti Xa U/ml određen korišćenjem anti Xa eseja. (*Raschke et al.*)

Heparinska rezistencija je termin koji se koristi kada je pacijentu potrebna neuobičajeno veća doza heparina da bi se postigao terapijski efekat određen APTT-om. Heparinska rezistencija postoji kod deficijencije antitrombina III, porasta heparinskog klirensa, porasta vezivanja heparina sa proteinima plazme, povećanje faktora VIII ili fibrinogena. Aprotinin (trasilol) i nitroglycerin mogu uzrokovati rezistencu na heparin, mada su podaci za nitroglycerin kontraverzni. Elevacija nivoa VIII faktora skraćuje APTT i snižava heparinemiju merenu sa anti Xa aktivnošću (3). Kod deficit-a AT III vrši se nadoknada da bi heparin mogao delovati. Producen APTT se nađe kod bolesnika sa postojanjem lupus antikoagulansa i kod nedostatka XII faktora (9).

### Nuz-efekti heparina

Glavne komplikacije heparina su hemoragijske. Ostale komplikacije heparina su vezane za njegovu farmakokinetiku. Heparin može da indukuje imunološku aktivnost trombocita i izazove heparin indukovana trombocitopeniju (HIT), a njegov efekat na metabolizam kosti da dovede do osteoporoze. Druge nuz-pojava su vrlo retke uključujući kožne reakcije koje mogu progredirati u nekrozu, alopeciju i hipersenzitivnost. Heparinska terapija takođe može povećati serumske transaminaze, ovaj fenomen je benign i nije vezan sa oštećenjem jetre. Glavna nehemoragijska komplikacija heparinske terapije je HIT. Ovaj fenomen može biti okidač za arterijsku i vensku trombozu (3).

### Neutralizacija heparina

Prednost i.v. heparina je što se predoziranost lako može neutralisati protamin-sulfatom. Protamin sulfat je bazični protein derivat riblje sperme, a vezuje se za heparin formirajući stabilnu so. Protamin sulfat u dozi od 1 mg neutrališe 100 IU heparina. Bolesnik

koji krvari odmah nakon primljenog bolusa heparina od 5000 IU potrebno je da primi 50 mg protamin sulfata i.v. da bi se neutralisao heparin. Protamin sulfat ima poluživot 7 min, a poluživot heparina je 60 do 90 min kada se daje u infuziji. Bolesniku koji je primio kontinuiranu infuziju sa heparinom 1250 IU/sat, potrebno je 30 mg protamin sulfata za neutralizaciju. Neutralizacija s.c. heparina može zahtevati kontinuiranu infuziju protamin sulfata. Pomoću APTT-a se može proceniti efikasnost protamin sulfata i neutralizacija antikoagulantnog efekta heparina (3).

### Niskomolekularni heparin (LMWH)

LMWH ima anti Xa dejstvo, ima mogućnost redukcije i inaktivacije trombina, ne može se vezivati uporedno AT i trombin. Opisano je vezivanje za makrofage i endotelne ćelije što je objašnjeno dužim poluživotom LMWH od UFH, dok redukcija vezivanja za trombocite i PF4 objašnjava manju incidencu HIT-a. Konačno opisano je manje vezivanje LMWH za osteoblaste što rezultuje manjom aktivacijom osteoklasta sa manjim gubitkom koštane mase.

### Farmakokinetika LMWH

LMWH ima farmakokinetske prednosti u odnosu na nefrakcionisani heparin. Posle s.c. injekcije, bioraspoloživost LMWH je oko 90% i proizvodi više predvidiv antikoagulantni odgovor u odnosu na nefrakcionisani heparin. Eliminacija i poluživot LMWH posle s.c. injekcije je 3 do 6 sati, doza je nezavisna o anti Xa nivou, koji postiže pik 3 do 5 sati nakon aplikacije. Jedino ograničenje za primenu LMWH je insuficijencija bubrega. Pošto se izlučuje preko bubrega, njegov poluživot se prolongira kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (1). LMWH se administrira fiksno prema telesnoj težini u profilaktičkim i terapeutskim dozama. Laboratorijski monitoring nije neophodan, ali neki autori predlažu monitoring kod gojaznih i bolesnika sa renalnom insuficijencijom. Monitoring se predlaže i kod trudnica kad se ordinira u terapijskoj dozi, kontrolisanjem nivoa anti Xa (7,8).

Za tretman VTE sa enoxaparinom ili nadroparinom dva puta dnevno, predložen je pik anti Xa 0,6 do 1,0 IU/ml meren 4 sata nakon aplikacije. Ako se ordinira enoxaparin jednom dnevno predlaže se da bude anti Xa 0,85 IU/ml, za tinzaparin 1,3 IU/ml, a za nadroparin i dalteparin 1,05 IU/ml (3,4). Nedavne studije su opisale i objavile slučajeve uspešnog

korišćenja rekombinovanog aktivisanog faktora VII u kontroli krvarenja postoperativno kod bolesnika sa bubrežnom slabošću koji su primali LMWH.

### Preporuke za neutralizaciju LMWH

Ako je dat LMWH unutar 8 sati, protamin sulfat bi trebalo dati u dozi 1 mg na 100 anti Xa jedinica LMWH (1 mg enoxaparina ekvivalentan je 100 anti Xa jedinica). Doze od 0,5 mg protamin sulfata na 100 anti Xa bi trebalo administrirati ako je krvarenje perzistira i ako je LMWH administriran pre više od 8 sati. (3) Brojni su niskomolekularni heparini na tržištu koji deluju na Xa faktor. Prikazani su na Tabeli 1. sa preporučenim dozama od strane različitih proizvođača (1,8).

Tabela 1. Terapijske doze LMWH

Dalteparin (Fragmin)	Subkutano: 100 U/kg svakih 12 sati ili 200U/kg jednom dnevno
Enoxaparin (Clexane)	Subkutano: 1 mg/kg svakih 12 sati ili 1,5mg/kg jednom dnevno
Tinzaparin (Innopep)	Subkutano: 175 U/kg dnevno
Nadroparin (Fraxiparine)	Subkutano: 86 U/kg svakih 12 sati ili 171U/kg dnevno

### Kontraindikacije za atikoagulantnu terapiju heparinom

Apsolutne kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju su akutno krvarenje, neurohirurška intervencija i hemoragični CVI unazad sedam dana, trombocitopenija od 20 000 i anamneza HIT-a u prethodnih 90 dana. Relativne kontraindikacije su nedavni CVI, nedavna hirurgija, nedavno gastrointestinalno krvarenje 14 dana maligna hipertenzija i umerena trombocitopenija od 20 000 do 50 000, metastaze na mozgu i nasledna koagulopatija (Tabela 2.).

Tabela 2. Kontraindikacije za AKT

Apsolutne	Relativne
- Aktivno krvarenje	- Nedavno gastrointestinalno krvarenje ili moždani udar (< 14 dana)
- Neurohirurgija ili intrakranijalno krvarenje u prethodnih 7 dana (uključujući hemoragični CVI)	- Nedavna velika hirurgija (< 1-2 dana)
- Teška trombocitopenija (<20.000)	- Umerena trombocitopenija (20.000-50.000)
- Anamneza HIT u prethodnih 90 dana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nekontrolisana hipertenzija</li> <li>- Metastaze na mozgu</li> <li>- Nasledna koagulopatija</li> </ul>

### Fondaparinux

Fondaparinux je pentasaharid koji je izolovan iz heparinskih fragmenata ima visok afinitet za AT. On inhibira Xa faktor, analog je heparinu i LMWH ima molekulsku težinu 1728, a specifična aktivnost anti-Xa mu je veća u odnosu na LMWH (oko 700 U/mg u odnosu na 100 U/mg); poluživot nakon subkutane injekcije je duži od LMWH i iznosi 17 sati. Posle s.c. injekcije fondaparinux se brzo kompletno apsorbuje. Efekat se postiže posle 3 ili 4 sata jednodnevne doze i izlučuje se putem urina. Poluživot mu je 17 sati kod mlađih, a u starijih bolesnika i 21 sat. Anti-koagulantni odgovor se dobija kada se daje u s.c. dozi 2mg do 8mg, ili i.v. u opsegu od 2mg do 20 mg. Ima dobru bioraspoloživost posle s.c. injekcije; daje se u jednoj dnevnoj dozi bez laboratorijskog monitoringa. Fondaparinux je kontraindikovan kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom (kada je klirens kreatinina manji od 30 ml/min). Kao tromboprofilaksa daje se 2,5 mg s.c. jednom dnevno. Kod tretmana DVT i PE doza je 7,5 mg za bolesnike od 50 do 100 kg; 5 mg za bolesnike ispod 50 kg i 10 mg za bolesnike iznad 100 kg telesne mase (3,7).

Rutinski monitoring fondaparinuxa se ne preporučuje. Kod bubrežne insuficijencije (kada je klirens kreatinina manji od 50 ml/min) predlaže se tromboprofilaksa sa 50% doze fondaparinuxa. Ako je potrebno monitorisati fondaparinux koristi se anti-Xa esej. Kada se daje 2,5 mg dnevno, može se očekivati nivo anti-Xa 0,2 do 0,4 µg/ml; a kada se daje 7,5 mg dnevno očekuje se nivo anti Xa od 0,5 do 1,5 µg/ml (3,5,6.). Fondaparinux se ne vezuje za protamin sulfat. Kod nekontrolisanog krvarenja sa fondaparinuxom, rekombinovani faktor VIIa može biti efikasan. Fondaparinux ima mali afinitet za PF4, nema podataka o nastanku HIT-a sa fondaparinuxom, te se ovaj lek može koristiti u tretmanu pacijenata sa HIT-om. Fondaparinux nema efekat na osteoblastičnu aktivnost. Fondaparinux je kontraindikovan u trudnoći iako je jedna studija pokazala da ne prolazi placentalnu barijeru (3).

### Danaparoid Sodium

Danaparoid se ponaša kao antikoagulans, primarno zbog inhibicije faktora Xa. Lek ima malu specifičnu anti Xa aktivnost. Poluživot Danaparoida je 25 sati i bazira se na određivanju nivoa anti Xa. Iako je danaparoid našao mesto za prevenciju VTE, to nije prava indikacija. Danaparoid je odobren za tretman HIT-a u Nizozemskoj, Belgiji, N. Zelandu, ali ne u SAD. Ovaj lek ne produžava INR pri prevođenju na OAKT. Nema antidota za Dana-

paroid, što je problem za bolesnike koji imaju ozbiljno krvarenje, kao i zbog dugog poluživota kod bolesnika kod kojih je potrebna hitna hirurška intrvencija (3).

### Direktni inhibitori trombina

Direktni inhibitori trombina se vezuju za trombin i blokiraju njegovu enzimsku aktivnost. Dokazana je direktna inhibicija trombina hirudinom, bivalirudinom i argatrobanom.

### Hirudin

Hirudin je izolovan iz pljuvačnih žlezda pijavice, sastoji se od 65 aminoacidopolipeptida. Poluživot hirudina je 60min posle i.v. injekcije i 120min posle s.c. aplikacije. Hirudin se izlučuje putem bubrega i akumulira se kod renalne insuficijencije. Treba redukovati dozu kod klirensa manjeg od 60ml/min, a lek je kontraindikovan kod bubrežne insuficijencije. Medicinski hirudin dostupan je u rekombinovanoj formi. Rekombinovana forma hirudina poznata kao lepirudin primenjuju se u danas u kliničkoj praksi u Severnoj Americi i Evropi. Lepirudin je licenciran za tretman komplikacija kod HIT-a.

Doziranje i monitoring i.v. lepirudina za HIT je 0,15 mg/kg/h sa ili bez inicijalnog bolusa od 0,4mg/kg. Antikoagulantni efekat lepirudina u ovih bolesnika se monitoriše sa APTT-om i doza se podešava do postizanja APTT-a od 1,5 do 2,5 (3,7).

### Bivalirudin

Bivalirudin ima poluživot 25min posle i.v. injekcije i samo 20% se izlučuje bubrežima. Bivalirudin ima licencu kao alternativa heparinu u pacijenta sa aktuelnom perkutanom koronarnom intervencijom. Preporučena doza je bolus 0,7mg/kg zatim sledi infuzija 1,75mg/kg/h za vreme procedure. Bivalirudin je alternativa heparinu kod pacijenata sa HIT-om sa i bez tromboze (3).

### Argatroban

Argatroban je inhibitor trombina, vezuje nekovalentna aktivna mesta trombina da bi formirao reverzibilni kompleks. Poluživot argatrobana je 45min. Metabolizuje se preko jetre te se mora koristiti obazrivo kod disfunkcije jetre. Ne izlučuje se putem bubrega, te se može koristi kod HIT-a i bolesnika sa jakim pogoršanjem bubrežne funkcije. Argatroban se daje kao kontinuirana i.v. infuzija u

dozi od  $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , a doza se kontroliše sa APTT-om (3,7).

### Monitoring inhibitora trombina

Svi direktni inhibitori trombina produžavaju protrombinsko vreme odnosno povećavaju INR, iako u promenjivom opsegu. Kada se daju terapeutske doze argatrobana imaju veliki uticaj na INR. Ovaj efekat komplikuje prevođenje sa argatrobana na vitamin K antagoniste. Predlaže se da se INR određuje posle nekoliko sati od zaustavljanja infuzije argatrobana (3,7).

### Neutralisanje antikoagulantnog efekta

Nema specifičnog antidota za direktne inhibitore trombina. Krvarenje izazvano inhibitorima trombina se moglo neutralisati sa rekombinovanim VIIa faktorom u zdravih volontera. Iako rekombinovani VIIa faktor redukuje krvarenje indukovano direktnim trombin inhibitorima i kod životinja, korišćenje ovog agensa kod bolesnika nije potvrđeno. Hemodializa ili hemoperfuzija mogu odstraniti bivalirudin i argatroban iz cirkulacije. Zbog njihovog kratkog poluživota, ovo je retko potrebno (7).

### ORALNI ANTIKOAGULANSI

Vitamin K antagonisti (VKA) se upotrebljavaju duže od 60 godina. Njihova efikasnost dokazana je kod primarne i sekundarne prevencije VTE, kod veštačkih valvula ili fibrilaciju atrija, profilaksi sistemskog embolizma i infarkta miokarda.

### Farmakologija i monitoring VKA

VKA deluju na vitamin K ovisne faktore II, VII, IX i X koji se sintetišu u jetri. Protrombinsko vreme (PT) je test za zajedničko monitorisanje OAKT i izražava se INR-om. PT monitoriše redukciju tri od četiri vitamin K zavisna prokoagulatna faktora koagulacije (II, VII, X). Za vreme prvih nekoliko dana terapije Warfarinom, prvo se redukuje faktor VII, poluživot mu je oko 6 sati, a postepeno X i II faktor što doprinosi produženju PT (4,5).

### Optimalni terapijski odnos INR-a

Ne preporučuje se za sve pacijente ista doza i vrednost INR-a. Krvarenje je najozbiljnija komplikacija OAKT i zavisi od intenziteta OAKT. U većini slučajeva se preporučuje INR 2 do 3, kod veštačkih valvula i recidivantnih embolija INR od 3

do 4,5 višeg intenziteta, a kod karcinoma nižeg intenziteta od 1,5 do 2,0 (4-6.). Oralna antikoagulantna terapija je efikasna kod prevencije tromboze i produžava preživljavanje, kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Ako se kombinuje aspirin i Warfarin kod INR-a 2-3 povećana je sklonost ka krvarenju.

### Inicijalno doziranje

Inicijalni efekat Warfarina obično nastaje nakon 2 ili 3 dana. UFH i LMWH se daje da bi se postigao brz antikogulantni efekat, a potom se daje zajedno sa VKA do postizanja INR-a 2. Terapija se započinje sa dozom 5mg do 10mg Warfarina. Kod bolesnika sa insuficijencijom jetre, malnutricijom, popuštanjem srca i kod bolesnika sa povećanim rizikom od krvarenja počinje se sa dozom 2mg do 3mg Warfarina. Posle 4 do 5 dana uporednog davanja sa heparinom, kada je INR u terapijskom opsegu dva merenja nakon 24 sata heparin se obustavlja. Kod fibrilacije atrija Warfarin se ordinira bez preklapanja sa heparinom. Kod bolesnika sa poznatom deficijencijom proteina C ili drugim trombofilijama trebalo bi obavezno započeti terapiju sa heparinom pre Warfarina.

Preporučena inicijalna doza Warfarina kod starijih osoba preko 60 godina ne bi trebala biti veća od 5mg dnevno, posebno kod onih sa povećanim rizikom od krvarenja, sa srčanom slabošću, bolešću jetre ili u onih koji imaju skoro ugrađene valvule. Kod starijih bolesnika uticaj na antikoagulantne lekove mogu imati i drugi lekovi koje uzimaju.

### Učestalost monitoringa protrombinskog vremena

Kod hospitaliziranih bolesnika PT se kontroliše jednom dnevno. Započinje se posle druge ili treće doze do postizanja terapeutskog INR-a, a potom se kontroliše dva do tri puta sedmično tokom prve i druge nedelje, do stabilnog rezultata. Za ambulantne pacijente kontrole su nešto ređe, a kad se nalaz INR-a stabilizuje, protrombinsko vreme se kontroliše na 4 nedelje.

Preporuke za dužinu oralne antikoagulantne terapije prikazane su na Tabeli 3. Kod prve epizode VTE preporučuje se OAKT 6 nedelja do 3-6 meseci. Ako se desi idiopatska VTE dužina OAKT se predlaže 6-12 meseci. Kod trombofilije terapija se preporučuje 12 meseci ili doživotno. U toku hemoterapije kod maligniteta u trajanju od 3-6 meseci se preporučuje LMWH, a posle toga OAKT

sve dok bolesnici primaju hemoterapiju ili do izlečenja maligniteta. Ako riziko-faktori perzistiraju predlaže se doživotna OAKT. U slučaju krvarenja, zbog predoziranja OAKT indikovan je vitamin K parenteralno ili *per os*, a zbog kumulacije leka prednost se daje sveže smrznutoj plazmi 1ij na 10 kg telesne težine.

Tabela 3. Dužina OAKT

Prva epizoda VTE 6 nedelja do 3-6 meseci
Idiopatska VTE 6-12 meseci i duže
Trombofilija 12 meseci ili neograničeno
Maligniteti LMWH 3-6 meseci dok traje polihemoterapija, a potom OAKT.
Kod stalno prisutnih riziko-faktora (trombozirane vene, srčane mane, veštačke valvule) doživotno

### ZAKLJUČAK

Hemodinamski nestabilne plućne embolije sa visokim rizikom se leče u jedinicama intenzivne nege sa trombolitičkom terapijom. U slučaju kontraindikacija za istu predlaže se embolektomija ili perkutana kateter embolektomija samo u dobro opremljenim ustanovama i sa obučenim kadrom, uz napomenu da su intervencije sa visokim procentom smrtnosti. Hemodinamski stabilni bolesnici se leče nefrakcionisanim heparinom ili pak nisko-molekularnim heparinom u terapijskom opsegu. Terapija heparinom se kontroliše APTT-om ili određivanjem heparinemije. U toku terapije heparinom neophodna je kontrola trombocita na drugi dan da bi se na vreme otkrila heparinom indukovana trombocitopenija, koja može biti fatalna za bolesnika. Kod HIT-a i indikovana je terapija sa fondaparinuxom, a kod HIT-a II sa direktnim inhibitorima trombina. Prevođenje na oralnu antikoagulantnu terapiju sa warfarinom se započinje što pre, a terapija se kontroliše određivanjem protrombinskog vremena izraženim INR-om. Terapijski opseg 1 INR-a između 2 i 3, a kod recidiva PE od 3 do 4, dok kod maligniteta se preporučuje INR od 1,5 do 2. Kontrole INR-a su u početku svaki dan, a kada se postigne ciljni INR kontrola se sprovodi na 7 dana, dve nedelje i 4 nedelje. I na kraju su navedene aktuelne preporuke za terapiju PE.

**LITERATURA**

1. Torbicki A, Perrier A. and all. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, European Heart Journal 29, 2276-315, 2008.
2. Massot L. et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism Focus on clinical aspect, imaging, and biomarkers, Vascular health and Risk management, 5, 567-575, 2009.
3. Hirsh J. et al. Parenteral anticoagulants; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest, 2008;133:141-59.
4. Ansell J. et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest, 2008;133:160-98.
5. Pala A et al. Pulmonary embolism, Cours Educational Material Summaries and Slides, ERS School Courses; Pizza, 2008.
6. Golhaber SZ. Pulmonary embolism Lancet 2004, 363 1295-305.
7. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic therapy, Eighth Edition, Hamilton 2008.
8. Hirsh J. Low Molecular Weight Heparins forth Edition, Hamilton 2007.
9. Dospaj V. i sar. Antikoagulantna terapija klinički i laboratorijski pristup, Beograd 2005.



## **DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA VENSKOG TROMBOEMBOLIZMA U TRUDNOĆI I POSTPARTALNO**

### **PREGNANCY AND POSTPARTUM VENOUS THROMBOEMBOLISM**

Jadranka Vučićević Trobok, Biljana Bogdanov, Sandra Peković, M. Maticki, M. Maksimović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### **SAŽETAK**

*Trudnoća i postpartalni period pogoduju razvoju venskog tromboembolizma (VTE) sa rizikom pet puta većim nego kod žena van trudnoće iste životne dobi, a raste kod trudnica iznad 40. godine života. Iako je VTE retka komplikacija u trudnoći jedan je od vodećih uzroka mortaliteta majki. Tri puta je češći kod puerpera (0,6%) nego kod trudnica (0,2%). U organizmu trudnice dolazi do promena koje favorizuju razvoj tromboze. Sa rastom trudnoće, pritiskom gravidnog uterusa dolazi do razvoja venske staze, a pod uticajem progesterona do venodilatacije. Nastaju promene u koagulacionom i fibrinolitičkom sistemu, povećane su koncentracije fibrinogena, faktora VII, VIII, IX i X i beta tromboglobulina, a rastu i vrednosti plazminogena. Predisponirajuće riziko-faktore kod trudnica čini i prisustvo: srčane mane, varikoziteta, prethodne duboke venske tromboze i plućne embolije, gojaznost, dehidratacija, anemija, hormonalna terapija i trombofilija. Pri porođaju dolazi do oštećenja tkiva, što takođe favorizuje razvoj venskog tromboembolizma. Carski rez povećava rizik od tromboze dva do četiri puta u odnosu na porodilje porođene prirodnim putem. Dijagnostika plućne tromboembolije ima svoja ograničenja jer se trudnica ne može podvрći svim dijagnostičkim procedurama kako zbog nje same, tako i zbog fetusa. D-dimer nema značaja u dijagnostici VTE jer je povišen već u drugom trimestru i raste sa napredovanjem trudnoće, a normalan nivo doseže 4-6 nedelja nakon poroda. Ograničenje postoji i u pogledu antikoagulantne terapije. Pošto oralna antikoagulantna terapija (OAKT) prolazi placentarnu barijeru i može da izazove oštećenje ploda ona se ne primenjuje u trudnoći sem u drugom i trećem trimestru kod žena sa veštačkim srčanim valvulama. Nefrakcionirani i niskomolekularni heparin mogu se primenjivati tokom trudnoće, ali dozu treba korigovati prema rastu težine trudnice i povremeno pratiti heparinemiju kontrolom anti-Xa. U ovom radu ćemo dati najnovije preporuke za dijagnostiku i lečenje venskog tromboembolizma u trudnoći i u postpartalnom periodu.*

**Ključne reči:** *tromboembolija, trudnoća i postpartalni period*

#### **SUMMARY**

*Pregnancy and postpartum have a high predisposition to venous thromboembolism (VTE), with the risk of the disease five times exceeding that in nonpregnant women of the same age, even further increasing in the*

*pregnant women above the age of forty. Although VTE is a rare complication in pregnancy, it ranges among the leading mortality causes of mothers. It is three times as frequent death cause in puerperium (0,6%) as in pregnancy (0,2%). A pregnant woman's organism undergoes the changes favouring thrombosis to develop. With advancing pregnancy, the pregnant uterus pressure produces a venous stasis, while progesterone induces venodilatation. The changes also occur in the coagulation and fibrinolytic system, with elevating fibrinogen, factor VII, VIII, IX, X and beta thromboglobulin concentration, as well as increasing plasminogen levels. VTE predisposing risk factors in pregnant women also include a congenital cardiac anomaly, varicosity, former deep venous thromboembolism and pulmonary embolism, obesity, dehydration, anemia, hormonal treatment and thrombophilia. At delivery, the tissue is damaged, additionally increasing the risk of venous thromboembolism. The cesarean section increases the risk of thrombosis two to four times. The diagnosis of thromboembolism is restricted in pregnancy, as a pregnant woman cannot be submitted to all necessary diagnostic procedures for her own and the sake of the fetus. The D-dimer is of no value for DVT diagnosing here, as it increases as early as in the second trimester of pregnancy, keeping to rise with advancing pregnancy, regaining to normal 4-6 week after the delivery. There are also restrictions regarding the anticoagulant therapy. Since the oral anticoagulant therapy (OACT) goes through the transplacental barrier and may induce malformations of the fetus, it is not administered during pregnancy, except in the second and third trimester in the women with artificial valves. The non-fractioned and low-fractioned heparin may be given to pregnant women, accompanied with occasional heparinemia control by the anti-Xa test. This paper will explain the latest recommendations for diagnosis and the diagnosis and treatment of venous thrombosis during pregnancy and postpartum.*

**Key words:** *thromboembolism, pregnancy, postpartum*

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 25- 33*

Dr Jadranka Vučićević Trobok, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Put doktora Goldmana br. 4, Sremska Kamenica

## UVOD

Trudnoća i postpartalni period pogoduju razvoju venskog tromboembolizma (VTE) sa rizikom pet puta većim nego kod žena van trudnoće iste životne dobi, a raste kod trudnica iznad 40. godine života i žena koje su više puta rađale (1). VTE je tri puta češći kod puerpera (0,6%) nego kod trudnica (0,2%), a dva do četiri puta je češći kod porodilja koje su porodene carskim rezom u odnosu na porodilje koje su porodene prirodnim putem (2). Incidencija plućne embolije za vreme trudnoće je 0,3-1/1000 porodilja (3). Od ukupnog broja trudnica sa VTE učestalost DVT je 80%, a PE 20%, od toga jedna trećina DVT, a jedna polovina PE nastaje nakon porođaja. Stopa mortaliteta lečene plućne embolije je 3%, a nelečene 15% što ukazuje koliko je značajno da se plućna embolija što pre prepozna, dijagnostikuje i leči (2).

Hemodinamske promene prouzrokuju vensku stazu što povećava rizik od VTE. U trudnoći, zbog povišenog nivoa progesterona povećava se venodilatacija što potencira stazu u ranoj trudnoći. Porastom volumena plazme u drugom trimestru, rastom gravidnog uterusa i pritiskom na venu *cavu inferiore* (VCI) venska staza se potencira u drugom i trećem trimestru trudnoće (2). Neke studije su

konstatovale da je DVT češća u levoj nozi zbog kompresije leve ilijske vene desnom ilijskom arterijom koja je ukršta, te kada trudnica leži u supinacionom položaju brzina protoka krvi opada u levoj nozi što doprinosi DVT pretežno leve noge. Klinički se manifestuje otokom, lokalnom cijanozom i bolom, a najčešće se javlja u trećem tremestru trudnoće.

U organizmu trudnice dolazi do promena koje favorizuju razvoj tromboze. Hiperkoagulabilnost u trudnoći je rezultat porasta fibrinogena, *von Willebrand*-ovog faktora, faktora VII, VIII, IX i X, opadanja nivoa inhibitora koagulacije kao što je protein S i razvoja stečene rezistencije na aktivisani protein C. Smanjena je aktivacija fibrinolitičkog sistema za vreme trudnoće zbog porasta nivoa inhibitora aktivatora plazminogena PAI1 i PAI2 (2). Produceni porod prirodnim putem ili carskim rezom uzrokuje oštećenje krvnih sudova što je treći uslov Virhovlevog trijasa koji čini osnov tromboze. Oštećenje endotela krvnog suda sem mehanički može nastati i pod uticajem hipoksije, acidoze ili bakterijskim toksinima posebno kod postpartalnog endometritisa ili septičnog pevličnog tromboflebitisa. Rizik od PE postpartalno je povećan u prve

dve nedelje do mesec dana ako je rađen carski rez (3).

Venski trombi mogu nastati u relativno malim venama potkoleničnih mišića širiti se proksimalno do femoralnih i ilijačnih vena ređe do VCI. Drugo mesto nastanka tromba kod postpartalne tromboze je u venama male karlice, a može doći do širenja u ilijačne vene. Septični trombi potiču iz uterinih, ovarijalnih ili ilijačnih vena sa potencijalnim daljim širenjem. VTE se može manifestovati kao duboka venska tromboza, tromboflebitis, septični pevlični tromboflebitis i plućna embolija. DVT može nastati u venama potkolenicice i ascendentnim širenjem dospeti u natkolenicu ili pak parcijalno trombozirati natkolenicu i karlične vene. Tromboflebitis nastaje zbog inflamacije zida vene. Septični pevlični tromboflebitis je komplikacija carskog reza ili pak produženog vaginalnog porođaja. Mnoge studije su pokazale da je kod 50-70% plućnih embolija izvorište bila DVT (1).

Rizik od VTE u trudnoći i postpartalno raste kod žena koje imaju srčanu manu, proširene vene, predhodni površni tromboflebitis, DVT i PE, zatim kod trudnica koje su lečene hormonalnom terapijom. Povećan rizik od tromboze je kod gojaznih, dehidriranih trudnica, kod hemokoncentracije nastale zbog krvarenja, te kod trudnica koje se slabije kreću, puše. Žene koje imaju primarnu trombofiliju (*factor V Leiden* mutaciju, protrombin gen G20210A mutaciju, deficit AT III, proteina C i S i prisustvo antifosfolipidnih antitela) imaju povećan rizik od tromboze (2). Rizik od VTE je veći i kod trudnica iznad 35. godine života i koje su više puta rađale.

## CILJ ISTRAŽIVANJA

U ovom radu će biti iznete najnovije preporuke o dijagnostici duboke venske tromboze i plućne embolije kod trudnica i postpartalno, s posebnim osvrtom na rizik kojem je izložen fetus i majka prilikom različitih dijagnostičkih procedura.

Iznećemo i preporuke u terapiji i prevenciji venskog tromboembolizma u trudnoći i postpartalno.

## DIJAGNOZA VTE

Dijagnostika plućne tromboembolije i DVT ima svoja ograničenja jer se trudnica ne može podvrići svim dijagnostičkim procedurama, a da budu bezbedni trudnica i plod. Neki radiološki testovi su potencijalno štetni za plod, a neki za majku (2).

Od značaja za dijagnozu su simptomi i znaci tromboflebitisa, DVT i PE. Kada se površna vena

palpira kao čvrsta osetljiva eritematozna vrpca radi se o površnom tromboflebitisu. Oko 50% DVT je klinički asimptomatično ili sa klasičnim otokom jednog dela ili čitave noge, uz bol, osetljivost, lokalnu cijanozu ili povišenu temperaturu. Klinički simptomi embolije su otežano disanje, bol u grudima jednostran ili obostran, hemoptizije, temperatura i sinkopa kod masivne plućne embolije. Klinički znaci su dispnoja, cijanoza, tahikardija, hipotenzija i različit auskultatorički nalaz nad plućima zavisno od radiološkog nalaza. Treba naglasiti da i zdrave trudnice mogu biti dispnoične i tahikardne zbog porasta ploda i anemije koja nije retka u takvom stanju. U toku trudnoće dolazi do povećanja zapremine krvi, što utiče na povećanje minutnog volumena srca do 7 litara, a srčana frekvencija se poveća za 10-15/min. Zbog porasta ploda kod 15% žena može se javiti sindrom donje šuplje vene (kada trudnica leži na leđima zbog pritiska od strane ploda na *venu cavu inferior* (VCI) sprečava se dotok krvi u desnu pretkomoru i komoru, levo srce zbog čega nastaje hipotenzija, preznojavanje i kolapsno stanje. Kada se trudnica okreće u bočni položaj opisani simptomi nestaju (4). Svi ovi simptomi mogu imitirati plućnu emboliju. U trudnoći se povećava pritisak na nivou donjih ekstremiteta što može pobuditi sumnju na DVT. Na osnovu kliničkih simptoma, znaka i faktora rizika vrši se procena kliničke verovatnoće koristeći Wellsov i revidiran Geneva scor na malu srednju i veliku verovatnoću postojanja PE, a koristeći Wellsov scor procenjuje se klinička verovatnoća DVT (3).

U prospektivnim studijama 50% trudnica ima normalan nivo D-dimera do 20 nedelje trudnoće (3). Prema podacima BTS ovaj test nema značaja za dijagnostiku VTE kod trudnica i postpartalno, jer je povišen već u drugom trimestru i raste sa napredovanjem trudnoće, a vraća se na normalan nivo 4-6 nedelja nakon porođaja (1). Ovaj test nije specifičan za VTE i zbog njegovog porasta kod postojanja infekcije ili u slučaju preeklampsije i eklamsije, te samog porođaja i operativnog zahvata pri porođaju. Negativan D-dimer ima dijagnostički značaj, jer se kod male kliničke verovatnoće DVT i PE, a negativnog D-dimera VTE može isključiti (3,7).

## Dijagnostika DVT

Neinvazivni test u dijagnostici DVT koji je bezbedan za trudnicu i fetus je Impedancna pletizmografija (IPG) i dopler ultrasonografski pregled (DUS). Impedancna pletizmografija služi za merenje

volumena nogu. Ovom metodom se ne može razlikovati trombozirana vena od vene koja je komprimovana veličinom ploda i pri ovoj pretrazi možemo imati lažno pozitivan nalaz. Dopler vena donjih ekstremiteta je visoke senzitivnosti i specifičnosti za proksimalnu trombozu vena donjih ekstremiteta. Ima malu dijagnostičku mogućnost kod pregleda iličnih vena zbog kompresije gravidnim uterusom. Magnetna rezonanca (MRV) vena je neinvazivna, pouzdana, precizna, skupa a sigurna metoda za trudnicu i plod. Dok je venografija invazivna, trudnica i plod se izlažu većoj radijaciji, a na mestu aplikacije kontrasta može nastati flebitis, te se stoga ova pretraga u izuzetnim slučajevima preporučuje kod trudnica. CT angiografija zbog upotrebe kontrasta prouzrokuje zračenje, što je manje bezbedno za plod (6).

### Dijagnostika PE

Nakon procene kliničke verovatnoće, potrebno je ugraditi dalja ispitivanja da bi se potvrdila ili pak isključila PE i na osnovu toga donela odluka o terapiji. Gasna analiza može ukazivati na hipoksemiju i hipokapniju sa smanjenom saturacijom hemoglobina kiseonikom, a može biti potpuno uredna. Na radiogramu grudnog koša nalaz može biti uredan ili se pak mogu videti različite senke trouglaste, nepravilne, okruglaste, jednostrano ili obostrano, uz eleviranu hemidijskruptu, pločaste atelektaze i pleuralni izliv. U EKG-u mogu biti prisutni klasični znaci za opterećenje desnog srca S1Q3T3 ili pak blok desne grane, sinusna tahikardija i poremećaj ritma. Ehokardiografija je bezbedna pretraga u dijagnostici kod trudnica, a nalaz može biti nespecifičan za dijagnostiku PE od urednog kod manjih embolija do postojanja opterećenja desnog srca, zavisno o obimu isključenog plućnog krvotoka. Perfuziona scintigrafija pluća još od 1998. god. je najčešća imidžing metoda kojom se bezbedno dijagnostikuje PE kod trudnica. Da bi se minimizirala doza zračenja ova pretraga se može obaviti sa polovičnom dozom tehnicijuma i ako postoje ispadci u perfuziji dijagnoza PE se smatra potvrđenom, a predlaže se i ventilacioni scan u slučaju postojanja komorbiditeta (asthma, COPD,...). U nedavnoj studiji kod 120 trudnica sa suspektnom PE rađen je perfuzioni sken i nađeno je 5% sa velikom verovatnoćom postojanja PE, a kod žena u opštoj populaciji 10-15%; sa intermedijarnom verovatnoćom kod trudnica je nađeno 20%, a u kontrolnoj grupi 50-70%; normalan perfuzioni sken je nađen kod 75% trudnica, a kod žena u opštoj

populaciji 10-30%. Zaključak ove studije da trudnice pripadaju mlađoj populaciji te da one nemaju ili su sa manje komorbiditeta i kod njih nije neophodno raditi ventilacionu scintigrafiju (1,2). Plućna embolija se može isključiti sa normalnim perfuzionim skenom, a majčine grudi su manje izložene radijaciji u odnosu na CTPA (3). CTPA je široko prihvaćeno ispitivanje sa senzitivnošću i specifičnošću između 94 i 100% za PE. Negativna prediktivna vrednost za CTPA je preko 99%. CTPA kod plućne embolije je validna kao i klasična plućna angiografija. Ova metoda je pogodna zbog direktnе vizuelizacije tromba za razliku od V/Q skena, a mogu se dijagnostikovati i druge bolesti, ali je manje senzitivna za male periferne PE. Ipak pri CT skeniranju postoji zabrinutost zbog radijacije koja se tada emituje naročito na plod. Nedavne studije pokazuju da je fetus pri CTPA izložen radijaciji od 3,3 (0,033) do 130  $\mu\text{Gy}$  (0,13) mSv zavisno od starosti trudnoće. Doza zračenja pri snimanju se povećava sa svakim trimestrom, kako fetus raste i približava se skeniranom delu toraksa. Procenjena radijacija fetusa u prvom i drugom trimestru je veća pri ventilaciono/perfuzionoj scintigrafiji, nego pri izvođenju CTPA, ali je zračenje majke zbog ozračenja grudi veće pri CTPA pregledu (3). Mora se naglasiti da CTPA ima veću senzitivnost i specifičnost za centralne plućne embolije, a manje je senzitivan za periferne embolije od perfuzione scintigrafije (1). MR je komplementarna metoda sa CTPA, ali njeno mesto u dijagnostici PE još nije definisano.

Radijacija fetusa, naročito u periodu organogeneze između druge i petnaeste gestacijske nedelje, nosi potencijalni rizik od prenatalne smrti, malformacija i mentalne retardacije ploda. Rizik mora biti balansiran prema riziku majka/fetus, odnosno riziku od nelečenja PE ako nije dokazana i riziku od tretmana ne potvrđene PE. Dozvoljena godišnja radijacija je 2,7 mSv za odrasle, a za fetus (1mSv) ili 1000  $\mu\text{Gy}$  *in utero* u toku 9 meseci. Najveća doza zračenja fetusa do 130  $\mu\text{Gy}$  kod CTPA je u trećem trimestru, što je 7 puta manje od dozvoljenog zračenja. Prevelika radijacija od 100 000  $\mu\text{Gy}$  može izazvati malformacije na centralnom nervnom sistemu, kao i pojavu karcinoma do 15. godine života u 1% slučajeva. Rizik za smrt fetusa je mnogo veći kada majka ima PE koja nije lećena. Mora se napomenuti da velika doza radijacije grudi kod mladih žena može izazvati karcinom dojke. Nema saznanja od rizika aplikacije jodnog kontrasta, mada postoji teoretski rizik od hipotireoze novorođenčeta (1). Perfuziono/ventilaciona scintigrafija

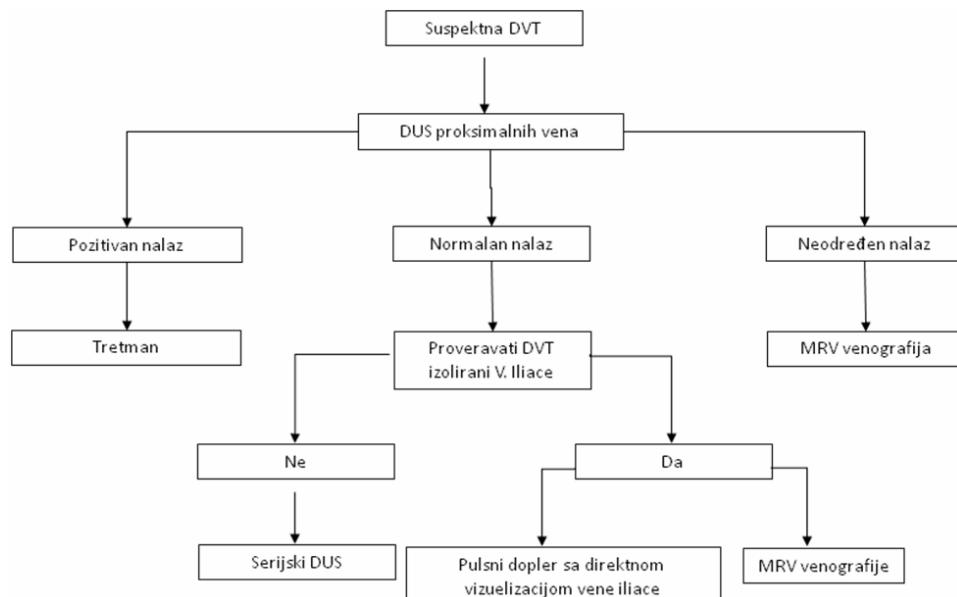
ima relativno visoku dozu zračenja za fetus, ali malu za majku/grudi u odnosu na CTPA. Studije su pokazale da preporučen protokol za dijagnozu PE sa CTPA prouzrokuje malu dozu zračenja za fetus (3).

Kod trudnica u prvom i drugom trimestru kod male pre-test verovatnoće postojanja PE i normalnog D-dimera može se isključiti PE. A kod intermedijerne pre-test verovatnoće i negativnog D-dimera preporučuje se DUS i ako je DUS pozitivan potrebno je trudnicu tretirati kao PE, a ako je DUS negativan indikovan je CTPA, ali prethodno upozoriti na radijaciju majke i fetusa. Tada se zbog aplikovanog kontrasta sedam dana nakon poroda preporučuje testiranje štitnjače kod bebe zbog potencijalne hipotireoze (1). Klasična plućna angiografija nije bezbedna ni za fetus ni za majku jer se pri ovoj proceduri i fetus i majka izlažu većoj dozi zračenja. Na Slici 1. prikazane su doze zračenja koje apsorbuje fetus pri različitim dijagnostičkim procedurama (3).

Procenjena radijacije absorbovane od fetusa pri procedurama u dijagnozi PE		
Test	procena radijacije $\mu\text{Gy}$	procena radijacije mSv
Radiogram grudnog koša	<10	0,01
Perfuzioni sken	60-120	0,06-0,12
Ventilacioni plućni sken	200	0,2
<b>CT angiografija</b>		
prvi trimestar	3-20	0,003-0,02
drugi trimestar	8-77	0,008-0,08
treći trimestar	51-130	0,051-0,13
Plućna angiografija preko v. femoralis	2210-3740	2,2-3,7
Plućna angiografija preko v. brahialis	<500	<0,5

Slika 1.

Na Slici 2, 3. i 4. prikazan je algoritam za dijagnostiku DVT i PE kod trudnica (2).



Slika 2. Algoritam za dijagnostiku DVT u trudnoći

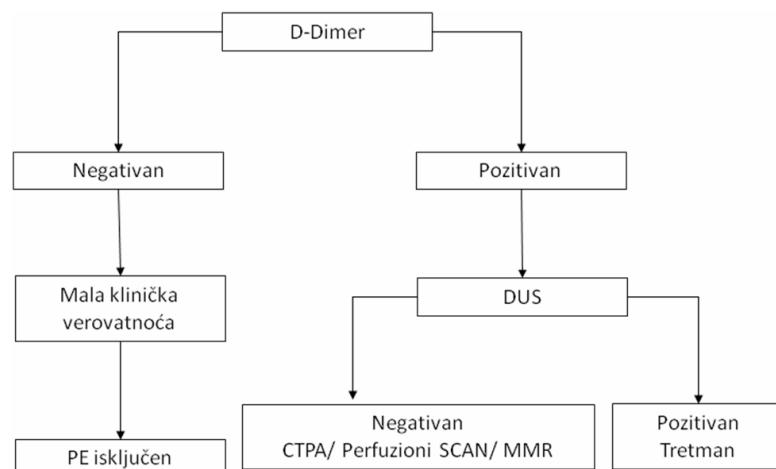
DUS = dopler vena donjih ekstremiteta

MRV = magnetna rezonanca

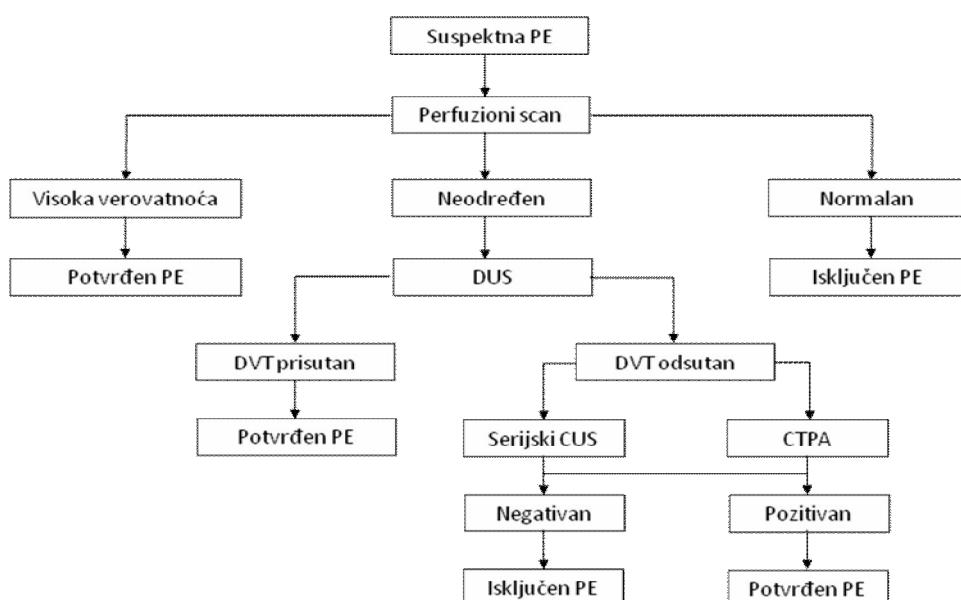
IPG = adekvatna zamena za DUS

\*D-dime test se može uraditi i ako je normalan, nema potrebe za daljim ispitivanjem

\*\* Ponavljanje dana 2-3 i 6-8 i ako je visoko suspektano uraditi MRV venografiju



Slika 3. Algoritam za dijagnostiku PE u I trimestru trudnoće



Slika 4. Algoritam za dijagnostiku PE u trudnoći

DUS=dopler vena donjih ekstremiteta

\*može biti zamenjen sa DUS i ako je pozitivan-PE, ako je uredan potrebno je dalje testiranje

\*\*Bar jedan segment ima ispad

\*\*\*Ni normalan ni visoka verovatnoća

\*\*\*\*Može zameniti sezitivni D-dimer test i ako je negativan isključuje PE

## TERAPIJA VTE

Prilikom donošenja odluke o terapijskom ili preventivnom tretmanu VTE, koji će se primeniti kod trudnica, treba imati u vidu da primjenjeni lek mora da bude bezbedan za majku i za plod, a odabir leka treba prilagoditi prema gestacijskom periodu (11).

Tokom lečenja oralnom antikoagulantnom terapijom (OAKT) može se javiti krvarenje i teratogeno dejstvo antikoagulanasa na plod. Kumarinski derivati prolaze placentarnu barijeru i mogu ispoljiti teratogeno dejstvo na plod. Rizik od embriopatija je u periodu od 6. do 12. nedelje gestacijske starosti. Oštećenje centralnog nervnog sistema može nastati u bilo kojem periodu trudnoće. Hipokoagulabilnost predstavlja značajan rizik od krvarenja kod fetusa (11).

Prema ACCP izuzetak čine trudnice sa veštačkom valvulom u drugom i trećem trimestru, gde se preporučuju kumarinski preparat sa ciljnim INR 3, a od sredine trećeg trimestra prevode se na LMWH (3).

### Preporuke za primenu antagonista vitamina K u trudnoći

1. Žene koje primaju OAKT, kada zatrudne treba prevesti sa OAKT na UFH ili LMWH (1A).

2. Trudnicama sa mehaničkom srčanom valvulom predlaže se LMWH/UFH dva puta dnevno kroz celu trudnoću ili do 13 nedelje, pa OAKT i pred porodaj LMWH/UFH (1C) (11).

Nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparini ne prolaze placentarnu barijeru te su ovi lekovi bezbedni u trudnoći za plod, ne izlučuju se majčinim mlekom te se mogu primenjivati i tokom dojenja. Kod majke mogu izazvati heparinom indukovani trombocitopeniju (HIT) i osteoporozu (11). Niskomolekularni heparin (LMWH) je lek izbora u lečenju VTE kod trudnica i postpartalno jer je bezbedniji od nefrakcioniranog heparina (UFH), samim tim što se lakše aplicira, a i ređe izaziva HIT i krvarenja i nije neophodna česta laboratorijska kontrola.

Ako je bubrežna funkcija očuvana preporučuju se terapijske doze LMWH prema telesnoj masi podeljene u dve doze na 12 sati uz kontrolu heparinemije (određuje se nivo anti Xa) jednom mesečno 4 sata nakon aplikacije leka i kontrola trombocita na 7-10 dan). LMWH je dobro doziran

ako je postignuta heparinemija od 0,5 do 1,2 IU/ml, ukoliko se heparin aplikuje u dve podeljene doze, a ako se ordinira u jednoj dozi onda heparinemija treba da iznosi od 1,0 do 2,0 IU/ml (11).

Ako je klinička slika VTE teža, lečenje se počinje sa UFH u kontinuiranoj infuziji tokom najmanje 5 dana, a zatim se nastavlja sa LMWH do kraja trudnoće.

U trudnoći se ne preporučuju trombolitici, jer mogu izazvati placentarno krvarenje i odljubljivanje placente. Posebno treba istaći da trombolizu treba izbeći ako nastupa porod ili će se desiti u toku jedne nedelje, zbog jakog krvarenja na mestu placente u toku poroda, eventualne epiziotomije ili carkog reza (3). Izuzetno retko, u slučaju masivnih embolija u glavnim granama plućne arterije, indikovana je embolektomija. Kod recidivantnih PE i visoke DVT ako postoji kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju zbog krvarenja indikovano je plasiranje privremenog *cava* filtra, koji se odstranjuje nakon poroda (3).

### Preporuke za terapiju VTE u trudnoći

Trudnice sa akutnom VTE treba inicijalno tretirati sa prilagođenom terapijskom dozom LMWH ili UFH (i.v. bolus, kontinuirana infuzija sa održavanjem aPTT unutar terapijskog opsega) u trajanju bar 5 dana (1A).

Trudnicama sa akutnom VTE posle inicijalne terapije preporučuje se s.c. LMWH/UFH tokom cele trudnoće (1B).

Trudnicama sa akutnom VTE preporučuje se antikoagulantna terapija kontinuirano i 6 sedmica postpartalno, a ako se desi VTE postpartalno antikoagulantna terapija se predlaže u trajanju od 6 meseci (2C).

Trudnicama koje su primale podešenu dozu LMWH/UFH preporučuje se prekid terapije bar 24 sata pre indukcije porođaja, a nastavak terapije ako nema peripartalnih povreda mekih tkiva nakon 12 sati (1C) (12).

### Terapijske doze heparina

UFH-podešena doza da aPTT nakon 6 sati bude iznad 1,5.

*Enoxaparin 1 mg/kg 2x dnevno ili 1,5 mg/kg 1x dnevno.*

*Dalteparin 100U/kg svakih 12h ili 200U/kg 1x dnevno.*

*Tinzaparin 175 U/kg 1x dnevno.*

*Nadroparin 0,1 ml/10 kg svakih 12 sati (10).*

### Prevencija rekurentne VTE u trudnoći

Kod trudnica sa jednom epizodom VTE pretrudnoće udruženim sa tranzitornim faktorima rizika, bez trombofilije, preporučuje se klinički nadzor preporođaja i postpartalno antikoagulantna profilaksa (1C).

Ako je tranzitorni rizik udružen sa prethodnom VTE događajem ili povezan sa estrogenom terapijom predlaže se klinički nadzor ili profilaksa LMWH/UFH pre porođaja i postpartalna profilaksa (2C).

Za trudnice sa trombofilijom, koje imaju predhodno jednu epizodu VTE i koje nisu primale dugotrajnu antikoagulantnu terapiju preporučuje preventivna doza LMWH/UFH tokom trudnoće i postpartalno (1C).

Trudnicama sa 2 i više epizoda VTE koje nisu primale dugotrajnu antikoagulantnu terapiju preporučuje se profilaksa pre i posle porođaja sa podešenim preventivnim dozama LMWH ili UFH (2C).

Trudnicama koje su primale dugotrajnu antikoagulantnu terapiju zbog predhodne VTE preporučujemo LMWH/UFH tokom trudnoće (prilagođena ili 75% podešene ili srednja doza LMWH) sa vraćanjem na dugotrajnu oralnu antikoagulantnu terapiju postpartalno (1C).

Za sve trudnice sa prethodnom DVT, predlažemo korišćenje elastičnih čarapa pre i postpartalno (2C).

### Profilaktičke doze heparina

Mini doza UFH 5000	U s.c. svakih 12 h
Umerena doza UFH	s.c doza UFH na 12 h/ ant-Xa između 0,1-0,3 IU/ml/.

### Profilaktičke doze LMWH

Enoxaparin	40 mg 1x dnevno ili 30 mg na 12 h
Tinzaparin	4500 U 1x dnevno
Dalteparin	5000 U 1x dnevno
Nadroparin	0,3 ml jednom ili 2x dnevno (10).

### Rizik VTE kod carskog reza

Preporučuje se procena rizika od tromboze za vreme carskog reza da bi se odredila potreba za tromboprofilaksu (2C).

Ako ne postoji rizik od tromboze uz carski rez ne preporučuje se profilaksa, ali se preporučuje rana mobilizacija (1B) (12).

### Tromboprofilaksa kod Carskog reza

Za trudnice koje imaju povиšen rizik od VTE zbog prisustva bar jednog riziko-faktora pre i posle carskog reza, predlaže se farmakološka preventiva (UFH/LMWH) i mehanička (kompresijom elastičnim čarapama ili intermitentnom pneumatičkom kompresijom) (2C).

Za porodilje kod kojih riziko-faktor perzistira nakon porođaja predlaže se produžena profilaksa (od 4-6 nedelja) (2C).

Ne preporučuje se epiduralna anestezija kod trudnica koje su na antikoagulantnoj terapiji. A ako se pak odluka donese za epiduralnu anesteziju profilaksa se prekida 12 sati pre intervencije, terapijske doze 24 sata, ako je ordinirana parenteralna terapija heparinom predlaže se obustava 6 sati pre intervencije. Dvanaest sati nakon intervencije početi sa heparinom.

### DISKUSIJA

Ako se izrazi sumnja na VTE u toku trudnoće, da bi se postavila dijagnoza treba proceniti opravdanost primene preporučenih metoda i primeniti one sa najmanom štetom za majku i fetus. Dijagnostičke procedure treba optimizirati tj. preduzeti sve da se željeni dijagnostički postupak postigne uz minimalno zračenje ploda i majke.

Ako postoji velika klinička verovatnoća PE u trudnoći i ako se ne mogu sprovesti dijagnostičke procedure za njeno potvrđivanje opravdano je primeniti antikoagulantnu terapiju heparinom LMWH ili UFH.

### ZAKLJUČAK

Brojni su faktori rizika u toku trudnoće i postpartalno koji pogoduju nastanku venskog tromboembolizma. Stoga je neophodna brižljiva kontrola i observacija trudnica. U slučaju postavljenje sumnje na VTE, neophodno je doneti odluku i izabrati dijagnostički protokol koji će u datom trenutku, zavisno od starosti trudnoće, prouzrokovati najmanje štete za fetus i majku. Nakon postavljenje dijagnoze DVT ili PE preporuke su da se trudnice leče UFH ili LMWH. Niskomolekularni heparin ređe izaziva heparinom indukovani trombocitopeniju te je stoga bezbedniji. OAKT kumarinskim preparatima se ne daje u trudnoći jer prolazi placentarnu barijeru i mogu da dovedu do oštećenja ploda. Izuzetak je kod trudnica sa veštačkom srčanom valvulom u II i III trimestru trudnoće kada ih treba ordinirati sa ciljnim INR-om 3. Ako trudnica ima prethodnu epizodu

VTE ili ima trombofiliju preporučuje se uvođenje profilakse sa LMWH tokom cele trudnoće i 4-6 nedelja postpartalno. Ako je produžen porođaj uz infekciju ili pak porođaj obavljen carskim rezom, a postoje i drugi faktori rizika porodilju treba zaštititi 4-6 nedelja posle poroda sa LMWH. Ako se VTE desi postpartalno preporučuje se antikoagulantna terapija u trajanju od šest meseci. Ako se desi VTE u trudnoći ili spontan pobačaj neophodno je testiranje na trombofiliju.

### ZAKLJUČCI

Bolesnici sa pogoršanjem HOBP i respiratornom insuficijencijom koji su hospitalizovani, imali su veoma loš ukupan kvalitet života procenjen SGRQ, kao i veoma smanjene svakodnevne aktivnosti. Kada su izlazili iz bolnice opšti kvalitet života se značajno popravio, stepen svakodnevnih aktivnosti se značajno povećao, a stepen loših uticaja se značajno smanjio, ali je i dalje kvalitet života bio loš.

SGRQ u odnosu na spirometriju, telesnu pletizmografiju i gasne analize je pokazao lošu korelaciju, što pokazuje da upitnik pokriva novo polje procene težine HOBP, nezavisno u odnosu na fiziološka merenja pluća, i upotpunjuje sliku o težini bolesti. SGRQ ima dobru korelaciju sa MRC skalom i HAD skalom što pokazuje dobru povezanost neparametarskih promenjivih, jer obrađuju slične oblasti koje utiču na zdravstveni status obolelih od HOBP.

Procena težine hronične opstruktivne bolesti pluća pored klasičnih metoda, anamneze, kliničkog nalaza i fizioloških merenja, upotpunjuje celovitu sliku obolelih sa merenjem kvaliteta života u veza sa zdravljem. Procena kvaliteta života može da pokaže ukupne ili posebne efekte terapije hronične opstruktivne bolesti pluća.

### LITERATURA

1. Matthews S. Imaging pulmonary embolism in pregnancy what is the most appropriate imaging protocol, *The British Journal of radiology*, 79 (2006) 441-4.
2. Shanon M Bates and Jeffrez S. Ginsberg. How we manage venous thromboembolism during pregnancy; *Blood*, online is published weekly by American Society of hematology 2011.
3. Torbicki A. Arnaud Perrier and all Guidelines on the diagnosis and mangment of acute pulmonary embolism, *Europen Heart Journal* (2008) 29, 2276-315.
4. Andrea H. James. Venous thromboembolism; Treatment and public awareness: venous thromboembolism in pregnancy 2009;29: 326-31.
5. Maticki M, Milašinović Lj, Bogdanov B. Tromboembolijska bolest dijagnostički i terapijski problem u perinatalnom periodu: Novine u perinatalnoj medicini Zlatibor 1998. g. 76-9.
6. Borg JY. Venous thromboembolic disease and pregnancy Rev Part 1996,46/10 1229-33.
7. Palla Antonio and al. Pulmonary embolism ERS School Courses Pizza Italy 2008.
8. Vučićević Trobok J, Bogdanov B, Trifković M, Maticki M, Tepavac A. Faktori rizika plućnog tromboembolizma specifični za žensku populaciju *Pneumon* 2004 vol 41.
9. Vučićević Trobok J, Bogdanov B. i sar. Plućni tromboembolizam u perinatalnom periodu kao komplikacija hormonske terapije i ginekoloških obolenja *Pneumon* 2004, vol 41, 39-45.
10. Kukavica D, Bogdanov B, Vučićević Trobok J, Trifković M. Prevencija i lečenje tromboembolijskih komplikacija u trudnoći i postpartalno; Monografija dijagnostičko terapeutski trendovi u internoj medicini i hirurgiji, N. Sad 1996, 86-9.
11. Dospaj V. i sar. Antikoagulantna terapija klinički i laboratorijski aspekti, Beograd 2005.
12. Hirsh J. Guidelines for antitrombotic therapy, eighth edition 2008. g. 135-8.





## TUBERKULOZA I TRUDNOĆA – dijagnoza, terapija i prevencija

### TUBERCULOSIS AND PREGNANCY: diagnosis, treatment and prevention

Darinka Kukavica, Svetlana Kašiković Lečić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### SAŽETAK

*Tuberkuloza predstavlja značajan dijagnostički i terapijski problem tokom trudnoće. Kasno postavljena ili nedijagnostikovana tuberkuloza trudnice nosi opasnost kako po majku tako i plod. Neophodne je odabrati minimalno rizične dijagnostičke procedure da bi se dokazala ili isključila bolest. Primjenjeni režimi u smislu hemiprofilakse i samog lečenja tuberkulize treba da budu bezbedni po trudnicu i plod. U radu su date preporuke koje se odnose na dijagnostiku i lečenje trudnica koje boluju od aktivne tuberkuloze. Takođe su date preporuke za hemiprofilaksu latentne tuberkulozne infekcije trudnica i novorođenčadi.*

**Ključne reči:** *dijagnostika, terapija, prevencija*

#### SUMMARY

*Tuberculosis represents a major diagnostic and therapeutic issue in pregnancy. Late diagnosed or undiagnosed tuberculosis in pregnancy is risky for both the mother and the fetus. To establish or exclude the disease in pregnancy, minimally invasive and risky diagnostic procedures are required. The applied chemoprophylactic and treatment procedures should be safe for both a pregnant patient and an embryo. The paper reports the recommendations for the diagnosis and treatment of pregnant women with active tuberculosis. The recommendations for chemoprophylaxis of the latent tuberculous infection of a pregnant women and the newborn are also given.*

**Key words:** *diagnosis, treatment and prevention*

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 35-40*

Prim. dr sc. med. Darinka Kukavica, Klinika za tuberkulozu i granulomatozne bolesti, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4, Sremska Kamenica

#### UVOD

Tuberkuloza (TB) je hronična granulomatozna infekcija koja je uzrokovana *Mycobacterium tuberculosis complex* (MT). Po morbiditetu i

mortalitetu je najčešća zarazna bolest u humanoj populaciji. Jedna trećina svetske populacije inficirana je bacilom tuberkuloze. Istraživanja pokazuju da se 8-9 miliona novih slučajeva registruje svake godine. Od njih je 3-4 miliona sputum pozitivno što predstavlja epidemiološki

problem zbog visoke mogućnosti transmisije infekcije.

Podaci koje je iznела Svetska Zdravstvena organizacija (SZO) 2009. godine su alarmantni - od tuberkuloze je umrlo 1,3 milion obolelih pri čemu je 0,5 miliona žena. Iako tuberkuloza predominantno ubija odraslo stanovništvo, činjenica je da deca do četrnaeste godine čine trideset procenata svetske populacije predstavljuju jednu od najosetljivijih kategorija jer se među njima nalazi deset procenata obolelih (1). Ne nalaze se precizni podaci o procentu obolelih trudnica i porodilja. U zemljama sa niskom incidentom broj aktivno obolelih je znatno manji u odnosu na područja gde vlada epidemija ove bolesti. Međutim, studije pokazuju da se povećava broj latentno inficiranih zbog imigranata iz zemalja sa visokom incidentom u zemlje Zapadnog sveta (2).

### Efekti tuberkuloze na trudnoću i plod

„Netretirana tuberkuloza predstavlja daleko veću opasnost za ženu i plod nego tretman ove bolesti“ (3).

Neke studije pokazuju da je tuberkuloza u trudnoći povezana sa povećanim rizikom od spontanog abortusa, perinatalnim mortalitetom, malom gestacionom starosti i niskim telesnom masom ploda. *Apgar scor* novorođenčeta manji od 7 i mala telesna masa se nalaze kod ektrapulmonalne tuberkuloze trudnica (4). Druge studije suprotno prethodnim ne nalaze da tuberkuloza povećava procenat materinskih i fetalnih komplikacija (5).

Kongenitalna tuberkuloza novorođenčadi je najčešće vanplućne lokalizacije i retka komplikacija koja se javlja kod tuberkuloze genitalnog trakta i placente trudnice. Drugi način prenošenja je hematogene diseminacije udaljene bolesti trudnice kroz umbilikalnu venu. Aspiracija ili ingestija inficirane amnionske tečnosti takođe može dovesti do tuberkuloze ploda. Moraju se poštovati strogi kriterijumi za postavljanje dijagnoze kongenitalne tuberkuloze jer se teško razlikuje od drugih neonatalnih infekcija. Znaci i simptomi kongenitalne tuberkuloze su nespecifični: respiratori distres sindrom, groznicu, hepato-splenomegalija, letargija, limfadenopatija, iritabilnost. Mogu biti prisutni i drugi znaci: abdominalna distenzija i kožne lezije. Pored tuberkuloznih lezija zahvaćenog organa kod novorođenčeta mora biti zadovoljen najmanje jedan od četiri sledeća kriterijuma (*Canewell* kriterijumi):

- a) simptomi bolesti su prisutni prve nedelje nakon rođenja (po drugim autorima druge ili treće nedelje (6);

- b) primarni tuberkulozni kompleks ili kazeozni granulomi u jetri;
- c) tuberkulozna infekcija genitalnog trakta i/ili placente majke;
- d) isključena mogućnost postnatalne transmisije bolesti, pri čemu je potrebno istražiti moguće kontakte (7).

Kongenitalna tuberkuloza je udružena sa visokim mortalitetom (oko 46%). Dijagnoza se najčešće se postavlja *post mortem*.

Plućna tuberkuloza trudnice nosi veoma mali rizik za nastanak plućne tuberkuloze ploda jer se bolest prenosi vazduhom te je najčešća transmisija nakon porođaja. Plućna tuberkuloza se ne može preneti mlekom dojilje. Transmisija na novorođenče je moguća putem vazduha ako postoji nedijagnostikovana bolest kod porodilje, a ukoliko se nastavlja blizak kontakt nakon porođaja. Zbog toga visokorazvijene zemlje sveta ne savetuju dojenje kod bakteriološki pozitivne tuberkuloze majke, dok se siromašne, pored lečenja porodilje i hemioprofilakse novorođenčeta (ukoliko nije dokazana aktivna bolest) preporučuju uz nošenje zaštitne maske.

### Uticaj trudnoće na tuberkulozu

Dosadašnja saznanja definitno pokazuju da ne postoji veći rizik za razvoj tuberkuloze kod trudnica ukoliko nemaju pridružene bolesti kao što je HIV infekcija ili latentna tuberkuloza (imigranti iz zemalja sa visokom prevalencom tuberkuloze u visokorazvijene zemlje povećavaju broj latentno inficiranih kod kojih će se kasnije razviti aktivna bolest) (8). Takođe je poznato da dugotrajan kontakt sa obolelim od aktivne tuberkuloze povećava taj rizik. Aktuelna saznanja ne ukazuju na to da trudnoća menja tok tuberkuloze.

### Dijagnostika tuberkuloze kod trudnica

Simptomi plućne tuberkuloze su slični kao i kod drugih plućnih bolesti zbog čega je potrebno uraditi optimalnu dijagnostiku da bi se moglo započeti lečenje. Simptomi vanplućne tuberkuloze zavise od organa koji je zahvaćen.

Standardne dijagnostičke procedure koje se koriste kod ostale populacije takođe mogu biti primenjene, uz male iznimke i kod gravidnih žena.

Tuberkulinski test je standardni metod za identifikaciju osoba koje su inficirane bacilom tuberkuloze (9,10.). Tuberkulinski test može biti aplikovan trudnicama pri čemu trudnoća ne utiče na njegovo interpretiranje, ne ispoljava negativne efekte

na trudnicu i plod. Međutim, specifičnost i senzitivnost testa nije visoka. Tuberkulinska osetljivost je geografski uslovljena i specifična za populaciju koja se ispituje. U području gde se vrši BCG vakcinacija i gde postoji visoka prevalenca infekcije netuberkuloznim mikobakterijama specifičnost tuberkulinskog testa je veoma niska. Takođe je bitno tumačiti test u odnosu na kondiciju osoba kojima se aplikuje, odnosno uvek treba misliti na promenljivost specifične osetljivosti organizma na tuberkulin (11).

U cilju dokazivanja latentne tuberkulozne infekcije u visokorazvijenim zemljama a sa niskom prevalencom tuberkuloze koriste se interferon-gama ili neki drugi IGRA test (*interferon-gamma released assays*) ili neki drugi IGRA test. QuantiFERON-ski testovi (QFT) detektuju koncentraciju gama-interferona u perifernoj krvi, koga proizvode CD4+ limfociti osoba koje su inficirane bacilom tuberkuloze. CDC (*Center for Disease Control*) ne preporučuje primenu QFT kao dovoljnog testa za dijagnozu tuberkuloze trudnih žena, dece ispod 17 godina i osoba sa visokim rizikom za progresiju latentne u aktivnu tuberkuloznu infekciju (12). Naime, negativan rezultat QFT ne mogu da isluže aktivnu bolest odnosno ne prave distinkciju između latentne i aktivne tuberkuloze (13).

Ključna dijagnoza aktivne plućne tuberkuloze trudnica je mikrobiološki pregled bolesničkog materijala, najčešće sputuma. Direktna mikroskopija predstavlja tradicionalan laboratorijski metod za pronalaženje bacila u bolesničkom materijalu. Kultivisanje mikobakterija na čvstoj *Lowenstein-Jensen*-ovoj podlozi (LJ) predstavljaju zlatan standard u dijagnostici tuberkuloze. Pri tome je potrebno od 4 do 8 i više nedelja za porast kolonija a

nakon toga još tri nedelje za izvođenje testova osetljivosti.

Brža dijagnostika tuberkuloze se postiže zasejavanjem bolesničkog materijala na tečne podloge. Savremeniji sistemi koriste fluorometrijsku ili kolorimetrijsku detekciju oslobođenog ugljen-dioksida i potrošenog kiseonika (Bactec 460, MIGIT 960, BacT/alert 3D, Biomerieux). Vreme potrebno za identifikaciju mikobakterija i testove osetljivosti na antituberkulotike je skraćeno na dve do tri nedelje (14, 15).

Za sigurnu potvrdu tuberkuloze pluća potrebno je načinuti radiološki pregled koji se radi uz zaštitu abdomena olovnom keceljom (16). Standardna radiografija pluća donosi zračenje  $<0.05$  Gy i ne nosi povećan rizik za kongenitalne abnormalnosti ploda (17). Rendgenološke promene na plućima su različite, prisustvo kavere ili pleuralnog izliva ukazuju na težu formu bolesti.

### Lečenje

Tuberkuloza u trudnoći nije medicinska indikacija za abortus. Prema preporukama CDC terapija aktivne tuberkuloze u trudnica zavisi od kliničke slike, prisustva bacila u sputumu (dokazano direktnom mikroskopijom i /ili kulturama), prisustvu ili odsustvu kavitacija na radiogramu grudnog koša, osetljivosti mikroorganizma na antituberkulotike. Potrebno je takođe proceniti koliki rizik primenjivani antituberkulotici nose za razvoj anomalija i drugih oštećenja fetusa (3).

Na Tabeli br. 1. klasifikovani su lekovi koji se koriste u trudnoći.

Tabela 1. Kategorije lekova koje se koriste u trudnoći prema FDA (*United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories*)

Kategorija	Interpretacija	Dokazi
A	Kontrolisane studije nisu pokazale rizik	Adekvatne studije kod trudnica nisu pokazale rizik za fetus
B	Nema dokaza o riziku kod čoveka	Ili su ispitivanja na životnjama pokazala rizik ali ispitivanja na ljudima nisu, ili ispitivanja na životnjama nisu pokazala rizik a istraživanja na ljudima nisu rađena
C	Rizik ne može biti isključen	Studije na životnjama pokazuju rizik ili nedostaju adekvatne studije na životnjama i ljudima
D	Postoje dokazi o riziku	Postoje podaci o riziku po fetus ali potencijalna korist od primene u trudnoći može prevagnuti nad rizikom
X	Kontraindikovan je u trudnoći	Podaci ukazuju na rizik po fetus koji prevazilazi potencijalnu korist

### Antituberkulotici prve linije

#### Isoniazid (H)

*Food and Drug Administration* (FDA) ga prilikom primene u trudnoći svrstava u kategoriju C dok prema internacionalnim smernicama (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) i *World Health Organisation* (WHO)) pripada kategoriji A (18). Terapijska doza mu je 5mg/kg/dnevno. Njegova primena u trudnoći nosi veći rizik od hepatotoksičnosti zbog čega treba uraditi testove funkcije jetre pre započinjanja i u toku terapije (19). Potrebna je suplementacija pyridoxin-om jer je deficit češći kod trudnica nego u opštoj populaciji. Preporučena dnevna doza od 25mg je sigurna po fetus (kategorija A) dok ga više doze pomeraju u klasu C.

#### Rifampicin (R)

Primena u trudnoći - svrstan u kategoriju C. Dnevna doza mu je 10mg/kg. Njegova primena u kasnoj trudnoći može izazvati nedostatak vitamina K kod trudnice i fetusa, zabeleženi su krvarenja zbog hipoprotrombinemije. Potrebna je nadoknada vitamina K novorođenčetu i trudnici.

#### Ethambutol (E)

Kategorija C prema FDU, prema internacionalnim preporukama kategorija A. Dnevno se aplikuje 15-25mg/kg. Njegova primena kod trudnica koje imaju renalnu insuficijenciju zahteva prilagođavanje doze u odnosu na klirens kreatinina.

#### Pyrazinamid (Z)

Prema preporukama WHO i IUATLD njegova primena u trudnoći je sigurna. Međutim CDC ne preporučuje standardnu primenu u trudnoći (primeniti ga kada postoje idikacije kao što su teže forme bolesti), iako citira da nema pouzdanih dokaza o njegovoj teratogenosti. Kod aktivne infekcije dnevna doza je 15-30mg/kg maksimalno 2000mg.

#### Streptomycin (S)

Primena streptomicina kao i ostalih aminoglikozida je kontraindikovana u trudnoći, prema FDU pripada kategoriji D. Prolazi placentnu barijeru, za plod je ototoksičan i nefrotoksičan.

### Režimi lečenja

Preporuka SZO je da se kao standard za lečenje novootkrivene aktivne tuberkuloze HIV seronegativnih trudnica koristi šestomesečni režim lečenja. U inicijalnoj fazi (prva dva meseca) primenjuju se četiri antituberkulotika prve linije dok se u produženoj fazi (naredna četiri meseca) koriste H i R (2 HRZE/ 4 HR) uz strogu kontrolu uzimanja lekova (DOT - *Directly observed therapy*).

Ukoliko se upotreba Z tokom trudnoće izostavi mora se primeniti alternativni režim lečenja 2HRE/7 HR. Inicijalno lekove primenjivati svakodnevno, a narednih 7 meseci se mogu uzimati svakodnevno ili tri puta nedeljno (3).

Lečenje aktivne tuberkuloze kod pacijentkinja sa AIDS-om zahteva ponekad duži tretman na čega uplivišu težina tuberkuloze i broj CD4 limfocita. Kod HIV seropozitivnih trudnica neophodno je lečiti i latentnu tuberkuloznu infekciju s tim da se uvođenje H ili R odloži do završetka prvog trimestra (dva ili tri meseca).

### Antituberkulotici druge linije

Primenjuju se kod rezistentnih formi tuberkuloze. Amikacin pripada kategoriji D, njegova primena u trudnoći je kontraindikovana. Terapijski režimi koji koriste ostale lekove II linije (*Capreomycin, Clofazimine, Cycloserine, Ethionamide, Para-aminosalicilic acid, Fluoroquinoloni*) u trudnoći zahteva uključivanje eksperta za tuberkulozu. Sigurnost nekih od njih za primenu u trudnoći je testirana na životnjama, dok kod mnogih humane studije nisu radene. Generalno gledajući, treba izbjeći njihovu primenu u prvom trimestru trudnoće, ukoliko je uzimanje neophodno potrebna je konsultacija eksperta (20).

### Glikokortikoidi

Dexametason se koristi za lečenje tuberkuloznog meningitisa, prolazi placentnu barijeru i ponekad uzrokuje i hiperglikemiju kod trudnica, kod ploda može izazivati supresiju nadbubrežnih žlezda.

### Dojenje

Antituberkulotici prve linije se nalaze u mleku porodilja, međutim, njihova koncentracija je niska tako da nisu toksični za novorođenče. Koncentracija koja se nalazi u mleku je nedovoljna za hemoprofilaksu novorođenčeta ukoliko je ona neophodna. Međutim, odluka o dojenju se mora doneti u odnosu

na aktivnost bolesti porodilje. Nisu rađene kontrolisane studije koje bi pokazale sigurnost primene antituberkulotika II linije prilikom dojenja.

### Hemioprofilaksa

O hemioprofilaksi kod dokazane latentne tuberkuloze trudnice razmišlja se nakon uvida u druge faktore rizika (HIV koinfekcija, kontakt sa aktivnim tuberkuloznim bolesnikom, nedavna PPD konverzija), a sve u kontekstu geografskog podneblja. Zemlje zapadnog sveta preporučuju hemioprofilaksu dok će se odluka u području visoke prevalence tuberkuloze doneti nakn ozbiljne dijagnostike i isključivanja aktivne bolesti. Kod HIV negativnih trudnica sa latentnom tuberkuloznom infekcijom primenju se H a 5mg/kg/dnevno 9 meseci dok se kod HIV+ lek daje 12 meseci (21).

Sa hemioprofilaksom kod novorođenčadi započinje se ukoliko se isključi aktivna tuberkuloza. Za hemioprofilaksu se koristi se H 10mg/kg tokom 6 meseci, nakon toga se pristupa PPD testiranju i BCG vakcinaciji (22).

### ZAKLJUČAK

Dijagnostika i lečenje tuberkuloze u trudnoći je ozbiljan problem, ponekad zahteva timski rad stručnjaka: pulmologa, ginekologa, kliničkog farmakologa, kasnije pedijatra neonatologa. Potrebno je odrediti najbolji terapijski režim za aktivnu bolest trudnice kao i potencijalne rizike po plod. Činjenica je da lečenje aktivne tuberkuloze treba započeti odmah po dijagnostici i nastaviti pun terapijski tretman nakon porodaja. Izolacija, hemioprofilaksa i aplikacija BCG vakcine novorođenčetu zahteva pun angažman pedijatra neonatologa.

### LITERATURA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. World Health Organisation. Global tuberculosis control. WHO Report 2010, Geneva, 1-205.
- Leung CC, Rieder HL, Lang C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J 2011; 37(3): 69.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003; 52(No. RR -11).
- Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. N Engl J Med 1999;341:645.
- De March AP. Tuberculosis and Pregnancy. Five –to-ten year review of 215 patients in their fertile age. Chest 1975; 68:800-4.
- Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and puerperium. Thorax 2001; 56:494-9.
- CDC. Congenital pulmonary tuberculosis associated with maternal cerebral tuberculosis - Florida 2002. MMWR 2005; 54: 249-50.
- Llewelyn M, Cropley I, Wilcenson RJ, Davidson RN. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: A prospective study from London. Thorax 2000; 55(2):129-32.
- American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161:1376-95.
- Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis 2002; 34: 365-70.
- Guidelines for the Investigation of Contact of Persons with Infectious Tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 2005; 54 (No RR-15).
- Bass BJ, James NB. Tuberculosis and pregnancy. Bourjely K, Rosene-Monteella K. (eds) Pulmonary Problems in Pregnancy, Respiratory Medicine. Humana Press a part of Singapur Science-Busines Media, 2009; 165-74.
- Kašiković-Lečić S. Klinički značaj interferona gama u otkrivanju tuberkulozne infekcije. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 2011.
- Piersimoni C, Scarpa C, Callegaro A et al. Comparasion of MB/Bact alert 30 system with radiometrik BACTEC system and Lowenstein-Jensen medium for recovery and identification of mycobacteria from clinical specimens: a multicenter study. J Clin Microbiol 2001; 39(2): 651-7.
- Williams-Bouzer N, Yorke R, Lee HI, Woods GL. Comparasion of the BACTEC MIGIT 960 ESP culture system II for growth and detection of mycobacteria. J ClinMicrobiol 2000; 38:4167-70.
- Radaković Đ, Pavlović S, Kuruc V. Tuberkuloza u trudnoći. Pneumon, 1998;36(1-4):47-53.
- De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavalieri AF, Caruso A. Radiation effects on development. Birth Defects Res C Embryo Today. 2007 Sep;81(3):177-82.
- Queensland Tuberculosis Control Centre. Guidelines for treatment of tuberculosis in pregnancy. www.health.qld.gov.au/ph/documents/qtbcc/31044. 26 June 2006; 1-4.
- Bothamley G (2001) Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations Drug Safety 24 (7): 553-6520.
- WHO.“Smernice za programsko lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove”. WHO/HTM/TB/2006.361.
- Center for Disease Control and Preventio (CDC). Guide for primary health care providers: targeterd tuberculin testing and treatment of latent TB infection (2005). Publication 99-8212. http://www. CDC.gov. /th/pubs/LTB/pdf/TargetedLTB105.pdf.
- Radosavljević-Ašić G, Rebić P, Pavlović S, Kuruc V, Savić B, Jevtović Đ, Ristić L, Ćurčić R, Lazarević N. Stručno-metodološko upustvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. Ministarstvo zdravljia Republike Srbije, Beograd, 2009.

23. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880-7.
24. Jones PW, Kaplan RM. Methodological issues in evaluating measures of health as outcomes for COPD. *Eur Respir J* 2003; 21 Suppl 41: 13-8.
25. Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J* 2003; 21 Suppl 41: 36-45.
26. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabrielz R, Vilagut R. et al. Iterpretation of quality of life scores from the St. George's respiratory questionnaire. *Eur Respir J* 2002; 19: 405-13.
27. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxemia. *Thorax* 1996; 51: 44-7.
28. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyoma H, Izumi T. A novel, short, and simple questionnaire to measure health-related chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care* 1999; 159: 1874-8.
29. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, Zotti AM, Donner CF, Jones PW. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1999; 13: 1293-300.
30. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J* 2001; 18: 69-76.



## SARKOIDOZA U TRUDNOĆI I POSTPARTALNOM PERIODU

### SARCOIDOSIS IN PREGNANCY AND THE POSTPARTUM PERIOD

Svetlana Kašiković Lečić, Zora Pavlović Popović, Biljana Zvezdin, Darinka Kukavica

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### SAŽETAK

*Sarkoidoza je multisistemsko oboljenje nepoznate etiologije koje se karakteriše granulomatoznom upalom. Javlja se najčešće kod žena između 20. i 40. godine života, dakle u reproduktivnom periodu. Ocenjeno je da se sarkoidoza javlja kod 0,02-0,05% trudnica. Dijagnostika bolesti u trudnoći je otežana zbog izbegavanja radiografskih pregleda u tom periodu. Sarkoidoza ne remeti normalan tok trudnoće, ni razvoj ploda. Većina trudnica sa aktivnom sarkoidozom će imati stabilnu bolest ili će bitno poboljšati simptome bolesti što je u vezi sa povišenom koncentracijom estrogena i slobodnog kortizola u plazmi. Posle porodaja nivo kortizola se naglo smanjuje, tako da povoljni efekti na bolest izostaju. U toku prvih tri do šest meseci posle porođaja neophodna je kontrola bolesnice zbog moguće reaktivacije sarkoidoze. Obzirom da trudnoća kod većine bolesnica deluje povoljno na tok sarkoidoze terapija uglavnom nije potrebna. Kod pojedinih trudnica sa aktivnom sarkoidozom može iz nepoznatih razloga da dođe i do progresije bolesti tokom trudnoće kada je neophodno ordinirati terapiju. Sistemski kortikosteroidi imaju značajan efekat na kontrolu bolesti majke uz zanemarljiv rizik za razvoj ploda. Zbog mogućih teratogenih efekata primenu citotoksičnih lekova treba izbegavati.*

**Ključne reči:** sarkoidoza, trudnoća, terapija

#### SUMMARY

*Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology, characterized by granulomatous inflammation. It typically affects the subjects between the ages of 20 to 40, i. e. the ones in the reproductive period. It has been estimated that 0.02% to 0.05% of pregnancies occur in patients with sarcoidosis. It is difficult to diagnose the disease in pregnancy as radiographic examinations are avoided during this period. Sarcoidosis does not disturb the normal course of pregnancy or fetal development. The majority of pregnant women with active sarcoidosis will either have a stable disease or will experience an improvement of their symptoms which is associated with elevated estrogen and free cortisol concentrations. After the birth, cortisol levels are sharply reduced, so that the favourable effects of pregnancy on the disease course disappear. It is necessary to control the patients in the early postpartum period (3-6 months) because sarcoidosis is possible to reactivate. Since pregnancy has favorable effects on the course of sarcoidosis in most patients, no therapy is normally required. However, some pregnant women with active sarcoidosis may experience an adequate therapy. Systemic corticosteroids have a significant effect on the disease control in mothers, with a negligible risk to the fetus. Due to possible teratogenic effects, the application of cytotoxic drugs should be avoided.*

**Key words:** sarcoidosis, pregnancy, therapy

Doc. dr Svetlana Kašiković-Lečić, Klinika za tuberkulozu i granulomatozne bolesti, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4, Sremska Kamenica

## UVOD

Sarkoidoza je multisistemsko oboljenje nepoznate etiologije koje se karakteriše granulomatoznom upalom. Javlja se najčešće kod žena u reproduktivnom periodu, između 20. i 40. godine života. Ocenjeno je da se javlja kod 0,02-0,05% trudnica sa sarkoidozom (1,2). Najčešće su zahvaćeni mediastinalni limfni čvorovi, pluća, koža, jetra, slezina, oči, centralni nervni sistem i srce. Pokazatelji učestalosti sarkoidoze u trudnoći nisu pouzdani jer se kod mlađih žena, a posebno kada postoji trudnoća ili sumnja na eventualnu trudnoću izbegavaju rendgenski pregledi zbog mogućih teratogenih efekata.

Sarkoidoza najčešće ima benigni tok, ali ponekad može da ima i letalan završetak zbog teškog oštećenja zahvaćenih organa. U studiji praćenja tokom 14 godina, Fried je izvestio o stopi mortaliteta od 1,4% kod 205 žena sa sarkoidozom (3).

Jedan od najranijih izveštaja o sarkoidosi u trudnoći je objavljen 1946. g. od Nordlanda i saradnika. Oni su objavili slučaj trombocitopenične purpure kod pacijentkinje stare 26 godina kod koje je u drugom trimestru trudnoće izvršena splenektomija, a naknadnim histološkim pregledom slezine postavljena dijagnoza sarkoidoze (4). Prvi slučajevi intratorakalne sarkoidoze opisani su od strane Aykana i sar. 1950. g. Jedna pacijentkinja je rodila mrtvorođenče, a druga zdravo dete. Autori su zaključili da trudnoća i sarkoidoza mogu da koegzistiraju bez uticaja jedne na drugu (5). Berman je 1951. g. izvestio o pacijentkinji sa sarkoidozom koja je imala dve potpuno normalne trudnoće. Poboljšanje sarkoidoze zabeleženo je u drugoj trudnoći (6). Od 1951. g. do sada objavljeno je nekoliko studija o sarkoidosi tokom trudnoće.

## IMUNOLOGIJA SARKOIDOZE I TRUDNOĆE

Aktivacija ćelija tipa Th1 i oslobađanje citokina od strane ovih ćelija su osnova u patogenezi sarkoidoze. Mononuklearna infiltracija ciljnih tkiva je uglavnom posredovana primarno sa CD4+ T limfocitima i mononuklearnim fagocitima i to su najraniji događaji u sarkoidosi. Antigen prezentujuće ćelije (APČ), kao što su dendritske ćelije i

makrofagi, produkuju IL-12 i IL-15 koji izazivaju diferencijaciju CD4+ T limfocita u Th1 ćelije. Th1 ćelije produkuju i oslobađaju IFN- $\gamma$ , IL-2 i IL-18 i TNF- $\alpha$  što ima za posledicu razvoj kasnog tipa hipersenzitivnog odgovora i formiranje granuloma (7).

Tokom trudnoće imunski sistem prolazi kroz glavne (*maior*) promene sa supresijom ćelijskih odgovora tipa Th1 i aktivacijom ćelija tipa Th2. Ove imunološke promene su neophodne za uspešnu trudnoću (8,9). Promena (*shift*) imunskog odgovora od ćelija tipa Th1 do ćelija tipa Th2 je rezultat progresivnog porasta u novoima progesterona i estrogena tokom trudnoće. Estrogen stimuliše imunske odgovore posredovane ćelijama tipa Th2 i povećava antiinflamatorne citokine IL-4 i IL-10. Estrogen suprimira produkciju citokina tipa Th1, hemokine koji privlače makrofage, IL-2, IL-12 i TNF- $\alpha$ . Utvrđeno je da estrogen menja aktivnost APČ, dendritskih ćelija i regulatornih T (Treg) ćelija. Porast estrogena tokom trudnoće ima za posledicu smanjenje imunskih odgovora posredovanih Th1 limfocitima. Supresija produkcije IL-2, IL-12 i TNF- $\alpha$  zajedno sa smanjenjem funkcije makrofaga i APČ u trudnoći može takođe da bude značajna u smanjenju granulomatozne inflamatorne aktivnosti u sarkoidosi (10-12).

Razlog za progresiju sarkoidoze kod malog dela bolesnica je za sada nejasan. Smatra se da neprekidno (kontinuirano) izlaganje organizma nepoznatom antigenu može da usmeri imunske odgovore u pravcu regrutacije i aktivacije ćelija Th1 tipa i da posreduje (interferira) sa prirodnom supresijom ćelijski posredovane imunosti u trudnoći.

## OSA HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNE ŽLEZDE U TRUDNOĆI

U trudnoći se dešavaju značajne promene u osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlezde (HPA, od engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*) što ima za posledicu porast cirkulišućeg kortizola i nivoa adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Mogući mehanizmi odgovorni za porast kortizola i novoa ACTH obuhvataju placentalnu sintezu i oslobađanje biološki aktivnog kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) i ACTH, smanjenu osetljivost hipofize na kortizolski *feedback* i porast hipofiznih odgovora na kortikotropin-oslobađajuće faktore (13).

Koncentracija slobodnog kortizola u plazmi se povećava 2-3 puta u trudnoći, što ukazuje na znatnu ekspoziciju tkiva glikokortikoidima tokom trudnoće. Ovaj porast slobodnog kortizola u krvi može da utiče na smanjenje granulomatozne inflamacije u tkivima kod obolelih od sarkoidoze i da utiče na poboljšanje simptoma i kliničkih nalaza. Zbog toga se smatra da je porast cirkulišućeg kortizola i nivoa ACTH od značaja za remisiju sarkoidoze u trudnoći.

Povećanje kortizola je najizraženije u zadnjem trimestru trudnoće i tokom porođaja (14). Posle porođaja nivo kortizola se naglo smanjuje i vraća na nivo pre trudnoće tako da povoljni efekti na bolest izostaju, što može da dovede do reaktivacije granulomatozne inflamacije i ponovne pojave aktivne sarkoidoze (13-15). Zbog moguće ponovne pojave bolesti neophodna je kontrola bolesnice u toku prvih 3-6 meseci posle porođaja.

## MEĐUSOBNI UTICAJI SARKOIDOZE I TRUDNOĆE

### Uticaj sarkoidoze na trudnoću

Sarkoidoze može da zahvati reproduktivne organe, ali je retko uzrok steriliteta. Obično se manifestuje neurednim krvarenjem usled promena na endometrijumu i miometrijumu ili ranom meno-pauzom koja nepovoljno deluje na tok sarkoidoze. Simptomi bolesti su brojni, češća je multisistemska zahvaćenost i lošiji terapeutski odgovor u odnosu na žene sa urednim menstrualnim ciklusom. Na fertilitet utiče sarkoidoze hipofize koja se manifestuje hipopituitarizmom koji dovodi do disfunkcije ovarijuma (16).

Većina autora je saglasna da sarkoidoze ne utiče na tok trudnoće, niti na razvoj ploda (17,18) iako su zabeleženi slučajevi prevremenog porođaja, rađanje novorođenčani sa niskom porođajnom težinom i slučajevi spontanih pobačaja uzrokovanih sarkoidozom placente. Učestalost prevremenih porođaja, spontanih pobačaja, kao i kongenitalnih anomalija nije veća nego u opštoj populaciji (19).

### Uticaj trudnoće na sarkoidozu

Smatra se da trudnoća generalno nema uticaja na tok sarkoidoze kod bolesnica sa stabilnom ili inaktivnom bolešću. Sarkoidoze u fazi remisije ne prestavlja kontraindikaciju za trudnoću. Međutim, kod bolesnica sa aktivnom sarkoidozom može doći do kliničkog i radiološkog poboljšanja u toku

trudnoće. Obzirom na povoljan uticaj trudnoće na tok sarkoidoze, trudnoća kod većine bolesnica nije kontraindikovana. Utvrđeno je da tokom trudnoće može doći i do progresije sarkoidoze. Selros referiše pogoršanje bolesti kod 50% bolesnica sa evidentnim promenama u plućima pre trudnoće (29). Moguće komplikacije su: sarkoidiza srca, neurosarkoidiza, akutna bubrežna slabost i teško restriktivno oboljenje pluća sa oštećenjem respiratorne funkcije. Faktori rizika za progresiju sarkoidoze i mogući loš ishod trudnoće su: radiografski odmakli oblici sarkoidoze sa parenhimskim promenama u plućima, multisistemski oblici sarkoidoze, ranija primena alternativne terapije (za bolest refrakternu na kortikosteroide). Prognoza bolesti je loša i kod starijih pacijentkinja, kao i kod žena sa poremećajem metabolizma kalcijuma (20).

Pogoršanje sarkoidoze i razvoj novih manifestacija bolesti može se desiti i u periodu od 3-6 meseci posle porođaja. Bolest se može manifestovati tokom ranog postpartalnog perioda čak i kod pacijentkinja sa inaktivnom sarkoidozom.

## PLUĆNA FUNKCIJA U TRUDNOĆI I SARKOIDOZA

Pre nego što se pacijentkinja odluči na trudnoću neophodno je proceniti aktivnost bolesti što podrazumeva: radiografski pregled, ispitivanje plućne funkcije, određivanje markera aktivnosti sarkoidoze (ACE u serumu, Ca u serumu i 24h urinu).

Ispitivanje plućne funkcije je značajno kod bolesnika sa parenhimskim promenama. Pored spirometrijskog ispitivanja potrebno je odrediti kapacitet difuzije pluća, plućne komplijanse, gasne analize. Značajno je da lekari koji brinu o trudnicama sa sarkoidozom budu svesni promena u fiziologiji i plućnoj funkciji koje se dešavaju u ovakvim uslovima (20).

Sarkoidoze se svrstava u grupu restriktivnih bolesti pluća iako je odavano poznato da su poremećaji difuzije i opstruktivni poremećaj ventilacije (pre svega opstrukcija na nivou malih disajnih puteva) česti kod ovih bolesnika.

Ispitivanje plućne ventilacije kod trudnica sa sarkoidozom je značajno jer se u toku trudnoće alveolarna ventilacija povećava za oko 40%, što je delimično posledica povećanog stvaranja ugljen-dioksida (za 50% do kraja trudnoće) i povećanog nivoa progesterona u krvi. Uticaj progesterona je značajniji jer deluje stimulativno na respiratorični centar i istovremeno smanjuje njegovu osjetljivost na

$\text{CO}_2$ . Progesteron ubrzava transport  $\text{CO}_2$  u krvi tako što povećava nivo enzima karbo-anhidraze-B u eritrocitima. Na disajnim putevima progesteron ispoljava bronhodilatatori efekat tako što povećava  $\beta_2$ -adrenergičku aktivnost zajedno sa prosta-glandinima E1 i E2. Kao rezultat porasta alveolarne ventilacije,  $\text{PaCO}_2$  se smanjuje od 40 mm Hg kod negravidnih pacijentkinja, na 32-34 mm Hg u trudnoći. Kontraindikaciju za trudnoću predstavlja težak restiktivni poremećaj ventilacije, kada je VC manji od 1 litre (20,21). Trudnoća, međutim, nema značajan uticaj na  $\text{FEV}_1$ ,  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  i DLCO. Smanjenje u  $\text{FEV}_1$ , FVC i DLCO ne treba pripisivati samo trudnoći jer smanjenje ovih parametara može biti i znak plućne sarkoidoze (21).

Određivanje transfer faktora pluća je značajno jer poremećaji difuzije predstavljaju najčešćalije funkcione poremećaje u sarkoidozu. Češće se registruje smanjenje koeficijenta difuzije u odnosu na transfer faktor pluća. Kod zdravih trudnica, na početku trudnoće transfer faktor pluća može biti lako povećan, kasnije se vraća na normalne vrednosti ili je lako smanjen (21,22).

Povišene vrednosti serumskog angiotenzin konvertujućeg enzima (sACE) su prisutne kod 50-80% bolesnika sa sarkoidozom. Prisutan je na površini endotelnih ćelija kapilara i makrofagima epiteloidnih granuloma, tako da se visoke vrednosti sACE viđaju najčešće kod pacijenata sa intratorakalnom sarkoidozom (1). Praćenjem vrednosti sACE može se sagledati dinamika bolesti, remisije, egzacerbacije, kao i odgovor na terapiju. Ispitivanja korelacija sACE i radiografske proširenosti sarkoidoze pokazala su da pozitivna korelacija postoji samo kod diseminovanih formi sarkoidoze i da povišene vrednosti koreliraju sa hiperkalcemijom i hiperkalciurijom (20).

### Terapija sarkoidoze u trudnoći

Sarkoidoza kod većine bolesnika ima dobru prognozu. Regresija se viđa kod 80% obolelih, bilo da je spontana ili pod terapijom. Obzirom da trudnoća kod većine žena deluje povoljno na tok sarkoidoze primena terapije uglavnom nije potrebna. Nekada se nesteroidnim antireumaticima i dijetetskim režimom života mogu kupirati simptomi (20).

Kod malog broja trudnica dolazi do pogoršanja sarkoidoze kada je neophodno ordinirati terapiju u cilju smanjenja inflamacije, sprečavanja razvoja fibroze pluća i kupiranja simptoma. Indikacije su iste kao i kod negravidnih žena i odnose se na: teške

vanplućne oblike sarkoidoze, multisistemsku zahvaćenost i sarkoidozu pluća sa poremećajem plućne funkcije (23,24).

Kada je neophodno ordinirati terapiju tokom trudnoće savetuje se primena sistemskih kortikosteroida. Inhalatori kortikosteroidi indikovani su kod pacijenata sa bronhopstrukcijom, ali ne smanjuju inflamaciju (osim lokalno) (20).

Kortikosteroidna terapija je osnova za lečenje aktivne sarkoidoze. Remisija se uglavnom može postići primenom 20-40 mg prednizona dnevno. Pri primeni kortikosteroida kliničari moraju uvek imati na umu moguće negativne efekate ovih lekova, a posebno na trudnice i plod. Prednizon može da prođe kroz placenu i da se pojavi u maloj koncentraciji u krvi pupčane vrpce što može da utiče na pad porođajne težine novorođenčani i doprinese preranom porođaju (1). Brojne studije o uticaju glikokortikoida kod žena u trudnoći ukazuju na to da lekovi iz ove grupe predstavljaju mali, gotovo zanemarljiv rizik za razvoj ploda, a da su daleko značajniji efekti terapije na kontrolu bolesti majke. Ispitivanja na velikom broju trudnica koje su u prvom trimestru trudnoće primale prednizon, prednizolon ili metilprednizolon su pokazala da broj dece sa urođenim anomalijama kao što su urođene srčane mane, rascep usne, spina bifida, polidaktilija, hiposapadija nije signifikantno veći u odnosu na novorođenčad iz trudnoće gde nije bilo uticaja glikokortikoida (25,26). Terapija prednizonom u dnevnim dozama većim od 40 mg može da poveća stopu spontanog pobačaja, intrauterine smrti i perinatalni mortalitet. Neonatalna insuficijencija nadbubrežnih žlezda, neonatalna pancitopenija, nizak serumski nivo IgA i IgG2 su retko prijavljene komplikacije kortikosteroidne terapije i imuno-supresivnih lekova korišćenih tokom trudnoće (1,25,26).

Ne postoje iskustva kod većeg broja trudnica kada je u pitanju primena citotoksičnih agenasa (20). Primena metotreksata i ciklofosfamida je kontraindikovana u trudnoći (1). Azatioprin, ciklo-sporin A, infliksimab i hidroksihlorokvin su lekovi druge linije koji mogu biti korišćeni kod teških slučajeva sarkoidoze u trudnoći (1).

Infliximab ima ograničenu sposobnost da prođe placenu. Istraživanja na životinjama nisu otkrila bilo kakav dokaz o teratogenosti. Podaci iz baze podataka o infliximabu ukazuju na to da infliximab korišćen tokom trudnoće ne utiče na povećanje komplikacija kod fetusa poređeno sa populacijom trudnica iz USA i trudnica sa Cronovom bolešću koje nisu bile izložene infliksimabu (27,28).

Prema preporukama pojedinih autora citotoksične lekove ne treba primenjivati tokom trudnoće zbog mogućih teratogenih efekata (18,20). Kod žena koje su primale citotoksične lekove, ne treba planirati trudnoću najmanje šest do osam meseci posle prekida terapije (18,20).

### PREPORUKE

Pacijentkinje sa sarkoidozom moraju da budu klinički praćene u periodu pre trudnoće, tokom trudnoće i u periodu posle porođaja.

Iako ne postoje smernice za praćenje sarkoidoze tokom trudnoće sledeće preporuke mogu se uzeti u obzir:

- Pacijentkinje sa sarkoidozom koje planiraju trudnoću treba da načine „inicijalni“ radiogram grudnog koša, test plućne funkcije i odrede biohemskijske markere aktivnosti sarkoidoze.
- Pacijentkinje sa plućnom arterijskom hipertenzijom, teškom restriktivnom bolešću pluća ( $VC < 1L$ ), nekontrolisanom neuro-sarkoidozom i sarkoidozom miokarda treba savetovati da izbegavaju trudnoću.
- Ako je moguće treba izbeći primenu lekova tokom trudnoće.
- Kortikosteroidi su osnovna terapija tokom trudnoće. Pacijentkinje bi trebalo da budu obaveštene o potencijalnim sporednim efektima kortikosteroidne terapije u trudnoći.
- Citotoksične lekove ne treba primenjivati tokom trudnoće zbog mogućih teratogenih efekata. Kod teških slučajeva sarkoidoze u trudnoći mogu se ordinirati: azatioprin, ciklosporin A, infliksimab i hidroksihlorokvin.
- Posle porođaja može doći do pogoršanja (reaktivacije) sarkoidoze, zbog čega je važno praćenje ovih bolesnica u periodu 3-6 meseci posle porođaja.

### LITERATURA

1. Vahid B, Mushlin N and Weibel S. Sarcoidosis in Pregnancy and Postpartum Period. Current Resp Med Rev 2007; 3, 79-83.
2. O'Leary JA Douglas IH. Sarcoidosis and Pregnancy. Obstet Gynecol 1962; 84: 462-6.
3. Freid KH. Sarcoidosis and Pregnancy. Acta Med Sand Supp 1964; 425: 218-20.
4. Nordland M, Ylvisaker RS, Larson P et al. Pregnancy Complicated by Idiopathic Thrombocytopenia and Sarcoid Disease of the Spleen: Splenectomy and Subsequent Normal Delivery. Minnesota Med 1946; 29:166.
5. Aykan F, Juskowitz N. Sarcoidosis and Pregnancy. Dis Chest 1950; 17: 544-9.
6. Berman R. Sarcoidosis benefited by pregnancy. JAMA 1951; 147: 246-8.
7. Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. St. Louis, MO: W.B. Saunders Company 2005.
8. Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Kim CE. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. Chem Immunol Allergy 2005; 88: 64-79.
9. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC. et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. Hum Reprod 2003; 18: 767-773.
10. Polanczyk MJ, Hopke C, Vandebark AA. et al. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. J Neurosci Res 2006; 84: 370-78.
11. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. J Dermatol Sci 2005; 38: 1-7.
12. Druckmann R, Druckman MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 389-96.
13. Lindsay JR, Nieman LK. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy: Challenges in Disease Detection and Treatment. Endocr Rev 2005; 26: 775-99.
14. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. Br Med J 1970; 1: 657-59.
15. Carr BR, Parker Jr CR, Madden JD. et al. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 416-22.
16. Sato A, Shirai M. and Chida K. En Endocrinological assesment of granulomatous inflammatory process in the lung. Sarcoidosis 1992; 1; 79-82.
17. Farooq PA. and all. Effects of pregnancy on sarcoidosis. Surgery Gyn and Obstetrics 1982; 155; 817-22.
18. Ellafi M and Valeyre D. Sarcoidosis in pregnancy. Rev Pneumol Clin 1999; 55(5); 355-7.
19. Mayoc RL, Sullivan et al. Sarcoidosis in pregnancy. Journal Am Med Ass 1957; 164; 158-63.
20. Milošković V, Mihailović Vučinić V. Sarkoidoza u trudnoći. IV Jugoslovenski sipozijum o sarkoidozi. Beograd 2003. Zbornik sažetaka 30-6.
21. Rebić P. Fiziološke promene kardiorespiratornog sistema u trudnoći; Bolesti pluća u trudnoći. Medicina Moderna; Beograd 2000; 9-17.
22. Elkus R, Popovich JJ. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med 1992; 13; 555-62.
23. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. Chest 1999; 4; 3115; 1158-65.

24. Anad IS. Sarcoidosis and tuberculosis in pregnancy. Athens Obstetrics and Gynecology PC 2001; 1; 10-6.
25. Grossman Hg; Littner Mr. Severe sarcoidosis in pregnancy. Obstet Gynecol 1977; 50; 81-4.
26. Walsh SD, Clark PR. Pregnancy in patients on long-term corticosteroid therapy. Scotl Med J 1967; 12: 302-26.
27. <http://www.hopkins-arthritis.som.jhmi.edu/newsarchive/2004/infliximab-pregnancy.html> Accessed May 22, 2006.
28. Katz JA, Antoni C, Keenan GF. et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2385-92.
29. Selros O. Sarcoidosis and pregnancy; A review with result of retrospective survey; Journal of Internal medicine 1990; 227; 221-24.



## TRUDNOĆA I ASTMA

### PREGNANCY AND ASTHMA

Sanja Hromiš, Biljana Zvezdin, Olivera Maksimović, Violeta Kolarov, Senka Milutinov

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### SAŽETAK

Astma je česta i potencijalno opasna hronična bolest trudnica udružena sa povećanim rizikom za nastanak ozbiljnih perinatalnih komplikacija. Rizik je veći kod teške i loše kontrolisane astme, a gotovo neznatan kod dobro kontrolisane bolesti. Primarni cilj lečenja je održanje dobre kontrole bolesti i maturacije fetusa. Optimalni tretman podrazumeva edukaciju, kontrolu alergena i iritanasa, otkrivanje i lečenje komorbiditeta, objektivnu procenu plućne funkcije, farmakološko lečenje i kontinuirano praćenje rasta i razvoja ploda. U ovom radu su prikazani savremeni stavovi i vodiči za lečenje i prevenciji astme u trudnoći.

**Ključne reči:** *trudnoća, astma, lečenje*

#### SUMMARY

Asthma is a common and potentially dangerous chronic disease in pregnancy, associated with an increased risk of serious perinatal complications. The risk is greater in poorly controlled asthma, while it is quite small in a well-controlled disease. The primary objective of the treatment of asthma in pregnancy is to maintain the good control of the disease and fetus maturation. The optimal treatment includes education, control of allergens and irritants, discovery and treatment of comorbidities, objective lung function assessment, pharmacological therapy and continuous monitoring of the fetus genesis and growth. This paper reports the latest approaches and guidelines for the treatment and prevention of asthma in pregnancy.

**Key words:** *pregnancy, asthma, treatment*

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 47- 52*

dr Sanja Hromiš, Klinika za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4.  
Sremska Kamenica

#### UVOD

Sa prevalencom koja se kreće od 8-13%, astma je verovatno najčešća hronična bolest trudnica (1).

Zbog međusobnog uticaja astme na trudnoću i trudnoće na astmu, ove trudnice imaju povećan rizik za razvoj perinatalnih komplikacija kao što su: redukcija fetalnog rasta, prevremeni porodaj, perinatalni mortalitet, pre-eklampsija i gestacijska

hipertenzija (2-4). Važno je međutim istaći, da su komplikacije povezane sa lošom kontrolom astme i čestim egzacerbacijama, dok je rizik kod dobro kontrolisane bolesti mali, gotovo neznatan (5). Pato-fiziološke studije pokazuju da je najčešći uzrok usporenog i nedovoljnog rasta fetusa hipoksija ploda koja može nastati i zbog neznatnih varijacija parcialnog pritiska kiseonika u krvotoku majke (6). Hronična inflamacija i proinflamatorni medijatri dovode do hiper-reaktivnosti uterusa što može biti uzrok prevremenih kontrakcija i porođaja, kao i do nakupljanja mastocita u endometrijumu uterusa što dovodi do povećanja vaskularnog tonusa, gestacijske hipertenzije i pre-eklampsije (7,8). Sa druge strane, mnogobrojne fiziološke promene koje karakterišu trudnoću kao što su: hormonski dizbalans, izmenjen imunski odgovor, oslobađanje placentarnih inflamatornih citokina, anatomske promene i sl. (7) mogu dovesti do promene u kontroli astme koja se može poboljšati, pogoršati ili ostati nepromenjena. Interesantne su studije Murphy-a i Schatz-a koje pokazuju da kontrola astme u trudnoći zavisi i od stepena kontrole pre trudnoće. Naime, oni su pronašli da je 52%-65% trudnica sa lošom kontrolom astme u trudnoći imalo lošu kontrolu i prenatalno, dok je kod 8-13% trudnica astma prenatalno bila dobro kontrolisana (9,10).

Cilj lečenja astme u trudnoći je održanje dobre kontrole bolesti čime se gotovo u potpunosti redukuju rizici za nastanak morbiditeta i mortaliteta majke i ploda. Prve smernice za lečenje i prevenciju astme u trudnoći su objavljene 1993. godine, a tokom godina su više puta revidirane od strane različitih nacionalnih i internacionalnih grupa (11-13). U ovom radu su prikazani savremeni vodiči i stavovi o lečenju i prevenciji astme u trudnoći.

### Osnovni principi lečenja

Lečenje astme u trudnoći se bitnije ne razlikuje od lečenja astme adultnih pacijenata (11). Ipak, posebnu pažnju je potrebno posvetiti pravovremenoj i sveobuhvatnoj edukaciji budućih majki. Trudnoća je idealno vreme da se ponovo ukaže na sve aspekte lečenja; od otkrivanja i izbegavanja iritanasa i alergena, tehnike inhalacije, značaja redovne farmakološke terapije do prepoznavanja i lečenja pogoršanja. Prestanak pušenja je jedan od primarnih ciljeva edukacije. Trudnice koje puše imaju lošiju kontrolu astme i češća pogoršanja, a prema Hackshaw meta-analizi i povećan rizik za nastanak nehomozomskih aberacija ploda i malformacija različitih organskih sistema (14).

Lečenje i pronalaženje komorbiditeta poboljšava kontrolu bolesti. Astma je najčešće udružena sa gastro-ezofagealnim refluksom, alergijskim rinitisom i sinuzitisom. Kongestija nosne sluznice i nazalna opstrukcija su, zbog povećanog nivoa estogena koji dovodi do hiperplazije i hipersekrecije mukoznih žlezda, vrlo čest simptom u trudnoći (15). Ovaj fiziološki fenomen je često teško razdvojiti od alergijskih bolesti gornjih disajnih puteva koje se leče antihistaminicima i intranasalnim kortikosteroidima (13). Primena oralnih dekon-gestanata je kontraindikovana, naročito u prvom trimestru trudnoće, jer može dovesti do povećanja stope morbiditeta fetusa (6).

Farmakološko lečenje podrazumeva primenu lekova za kontrolu bolesti i lekova za brzo otklanjanje simptoma. Lekovi za kontrolu bolesti (kortikosteroidi, dugodelujući bronhodilatatori, antagonisti leukotrijenskih receptora, teofilinski preparati i kromolin) se primenjuju svakodnevno, u dužem vremenskom periodu u cilju postizanje dobre kontrole bolesti (11). Lekovi za brzo otklanjanje simptoma (kratkodelujući inhalatori i oralni bronhodilatatori i brzodelujući teofilin) imaju sposobnost brzog otklanjanja bronhospazma i koriste se po potrebi (11). Najveći problem lečenja astme u trudnoći je mala adherentnost terapije. U studiji koju je sproveo Enriquez sa saradnicima, primena inhalatornih kortikosteroida u prvom trimestru trudnoće je smanjena za 23%, a primena oralnih kortikosteroida u akutnim egzacerbacijama za čak 54% (16). Sa druge strane, studije koje su ispitivale bezbednost terapije astme u trudnoći su pokazale da je lečenje, ne samo bezbedno već i neophodno, jer smanjuje rizik nastanka teških pogoršanja a time i perinatalnih komplikacija (7).

**Inhalatorni kortikosteroidi (ICS, engl. *inhaled corticosteroid*)** su najefikasniji i najčešće korišćeni lekovi za kontrolu perzistente astme. Studije sprovedene na opštoj populaciji pokazuju da ovi lekovi smanjuju inflamaciju disajnih puteva i simptome astme, poboljšavaju kvalitet života, redukuju broj i težinu egzacerbacija i dovode do poboljšanja plućne funkcije (11). Niske doze ICS su bezbedne tokom cele trudnoće, a imaju i protektivan efekat na razvoj komplikacija. Namazy-jeva studija je pokazala da trudnice lečene ICS imaju čak manju stopu perinatalnih komplikacija od nelečenih trudnica, što se objašnjava manjim brojem egzacerbacija (17). Premda se smatra da je primena svih ICS bezbedna, lek prvog izbora je Budesonid, zbog najvećeg broja objavljenih studija koji dokazuju

njegovu bezbednost (18). Ostali ICS (beclometasone-dipropionate, fluticasone-proprio-nate, ciclesonide) se primenjuju kod trudnica kod kojih je prenatalno postignuta dobra kontrola astme korišćenjem ovih lekova, naročito ukoliko postoji opasnost od gubitka kontrole promenom terapije. Ipak, treba istaći da još uvek ne postoji dovoljan broj studija koji dokazuje njihovu bezbednost.

**Dugodelujući beta-2 agonisti (LABA engl. long-acting beta agonists)** spadaju u grupu antiinflamatornih lekova, a primenjuju se kao dodatna terapija ICS-idima kod loše kontrolisane astme. LABA dovode do dugotrajne relaksacije glatkih mišića bronha, povećanja mukociliarnog klirensa, smanjenja propustljivosti krvnih sudova, a deluju i sinergistički sa kortikosteroidima povećavajući ekspresiju kortikosteroidnog receptora (19). Još uvek ne postoji dovoljan broj studija u humanoj populaciji koje bi obezbedile validne zaključke o bezbednosti njihove primene tokom trudnoće. Prve studije koje su sprovedene na gravidnim ženkama životinja nisu dale ohrabrujuće rezultate, obzirom da su visoke doze Salmeterola i Formoterola dovele do povećanja incidence kongenitalnih malformacija (20). Ipak, danas se smatra da su ovi lekovi podjednako bezbedni kao i kratkodelujući beta2-agonisti koji se znatno duže koriste u terapiji astme. U prospektivnim studijama Wilton i Jones, LABA nisu doveli do povećanja stope kongenitalnih malformacija ploda (21, 22), a slične rezultate je objavio i Bracken sa saradnicima. Primena ovih lekova se preporučuje samo kod loše kontrolisane astme, jer je rizik od egzacerbacija znatno veći od rizika koji nosi njihova primena.

**Antagonisti leukotrijenskih receptora (ALTR)** se smatraju bezbednim u trudnoći, mada je zapravo mali broj studija ispitivalo njihovu bezbednost. Bakhire studija koja je obuhvatila 96 trudnica, od toga 89,6% u prvom trimestru (23) i Bracken-a (24) studija sa 176 trudnica, od toga 82,9% u prvom trimestru, nisu pokazale povećanu incidencu malformacija fetusa ili neželjenih ishoda trudnoće. ALTR nisu lekovi prvog izbora, ali se preporučuju kao alternativna terapija u perzistentnoj, loše kontrolisanoj astmi.

**Teofilin** se danas retko koristi u terapiji astme i predstavlja poslednju terapijsku opciju u loše kontrolisanoj bolesti. Studije pokazuju da je njegova primena u trudnoći bezbedna uz merenje koncentracije leka u serumu (25). Zbog metaboličkih

promena i hipoalbuminemije, potrebne su niže serumske koncentracije teofilina, od 5-12 mcg/ml. Više koncentracije mogu dovesti do inhibicije kontraktilnosti uterusa, tahikardije i iritabilnosti fetusa (26).

U grupu lekova za brzo otklanjanje simptoma spadaju **kratkodelujući beta 2-agonisti (SABA, engl. short acting beta agonist)** i **kratkodelujući antiholinergici (SAMA, engl. short-acting muscarinic antagonist)**. Ovi lekovi se dugo primenjuju u terapiji astme i smatraju se bezbednim mada pojedine studije njihovu primenu dovode u vezu sa povećanjem stope srčanih mana novorođenčadi (27). Rezultate ovih studija treba uzeti sa rezervom obzirom da su lekovi primenjivani kod akutnih pogoršanja astme, te je teško utvrditi da li su komplikacije posledica terapije ili egzacerbacija. Primena kratkodelujućih bronhodilatatora više od dva puta nedeljno ukazuje na lošu kontrolu bolesti i potrebu za revidiranjem terapije (11).

Primena **oralnih kortikosteroida** u prvom trimestru trudnoće trostrukom povećava rizik za rascep usana i nepca (26), a u drugom i trećem trimestru za prevremeni porodaj, preeklampsiju i malu porođajnu težinu fetusa. Važno je, međutim napomenuti da je primena ovih lekova indikovana samo u slučaju nekontrolisane, teške astme sa čestim egzacerbacijama (28). Ovakva astma je udružena sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta majke i fetusa, a rizik od loše kontrole u mnogome prevazilazi rizike lečenja. Primena oralnih korikosteroida je dakle, opravdana samo u strogo indikovanim slučajevima, naravno uz prethodnu reviziju svih faktora koji mogu uticati na lošu kontrolu astme kao i komorbiditeta (29).

### Uspostavljanje i održanje kontrole astme

Cilj lečenja astme u trudnoći je postići i održati dobru kontrolu bolesti i normalnu maturaciju fetusa (13). Prema GINA smernicama (Globalna inicijativa za lečenje i prevenciju astme) procena kontrole astme podrazumeva kliničku kontrolu bolesti i kontrolu rizika za nastanak pogoršanja, gubitka plućne funkcije i neželjenih dejstva lekova (Tabela br. 1.) (11). Klinička kontrola se procenjuje na osnovu dnevno-noćnih simptoma, limitacije svakodnevnih aktivnosti, potrebe za brzodelujućim bronhodilatatorima i plućne funkcije. Objektivno praćenje plućne funkcije omogućava procenu rizika neželjenih ishoda trudnoće i akutnih pogoršanja

bolesti. Spirometrija je zlatni standard, a tamo gde se ne može primeniti, koristiti merač vršnog ekspirijumskog protoka (12). Spirometrijske norme u trudnoći se ne menjaju, što znači da se vrednosti FEV<sub>1</sub> (forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi) preko 80% smatraju urednim (30). Trudnice

sa FEV<sub>1</sub> manjim od 80% imaju povećan rizik za gestacijsku hipertenziju i malu porođajnu težinu fetusa, dok se trudnoća kod žena sa FEV<sub>1</sub> manjim od 60% smatra visoko-rizičnom (31).

Tabela 1. Stepeni kontrole astme (11)

Stepeni kontrole astme			
Pokazatelji	Kontrolisana (sve od sledećeg)	Delimično kontrolisana (bilo koji pokazatelj prisutan u bilo kojoj nedelji)	Nekontrolisana
Dnevni simptomi	Nema (2x ili manje u nedelji)	Više od 2x nedeljno	Tri ili više pokazatelja delimično kontrolisane astme u bilo kojoj nedelji
Ograničena aktivnost	Nema	Bilo kakva	
Noćni simptomi/budenje	Nema	Bilo kakva	
Potreba za lekovima za brzo otklanjanje simptoma/ hitno lečenje	Nema (2x ili manje u nedelji)	Više od 2x nedeljno	
Plućna funkcija (PEF ili FEV <sub>1</sub> )	Normalna	< 80% predvidene ili najbolje lične (ako se zna)	
B. Procena budućeg rizika (rizik za egzacerbacije, nestabilnost, rapidno opadanje plućne funkcije, neženjene efekte)			

Farmakološki tretman astme zavisi od stepena postignute kontrole i nivoa prethodne terapije. Lečenje se sprovodi po stepenastom principu, a na svakom od pet stepena lečenja nalazi se više terapijskih opcija (Tabela br. 2.). Lekovi koji su doveli do dobre kontrole se primenjuju najmanje tri meseca, a zatim se može razmotriti postepeno smanjivanje terapije (11). Pojedini autori smatraju da

je redukciju terapije u trudnoći rizična zbog mogućeg gubitka kontrole, pa se preporučuje tek nakon porođaja (12). U slučaju loše kontrolisane astme, potrebno je povećati dozu ICS ili u terapiju uvesti još neki od lekova za kontrolu bolesti odnosno lečenje se nastavlja korakom „na gore“, sve do postizanja dobre kontrole (11).

Tabela 2. Stepenast pristup lečenju astme tokom trudnoće. ICS: inhalatori kortikosteroidi; OCS: oralni kortikosteroidi; LABA: dugodelujući beta2-agonisti; ALTR: antagonisti leukotrijenskih receptora (29)

Korak	Preporučeni lekovi za kontrolu astme	Alternativni lekovi za kontrolu astme
1	<i>Ništa</i>	-----
2	<i>Niske doze ICS</i>	ALTR, teofilin
3	<i>Srednje doze ICS</i>	Niske doze ICS + LABA/ALTR/teofilin
4	<i>Srednje doze ICS+LABA</i>	Srednje doze ICS + ALTR/teofilin
5	<i>Visoke doze ICS+LABA</i>	-----
6	<i>Visoke doze ICS+LABA+OCS</i>	-----

Trudnice sa astmom treba redovno kontrolisati, svakih mesec dana zbog moguće varijabilnosti simptoma, loše percepcije dispneje i kompleksnih uticaja na kontrolu bolesti. Trudnice sa teškom astmom ili nakon akutnih pogoršanja treba

kontrolisati češće, oko dva puta mesečno (29). Tokom svakog kontrolnog pregleda treba proceniti adherentnost terapije, odrediti kontrolu astme i obavezno načiniti plućnu funkciju.

### Akutna pogoršanja

Akutna pogoršanja astme su česta u trudnoći. Studije pokazuju da preko 50% trudnica ima barem jednu epizodu akutnog pogoršanja, a hitan medicinski tretman zahteva 20-36% trudnica (15). Svako pogoršanje je potencijalno opasno jer može dovesti do hipoksemije majke, koja u kombinaciji sa respiratornom alkalozom dovodi do smanjenja placentarnog protoka i hipoksije ploda (6). Pogoršanja se najčešće javljaju između 24. i 36. gestacijske nedelje i to češće kod žena koje nose ženski plod. Najčešći uzroci pogoršanja su virusne infekcije (59%) i prekid terapije ICS (27%) (15). Akutna pogoršanja mogu biti uzrok nastanka brojnih perinatalnih komplikacija, kao što su: mala porođajna težina, dete malo za gestacijsku dob, kontrakcije i porođaj pre 37 nedelje trudnoće, perinatalni mortalitet, pre-eklampsija i gestacijska hipertenzija. Prema *Blaisov*-oj studiji, teška pogoršanja u prvom trimestru trudnoće, odnosno u periodu kada žene najčešće samoinicijativno prekidaju terapiju, povećavaju rizik nastanka kongenitalnih malformacija ploda za 50% (32).

Akutna pogoršanja se moraju lečiti agresivno i bez odlaganja. Inicijalni tretman podrazumeva primenu kratkodelujućih bronhodilatatora (inhalaratori beta 2-agonisti i antiholinergici) na 4-6 sati po potrebi i oralnih kortikosteroida (40-60 mg Pronison) u trajanju od 3-10 dana. Ukoliko ICS prethodno nisu bili u terapiji, moraju se uvesti (12,13). Ako postoji dobar odgovor na inicijalnu terapiju, zadovoljavajuće vrednosti FEV<sub>1</sub> (preko 70%) i uredna oksisaturacija koja podrazumeva SaO<sub>2</sub> preko 97%, lečenje pogoršanja se može sprovesti u ambulantim uslovima, uz edukaciju o monitorisanju pokreta fetusa i postupcima u slučaju pogoršanja. Kontrolini pregled se zakazuje za 3 dana (29). Svaka hipoksemija se mora lečiti kiseonikom, a ukoliko su vrednosti FEV<sub>1</sub> ispod 70%, treba razmotriti potrebu za hospitalizacijom. Indikacije za hitan prijem u jedinicu intenzivne nege su vrednosti FEV<sub>1</sub> ispod 50%, konfuzno stanje, loš odgovor na inicijalni tretman i niska oksisaturacija. Neadekvatan tretman akutnih egzacerbacija dovodi do loše kontrole astme i povećanja rizika perinatalnih komplikacija.

### Obstetricijska kontrola

Monitorisanja fetalnog rasta je neophodno tokom cele trudnoće. Prvo ultrasonografsko ispitivanje se savetuje između 12. i 24. gestacijske nedelje radi evaluacije fetalnog rasta i rizika za prevremeni porođaj. Kod loše kontrolisane ili teške astme potrebne su češće kontrole, naročito nakon 32.

gestacijske nedelje kada se one preporučuju na dve nedelje (12). Svako pogoršanje zahteva kontrolu vitalnog statusa fetusa i ginekološki nadzor.

### Porođaj

Za vreme porođaja potrebno je nastaviti sa redovnom terapijom astme. Preventivna primena kortikosteroida je preporučena samo kod trudnica koje su, najduže do mesec dana pred porođaj, lečene parenteralnom kortikosteroidnom terapijom. Adrenalna kriza se prevenira hidrokortizonom u dozi od 100 mg na 8 sati tokom porođaja i 24 sata nakon porođaja (11). Akutne egzacerbacije tokom porođaja su retke, javljaju se u oko 10-20% trudnica (16), a lečenje se sprovodi prema smernicama (11). Carski rez je retko indikovan u akutnim egzacerbacijama mada ponekad može dovesti uspostavljanja kontrole astme (29). Savetuje se prirodan porođaj uz dobru hidraciju i adekvatnu analgeziju čime se smanjuje rizik za nastanak bronhospazma (12).

### Laktacija

Lečenje astme tokom laktacije se sprovodi po istim principima kao i lečenje astme tokom trudnoće. Primena antiinflamatorne, inhalatorne kortikosteroidne terapije se smatra bezbednom, a povećana iritabilnost i pospanost beba je zabeležena kod upotrebe teofilinskih preparata i antihistaminika (33). Preporučuje se dojenje tokom najmanje 6 meseci zbog protektivnog efekta na nastanak vizinga u prve tri godine života. Sporno je međutim, da li se ovaj preventivni učinak održava i kasnije u detinjstvu (34,35). Inhalatornu terapiju je potrebno uzimati nakon podoja, kako bi se što više smanjio rizik izlučivanja leka putem mleka.

### ZAKLJUČAK

Zdravlje fetusa zavisi od zdravlja majke, a nekontrolisana astma može ugroziti sigurnost, rast i razvoj ploda. Svaku trudnicu je neophodno pažljivo kontrolisati, uvek sprovoditi terapiju održavanja a ne simptomatsku terapiju i agresivno lečiti pogoršanja. Adekvatnim lečenjem žena sa astmom smanjuje se stopa perinatalnih komplikacija i omogućava rađanje zdravog deteta.

### LITERATURA

- Murphy V, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, Gibson P. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. BJOG 2011;118:1314–23.

2. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1091-5.
3. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:90-6.
4. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:625-30.
5. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:137-43.
6. Zvezdin B, Kojić M, Hromiš S, Milutinov S. Farmakoterapija astme tokom trudnoće i laktacije. *Pneumon*, 2008, vol 45: 73-81.
7. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J*. 2005;25(4):731-50.
8. Siddiqui S, Goodman N, McKenna S, Goldie M, Waugh J, Brightling C. Pre-eclampsia is associated with airway hyperresponsiveness. *BJOG* 2008;115:520-22.
9. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1046-54.
10. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283-88.
11. [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report2011\\_May4.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf).
12. Dombrowski MP, Schatz M, ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;111:457-64.
13. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(15):34-46.
14. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(5):589-604.
15. Milutinov S, Zvezdin B, Hromiš S, Peković S, Kolarov V, Ilić M. Akutno pogoršanje astme u trudnoći. The Proceedings of the Congress «Majski pulmološki dani 2010», Scripta Medica. 2010; 1 (41): 83-7.
16. Enriquez R, Wu P, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:149-53.
17. Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 427-32.
18. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a populationbased study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736-42.
19. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007. (Accessed April 6, 2009, at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthgdln.pdf>).
20. Rey E, Boulet L-P. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007; 334:582-5.
21. Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England. *Drug Saf* 2002; 25:213-23.
22. Jones KL, Johnson DL, Van Maarseveen ND, Chambers CD, Schatz M. Salmeterol use and pregnancy outcome: A prospective multi-center study. *J Allergi Clin Immunol* 2002; 102: S156.
23. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:618-25.
24. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739-52.
25. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:301-6.
26. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1091-95.
27. Kallen B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:383-88.
28. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1040-5.
29. Schatz M, Dombrowski M. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1862-1869.
30. Elkus R, Popovich J: Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13:555-65.
31. Schatz M, Dombrowski M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:120-26.
32. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(6):1379-84.
33. Rey E, Boulet L-P. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007; 334:582-85.
34. Spencer JP, Gonzalez LS III, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Physician*. 2001; 64(64):119-26.
35. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; (122): 49-54.



## RADIOLOŠKE METODE PREGLEDA TRUDNICA I PLODA

### RADIOLOGICAL EXAMINATION METHODS OF PREGNANT WOMEN AND A FETUS

Miloš Stojanović, Slobodanka Pena-Karan, Gordana Vujsinović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 53- 56*

Dr sc. med. Miloš Stojanović, Centar za radiologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4.  
Sremska Kamenica

Zajednička osobina svih radioloških metoda je upotreba energije u dijagnostičke svrhe. Kod ultrazvučnih aparata koristi se energija mehaničkog talasa, kod magnetne rezonancije-energija magnetnog polja, kod RTG sistema i kompjuterizovane tomografije-energija rendgenskog jonizujućeg zračenja a kod PET-a - energija ionizujućeg i korpuskularnog zračenja. Efekti izlaganja ljudskog organizma mehaničkim talasima i magnetnom polju još uvek nisu u popunosti poznati. Kako nema dokaza o njihovom štetnom delovanju, smatraju se bezopasnim.

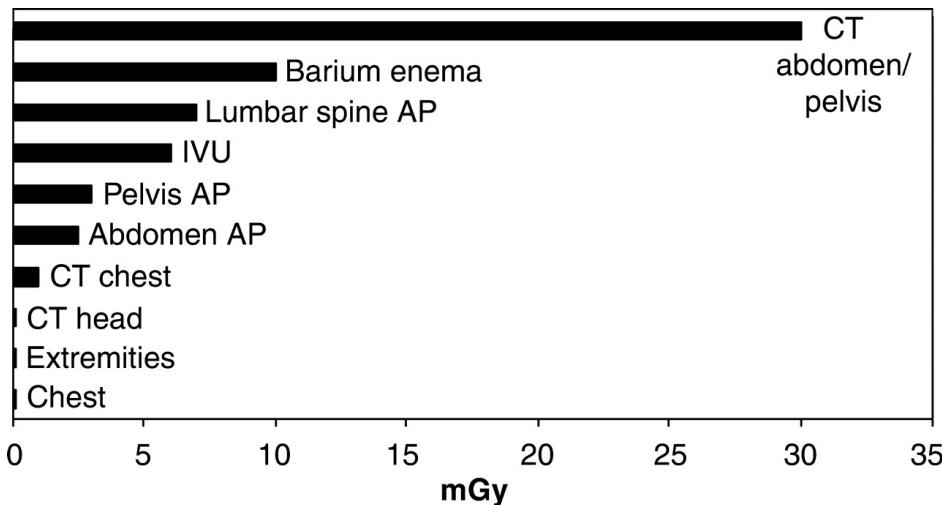
U svrhu bolje vizuelizacije tokom radioloških pregleda se koriste kontrastna sredstva: barijumska sredstva za ingestiju, jodna kontrastna sredstva, feromagnetne supstancije (gadolinijum), mikromehurići vazduha.

Najveći rizik po zdravlje trudnica i ploda predstavlja ionizujuće zračenje. Ta vrsta zračenja se koristi u rendgenološkim, dijaskopskim, angio-grafskim i CT procedurama. Štetni efekti izlaganja zračenju se dele na determinističke i stohastičke.

**Deterministički efekti** nastaju ukoliko intenzitet zračenja pređe određeni prag. Njihova ozbiljnost zavisi od primljene doze. Primeri za ove efekte u slučaju izlaganja zračenju trudnica su malformacije organa, mentalna retardacija i smrt ploda (1).

**Stohastički efekti** nemaju prag doze, verovatnoća njihovog nastanka je proporcionalna primljenoj dozi, a njihova ozbiljnost ne zavisi od veličine doze. Primeri ovih efekata su nastanak karcinoma i hereditarni efekti. Korišćenje ionizujućeg zračenja je dovelo do zadivljujućih rezultata u dijagnostici i lečenju bolesti, međutim kako ono izaziva i štetne efekte, populacija se mora zaštiti od neopravdanog ili prevelikog izlaganja ionizirajućem zračenju te je zaštita u radiologiji - uvek aktuelna tema i stalni predmet interesovanja međunarodne agencije za atomsku energiju - IAEA. Principi zaštite se primenjuju od najranijih dana života, jer je poznato kumulativno svojstvo ionizujućeg zračenja. Absorbovane fetalne doze pri različitim vrstama radioloških pregleda su prikazane na Tabeli 1.

Tabela 1. Prosečne apsorbovane doze ionizujućeg zračenja kod različitih radioloških pregleda



Poznavanje principa bazične biologije i fizike je neophodno za razumevanje efekata zračenja. Važno je napomenuti da ne postoji apsolutna brana ionizujućim zracima i da su "Vreme i rastojanje" su najpouzdanija oružja. Opšte pravilo kojim se definiše upotreba ionizujućeg zračenja u medicinske svrhe je ALARA = (*as low as reasonable achievable*). Trudnoća je fiziološko stanje koje svojim specifičnostima uslovjava nastrožu moguću primenu ALARA principa. Pored toga, pregledi se moraju striktno ograničiti na indikacije kod kojih se podrazumeva da je rizik (posledica) od netačne

dijagnoze veći od (rizika) posledice određene doze zračenja.

Kada je o zaštiti trudnica od ionizujućeg zračenja reč bitna je uloga pojedinaca:

pacijenta-trudnice - da zna za trudnoću i da kaže lekaru koji planira pregled da je trudna. U Institutu za plućne bolesti Vojvodine svi bolesnici se o radiološkim pregledima prethodno informišu usmenim i pismenim putem. Na Slici 1. se vidi primer informacionog lista namenjenog bolesnicima.



#### CENTAR ZA RADILOGIJU      Informacije za pacijenta

##### Kompjuterizovana tomografija (CT)

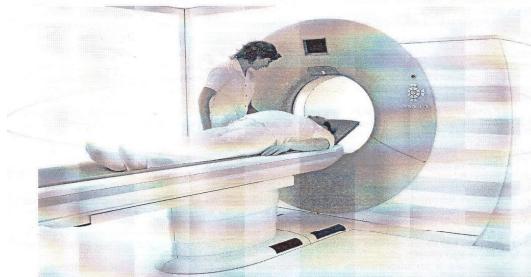
Poštovani pacijenti, vaš lekar vam je predložio pregled koji se naziva **kompjuterizovana tomografija (CT, skener)**. Pre pregleda želimo da vas obavestimo o vrsti pregleda, načinu izvođenja, mogućim komplikacijama i stetnim efektima kao i o mogućim alternativnim vrstama pregleda.

##### ŠTA JE CT?

Kompjuterizovana tomografija ili skraćeno CT je vrsta radiološkog pregleda kojim se upotrebom rendgenskih (X) zraka snima određeni deo tela. Dobijuju se slike poprečnog presjeka tela na koju se vide unutrašnji organi. Pomoću dobijenih slika lekar može da uoči oboljenje i da planira lečenje.

Pregled može da se vrši:

- bez kontrastnog sredstva
- sa kontrastnim sredstvom



##### KAKO SE VRŠI PREGLED?

Tokom pregleda čete ležati na pokretnoj ploči koja će polako ulaziti u prstenasti otvor. Otvor je dovoljno širok, te se može ukloniti specijalna vreća za doziranje. Važno je da za vrijeme pregleda ležite u istom položaju i da tacno pratite instrukcije koje će vam dati preko razglaša. Tokom pregleda lekar i tehničar se nalaze u prostoriji koja je od one u kojoj se vrši snimanje odvojena zidom sa staklenim prozorom, kroz koji vas posmatraju i vi ćete moći da razgovarate sa njima preko razglaša. Samo snimanje je bezbolno i traje 10 do 30 minuta.

U pojedinim slučajevima je potrebno da se koristi kontrastno sredstvo. Kontrastno sredstvo je tečnost koja sadrži jod, a koja se ili popije ili se pomoću injekcije ubrizga u krvni sud. Ta tečnost poboljšava vidljivost organa i krvnih sudova. Tokom ubrizgavanja kontrastnog sredstva u krvni sud moguće je kratkotrajan osećaj luke topotele u telu.

##### DA LI SU MOGUĆE KOMPLIKACIJE?

U retkim slučajevima kontrastna sredstva mogu da dovedu do komplikacija za vreme pregleda i kontrastne ubrizge u krvni sud.

##### Ako se kontrastno sredstvo popije:

- mučnina, povraćanje, grčevi, nadirmanje, proliv
- laka alergijska reakcija na kontrast (mučnina, povraćanje, svrab, crvenilo ili osip po koži);
- teška alergijska reakcija na kontrast (otok sluznice grkljana, pad pritiska, poremećaj rada srca, poremećaj disanja), javlja se veoma retko, zahteva hitnu intervenciju lekara;
- pogoršanje predhodno već postojećeg oboljenja bubrega ili štitaste zlezde, javlja se ekstremno retko.

**NAPOMENA:** nakon pregleda sa kontrastnim sredstvom treba da pijete što više tečnosti da bi ubrzali njegovu eliminaciju iz organizma.

**NAPOMENA:** u slučaju da ste alergični na lekove ili kontrastna sredstva potrebno je da pre pregleda obaveštite radiologa ili radiološkog tehničara. Takođe je potrebno da ih obaveštite ukoliko bolujete od dijabetesa, srčanih bolesti, bubrežnih bolesti i bolesti prostate zlezde.

**NAPOMENA:** u slučaju pojave komplikacija обратите se osobu koja vam je radila pregled.

##### ŠTETNI EFEKTI

Jonizujuće zračenje u koje spada i X zračenje dolje štetno na živi organizam. Štetno dejstvo zavisí od doze ionizujućeg zračenja. **Doza koja se koristi kod jednog CT pregleda ne dovodi do oštećenja ljudskog organizma.** Međutim kada su potrebni učestali CT pregledi treba biti obavezno da se radi u pravilnoj redoslednosti.

**Što X zrak može ošteti plod (narođito u prva tri meseca trudnoće).** Zbog toga, u slučaju trudnoće, pre pregleda obaveštite lekara.

##### ALTERNATIVNE VRSTE PREGLEDA:

1. Nuklearna magnetska rezonanca (skraćeno NMR ili MR ili MRI)
2. Ultrazvuk

Kod ovih pregleda nema poznatog štetnog delovanja!

Prednost kompjuterizovane tomografije u odnosu na alternativne preglede: jednako dobro precizno, lakva i sigurna, a koristi manje sredstava za radij i kod osoba sa ugradenim pacemakera ili proteticama od termoplastičnih materijala.

Nedostatak kompjuterizovane tomografije u odnosu na alternativne preglede: koristi X zrake koji mogu biti štetni ukoliko se mnogobrojni pregledi načine kod jednog pacijenta, a kod trudnih žena mogu ošteti plod.

O tome da su alternativne vrste pregleda podobnije u vašem slučaju možete se informisati kod odjeljenjinskog lekara u bolnici, odnosno izabranih lekara u domu zdravlja.

Hvala!

Januar 2009.

Načelnik Centra za radiologiju

ap Miloš Stojanović

spomenička rukopis

Slika 1: Informacioni list za bolesnika o kompjuterizovanoj tomografiji

lekara opšte prakse i lekara kliničke specijalnosti - da je svestan rizika od radiološkog pregleda i da o tome vodi računa naročito kada su u pitanju vulnerable grupe, da je siguran da postoji indikacija za radiološki pregled i da prema mogućnostima odabira manje štetnu radiološku metodu, kao i da obavesti pacijenta o rizicima po zdravlje;

- uloga radiologa - da proveri opravdanost korišćenja metode, da kreira i odžava optimalne protokole pregleda bolesnika, da preduzima potrebne mere zaštite od zračenja, optimizira upotrebu kontrastnih sredstava i da informiše bolesnika;

- uloga tehničara - da primeni odgovarajuće protokole snimanja, upotrebljava lična zaštitna sredstva, smanjuje potrebu za ponavljanjem ili dopunom pregleda, održava kvalitet uređaja, reaguje u slučaju odstupanja od zadatih parametara uređaja (prilikom kalibracije, test-snimanja i sl);

- uloga rukovodstva zdravstvene ustanove - obezbeđivanje kvalitetnih RESURSA za obavljanje radioloških usluga, kadrovskih i materijalnih (oprema).

Savremena tehnologija posredno i neposredno dovodi do smanjenja doze zračenja, ali samo uz propisno i stručno rukovanje.

Konvencionalni RTG sistemi daju klasičan RTG snimak dobrog kvaliteta kada je homogen snop zračenja (nova cev). Ispravna kolimacija (dobra blenda, kongurencija, vizir), kvalitetan film, čiste kasete koje ne propuštaju svetlost, očuvane folije, odgovarajuće, dobro rastvorene hemikalije, sigurna mračna komora i ispravan uređaj za razvijanje (2,3).

Kod digitalne tehnologije doze se podešavaju prema konstituciji bolesnika, vrši se automatski prekid ekspozicije - detektori u prijemniku slike, tzv. ionizacione komore. Broj ionizacionih komora u savremenim digitalnim uređajima varira (npr. 3 ili 5). Uređaj sa pet ionizacionih komora prima potpuniju informaciju, i pre prekida ekspoziciju bolesnika, što za rezultat ima manju isporučenu dozu zračenja. Na Slici 2. vidi se savremen digitalni RTG sistem tipa VISARIS.



*Slika 2. Savremen digitalni RTG sistem VISARIS*

Uređaji za kompjuterizovanu tomografiju mogu da imaju program sinhronizovanog podešavanja jačine struje snopa zračenja tzv. "auto mA" što rezultira smanjenju doza i do 40% u području grudnog koša.

Takođe, kada je reč o zaštiti pacijenata od ionizujućeg zračenja važna je i uloga šire društvene javnosti, te bi stoga trebalo izbegavati senzacionalizam i trendove a baštiniti pristup problemu zaštite u radiologiji sa pozicije struke (4).

Pregled fetusa vrši se ultrazvukom ili, u slučaju posebnih kliničkih indikacija, magnetnom rezonancicom ali i pored nedostatka evidencije štetnih efekata, ne preporučuje se u prvom trimestru. Upotreba gadolinijumskog kontrastnog sredstva je kontraindikovana u trudnoći, zbog direktnog toksičnog efekta na plod i primenjuje se izuzetno retko.

## ZAKLJUČCI

1. Lekari koji upućuju bolesnike na radiološke preglede treba da su upoznati sa potencijalnim rizicima po zdravlje.
2. Vrhovno načelo zaštite u radiologiji je sadržano u ALARA principu.
3. Kada se na radiološke preglede upućuju žene u generativnoj dobi, lekar bi trebao da sazna da li postoji mogućnost da je žena trudna.

4. Pre upućivanja trudnice na radiološki pregled u kome će se koristiti jonizujuće zračenje, lekar razmatra druge mogućnosti tzv. alternativne pregleda (UZ, MR).
5. Ukoliko lekar upućuje trudnicu na radiološki pregled u kome će se koristiti jonizujuće zračenje, mora biti, više nego obično, siguran u indikaciju pregleda, u tom slučaju lekar informiše trudnicu o postojanju rizika po zdravlje.
6. Savremena oprema i kontrola kvaliteta su neophodni preduslovi da ne dođe do upotrebe neopravданo visokih doza ionizujućeg zračenja u dijagnostičke svrhe.
7. Izbor radiološke opreme može posredno da utiče na isporučene doze zračenja prilikom snimanja bolesnika, uključujući i trudnice. Odgovornost dele stručni i upravljački kadrovi zdravstvenih ustanova.
8. Područje radijacione sigurnosti trudnica je kompleksno; problem nije jednosmeran već interaktiv: treba negovati interdisciplinarni pristup.

## LITERATURA

1. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Pregnancy and Medical Radiation, Annals of the ICRP, Publication 84, Elsevier Science, inc.; 2000 Dec. Report No. 84.
2. El-Khoury GY, Madsen MT, Blake ME, Yankowitz J. A new pregnancy policy for a new era. AJR2003; 181:335 –40[[http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1454\\_web.pdf](http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1454_web.pdf)]
3. Goldner B, Tomašević M: Rendgensko zračenje i zaštita u medicinskoj dijagnostici. VELARTA, 1998, ISBN: 86-7138-046-7.



**NESPECIFIČNE INFEKCIJE DONJEG RESPIRATORNOG TRAKTA  
TOKOM TRUDNOĆE  
TRETMAN VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE TOKOM  
TRUDNOĆE**

**LOW RESPIRATORY NONSPECIFIC INFECTIONS IN PREGNANCY  
THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN  
PREGNANCY**

Violeta Kolarov, Đorđe Považan, Mirna Đurić, Dušan Škrbić, Sanja Hromiš

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

**SAŽETAK**

*Infekcije donjeg respiratornog trakta tokom trudnoće se javljaju kod 64 od 1000 trudnica. Oko 0,5-1,5% se odnosi na pneumonije. Tokom poslednjih 50 godina smrtnost od CAP kod trudnica se smanjila sa 20% na 4%, zahvaljujući pravovremenom antibiotskom tretmanu hospitalizaciji u jedinicama intenzivne nege. Brojna fiziološka događanja u respiratornom i imunološkom sistemu tokom trudnoće dovode do povećavanja prijemčivosti prema plućnoj infekciji. Najčešći uzročnik bakterijske pneumonije je Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae. Kod prethodno zdravih trudnica sprovodi se ambulantna kontrola i lečenje. Trudnice sa prethodno postojećom, bilo kojom, hroničnom bolesti trebalo bi da budu hospitalizovane. Inicijalni antibiotski tretman je empirijski. Kod zdravih trudnica monoterapija sa makrolidima se preporučuje. Trudnice sa komorbiditetima treba da budu tretirane sa β-laktamima i makrolidima. U slučaju rezistencije na makrolide ili β-laktame, preporučuju se fluorohinoloni. U slučaju izolacije pseudomonasa, primenjuju se antipseudomonasni β-laktami. U većini slučajeva virusne pneumonije tokom trudnoće uzrokovane su virusom Influence. Nekomplikovana influenca tokom trudnoće se leči antipireticima i simptomaticima. Poslednjih godina se preporučuje primena antivirusne terapije Amantadinima i Neuramidaza inhibitorima. Influenca vakcina se primenjuje tokom trudnoće od 1957. godine i preporučuje se primena u sva tri trimestra za zdrave trudnice tokom sezone influence. Izolovana gljivična pneumonija tokom trudnoće obično spontano prolazi sa ili bez tretmana kod žena bez komorbiditeta. Nasuprot tome, diseminovana bolest ima lošu prognozu.*

**Ključne reči:** pneumonija, trudnice, terapija, prevencija

**SUMMARY**

*Of 1000 pregnant women, 64 develop low respiratory infections. Community acquired pneumonias (CAP) makes about 0.5-1.5 of these infections. In recent 50, years, the CAP mortality in pregnancy has decreased*

from 20% to 4%, due to a timely applied antibiotic treatment and admission to the intensive care unit. Numerous physiological events in the respiratory and immunological system in pregnancy increase the susceptibility to pulmonary infections. The most common inducing agents of bacterial pneumonia are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. In formerly healthy pregnant CAP patients, the outpatient treatment and controls are carried out. The pregnant women with any chronic disease should be hospitalized. The initial antibiotic treatment is empirical. The monotherapy with macrolides is recommended in healthy pregnancies. The pregnant patients with comorbidities should be treated with  $\beta$ -lactams and macrolides. In case of the resistance to  $\beta$ -lactams and macrolides, fluoroquinolones are recommended. When *pseudomonas* is isolated, antipseudomonas  $\beta$ -lactamases are administered. In most cases with viral pneumonia in pregnancy, the disease is induced with the influenza virus. The non complicated influenza in pregnancy is treated with antipyretic and symptomatic drugs. In recent years, the antiviral treatment with amantadines and neuramidase inhibitors has been recommended. Influenza vaccination in pregnancy has been applied since 1957, and it is recommended in all three pregnancy trimesters in healthy pregnant women during the flu season. In healthy pregnant women with no comorbidities, the isolated fungal pneumonia usually spontaneously disappears, with or without treatment, unlike the disseminated disease, which has a bad prognosis.

**Ključne reči:** pneumonia, pregnant woman therapy, prevention

Pneumon 2011; 48 (1-2): 57 - 62

dr Violeta Kolarov, Klinika za opštu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

## UVOD

VANBOLNIČKI STEČENE INFEKCIJE DONJEG RESPIRATORNOG TRAKTA (*Community acquired lower respiratory tract infection-LRTI*) obuhvataju:

- AKUTNI BRONHITIS
- EGZACERBACIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA (HOBP-a)
- VANBOLNIČKI STEČENA PNEUMONIJA-  
*Community acquired pneumonia-CAP*  
([www.ersnet.org/guidelines](http://www.ersnet.org/guidelines), Prague, oct. 2007)

Infekcije donjeg respiratornog trakta tokom trudnoće se javljaju kod 64 od 1000 trudnica. Oko 0,5-1,5% se odnosi na pneumonije. Tokom poslednjih 50 godina smrtnost od CAP kod trudnica se smanjila sa 20% na 4%, zahvaljujući pravovremenom antibiotskom tretmanu i hospitalizaciji u jedinicama intenzivne nege (2).

## PATOFIZIOLOGIJA

Brojna fiziološka događanja u respiratornom i imunološkom sistemu tokom trudnoće dovode do povećavanja prijemčivosti prema plućnoj infekciji. Dijafragma se pomera ka gore za oko 4cm tokom trećeg trimestra trudnoće, i transverzalni dijametar grudnog koša se povećava za 2,1cm. Broj respiracija se obično ne menja, međutim, Tidalov volumen se povećava, što rezultuje u povećanju minutne ventilacije i za 50% u odnosu na žene koje nisu

trudne. Konačni efekat opisanih fizioloških promena u respiratornom sistemu tokom trudnoće rezultuje u smanjenju sposobnosti trudnica da kompenzuje respiratorne infekcije (2,3).

Neke promene u imunološkom sistemu tokom trudnoće takođe imaju ulogu u prijemčivosti ka razvoju pneumonije. Citotoksični T-Ly su suprimirani, helper T-Ly tip-2 predominiraju u odnosu na helper T-Ly tip-1 u odnosu 4:1, što rezultuje u smanjenju sekrecije interleukina-2, interferona- $\gamma$  i tumor nekrotizirajućeg faktora- $\beta$ . Aktivnost ćelija prirodnih ubica je smanjena. Redukcija limfocitne citotoksične aktivnosti: sprečava da majčin imunitet prepozna antigene fetusa, odnosno ima za cilj zaštitu fetusa od majke (2).

Hormoni prisutni tokom trudnoće kao što su progesteron, humani horionski gonadotropin, alfa-fetoprotein i kortizol inhibiraju ćelijski posredovan imunološki odgovor povećavajući mogućnost razvoja infekcije, naročito virusne i gljivične (3).

## RIZIKO-FAKTORI

Nema signifikantne razlike u starosnoj dobi majke i broju trudnoća između žena sa pneumonijom tokom trudnoće i ostalih trudnica. Rizik od pneumonije tokom trudnoće je manji u prvom trimestru sa samo 0-16% slučajeva od ukupnog broja koji se javlja u tom period. Najčešće se dešava

hospitalizacija zbog pneumonije između 24-31 nedelje trudnoće (4).

U riziko-faktore za razvoj pneumonije tokom trudnoće spadaju prethodno postojeća oboljenja majke kao što su: anemija, astma, HIV, cistična fibroza - CF, korišćenje kortikosteroida, kokaina i alkohola. Navodi se da primena kortikosteroida radi sazrevanja fetalnih pluća sa jedne strane redukuje mortalitet ploda, ali isto tako predstavlja faktor rizika za razvoj pneumonije kod trudnice (3,4).

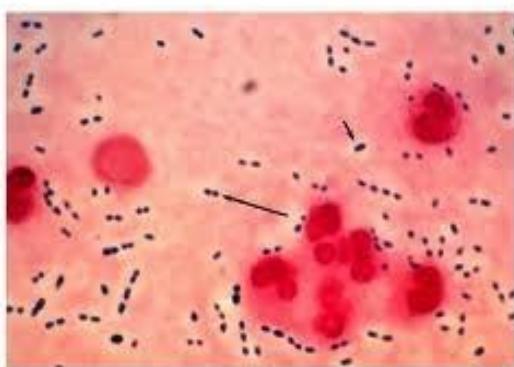
### Postavljanje dijagnoze

Postavljanje dijagnoze se vrši na osnovu simptoma, fizikalnog pregleda, laboratorijskih analiza, identifikacije etiološkog agensa (bojenjem sputuma po Gramu, kulturama sputuma, urin-antigen test, serološki testovi, identifikacija hladnih aglutinina i PCR) i radiograma grudnog koša. Dijagnoza CAP se ne može postaviti bez radiograma grudnog koša (2).

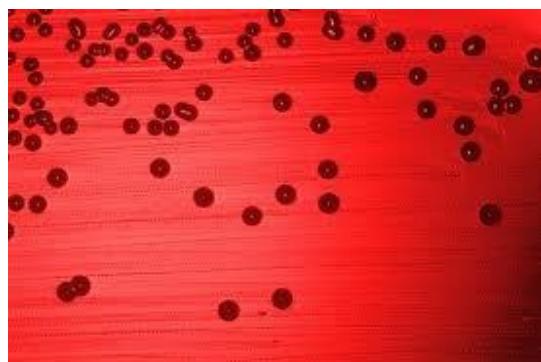
### Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza obuhvata plućni tromboembolizam, holecistitis, apendicitis, pijelonefritis, ne-kardiogeni edem pluća u preeklampsiji i eklampsiji, plućni edem zbog primene tokolitika i retko horiokarcinom sa plućnim metastazama koji se može prezentovati malim ili velikim infiltratima na radiogramu grudnog koša, koji mogu imitirati pneumoniju (3).

## BAKTERIJSKE PNEUMONIJE



*Streptococcus pneumoniae*



*Haemophilus influenzae*

### Lečenje

Kod prethodno zdravih trudnica sprovodi se ambulantna kontrola i lečenje (2,3).

Trudnice sa prethodno postojećom bilo kojom hroničnom bolesti kao što je astma, anemija, dijabetes, imunokompromitovano stanje, srčana ili bubrežna slabost, trebalo bi da budu hospitalizovane (2,3).

Stanja kao što su: respiratorna frekvencija  $>30/\text{min}$ , telesna temperatura  $<36^\circ\text{C}$  ili  $>39^\circ\text{C}$ , hipotenzija (sistolni krvni pritisak  $<90\text{mmHg}$  ili dijastolni krvni pritisak  $<60\text{ mmHg}$ ), tahikardija ( $p>125/\text{min}$ ), leukopenija (broj  $\text{Le}<4\times10^9/\text{L}$ ), trombocitopenija (broj  $\text{Tr}<100\times10^9/\text{L}$ ), Urea  $>20\text{mg/dL}$  ili  $9,33\text{mmol/L}$ , respiratorna insuficijencija, multilobarna zahvaćenost ili prisustvo kavitacija kao i izmenjen mentalni status, zahtevaju lečenje u jedinicama poluintenzivne ili intenzivne (2,3).

Inicijalni antibiotski tretman je EMPIRIJSKI. Preporuke Američkog društva za infektivne bolesti - *Infectious Diseases Society of America* i Američkog torakalnog društva - *American Thoracic Society*, koriste se i kod trudnica, indikuju optimalni tretman i sugeriju izbor antibiotika (2,3).

Kod zdravih trudnica koje nisu koristile prethodno antibiotike, monoterapija sa MAKROLIDIMA se preporučuje (Azitromicin, klartromicin ili eritromicin). Nivo preporuke I (2,3).

Trudnice sa komorbiditetima treba da budu tretirane sa  $\beta$ -LAKTAMIMA plus MAKROLIDIMA (AMOKSICILIN ILI AMOKSICILIN SA KLAVALANSKOM KISELINOM) sa prioritetni antibiotik. Alternativa su CEFTRIAKSON, CEFUROKSIM ILI CEFPODOKSIM. Nivo preporuka I (2).

U slučaju REZISTENCIJE na makrolide ili  $\beta$ -laktame, preporučuju se FLUOROHINOLONI kao što su moksifloksacin, gemifloksacin i levofloksacin. Rizik od teratogenosti je mali i fluorohinoloni se

mogu davati tokom trudnoće kada je indikovano. Nivo preporuke I (2).

U slučaju izolacije pseudomonasa, primenjuju se ANTIPSEUDOMONASNI  $\beta$ -LAKTAMI kao što su: piperacilin-tazobaktam ili cefepim plus aminoglikozid i azitromicin. Nivo preporuke III (2).

### Praćenje

Preporučuje se primena terapije najmanje 5 dana za nekomplikovane vanbolnički stечene pneumonije. Neuspeh nakon sprovedenog primarnog AB tretmana može da se desi u 15 % slučajeva i zahteva proširenja antibiotskog tretmana ili davanje specifične terapije u slučaju izolacije uzročnika (2).

## VIRUSNE PNEUMONIJE

### Influenca A i B

Influenca A i B izazivaju RNA virusi koji se šire putem aerosola, inficirajući cilijarni epitel, alveole, mukozne žlezde i makrofage. Klinička slika bolesti se ne menja zbog trudnoće (povišena telesna temperatura, mijalgija, suv nadražajni kašalj, gušobolja, malaksalost, preznojavanje) (2).

### Influenca A

Tip A najčešće dovodi do epidemija i kroz istoriju je zabeleženo da je izazvao tešku bolest kod trudnica. Godine 1918. tokom epidemije Influence mortalitet kod trudnica je iznosio 30-50%. Tokom epidemije Azijskog gripa 1957/58 godine 50% preminulih osoba ženskog pola bile su trudnice (4).

Postmortem studije su utvrđile da su trudnice češće preminule zbog fulminantne primarne virusne infekcije, dok su ostali preminuli od posledica bakterijske superinfekcije. Od 1958. godine epidemije influence nisu povezane sa povećanim mortalitetom kod trudnica zbog primena vakcinacije (4).

Pneumonija, bilo da je primarno virusna ili da nastaje kao rezultat bakterijske superinfekcije, razvija se kod oko 12% trudnica sa influencom i često je komplikovanog toka (2).

### Terapija

Nekomplikovana influenca tokom trudnoće se tretira antipireticima i simptomaticima.

Poslednjih godina se preporučuje primena antivirusne terapije od trudnica sa influencom.

Antivirusna terapija skraćuje trajanje bolesti u proseku za jedan dan i smanjuje rizik za nastanak pneumonije (2).

Vodič za primenu antivirusne terapije načinjen od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti - *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) 2008-2009. Amantadini (amantadin i rimantadin) i Neuramidaza inhibitori (oseltamivir i zanamivir) su lekovi koji su trenutno dostupni za primenu tokom trudnoće (C kategorija) (2,3).

Primena u prvih 48 časova od početka bolesti amantadina i rimantadina je efikasna u smanjivanju simptoma i smanjenu koncentracije virusa u sekretu. Korišćenje antivirusnih lekova redukuje mortalitet od influenca pneumonije sa 42,1% na 27,3% (3).

### Varičela zoster pneumonija

Varičela virus je visoko kontagiozan humani DNA-virus koji se prenosi respiratornim putem i bliskim kontaktom. Akutna varičela zoster infekcija zahvati 5-7 od 10.000 trudnica. Varičela pneumonija komplikuje 5,5-16,5% slučajeva primarne varičela infekcije odraslih. Varičela dovodi do intersticijalnog pneumonitisa (3).

Rizik za razvoj varičela pneumonije su: životna dob trudnice, podatak o pušačkom stažu, postojanje na koži više od 100 vezikula (3).

Varičela pneumonija se javlja najčešće u drugom i trećem trimestru, sa prosečnim javljanjem oko 27. nedelje trudnoće. Pre otkrića antivirusne terapije, mortalitet od varičela pneumonije tokom trudnoće je bio sifgnifikantno veći 41% u odnosu na ostale 1,5-12,1%. I dalje je mortalitet majki ostao visok i kreće se od 11-35% (3).

### Prevencija

Prethodno postojanje infekcije varičelom ili prethodna vakcinacija daje imunitet i ne postoji ni maternalni, kao ni fetalni rizik nakon eksponacije. Kod prijemčivih trudnica, primena Varičela-zoster Ig se preporučuje unutar 96 časova od eksponacije da bi se prevenirala bolest (3).

### Terapija

Primena oralnog ACIKLOVIRA u dozi od 800 mg pet puta dnevno, je preporuka za trudnice sa primarnom varičela infekcijom da bi se prevenirala komplikacija kao što je pneumonija (B kategorija).

Terapija je najefikasnija ukoliko se primeni unutar prvih 24 sata od početka ospe (2,3).

Intravenska primena Aciklovira se preporučuje za varičela pneumoniju i za prijemčive majke koje razviju respiratorne simptome unutar 10 dana od eksponicije. Neophodna je i hospitalizacija. Preporučena doza aciklovira je 10mg/kg svakih 8h, intravenski, tokom 5 dana (2,3).

### GLJIVIČNE PNEUMONIJE

Gljivice koje dovode do pneumonije tokom trudnoće su *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*. Ovi mikroorganizmi obično izazivaju blagu bolest. Gljivična pneumonija tokom trudnoće je retkost!!! (3).

Izolovana gljivična pneumonija tokom trudnoće obično spontano prolazi sa ili bez tretmana kod žena bez komorbiditeta. Nasuprot tome, diseminovana bolest ima lošu prognozu 20% bolesnica sa kokcidiodomikoza pneumonijom u trećem trimestru razvija diseminovanu bolest sa povećanim rizikom za prevremeno rođenje, perinatalni mortalitet i visok maternalni mortalitet (3).

### Terapija

Blaga, izolovana gljivična pneumonija može biti observirana putem radiografije grudnog koša i praćenjem respiratornog statusa ili tretmanom sa Amfotericinom B (B kategorija) ili Flukonazolom (C kategorija) (3).

Za diseminovanu bolest ili tešku pneumoniju ATS/BTS preporučuju tretman sa intravenski Amfotericin B, a sledi terapija sa oralnim Flukonazolom posle porođaja (3).

### PNEUMONIJA KOD IMUNOKOMPROMITOVAÑIH TRUDNICA

Određeni patogeni dovode do pneumonije kod imunokompromitovanih bolesnica.

Pneumocistis pneumonija najčešće izaziva smrt kod trudnica sa HIV-om. Aktuelna preporuka za tretman pneumocistis pneumonije je TMP/SMX, 2 tablete na 8 sati (2,3).

### Komplikacije

Pneumonija je udružena sa velikim brojem komplikacija uključujući meningitis, endokarditis, sepsu, srčanu slabost, akutni respiratori distres sindrom i bubrežnu slabost. Ove komplikacije se

javljaju u gotovo istom procentu kod trudnica kao i kod ostalih (2).

### Komplikacije u vezi sa trudnoćom

Najveći rizik predstavlja prevremeno rođenje u oko 44% slučajeva kod trudnica sa CAP. Češće se dešava kod trudnica koje imaju i komorbiditet. Porodajna težina novorođenčeta kod žena koje su imale CAP tokom trudnoće je signifikantno manja u odnosu na prosečnu, i navodi se skoro dvostruko povećanje rizika za manji fetalni rast (2).

### VAKCINACIJA

Influenca vakcina sadrži inaktivisan virus, primenjuje se tokom trudnoće od 1957. godine nakon pandemije gripe. Dostupna je i živa atenuisana intranasalna vakcina koja nije indikovana u trudnoći (3,5,6).

*The Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) 2006. godine, je ocenio rizik-benefit od influence vakcinacije tokom trudnoće: "Postoji veliki rizik po majku i fetus od bolesti i mali rizik po majku i fetus od inaktivisane influence vakcine" (5).

Iz 2005. godine WHO preporuke glase "Influenca vakcina tokom trudnoće je sigurna i preporučuje se za sve trudnice tokom influenza sezone", u dodatku se navodi da vakcinacija štiti kako majku tako i novorođenče u prvih nekoliko meseci života (5).

U SAD influenca vakcinacija je postala zvanična za trudnice tokom drugog i trećeg trimestra od 1997. godine (5).

Nove preporuke ACIP (*Advisory Committee on Immunisation Practices*) za rutinsku imunizaciju od influenza se preporučuje u sva tri trimestra za zdrave trudnice tokom sezone influenza. *American College of Obstetricians and Gynecologists* takođe je publikovao njihovu podršku za imunizaciju u svakom trimestru trudnoće, indikujući da je primena influenza vakcine "Esencijalni elemenat prenatalne brige" (6).

Živa atenuisana vakcina (*Varivax*) je dostupna od 1995. godine. Varičela vakcina se preporučuje za prijemčive žene koje planiraju trudnoću 1-3 meseca pre začeća. Varičela vakcina nije preporučena za primenu tokom trudnoće!!!! (3)

Pneumokokna vakcina (*Pneumovax*, *Pneu-Imune*) se sastoji od prečišćenog kapsularnog polisaharidnog antigaena iz 23 klinički relevantna pneumokokna tipa i efikasna je u smanjenju prevalence pneumokokne pneumonije kod visoko-rizične populacije. Prepo-

ručuje kod žena sa prethodno postojećim bolestima, uključujući imunokompromitovano stanje, aspleniju, bolest srpastih ćelija, dijabetes ili hroničnu kardiopulmonalnu bolest. Mali efekat na fetus i može se primenjivati tokom trudnoće kod žena koje su u rizičnoj grupi (2,7).

**LITERATURA**

1. www.ersnet.org/guidelines, Prague, oct. 2007.
2. Sheffield SJ. and Cunningham FG. Community-Acquired Pneumonia in Pregnancy. *Obstetric and Gynecology* Vol 114, No 4, October 2009.
3. Goodnight WH. And Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005 Vol 33, No 10.
4. Lim SW, Macfarlane JT. And Colthorpe CL. Pneumonia in pregnancy. *Thorax* 2001;56:398-405.
5. Mak TK, Mangtani P. et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.
6. Skowronski DM, Serres GD. Is routine immunisation warranted in early pregnancy? *Vaccine* 27 (2009) 4754-70.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, 2007:44 (Supp 2).



## MULTIMODALNI PRISTUP U TERAPIJI NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA

### NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: MULTIMODAL TREATMENT APPROACH

Mirjana Jovančević Drvenica, Nevena Sečen, Ivan Kopitović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

#### SAŽETAK

*Svake godine u svetu se dijagnostikuje oko 6 miliona obolelih od maligne bolesti, a više od 4 miliona umre u toku jedne godine. U Srbiji se registruje godišnje oko 4.000 novih slučajeva obolelih od karcinoma bronha, a smatra se da ima oko 30-50% više obolelih nego što se registruje. Najveći broj obolelih od karcinoma bronha (80%) pripadaju grupi nemikrocelularnog karcinoma (NSCLC), a 40% NSCLC biva otkriveno u IIIA i IIIB stadijumu bolesti. Terapijski pristup NSCLC zavisi od stadijuma karcinoma i perfomans statusa (PS). U terapiji su kao pojedinačni modaliteti prisutni: hemoterapija, radioterapija i hirurgija. Kombinacijom ovih modaliteta značajno se efikasnije pristupa terapiji karcinoma bronha, kroz konkurentnu ili sekvensijalnu hemioradioterapiju, ili hirurški tretman sa konsekutivnom radioterapijom ili u sklopu neoadjuvantne terapije (IIIA3, IIIA4, IIIB). Konkurentna primena hemio i radioterapije je prihvaćena kao optimalni terapijski protokol i treba da bude tretman prvog izbora kod bolesnika u III stadijumu NSCLC sa dobrim performans statusom i prihvatljivim komorbiditetom. Hemoterapija koja uključuje citostatike nove generacije u okviru konkomitantne hemioradioterapije značajno produžava stopu preživljavanja.*

**Ključne reči:** terapija nemikrocelularnog karcinoma bronha, multimodalni pristup, konkurentna terapija

#### SUMMARY

*The diagnosis of a malignancy is yearly established in about six million patients worldwide, and over four million patients die of a malignant disease in a year. About four thousand new cases of lung cancer are yearly registered in Serbia, but the real number is however assessed to be even 30-40% higher than the registered one. The majority of diagnosed lung carcinomas (80%) belong to the non-small-cell lung cancer (NSCLC) type, 40% of which are unfortunately discovered in their advanced IIIA and IIIB stages. The treatment approach to NSCLC depends on the cancer stage and a patient's Performance Status (PS), and may include chemotherapy, irradiation and/or surgery. The combination of these modalities results in a more efficient lung cancer treatment. The combined approach may include the concurrent or sequence chemotherapy and irradiation, or a surgical treatment and a consecutive irradiation, or within the neoadjuvant treatment (IIIA3, IIIA4, IIIB). The concurrent chemo and irradiation treatment has been accepted as the optimal treatment protocol and should be the first-line treatment in patients with stage III NSCLC who have a good PS and acceptable comorbidity. The chemotherapy which includes the new generation cytostatic drugs within the concomitant chemo-radio treatment significantly improves the survival rate.*

**Ključne reči:** non-small-cell lung cancer treatment, multimodal approach, concurrent treatment

dr Mirjana Jovančević Drvenica, Klinika za urgentnu pulmologiju, Centar za patofiziologiju disanja, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

## UVOD

Svake godine u svetu se dijagnostikuje oko 6 miliona obolelih od maligne bolesti, a više od 4 miliona umre u toku jedne godine.

Broj novootkrivenih slučajeva karcinoma bronha iznosi oko milion godišnje. U Srbiji se registruje oko 4.000 novih slučajeva godišnje, a smatra se da ima oko 30-50 % više obolelih nego što se registruje. Najveći broj obolelih od karcinoma bronha (80%) pripadaju grupi nemikrocelularnog karcinoma (NSCLC), a 40% NSCLC biva otkriveno u IIIA i IIIB stadijumu bolesti (1, 2, 3).

Terapijski pristup NSCLC zavisi od stadijuma karcinoma i perfomans statusa (PS). Hirurgija je najefikasniji terapijski postupak za lečenje resekabilnog NSCLC, ali ukoliko je dijagnostikovan karcinom bronha potencijalno resekabilan (IIIB) ili nerezekabilan, za lokalnu kontrolu primarnog tumora kao i za regionalne metastaze u limfnim žlezdama sprovodi se radioterapija i hemoterapija, koje se kao pojedinačni modaliteti retko koriste.

U poslednjih 20 godina se intezivno koriste i prate tretmani sa više modaliteta - **multimodalni pristup**, kako u lečenju resekabilnih, tako i nerezekabilnih karcinoma bronha (1). Kao pojedinačni modaliteti su prisutni: hemoterapija, radioterapija i hirurgija. Kombinacijom ovih modaliteta značajno se efikasnije pristupa terapiji karcinoma bronha, kroz konkurentnu ili sekvensijalnu hemioradioterapiju, ili hirurški tretman sa konsekutivnom radioterapijom ili u sklopu neoadjuvantne terapije (IIIA3, IIIA4, IIIB) (4).

## HIRURŠKI TRETMAN

Hirurgija predstavlja najefikasniji modalitetni tretman za one pacijente kod kojih je bolest ograničena na jedan hemitoraks i koja može u potpunosti biti odstranjena eksicizijom.

U I i II stadijumu bolesti, kada je tumor zahvatio najviše bronhopulmonarne limfne žlezde, izvodljiva je kompletna resekcija tumora.

Kod bolesnika sa zahvaćenim N2 medijastinalnim žlezdama preživljavanje nakon samo hirurškog tretmana je vrlo ograničeno. Hirurški tretman kod pacijenata u IIIB stadijumu se sprovodi nakon neoadjuvantne terapije.

U IV stadijumu hirurški tretman je rezervisan samo za pacijente sa solitarnim metastazama u mozgu ili nadbubregu (1).

## RADIOTERAPIJA

Radioterapija se može bezbedno sprovesti u kombinaciji sa drugim modalitetima, ukoliko se modifikuje doza zračenja, zapremina i frakcija doze nezavisno od starosti pacijenta i prisutnog komorbiditeta.

Standardna radioterapija NSCLC se sprovodi preko spoljašnjeg snopa visoko energetskih fotonih zraka dobijenih linearnim akceleratorom. Novije tehnologije kao što je trodimenzionalna konformalna radioterapija (3D-CRT) i radioterapija koja menja intenzitet zračenja (*intensity-modulated radiotherapy* - IMRT), sa mnogo većom preciznošću usmeravaju snop zraka ka ciljanom tkivu, tumoru i tako proizvode minimalne neželjene efekte na okolno zdravo tkivo.

Maksimalna radioterapijska doza za grudni koš još uvek nije utvrđena. Standardni tretman NSCLC u Evropi i Americi podrazumeva doze od 60-65 Gy u toku 6 nedelja ukoliko se zrače veliki tumori i regionalne limfne žlezde, ali su i doze od 102,9 Gy za male tumore i 81 Gy za veće, takođe bezbedno aplikovane (5). Naravno, dozu je važno uskladiti sa eventualnom aplikacijom hemoterapije, koja je u većini stadijuma deo standardnog protokola.

Trodimenzionalna konformalna radioterapija (3D-CRT) dozvoljava aplikaciju većih doza zračenja u tumorsko tkivo i izuzetno dobro ograničenje aplikovane doze na bolesno tkivo, štedeći okolno zdravo tkivo i na taj način značajno doprinosi boljem lokalnom odgovoru na terapiju kod NSCLC. Ukupna doza zračenja koju primi zdravo tkivo je tri puta manja od doze zračenja koja je aplikovana tumorskom tkivu (5).

Radioterapija koja ima mogućnost promene inteziteta (*IMRT-Intensity-Modulated Radiotherapy*) predstavlja jedan noviji pristup radioterapije maligniteta grudnog koša koji nisu dokazani i zahtevaju dalju evaluaciju. Ova metoda omogućava mnogo bolje predviđanje neželjenih efekata, tj. toksičnosti, u odnosu na aplikovanu dozu.

Poteškoću u sprovođenju radioterapije predstavlja fiksiranje zračnog polja, koje podleže dinamičkim promenama pri respiracijama, pa je neophodno da

margine zračnog polja budu znatno šire. Da bi se ovo prevazišlo zračenje može da se sprovodi samo u određenoj fazi respiratornog ciklusa, dok je u drugoj fazi isključeno, ili da se kontrola disanja obavlja preko valvule ili sam pacijent zaustavlja disanje u određenoj fazi disajnog ciklusa. Sve ovo zahteva izuzetno dobru saradnju pacijenta (1).

Intraoperativna intersticijalna brahiterapija sprovodi se kao terapijski i palijativni tretman NSCLC. Prednost nad spoljašnjim zračenjem se ostvaruje implantacijom radioaktivne supstance (I 125 ili Pd103), direktno u parenhim, koja ima ograničenu penetrantnu moć, tj. rapidno opada doza zračenja od izvora do ciljanog tkiva-tumora i tako ima izuzetno male štetne efekte na okolno zdravo tkivo. Primjenjuje se kod tumora koji su intraoperativno procenjeni kao potpuno ili delimično neresektabilni (1).

Brahiterapija je još jedan modalitet koji se koristi u kurativne i palijativne svrhe. Intraluminalna brahiterapija ili endobronhijalna brahiterapija (EBB) se koristi kao palijativni tretman opstruktivnih rekurentnih karcinoma koji su praćeni teškom dispneom i hemoptizijama. Ovaj tretman podrazumeva uvođenje radioaktivnog iridijuma - I125 direktno u lumen traheje ili bronhija. Visoke doze intraluminalne brahiterapije su zamenile direktnu intersticijalnu implantaciju I125 u tumor i endobronhijalnu iradijaciju niskim dozama, zajedno. Najopasniji i najznačajniji neželjeni efekti EBB su masivne hemoptizije.

Intraoperativna radioterapija. Iskustva u sprovođenju ove metode su veoma skromna. Ovaj modalitet ne pokazuje signifikantnu prednost u odnosu na spoljašnje zračenje ili kombinaciju modaliteta-hemioradioterapiju. Optimalne doze su još uvek nedovoljno utvrđene i u fazi su ispitivanja, objavljeni rezultati su kontradiktorni. Sprovedena su zračenja u dozama 10-20 Gy u jednoj dozi intraoperativno (1).

## HEMIOTERAPIJA

U najvećem broju slučajeva u momentu postavljanja dijagnoze postoje mikrometastaze što rezultira time da je samo 15% pacijenata sa NSCLC izlečivo. Stoga usavršavanje sistemske terapije doprinosi ne samo boljoj terapiji ograničene bolesti, već značajno poboljšava preživljavanje pacijanata sa udaljenim metastazama. Standard u terapiji NSCLC su kombinacije lekova koje su bazirane na platini. Cisplatin ili karboplatin u kombinaciji sa novijom generacijom citostatika: docetakselom, gemci-

tabinom, irinotekanom, paklitakselom ili vino-relbinom, danas predstavlja standard u terapiji IIIB i IV stadijuma bolesti. Nema dokaza da postoje prednosti u korišćenju više od dva leka istovremeno. Benefit od hemioterapije se ogleda u poboljšanju lokalne kontrole bolesti i eradicacije mikrometastaza (1, 4, 6).

Pre 2003. godine je bilo malo podataka o rutinskom sprovođenju adjuvantne hemioterapije nakon hirurške resekcije, danas se smatra da terapija bazirana na protokolima sa platinom nakon resekcije može da popravi preživljavanje (*International Adjuvant Lung Trial*) (7).

Neoadjuvantna hemioterapija se pokazala kao veoma korisna kod lokalno uznapredovalog NSCLC.

Kombinacija radioterapije i hemioterapije sa protokolima zasnovanim na platini predstavlja standard za terapiju velikog broja pacijenata u III stadijumu NSCLC, bilo da se sprovodi u sklopu neoadjuvantnog režima lečenja ili kao adjuvantna terapija (8).

Kada se hemioterapija aplikuje u kombinaciji sa drugim modalitetima može se sprovoditi kao:

- sekvensijalna hemio i radioterapija
- konkurentna hemio i radioterapija
- indukciona pretretman za konkurentnu terapiju
- konsolidantna terapija nakon konkurentne hemioradioterapije

## SEKVENCIONALNA HEMIOTERAPIJA I RADIOTERAPIJA

Rana aplikacija hemioterapije prevenira i smanjuje sistemsko širenje bolesti, tako da se lokalna kontrola tumora može lakše postići hirurškim tretmanom ili radioterapijom ili sa oba modaliteta.

Sekvensijalna terapija podrazumeva prvo aplikaciju 2 ciklusa indukcione hemioterapije prema standardnim protokolima, a potom radioterapije u dozi od 56 Gy koja se aplikuje 5 puta nedeljno po 2 Gy u frakciji. Neželjeni efekti su manji u odnosu na konkurentnu hemioradioterapiju (9).

## KONKURENTNA HEMIOTERAPIJA I RADIOTERAPIJA

Istovremena aplikacija hemio i radioterapije se bazira na istim principu kao i sekvensijalna terapija: hemoterapijom ograničiti sistemsko širenje bolesti, a radioterapijom delovati na lokalnu bolest. Adicioni efekti ova dva modaliteta pokazuju značajno bolju lokalnu kontrolu bolesti nego kada se aplikuju sekvensijalno (10, 11). Kada se hemoterapija

aplikuje istovremeno sa radioterapijom smanjuje se lokalni relaps bolesti i pojačava lokalni efekat radioterapije. Ovo poboljšanje u lokalnoj kontroli bolesti značajno utiče na dužinu preživljavanja pacijenata.

Radioterapija u sklopu konkurentnog tretmana se može sprovoditi kao:

- standardni protokol,
- hiperfrakcionisani protokol (dve ili više frakcija dnevno, ali doze su manje od standardne doze),
- ubrzani protokol (dve ili više frakcija u standardnim dozama),
- hiperfrakcionisani ubrzani protokol (dve ili više frakcija u dozama manjim od standardnih ali aplikovano u kraćem vremenskom intervalu, koja može biti kontinuirana: CHART, tj. aplikovana i vikendima, ili sa pauzama tokom vikenda: HART) (12).

Američko društvo za kliničku onkologiju savetuje da bi doze u torakalnoj radioterapiji trebale iznositi najmanje 60 Gy u frakcijama od 1,8 do 2 Gy (12).

Konkurentna terapija je povezana sa većim toksičnim efektima: ezofagitisom kao najznačajnijim, zatim, rizikom od radijacionog pneumonitisa i jačom mijelosupresijom. Preporučuje se individualizacija tretmana u skladu sa performans statusom pacijenta i biološkim markerima (8).

Ranije su postojali pokušaji da se hemoterapija daje kao monoterapija u suboptimalnoj dozi ili da se radioterapijski protokol na kratko prekida da bi se omogućio oporavak okolnog normalnog tkiva. Ali ovakav način aplikacije konkurentne terapije nije davao rezultate, pa se ipak pristupilo aplikaciji hemoterapije sa dva leka sa nešto nižim dozama radioterapije (oko 45Gy), što je dalo značajno bolji odgovor na terapiju u sklopu neoadjuvantne terapije, a u adjuvantnom tretmanu se poboljšavalo preživljavanje (1).

Zadovoljavajući rezultati su postignuti kada je u sklopu hemoterapije aplikovan MVP protokol prvog dana, a od drugog dana je sprovedena konvencionalna frakcionirana radioterapija sa dozom od 28 Gy (2 Gy, pet frakcija u nedelji) praćena periodom odmora od 10 dana, nakon čega se nastavlja zračenje do totalne doze od 56 Gy (13).

SWOG (*Southwest Oncology Group*) je objavio trajal koji je obuhvatao pacijente sa neresektabilnim NSCLC kojima je aplikovano dva ciklusa hemoterapije po protokolu sa cisplatinom i etopozidom istovremeno sa radioterapijom (45 Gy)

koja je sprovedena jednom dnevno. Ukoliko nije bilo zadovoljavajućeg efekta, terapija je produžavana sa još 2 ciklusa hemoterapije, a zračenje je nastavljano do doze od 61 Gy, što je rezultiralo srednjim preživljavanjem 15 meseci, trogodišnjim preživljavanjem 17%, a petogodišnjim preživljavanjem 15% (1, 14).

Dobri rezultati se mogu postići kada se aplikuje hemoterapija sa novijom generacijom citostatika, pre konkurentne hemoradioterapije - indukciona/konkurentna terapija, kao i uzimanjem inhibitora tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta (9, 16, 17).

Konkurentna terapija se može kombinovati sa konsolidantnom hemoterapijom (19). SWOG je objavio značajne rezultate velike prospективne studije koja je razmatrala terapiju konkurentnim protokolom: cisplatin u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup> (1-og, 8-og, 29-og i 36-og dana) i VP16 50 mg/m<sup>2</sup> (1-5 dana a potom 29-33 dana) istovremeno sa aplikacijom radioterapije, a koja je potom nastavljena sa 3 ciklusa docetaksela (75-100 mg/m<sup>2</sup>) što je podstaklo uvođenje novih modaliteta u terapiju IIIB stadijuma NSCLC (3).

U okviru konkurentne terapije mogu se koristiti protokoli koji su bazirani na cisplatini u kombinaciji sa citostaticima novije generacije: gemcitabin, paklitaksel, novelbin i drugi, čime se postiže adekvatna sistemska kontrola bolesti i signifikantan benefit u preživljavanju (21, 22, 24, 25).

Postavlja se pitanje da li sprovoditi radioterapiju u okviru trimodalitetnog tretmana preoperativno ili postoperativno (26). Nema statističke značajnosti u pogledu preživljavanja i dužine remisije, ali je apsolutno trogodišnje preživljavanje nešto veće kod pacijenata koji su lečeni radioterapijom preoperativno. Utvrđeno je da nema značajne razlike u perioperativnom morbiditetu i mortalitetu između indukcione hemoterapije i indukcione hemoradioterapije, što je uvek predmet diskusije pri uključivanju konkurentnog protokola (23-29).

Najčešći uzroci smrti postoperativno nakon indukcione konkurentne hemoradioterapije su: sepsa, pneumonija, respiratorna insuficijencija, adultni respiratori distres sindrom, srčana insuficijencija i plućna tromboembolija. Signifikantni postoperativni riziko-faktori su nizak Karnofski indeks i starija životna dob (31).

Mnogi trajali ne podržavaju primenu konkurentne hemoradioterapije ističući značajno veće toksične efekte kod ovih protokola (16, 20). Ove studije su objavile visoku stopu smrtnosti pri sprovođenju protokola sa konkurentnom hemoradioterapijom, ali to bi se moglo pripisati i neadekvatnom odabiru

pacijenata koji su uključivani u trajale pre nego uticaju samog terapijskog protokola.

Konkurentni protokoli se bezbedno mogu aplikovati i starijim pacijentima sa dobrim performans statusom (PS>2) i zadovoljavajućim komorbiditetom. Rizik od toksičnih efekata se značajno smanjuje aplikacijom amifostina (32).

## ZAKLJUČAK

- Konkurentna primena hemio i radioterapije je prihvaćena kao optimalni terapijski protokol i treba da bude tretman prvog izbora kod bolesnika u III stadijumu NSCLC sa dobrim performans statusom i prihvatljivim komorbiditetom, iako postoje kontraindikacije za ovaj veoma toksičan protokol.
- Dodatno uključivanje hemoterapije u kombinovane protokole za III stadijum NSCLC je sasvim opravданo.
- Hirurški tretman u okviru multimodalnog pristupa je rezervisan samo za veoma selektivno odabranu grupu pacijenata u III stadijumu bolesti.
- Striktne doze i režimi sprovođenja radioterapije još nisu utvrđeni.
- optimalni hemoterapijski protokol takođe nije tačno definisan.
- Hemoterapija koja uključuje citostatike nove generacije u okviru konkomitantne hemioradioterapije značajno produžava stopu preživljavanja.
- Sprovođenje kompleksnog bimodalnog ili trimodalnog terapijskog protokola zahteva savestan, vešt i funkcionalan multi-disciplinarni pristup sa timom koji može da garantuje visok kvalitet rada i adekvatno saniranje neželjenih efekata terapije.
- do sada nije ustanoavljen adekvatan molekularni prognostički faktor.

Multimodalni terapijski pristup nemikrocelularnog karcinoma bronha uliva nadu da je ipak moguć progres u terapiji ove veoma ozbiljne i rasprostranjene bolesti. Iako je napredak u lečenju oboljenja mali, njegov klinički učinak je značajan zbog velikog broja pacijenata koji umiru od ove bolesti. Da bi se uspešno i blagovremeno sprovodio i prihvatio u kliničkoj praksi u potpunosti, neophodna je tesna i korektna interdisciplinarna saradnja kliničara - onkologa, radioterapeuta i hirurga.

## LITERATURA

1. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, *Cancer Principals and Practice of Oncology*, 7th Editon, 2004.
2. Radosavljević-Ašić, G. Karcinom pluća - globalni zdravstveni problem, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, 2003.
3. Belani C, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P. et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23, (21): 5883-91.
4. Getman V, Mueller M. Therapy of lung cancer. *Eur Surg*. 2004; 36 (2): 75-79.
5. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK. et al. Dose escalation in non-small cell lung cancer (NSCLC) using conformal 3-dimensional radiation therapy (C3DRT): update of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: (abst).
6. De Petris, Crino L, Scagliotti G, Gridelli C, Galetta D. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Annal of Oncology*. 2006; 17 (2): 36-41.
7. Arriagada R, Bergman B, Dunant A. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004, 350-51.
8. Eberhardt W, Gauher T, Hepp R, Kofee S, Pottgen C, Stamatis G. and Stuschke M. The role of chemoradiotherapy in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2004, 15:71-80.
9. Pöttinger C, Eberhardt W, Bildat S, Stüben G, Stamatis G. et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial. *Annals of Oncology* 2002, 13:403-11.
10. Pierre F, Maurice P, Gilles R. et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (GOLT\_GFPC NPC 95-01 study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:1246.
11. Marra A, Eberhardt W, Pöttinger C, Theegarten D, Korfee S, Gauher T, Stuschke M. and Stamatis G. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J* 2007, 29:117-26.
12. Jett J, Scott W, Sause W. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 221-25.
13. Eberhardt WE, Alabain KS, Pass H. et al. Induction treatment before surgery for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003, 42:19-14.

14. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT. III. et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454.
15. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G. et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622-34.
16. Curran W, Scott C, Langer C. et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9401. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621.
17. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J. et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy for stage IIIB non small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191-98.
18. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ. et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemo-radiotherapy (CH/TR) versus CH/RT alone for regionale advanced unresectable non small cell lung cancer. Initial analysis of a randomized phase III trial. *Proc Am SOC Clin Oncol* 2004; 23; 616.
19. Lau D, Leigh B, Gandara D. et al. Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: a California Cancer Consortium phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 442-47.
20. Trodella L, Cortesi E, D'Angelillo RM. et al. Concurrent radiochemotherapy with weekly gemcitabine in IIIAN2 non-small cell lung cancer: analysis of an ongoing phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 (Abstr 2713).
21. Trodella L, Granone P, Valente S. et al. Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 804-10.
22. Eberhardt W, Bildat S, Korfee S. Combined modality therapy in NSCLC. *Ann Oncol* 2000; 11, 85-95.
23. De Camp MM, Rice TW, Adelsein DJ. et al. Value of accelerated multimodality therapy in stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 17-27.
24. Trodella L, D'Angelillo RM, Ramella S, Granone P. Multimodality treatment in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2006; 17: 32-33.
25. Trodella L, Granone P, Valente S. et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long - term results according to downstaging. *Ann Oncol* 2004; 15: 389-98.
26. Eberhardt W, Stuschke M and Stamatis G. Preoperative chemoradiation approach to locally advanced non-small-cell lung cancer: one man's pride, another man's burden? *Annals of Oncology* 15: 365-367, 2004.
27. Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES. et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1989-95.
28. Grunewald DH, Andre F, Le Pechoux C. et al. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 796-802.
29. Ginsberg RJ. Multimodality treatment of resectable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2000, 1; 194-200.
30. Ichinose Y, Fukujama Y, Asoh H. et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1810-14.
31. Stamatis G, Duric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura C, Fecher S, Fujimoto T. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002; 22 (2): 292-7.
32. Schild S, Stella P, Gayer S, Bonner J. et al. The outcome of combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in erderly. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (17): 3201-6.



## PULSNA OKSIMETRIJA U KLINIČKOJ PRAKSI

### PULSE OXIMETRY IN CLINICAL PRACTICE

Mirjana Jovančević Drvenica, Božidar Andelić, Ivan Kopitović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 69- 74*

dr Mirjana Jovančević Drvenica, Klinika za urgentnu pulmologiju, Centar za patofiziologiju disanja, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

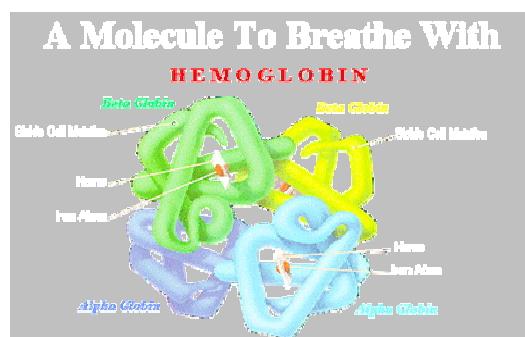
#### ZNAČAJ PULSNE OKSILOMETRIJE U KLINIČKOJ PRAKSI

Još 30-tih godina usavršena je spektrofotometrija u hemiji i biohemiji i razvijena je oksimetrija krvi. Princip pulsne oksimetrije (Pox) je 1974. g. postavio istraživač Atakuo Aoyagi, koji je radio za firmu *Nihon Kohden*, da bi iduće godine konstruisao prvi oksimetar uha na čijem principu se zasnivaju svi današnji oksimetri. Tadašnji aparat je bio veoma glomazan. Devedesetih godina prošlog veka se radi na umanjivanju i usavršavanju aparata do formi savremenih portabilnih uređaja "Next generation". Usavršavanje uređaja pulsne oksimetrije u XXI veku ide u pravcu određivanja kvaliteta pulsa, dobre procene arterijskog pritiska, manje osjetljivosti na pokrete pacijenta i lošu perfuziju na mestu merenja.

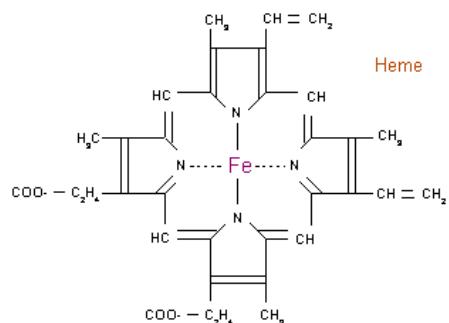
Pulsna oksimetrija predstavlja neinvazivni način detekcije gasova u arterijskoj krvi korišćenjem optičke i kolorimetrijske metode. Meri procenat hemoglobina (Hb) koji je vezao kiseonik ( $O_2$ ).

Normalan Hb kod odraslih (molekulski težine 64500) je tetramer i sastoji se od dva alfa i dva beta polipeptidna lanca, od kojih je svaki vezan za hem grupu (Slika 1. i 2.) Hem grupa sadrži porfirinski prsten i atom gvožđa, sposoban da reverzibilno veže

jedan molekul kiseonika, tako da jedan molekul Hb može da veže ukupno 4 molekula kiseonika.



Slika 1.



Slika 2.

Svaka globinska jedinica (polipetidni lanac) deoksihemoglobina je okružena jakim elektrostatickim silama koje ga održavaju u „napetoj“ T-konfirmaciji (T od „tense“) kada Hb ima nizak afinitet prema kiseoniku. Ako je molekul izložen velikom hemijskom ili mehaničkom stresu kada se elektrostatičko polje i molekul Hb prelazi u opušteno („relaxing“) R-konfirmaciju koja ogoljava mesta za vezivanje kiseonika te afinitet ka O<sub>2</sub> raste 500 puta. Vezivanje jednog molekula O<sub>2</sub> za hemoglobin povećava afinitet ka kiseoniku na preostalim mestima istog molekula Hb.

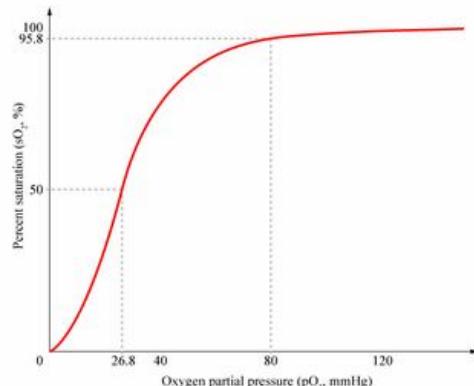
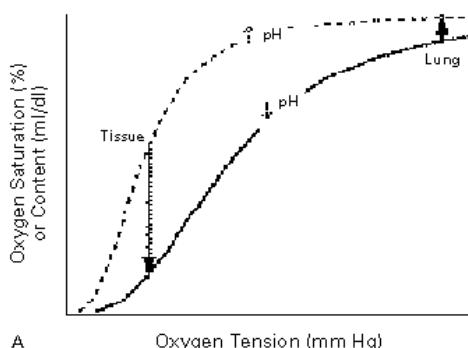
Rastvoren kiseonik i Hb reaguju stvarajući hemijski spoj prema jednačini:



Hb koji nije vezan za O<sub>2</sub> naziva se redukovani Hb, a vezani se zove oksihemoglobin HbO<sub>2</sub>. Obim u kome se Hb veže sa O<sub>2</sub> izražava se kao PROCENAT SATURACIJE Hb kiseonikom i to je frakcija totalnog Hb u obliku HbO<sub>2</sub> pomnožena sa 100.

$$\% \text{ saturacija} = (\text{HbO}_2 / (\text{Hb} + \text{HbO}_2)) \times 100$$

Stepen zasićenja Hb sa O<sub>2</sub> pre svega zavisi od parcijalnog pritiska kiseonika u krvi (PaO<sub>2</sub>), koji u arterijskoj krvi iznosi 13,3 kPa (100 mmHg), a u venskoj 4,7 kPa (35 mmHg). Uticaj PaO<sub>2</sub> na zasićenje Hb kiseonikom predstavlja se krivuljom disocijacije O<sub>2</sub> u Hb (Grafikon 1.), koja objašnjava da pri nižim koncentracijama O<sub>2</sub> u krvi, za male promene u koncentraciji O<sub>2</sub> pokazuje značajne promene u saturaciji i u tom opsegu je saturacija pouzdan pokazatelj koncentracije O<sub>2</sub> u krvi, a da je kriva pri koncentracijama većim od 80 mmHg praktično zaravnjena, te da su promene u saturaciji neznatne, što je veoma bitno kod procenjivanja koncentracije O<sub>2</sub> preko SaO<sub>2</sub>.

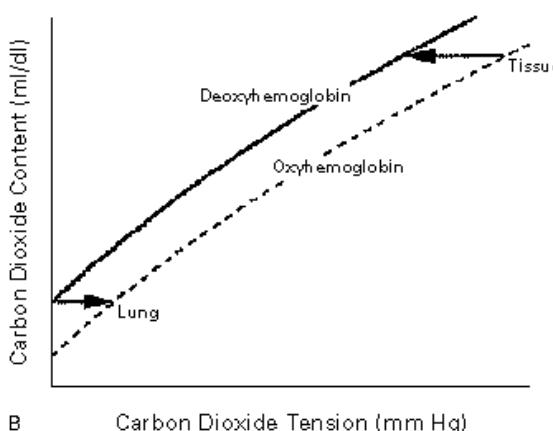


Grafikon 1.

Oblik krive zavisi od pH sredine, temperature i koncentracije jona u okolini, naročito 2,3'difosfoglicerata (2,3 BPG) u eritrocitu.

Afinitet Hb ka O<sub>2</sub> izražava se veličinom PaO<sub>2</sub> pri kojem postoji 50% zasićenja Hb sa O<sub>2</sub> i obeležava se sa P<sub>50</sub>. Pri standardnim uslovima (37° C, pH 7,40 i PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg) P<sub>50</sub> iznosi 26,3 mmHg. Kad je afinitet Hb ka O<sub>2</sub> povećan kriva disocijacije se pomera u levo i P<sub>50</sub> se smanjuje, a kad je afinitet Hb ka O<sub>2</sub> smanjen kriva disocijacije se pomera u desno, te se P<sub>50</sub> povećava.

Smanjenje pH u krvi smanjuje afinitet Hb ka O<sub>2</sub> i kriva disocijacije se pomera u desno, ova pojava je vrlo korisna jer u tkivima gde je povećana koncentracija H<sup>+</sup> i CO<sub>2</sub> omogućava bolje oslobođanje O<sub>2</sub> iz Hb. Pisustvo hidrogen jona i CO<sub>2</sub> u krvi smanjuje afinitet Hb za O<sub>2</sub> što je poznato kao **Bohr-ov efekat**. Nasuprot tome oksigenacija Hb smanjuje afinitet Hb prema CO<sub>2</sub> što je poznato kao **Haldane efekat** (fig. 2) Ovi efekti proizilaze iz interakcije O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> i H<sup>+</sup> jona koji se vezuju za različita mesta na molekulu Hb.



Grafikon 2.

U kapilarama tkiva ugljen-dioksid može difunovati kao rastvoren gas vezan za alfa-amino kraj u globinskom lancu gradeći karbamino-hemoglobin ( $\text{HbNH-COOH}$ ) ili može dejstvom karbonske anhidraze formirati ugljenu kiselinu. Vodonikov ion koji je oslobođen iz ove dve reakcije vezuje se za specifični aminokiselinski ostatak globinskog lanca, stabilizujući T-konfirmaciju, koja omogućava oslobođenje  $\text{O}_2$  (Borh-ov efekat) Karbaminohemoglobin može direktno da stabilizuje T konfirmaciju što predstavlja takođe Borh-ov efekat ali preko ugljen-dioksida.

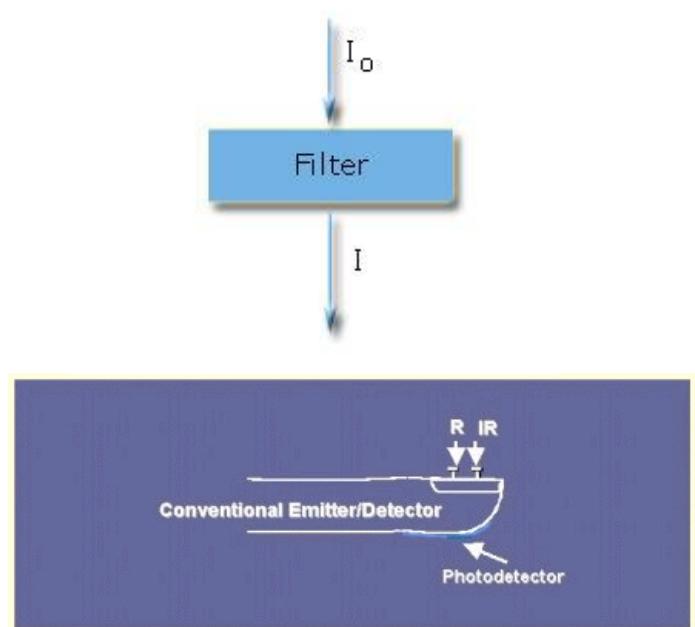
Porast telesne temperature smanjuje afinitet Hb za  $\text{O}_2$  i  $\text{P}_{50}$  je viši. Interesantno je napomenuti da efekat  $\text{T}^\circ$  može da uzrokuje greške pri interpretaciji vrednosti gasova u krvi, zato što se u kliničkim laboratorijama  $\text{PO}_2$  meri obično na  $37^\circ\text{C}$  a ne na temperature in vivo. Na primer: ako bolesnik ima t  $41^\circ\text{C}$  izmeren  $\text{PO}_2$  in vitro je  $60\text{ mmHg}$  (na  $37^\circ\text{C}$ ), dok je  $\text{PO}_2$  in vitro bio  $72\text{ mmHg}$ , za 20% viši.

Kao najvažniji činilac u kontroli afiniteta Hb prema  $\text{O}_2$  pokazala se koncentracija 2,3 BPG (metabolički produkt u procesu glikolize) u obrnutoj srazmeri. Hb vezuje 2,3 BPG u odnosu 1:1, stabilizujući deoksigenisani Hb i ujedno smanjujući pH u ćeliji, te tako smanjuje afinitet Hb ka  $\text{O}_2$ . Vrednosti 2,3 BPG se povećavaju u hroničnim plućnim oboljenjima (hronična hipoksija), u anemijama i na visinama.

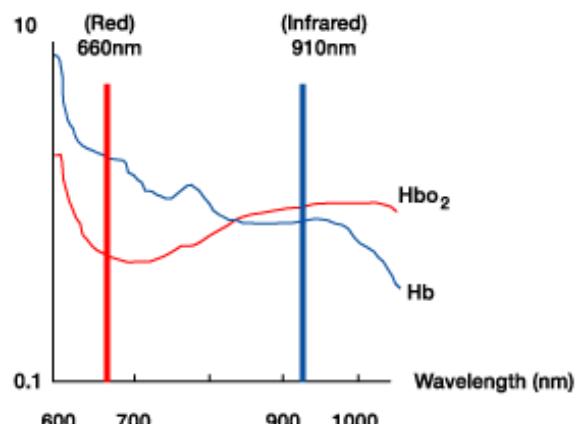
#### *Principi pulsne oksimetrije*

Svi atomi i molekuli reflektuju svetlost određene talasne dužine. Spektrofotometrija je metod optičke detekcije koji uz pomoć refleksije svetlosti određenih molekula meri koncentraciju hemijskog elementa u gasnoj ili tečnoj sredini. Beer - Lambert zakon: intenzitet propuštene svetlosti kroz medijum eksponencijalno opada sa porastom gustine i distance kroz koju prolazi svetlost.

$$\text{absorbansa: } A = \ln (I_0/I_x F)$$



Kada se spektrometrija koristi za detekciju oksigenisanog i deoksigenisanog hemoglobina, metod se zove oksimetrija, dok se optička detekcija karbon-dioksida zove kapnometrija. Merenjem saturacije ovom metodom je praktično direktno, dok saturacija u gasnim analizama arterijske krvi predstavlja izračunatu vrednost. Važno je napomenuti da ovom metodom nemamo uvid u koncentraciju  $\text{CO}_2$ .



Hgb kao i svi proteini menja svoju strukturu konfiguraciju kada učestvuje u hemijskim reakcijama i svaka njegova konfiguracija različito reflektuje svetlost.

Na talasnoj dužini (Grafikon 2.) od 660 nm koja odgovara crvenoj regiji svetlosnog spektra oksihemoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) reflektuje svetlost više nego deoksihemoglobin (Hb). Dok na talasnoj dužini od

940nm je obrnuto. Ova refleksija je u funkciji koncentracije. Ukoliko se svetlost obe talasne dužine propušta kroz arterijsku krv, dobiju se koncentracije i  $\text{HbO}_2$  i Hb, pa se pomoću formule:

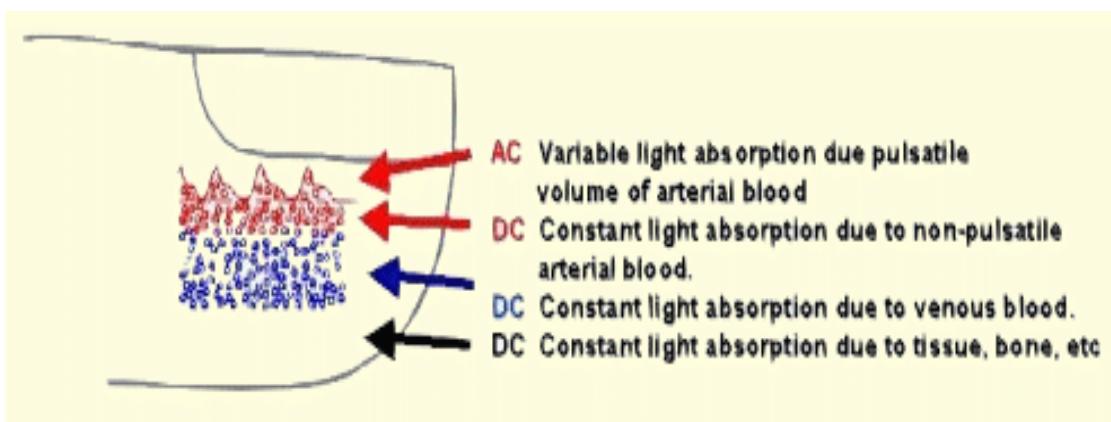
$$\% \text{ saturacija} = (\text{HbO}_2 / (\text{Hb} + \text{HbO}_2)) \times 100, \text{ izračuna saturacija}$$

#### Tipovi oksimetrije:

Rad oksimетra je zasnovan na spektrofotometriji. Postoje dve vrste spektrofotometrije: refleksna i transmisiona.

Oksimetri koji rade na principu transmisione spektrofotometrije sastoje je od fotoemitera i fotodetektora na opozitnoj strani. Ova vrsta oksimetrije obuhvata oksimetriju uha i pulsnu oksimetriju. Kod oksimetrije uha fotoemiter se nalazi sa jedne a fotodetektor sa druge strane ušne resice. Najveća mana je što se ne može diferencirati arterijska i venska krv i što rezultati zavise od debljine i pigmentacije lobulusa.

Pulsnom oksimetrijom se prva limitacija prevazišla. Arterijske pulsacije izazivaju promenu volumena krvi, a samim time i promene u intezitetu transmitovane svetlosti. Fotodetektor je osetljiv samo na svetlost naizmjeničnog inteziteta, čime se izbegava uticaj transmitovane svetlosti iz drugih tkiva i vena.



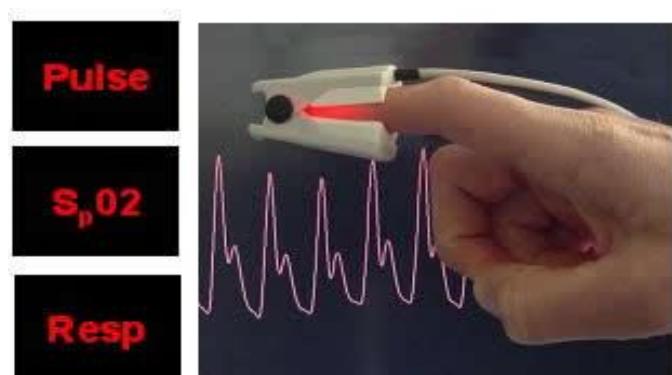
Komponenta AC apsorbuje više IR (infracrvene) pa propusta više R (crvene) svetlosti što fotodetektor registruje kao veće prisustvo oksigenisanog Hb!

Ovo su bili oksimetri *in vivo*, a u laboratorijama se oksimetrom koji propušta svetlost 4 različite talasne dužine meri i CO hb, met Hb I SHb.

Po tipu refleksne oksimetrovije radi mešana venska oksimetrija, odnosno meri se  $\text{SaO}_2$  u mešanoj venskoj krvi u *a. pulmonaris* pomoću katetera koji ima izvor crvene i infracrvene svetlosti i ima detektor koji meri reflektovanu svetlost koja se odbija od Hb u eritrocitima krvi. Normalne vrednosti  $\text{SpO}_2$  se kreću između 65% i 75%.

#### Limitacija

Korišćenjem ove dve talasne dužine svetlosti podrazumeva da su koncentracije ostalih oblika, tj. konfiguracija Hb (metHb i karboksi Hb, sulf Hb) jako niske, zanemarljive, što i jeste slučaj u mnogim situacijama (manje je od 5%). Tako u slučajevima



porasta CO Hb (inhalačija dima) ili metHb (visoke doze nitroglicerina) pojaviće se lažno visoke vrednosti saturacije, jer to je odnos koncentracija, koje jesu niske u ovom slučaju.

**Vezivanje za ugljen monoksid** Hb ima veći afinitet prema CO nego prema  $\text{O}_2$ , tako da u slučajevima trovanja CO ne bi trebalo koristiti pulsni

oksimetar jer će on tada pokazati saturaciju veću nego što je realna: ako je 25 % Hb vezano za CO, a 70% za O<sub>2</sub>, pulsni oksimetar će pokazati SaO<sub>2</sub>=95%. Pacijenti koji su inhalirali dim ili kod kojih se sumnja na trovanje CO, ne meriti sa pulsnim oksimetrom saturaciju!

**Prisustvo methemoglobina** MetHb nastaje oksidacijom Fero<sup>2+</sup> + u Fero<sup>3+</sup> + oblik atoma Fe u hemu. Normalno je prisutan 1% kod odraslih osoba. U većim količinama se javlja kod trovanja alifatičnim i aromatičnim aminima i nitratima (hloroanilin, p-toluidin, nitrobenzen i nitro-hlorobenzen), kao i lekovima (nitrati, sulfonamidi, fenazopiridin, antimalarici, sulfoni, PAS, nafihalen, Cu-sulfati, resorcinol, hlorati, lokalni anestetici, proizvodi opekom).

Za SaO<sub>2</sub> od 90% i aktuelni MetHb od 10% SpO<sub>2</sub> je otprilike 91,5%, međutim, za SaO<sub>2</sub> od 60% i 10% MetHb. SpO<sub>2</sub> vrednosti će biti oko 66,5%. Procjenjuje više kod izraženije hipoksemije. MetHb više utiče na procenjivanje SaO<sub>2</sub> kod manjih koncentracija HbO<sub>2</sub>.

Tačnost oksimetra je velika u opsegu saturacije od 70% do 100%, ali se smatra da sa velikom tačnošću mere saturaciju do 83%, ukoliko je saturacija niža neophodno je uraditi gasnu analizu arterijske krvi. Procjenjena greška pri merenju savremenim Pox je  $\pm 2\%$ .

Normalne vrednosti SaO<sub>2</sub> su iznad 92% ukoliko su vrednosti niže neophodno je uraditi gasnu analizu

#### Upotreba Pox:



#### LITERATURA

1. Vijaylakshmi K. Pulse oximetry. Indian J. Anaesth. 2002; 46(4): 261-68.
2. Amal J. Pulse oximetry. Crit Care 1999; 3: R11-R17.

3. Witting M. et al. The sensitivity of room-air pulse oximetry in the detection of hypercapnia. American Journal of emergency medicine 2005. 23,497-500.
4. Lozano. JM. et al. Pulse oximetry reference values at high altitude. Archives of Disease in Childhood 1992;67:299-301.

5. Schutz S. Oxigen saturation monitoring by pulse oximetry. ACCN Procedure manual for Critical care, Fourth Edition. 2001.
6. Iacobelli L, Lucchini A, Asnaghi E, Nesci M. Oxygen saturation monitoring. *Minerva Anestesiol.* 2002 May;68(5): 488-91. Review. PubMed PMID: 12029270.
7. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med.* 1999 Jan;17(1):59-67. Review. PubMed PMID: 9928703.
8. Mabadeje O, Agwu A, Passaretti K, Lehman H, Asiyanbola B. Do disposable pulse oximeter sensors impact infection rates? A review of the literature. *J Hosp Infect.* 2010 Sep;76(1):93-4. Epub 2010 Jun 9. Review. PubMed PMID: 20542591.
9. Barker SJ, Badal JJ. The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Dec;21(6):805-10. Review. PubMed PMID: 18997533.
10. Batchelder PB, Raley DM. Maximizing the laboratory setting for testing devices and understanding statistical output in pulse oximetry. *Anesth Analg.* 2007 Dec; 105(6 Suppl):S85-94. Review. PubMed PMID: 18048904.
11. Toffaletti J, Zijlstra WG. Misconceptions in reporting oxygen saturation. *Anesth Analg.* 2007 Dec; 105 (6 Suppl):S5-9. Review. PubMed PMID: 18048899.
12. McMorrow RC, Mythen MG. Pulse oximetry. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Jun; 12(3):269-71. Review. PubMed PMID: 16672788.
13. Lele AV, Mirski MA, Stevens RD. Spurious hypoxemia. *Crit Care Med.* 2005 Aug;33(8):1854-6. Review. PubMed PMID: 16096465.
14. Wong KC. Anesthesia-past, present and future. *J Chin Med Assoc.* 2003 Mar; 66(3):135-9. Review. PubMed PMID: 12779032.
15. Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6 Suppl):S31-6, tables of contents. Review. PubMed PMID: 18048895.
16. C. D. Hanning and J. M. Alexander-Williams. Pulse oximetry: a practical review. *BMJ.* 1995 August 5; 311(7001): 367–370. 2003; 21 (17): 3201-6.



## SINDROM GORNJE ŠUPLJE VENE

### SYNDROMA VENA CAVA SUPERIOR

Mirjana Jovančević Drvenica, Nevena Sečen, Ivan Kopitović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

*Pneumon 2011; 48 (1-2): 75- 80*

dr Mirjana Jovančević Drvenica, Klinika za urgentnu pulmologiju, Centar za patofiziologiju disanja, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

Sindrom gornje šuplje vene (*Superior Vena Cava Syndrome, SVCS*) predstavlja kliničku manifestaciju opstrukcije protoka krv u gornju šuplju venu. SVCS je prvi put u literaturi opisan 1757. g. kod bolesnika koji je imao aneurizmu aorte sifilitičnog porekla. Nakon toga je tek 1954. g. Schechter opisao i dokumentovao 274 slučaja SVCS koje je pronašao u literaturi (do tog vremena), od kojih je 40% bolesnika imalo znake sindroma VCS zbog sifilitične aneurizma ili tuberkuloznog medijastinitisa. Ovi entiteti su vremenom nestali, te vodeći ulogu u etiologiji SVCS preuzimaju maligna oboljenja, pre svega karcinomi bronha (1,2).

Gornja šuplja vena (*Vena Cava Superior, VCS*) nastaje spajanjem leve i desne brahiocefalične vene, a uliva se u desnu pretkomoru. Dugačka je 5 cm, a promera 2 cm, veoma tankog zida, nema valvula. Distalna 2 cm VCS su smeštena u perikard, što je u tom delu čini relativno fiksiranom. Ona donosi krv u srce iz glave, vrata i gornjih ekstremiteta. Okružena je relativno rigidnim strukturama: sternumom, trahejom, desnim glavnim bronhom, ascedentnom aortom, plućnom arterijom i vencem perihilarnih i paratrahealnih limfnih žlezda. Preko *v. azygos*, koja drenira krv iz desnog hemitoraksa, VCS se

anastomozira sa donjom šupljom venom, granama *v. lumbalis ascendens dex.* i *vv. lumbales dex.* Preko desne *v. brachicephalicae* i njene pritoke *v. intercostalis suprema dex.* anastomozira se sa bronhijalnom venom, a tako i sa pulmonalnim venama. Vena *intercostalis suprema sin.* se preko leve bronhijalne vene anastomozira sa levim pulmonalnim venama, a uliva se u venu *azygos*. Bitne su i anastomoze sa donjom šupljom venom preko *vv. hepaticae*, kao i anastomoze *venae coronariae ventriculi* (iz sliva *v. portae*) sa venama jednjaka (koje se ulivaju u *v. azygos*). Veza *v. porte* i VCS su ostvarene i preko *vv. paraumbilicales* i *vv. epigastricae* (2,3).

SyVCS je u oko 90 % slučajeva uzrokovana malignim oboljenjima (Tabela 1.), pre svega karcinomom bronha, a potom limfomom (6%), metastatskim karcinomima, timomom, leukemijama i neuroblastomima. Od karcinoma bronha, kao etiološki faktor SyVCS najčešće se javlja mikrocelularni karcinom (do 50% slučajeva maligne etiologije), dok je skvamocelularni karcinom nešto ređi (do 30%). Benigna oboljenja ređe uzrokuju SVCS ali 20-50% pacijenata sa fibroznim medijastinitisom razvije SyVCS, što jeste najčešći

benigni etiološki faktor. SVCS se može razviti zbog tromboze vene, koja je najčešće posledica invazivih dijagnostičkih procedura: plasiranja centralnog venskog katetera ili *Swan-Ganz* katetera, ili prisustva *pacemaker-a*. Dijekcija ascedentne aorte može takođe uzrokovati SyVCS. Mogući benigni uzroci SyVCS su prikazani u Tabeli 2 (4-7).

Tabela 1. Maligni uzroci SyVCS

**HISTOLOŠKI TIP TUMORA**

Karcinom bronha	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrocelularni karcinom</li> <li>• Makrocelularni karcinom</li> <li>• Adenokarcinom</li> <li>• Nediferentovan karcinom</li> </ul>
Limfom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limfoblastični</li> <li>• Limfocitni</li> <li>• Mešoviti</li> <li>• Nodularni</li> <li>• Non-Hodgkin-ov limfom</li> </ul>
Metastatski tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcinom dojke</li> <li>• Karcinom testisa</li> </ul>
Ostali maligni tumori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapoši sarkom</li> <li>• Leukemije</li> <li>• Neuroblastomi</li> </ul>

**PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA SyVCS**

U osnovi nastanka SyVCS je opstrukcija krvog suda, bilo da je rezultat kompresije njenog zida, infiltracije ili invazije u lumen sa sledstvenom trombozom, ili je rezultat samo trombotičnog

procesa u lumenu krvog suda. Da bi se sindrom ispoljio neophodno je da opstrukcija bude veća od 70% lumena krvnog suda.

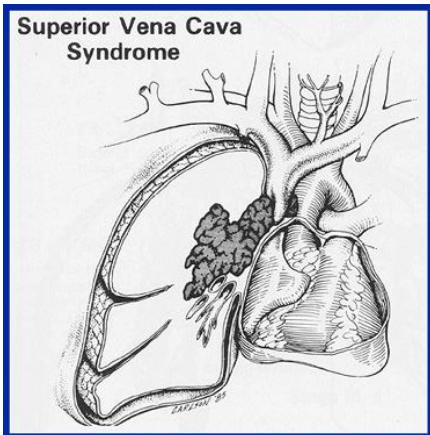
Opstrukcija krvnog suda će izazvati povećanje venskog pritiska distalno od opstrukcije. Povišenje pritiska će zavisiti od rastegljivosti krvnog suda i postojanja kolateralnih krvnih sudova. Centralni venski pritisak (CVP) je u SyVCS uvek povиšen i iznosi 200-500 cmH<sub>2</sub>O stuba. Proksimalno od opstrukcije je smanjen pritisak i smanjen minutni volumen srca, što može rezultirati kardiovaskularnim kolapsom i iznenadnom smrti bolenika, radi čega se ovo oboljenje i tretira kao urgentno stanje. Povišen pritisak u VCS distalno od mesta opstrukcije, rezultira razvojem kolateralnih krvih sudova, 2-3 nedelje nakon opstrukcije. Pritisak u kolateralnim krvnim sudovima je takođe povиšen.

Od nivoa opstrukcije zavisi koji put u razvoju kolaterala će dominirati:

- ako je opstrukcija iznad ušća *v. jugularis* interne, biće izražene vene na vratu;
- ako je iznad ušća *v. azygos*, simptomatologija nije izražena jer drenaža krvi ide preko unutrašnjih mamarnih vena i interkostalnih vena;
- ako je opstrukcija na nivou ili ispod ušća *v. azygos*, simptomatologija će biti jako izražena i kolaterale će biti veoma razvijena, često su prisutni pleuralni izlivи.

Tabela 2. Benigni uzroci SyVCS

INFEKCIJE	TUMORI	SRČANA OBOLJENJA	VASKULARNA OBOLJENJA	OSTALI UZROCI
Tuberkuloza	Cistični higrom	Atrialni miksom	Aneurizma aorte	Sarkoidoza
Histoplazmoza	Substernalna struma	Perikarditis	Arteriovenska fistula	Postiradijaciono
Aktinomikoza	Teratom	Mitralna stenoza	Policitemija	Medijastinalni hematom
Sifilis	Timom	Komplikacija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnog katetera</li> <li>• Kongenitalnih srčanih operacija</li> <li>• linijeTPN (totalne parenteralne nutricije)</li> </ul>	Idiopatska tromboza	Pneumotoraks
Piogene infekcije	Dermoidna cista			<i>Behcet-ova bolest</i>



### KLINIČKA SLIKA:

Ukoliko se opstrukcija postepeno razvija, što bi podrazumevalo da je uzrok opstrukcije benigne prirode (razvija se od 1 do 3 godine), kolateralni krvotok će se dovoljno razviti da omogući adekvatno dreniranje krvi u donju šuplju venu, te će simptomi oboljenja biti blagi i pacijent će ih lakše podnosići. Ukoliko opstrukcija nastane naglo (3-6 nedelja), najverovatnije maligne etiologije, kolateralna cirkulacija se neće dovoljno razviti, te će simptomi biti veoma izraženi i teže će ih pacijent tolerisati (1,2,4,5).

*Simptomi od strane respiratornog trakta su:*

- dispnea (63%),
- torakalni bol (15%),
- kašalj; obično suv, nadražajni (24%),
- disfagija (9%),
- disfonija,
- stridor,
- epistaksa

*Klinički znaci SyVCS su:*

- izražene i nabrekle vene vrata (66%),
- edem i eritem lica, vrata i ruku (46%),
- venektazije kože gornjeg abdomena, grudnog koša, vrata i lica (54%),
- uvećana-stazna jetra,
- poremećaj CNS u smislu glavobolje i vrtoglavica,
- smetnji vida,
- psihičke smetnje,
- somnolencija,
- sufuzije i edem konjuktiva,
- Hornerov sindrom,
- paraliza glasnica

*U težim slučajevima se može javiti:*

- cijanoza lica, usne duplje vrata i gornjeg dela toraksa (20%),
- edem jezika, glotisa i larinsa,
- edem papile - zbog povećanja intrakranijalnog pritiska,
- Cheyne Stokesovo i Biotovo disanje

### DIJAGNOSTIČKE METODE

Dijagnoza sindroma VCS može biti veoma jednostavna na osnovu prethodne istorije bolesti i **fizikalnog pregleda pacijenta**, ali ponekad simptomi nisu dovoljno izraženi i potrebna je dodatna dijagnostika.

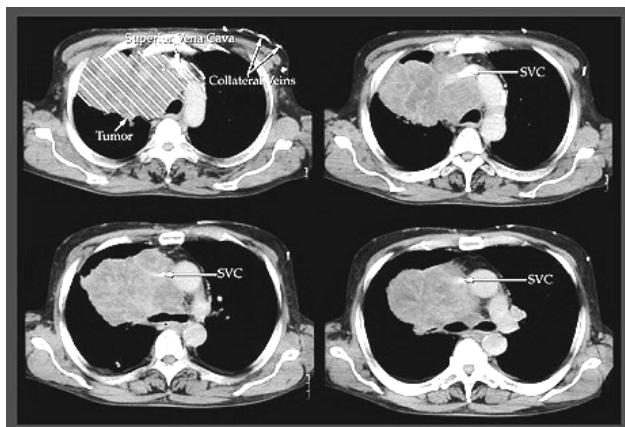
**Na radiogramu grudnog koša** najčešće se uočava velika tumorska masa sa desne strane grudnog koša centralno postavljena. Mali broj slučajeva ima uredan nalaz (16%). Nalaz radiograma grudnog koša nije specifičan za SyVCS ali može biti od pomoći pri utvrđivanju etiologije sindroma.

*Može se videti (1,2,4,5,8):*

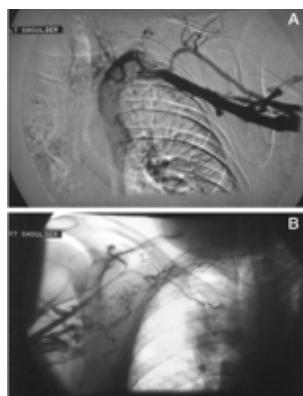
- proširen gornji mediastinum,
- pleuralni izliv,
- uvećan desni hilus,
- bilateralni difuzni infiltrati,
- kardiomegalija,
- kalcifikovani paratrahealni nodusi,
- infiltracija prednjeg mediastinuma



**Kompjuterizovana tomografija** (CT) je pouzdana neinvazivna metoda evaluacije VCS i njenog kolateralnog krvotoka. Detaljno pokazuje odnos VCS sa okolnim anatomsksim strukturama.



**Venografija sa kontrastom** može pružiti informacije o nivou i stepenu opstrukcije i omogućiti diferencijaciju između spoljašnjih i unutrašnjih faktora opstrukcije, kao i o stepenu razvoja kolateralnih krvnih sudova. Bitno je uraditi venografiju ukoliko se planira *by pass* operacija. Venografija je takođe veoma pogodna za dijagnostiku opstrukcije nastale trombom, kao i pri evaluaciji efikasnosti tretmana.



**Radionuklearna venografija** je manje invazivna od venografije sa kontrastom ali je i manje specifična. Koristi se radioaktivni Tc 99.

**Magnetna rezonanca (MRI)** često daje bitne podatke o uzroku nastanka SyCVS jer svojim multidimenzionim pristupom mnogo bolje prikazuje odnose krvnih sudova, limfnih žlezda i ostalih mediastinalnih struktura, nego CT grudnog koša. Prednost ima kod bolesnika koji imaju bubrežnu insuficijenciju ili su alergični na kontrast (1,2,4,5,8.).

**Transezofagealna ehokardiografija** može takođe biti od koristi pri dijagnostici SVCS.

Ukoliko se sumnja da je karcinom bronha uzrokovao SyCVS može se pristupiti i sledećim dijagnostičkim procedurama:

- Citološki pregled sputuma
- Pleuralna punkcija
- Transtorakalana iglena punkcija
- Bronhoskopija
- Punktacija uvećanih limfnih žlezda na vratu ili supraklavikularno

Sve dijagnostičke procedure se izvode sa povećanim rizikom od obilnog krvarenja, zbog povišenog venskog pritiska distalno od mesta opstrukcije i u kolateralnom krvotoku.

Ukoliko se prethodnim dijagnostičkim metodama nije utvrdio uzrok nastanka SyVCS kao poslednji metod izbora je hirurgija u smislu mediastinoskopije, video-asistirane torakoskopije ili dijagnostičke torakotomije.

## TERAPIJA

SyVCS predstavlja urgentno stanje u pulmologiju jer dovodi do smanjenja protoka proksimalno od opstrukcije VCS i smanjenja minutnog volumena, te ugrožava život bolesnika jer može da izazove kardiovaskularni kolaps i iznenadnu smrt bolesnika. Stoga ovo stanje zahteva adekvatan pristup i uregentan tretman bolesti.

Osnove terapijskog pristupa obuhvataju:

- o kauzalna terapija
- o kiseonična terapija
- o diuretska terapija
- o primena kortikosteroida
- o strogo mirovanje sa uzdignutim uzglavljem u krevetu

Terapija SyVCS zavisi od etiologije, ali ukoliko je pacijent životno ugrožen (razvija cerebralni ili laringealni edem) prioritet će biti terapija, dok će histološka dijagnoza biti odložena. Kako je najčešći uzrok nastanka sindroma VCS maligne etiologije primat je radioterapija.

**Radioterapija** je terapija izbora kod SyVCS uzrokovano nemikrocelularnim karcinomom bronha (NSCLC), sprovodi frakcionirano u 2-4 inicijalne frakcije od 300-400 cGy do ukupne doze 3000-5000cGy. Bitno je ozračiti pacijenta u što kraćem vremenskom periodu sa što višim dozama, a pri tom ne izazvati komplikacije. Bolesnici koji se zrače na Zavodu za radiologiju Instituta za onkologiju u Sr. Kamenici primaju 20 Gy u 5 frakcija, nakon 4 nedelje se ponavlja protokol (*Split course* tehniku). Kao neželjeni efekti mogu se javiti: povišena temperatura, perforacija i krvarenje iz VCS (ukoliko je infiltrovana tumorom, mučnina, povraćanje,

hemoptizije, leukopenija, anoreksija, iritacija kože i ezofagitis.

Kada je SyVCS uzrokovani mikrocelulrim karcinom bronha najbolji terapijski efekat u inicijalnom stadijumu ima kombinovana hemio i radioterapija. Mesto aplikacije hemioterapije u ovom slučaju treba da bude vena donjih ekstremiteta. Hemoterapija se sprovodi prema standardnim protokolima. Brza primena hemoterapije može reziltirati potpunom ili parcijalnom regresijom simptomatologije u više od 80% pacijenata sa mikrocelularnim kracinom bronha (10,11,12).

Kod non-Hodgkinovog limfoma takođe se najboji rezultati postižu aplikacijom kombinovane terapije, koji bolesnicima omogućava preživljavanje i do 20 meseci od pojave SyVCS.

SyVCS koji je uzrokovani benignom etiologijom najčešće se rešava hirurškim tretmanom. Radi se *by-pass* na VCS ili femoro-jugularni *by-pass*, pri čemu se koristi autologni *graft v. safene magne* ili dakronska proteza. Ukoliko procesi brzo napreduju, kod miksoma desnog atrijuma, disekantne aneurizme aotre, retrosternalne strume, hirurška intervencija se radi u cilju dekompenzije VCS i zbrinjavanja osnovne bolesti. Kod fibroznog medijastinitisa hirurška intervencija je otežana. Veoma ozbiljna komplikacija koja prati operativni tretman ovih bolesnika je obilno krvarenje kao posledica povišenog CVP i pritiska u kolateralnoj cirkulaciji. U mnogim istraživanjima medijastinoskopija se pokazala kao vrlo efektivna i sigurna metoda koja omogućava postavljanje patohistološke dijagnoze, kada je to nemoguće postići manje invazivnim procedurama.

Postoji mali broj studija u kojima je korišćen intravaskularni ekspandibilni **stent** za rekanalisanje okludirane VCS. Stent je počeo da se koristi u palijativnom tretmanu SyVCS 1986. godine. Koristi se kod SyVCS benigne etiologije, ali se sve češće smatra terapijom izbora, standardom, kod malignih kompresija ili infiltracija VCS. Najčešće korišćeni stentovi su: *Gianturco Z stent*, *Wallstent*, *Palmar stent* i *Intrastent LD* (balon ekspandibilni stent). Već u velikoj meri zamenjuju venski *by pass*. Često se koristi i **balon angioplastika** inicijano, da bi se proširio lumen vene i omogućilo plasiranje stenta. Istraživanja su pokazala da se postavljanje stenta u odnosu na primenu radioterapije ima bolje rezultate u pogledu povlačenja simptoma SyVCS, pored toga implantacija stenta ne osporava primenu radio i hemoterapije. Stavovi oko primene antikoagulantne terapije nakon implantacije stenta nisu usaglašeni, postoje studije u prilog oba stava kod kojih nije

došlo do ponovne okluzije vene. Ako je okluzija posledica tromboze treba sprovesti antikoagulantni tretman 3-6 meseci (13-16, 18-20).

**Medikamentozni tretman** bolesnika sa SVCS podrazumeva, pored tretmana osnovne bolesti, primenu glukokortikoida (metilprednizolon i prednizon) i diuretika (furosemid). Glukokortikoidi smanjuju inflamatorni odgovor na prisustvo tumorske infiltracije i smanjuju edem koji okružuje tumor, a ujedno i modifikuje imuni odgovor. Metilprednizolon se koristi u dozama od 0,5-1 mg/kg TT na 6 h u periodu do 5 dana, a prednizol se daje 5-60 mg dnevno podeljeno u više doza zavisno od težine simptomatologije. Diuretici smanjuju vraćanje venske krvi u desno srce i tako smanjuju "preload" i smanjuju, inače povišen, pritisak u VCS. Primenjuju se doze od 20-80 mg koje se ponavljaju u razmaku 6-8h, nikako ranije (2, 4, 5, 12, 13.).

## PROGNOZA BOLESTI

Pognoza lečenja pacijenata koji imaju SyVCS prvenstveno zavisi od uzroka nastale opstrukcije. Ako je uzrok SyVCS maligne etiologije, nakon mesec dana od sprovođenja radioterapije, kao i kombinovane radio i hemoterapije (mikrocelularni karcinom bronha i non-Hodgkin limfom), u najvećem broju slučajeva, dolazi do povlačenja simptoma. Istraživanja su pokazala da je bolje petogodišnje preživljavanje kod bolesnika koji imaju mikrocelularni karcinom bronha i SVCS ( $15\pm2\%$ ), nego kod bolesnika koji ga nemaju ( $9\pm2\%$ ). Mnogo brži oporavak imaju bolesnici kod kojih je stavljen stent. Smrt obično nastupa kao posledica diseminacije osnovne bolesti (11).

Ukoliko je SyVCS posledica benignih procesa prognoza je dobra. Najčešći uzroci su inflamacije, koji se adekvatno saniraju na odgovarajuću antibiotsku terapiju ili hirurški tretman.

## LITERATURA

- Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. Superior vena cava syndrome. The myth-the facts. Am Rev Respir Dis 141 (5 Pt 1): 1114-8, 990.
- Yahalom J. Cancer, 3rd Edition, Lippincott, Philadelphia, 1989. 1971-7p.
- Gudović R, Stefanović N, Bakić V, Letić Z. Sistematska i topografska anatomija grudnog koša, 1996. Novi Sad.
- Fishman A. Pulmonary diseases and disorders, II edition, New York, St. Lous, San Francisco, Colorado Springs, Oklahoma City, Tokio, Toronto, Mac Graw-Hill BookCompany, 1988; pp.

5. Bhimji S. Superior vena cava syndrome. Hospital Physician 1999; 63: 42-6.
6. Štajnic M, Čanji T, Panić G. Sindrom gornje šuplje vene kao manifestacija disekcije ascedentne aorte. Med Pregl 2001; LIV 7-8: 382-2.
7. GA Dodds 3rd, JK Harrison, MP O'Laughlin, JS Wilson KB Kisslo. and TM Bashore. Relief of superior vena cava syndrome due to fibrosing mediastinitis using the Palmaz stent . Chest, Vol 106, 315-18.
8. Čanak V, Žikić T, Perin B, Balaban G. Emergencies in pulmonal oncology. Archive of Oncology 1996; 4: suppl. 2: 17-19 p.
9. Roberts R, Bueno R, Sugarbaker D. Multimodality Treatment of Malignant Superior Vena Caval Syndrome Chest. 1999;116:835-37.
10. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Monografija, Medicinski fakultet, Novi Sad 1999; 139S.
11. Kvale P, Simoff M, Prakash U. Palliative care, Lung Cancer Guidelines: Chest 2003;123: 284s-311s.
12. Petrović Z, Vučićević S, Jovanović N. i sar. Superior vena cava syndrome- the role of radiotherapy in treatment; Archive of Oncology 2000; 8: suppl.1, 28-29p.
13. Vodovarka P, Štverak P. Algorithm for percutaneous stenting in patients suffering from superior vena cava syndrome. Radiol Oncol 2000; 34 (4):349-55.
14. Jahangiri M, Goldstraw P. The Role of Mediastinoscopy in Superior Vena Caval Obstruction. Ann Thorac Surg 1995;59:453-55.
15. Greillier L, Barlesi F, Doddoli C. Vascular Stenting for Palliation of Superior Vena cava Obstruction in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Future 'Standard' Procedure? Respiration 2004;71:178-83.
16. Shah R, Sabanathan S, Lowe R, Mearns A. Stenting inmalignant opstrukcije of superior vena cava. Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:335-40.
17. Rossi S, McAdams P, Rosado-de-Christenson M. Fibrosing Mediastinitis Radiographics. 2001;21:737-57.
18. Nicholson AA, Ettles DF, Arnold A. et al. Treatment of malignant superior vena cava obstruction: metal stents or radiation therapy. Journal of Vascular and Interventional Radiology 8(5): 1997. 781-88.
19. Kinoshita L, Razavi MK, Nyman UR, Semba CP, Dake MD. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement . Radiology, Vol 206, 187-93.
20. Otten T, Stein P, Patel K, Mustafa S, Silbergrait A. Thromboembolic Disease Involving the Superior Vena Cava and Brachiocephalic Veins. Chest. 2003;123:809-12.

## **UPUTSTVO SARADNICIMA**

Molimo autore da se prilikom pripremanja svog rukopisa za štampanje u PNEUMON-u pridržavaju ovih upustava, a u skladu s **Vankuverskim pravilima i Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima** (v. Srpski arhiv, posebno izdanje, 2002/1).

PNEUMON prima originalne radove, koji nisu štampani na drugom mestu. Prihvataju se takođe i radovi, koji su usmeno prikazani na naučnim skupovima, radovi koji su dopuna ranije objavljenih prethodnih saopštenja i radovi koji nisu štampani u celini (npr. samo u vidu apstrakta). Rukopise slati u dva primerka na adresu:

Uredništvo časopisa PNEUMON,  
Glavnom uredniku,  
Institut za plućne bolesti,  
Put doktora Goldmana br. 4  
21204 Sremska Kamenica

PNEUMON ne odgovara za izgubljene rukopise. Prihvaćeni rukopisi postaju trajna svojina časopisa, te se ne mogu publikovati na drugim mestima bez pismene dozvole autora i časopisa.

### **RUBRIKE ČASOPISA**

1. UVODNIK (Editorial). Objavljuje se povremeno sa opštom ili specijalnom tematikom od uglednih stručnjaka ili samog uredništva.

2. ORIGINALNI RADOVI koji su rezultat sopstvenih i reproduktibilnih istraživanja, dokumentovani dovoljnim obimom i s jasnim zaključcima.

3. PREGLEDNI ČLANCI su radovi informativnog karaktera, nevezana za izvorna istraživanja, koja daju više-manje celovit pregled nekog problema.

4. PRIKAZI SLUČAJEVA donose kazuistiku iz prakse s kratkim teoretskim uvodom. Ovi stručni radovi - prikazi su, po pravilu, od najveće koristi praktičarima.

5. AKTUELNI PROBLEMI: Radovi ove rubrike obrađuju kratko savremene teme i probleme s ciljem informacije i edukacije bez zahteva za

sveobuhvatnost. Tu spadaju i manji problemi iz svakodnevne prakse koji će se povremeno stampati pod nazivom: "IZ PRAKSE - ZA PRAKSU" (Zapažanja, mišljenja, problemi).

6. OSTALE, NESTALNE RUBRIKE su Izveštaji s kongresa i sastanaka, Pitanja i odgovori, In memoriam (nekrolozi), Vesti, Saopštenja, Prikazi knjiga, Izvodi iz literature, Pisma uredništvu i dr.

Radovi za rubrike 1-5 podležu recenziji.

### **TEHNIČKA UPUTSTVA**

Rukopise pisati pisaćom mašinom ili stampati na belom bezdrvnom papiru, formata A-4, samo s jedne strane papira, koristeći **dvostruki prored**. Stranice označiti brojevima počev od strane s naslovom. Margine: levo 4 cm, desno najmanje 2,5 cm. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25-30 redova kucanog teksta.

NASLOVNA STRANICA U zagлавju navesti ustanovu iz koje dolazi rad (puni naziv), nešto niže, centrirano jasan i kratak naslov rada (bez skraćenica). Ispod naslov napisati imena i prezimena autora, ne skraćujući imena, ali bez titula. Broj autora u proseku ne bi trebalo da bude veći od 5. Na dnu prve - naslovne strane, se stavlja ime i prezime prvog autora sa titulama i punom adresom, i ev. zahvale, obaveštenja za fusnote.

Molimo koautore da prilože vlastoručno potpisu izjavu o saglasnosti za tekst a sve autore za izjavu da rad do sada nije nigde stampan.

KRATAK SADRŽAJ rada na sprskom ("SAŽETAK") i engleskom ("SUMMARY") treba otkucati na sledećoj, drugoj stranici. Sažetak, ne duži od 200 (izuzetno 250) reči, **treba da sadrži suštinu rada (cilj, metodi, rezultati) i zaključak** (slično panel-u). Autori bi trebalo da znaju, da od kvaliteta Sažetka zavisi da li će se potencijalni čitalac upustiti u detaljno čitanje dotičnog rada, a da je Summary većinom jedini mogući pristup radu od strane većine čitalaca izvan Jugoslavije. Zbog toga bi autori trebali posvetiti punu pažnju prilikom sastavljanja Sažetka, odn. Summary-a.

**KLJUČNE REČI.** Ispod srpskog i engleskog sažetka treba napisati 3-10 ključnih reči odn. "key words" koji će pomoći u svrstavanju i traženju članka (po mogućству koristiti spisak "Medicinski predmetni nazivi" - "Medical Subject Headings" (MeSH).

**TEKST** saopštenja, naročito istraživačkog, deli se obično (ali ne i obavezno) u poglavlja: Uvod. Metod (i Ispitanici, odn. materijal), Rezultati, Diskusija i Zaključak. Na kraju se piše spisak korišćene Literature (Bibliografija). Druge vrste radova (Pregledni članak, Prikaz slučaja, i dr.) mogu imati drugi oblik i podelu.

**UVOD** donosi razloge rada i njegove ciljeve u kratkim crtama, bez iznošenja vlastitih rezultata i zaključaka.

**METODI** (i ispitanici, odnosno materijali) opisuje način izbora predmeta ispitivanja, njihovo ev. grupisanje, zatim metode ispitivanja, upotrebljene uredaje i aparate (naziv proizvođača u zagradi), literaturne podatke o korišćenim metodama. Ovamo spadaju i upotrebljeni statistički metodi i etički metodi (da li su ispitivanja ili eksperimenti u skladu sa Helsinškom deklaracijom).

**REZULTATI** se prikazuju u logičnom redosledu tekstom, tabelama i ilustracijama. Izdvajati važne rezultate izbegavajući nepotrebno ponavljanje.

**DISKUSIJA** ističe nove i značajne aspekte rada - studije, bez ponavljanja detalja. Rezultate treba uporediti s rezultatima relevantnih studija, povezati zaključke s ciljevima, izbegavajući nekvalifikovane tvrdnje, posebno one koje ne proizilaze iz postignutih rezultata. Ne isključuje se mogućnost hipoteza, naznačenih kao takve, kao i davanje preporuka za dalja ispitivanja.

**ZAKLJUČAK** treba da bude sasvim kratak, te da sadrži samo najbitnije momente.

**LITERATURA - REFERENCE** Navode se oni izvori koji su korišćeni u samom radu. Literatura se navodi **numerisana redosledom kojim se radovi pomiju (ponavljaju) u radu**. Iste brojeve u zagradama koristiti u samom tekstu. Kod ponovnog citiranja istog izvora ili navoda u tabeli - legendi označiti brojkom korišćenom pri prvoj pojavi dotične reference. Reference citirati prema "Vankuverskim pravilima", kako to pokazuju sledeća uputstva i primeri:

**Članci u časopisima:** Posle rednog broja navode se autori, i to prvo prezime, zatim početno slovo imena bez tačke, razdvojena samo zarezom od prezimena sledećeg autora, ukoliko ih ima više. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak i naslov članka, pa skraćeni nazivi časopisa (prema Index Medicus-u) zatim sledi godina, volumen časopisa, prva i poslednja stranica navedenog članka.

(Primedba: u većini časopisa ovi podaci se mogu naći uz naslov članka ili iza sažetka).

**Primer:** Gribbin HR, Gardiner IT, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin Sci 1983; 64:485-7.

Ako je organizacija autor: The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) - a randomized placebo controlled international trial. Eur Hear J 1985; 6:199-226.

**Knjige, monografije:** Prezime i prvo slovo imena autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina izdanja, stranice koje su korišćene.

**Primer:** Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening, II Ed, Muenchen, Dustri, 1991, 22-9.

**Poglavlje u knjizi ili zborniku:** Autori i naslov poglavlja na gore opisan način. Sledi "In:" ili "U:", pa prezime i prvo slovo autora (editora) knjige ili zbornika što se označava sa (Edt) ili (Edts) (u zagradi), naslov knjige odn. zbornika, a dalje sledi sve što je navedeno pod primerom knjige. Ako se ne radi o Zborniku podaci završavaju paginacijom (pp) a kod Zbornika se navodi naziv, mesto i vreme održavanja sastanka.

**Primer-knjiga:** Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Oliver TK (Edt). Respiratory adaptation. US Public Health Service Publication 1432, Washington DC 1988, 1158-60.

**Primer-Zbornik:** Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizienz bei obstruktiven Syndrom. U: Tabori Đ, Čonkić B, Lazić D (Edts), Simposium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji, Sremska Kamenica, 1-3. aprila 1971, 19-24.

**PRILOZI Fotografije, crteži, grafikoni** se ne lepe na hartiji gde je kucan tekst, već se označeni prilažu u posebnoj koverti s posebno priloženim tekstom uz slike - legendama. Umesto originalnih crteža, radiograma i sl. treba poslati oštре, sjajne crno-bele fotografije (127 x 173mm). Legenda se ne nalazi na ilustracijama već na posebnom prilogu. Svaka slika mora biti označena na poleđini nalepnicom: broj slike, ime autora i oznaka za položaj tj. gornji rub slike odgovarajućom strelicom. Fotografija bolesnika mora biti takva da se osoba ne može prepoznati (ime, lice). Broj ovih priloga ne bi trebalo da bude veći od 5. Mesto priloga označiti u tekstu.

**Tabele** ne davati u foto-obliku već se kucaju posebno ili u sam tekstu. Ako su posebno priložene, njihovo mesto mora biti označeno u tekstu. U priloženim legendama treba objasniti znake,

skraćenice. Grafički prilozi i tabele moraju imati nazive (naslove).

**MERNE JEDINICE** Dužine, visine, težine - mase i zapremine se izražavaju u metričkim jedinicama (m, kg, l) ili njihovim delovima. Temperatura: stepeni Celzijusa. Krvni pritisak u kPa ili mmHg, ostalo u SI sistemu.

**SKRAĆENICE I ZNACI** Koristiti standardne skraćenice: kod prve pojave

Skraćenice prvo ispisati pun naziv i odgovarajuću skraćenicu - simbol u zagradi. Dalje se može koristiti samo skraćenica. U slučaju većeg broja skraćenica treba ih prikazati sa objašnjenjima

u posebnoj tabeli na početku rada posle Sažetka a pre teksta ili nakon bibliografije.

**Rukopisi u elektronskoj formi**

Ukoliko se rad podnosi u elektronskoj formi potrebno je:

- priložiti štampani tekst rada
- priložiti rad na CD-u

Radovi koji ne odgovaraju navedenim uputstvima će se morati vratiti na ispravku i dopunu što znatno odgadja publikaciju i otežava rad Redakcije. Molimo stoga da se podnose tehnički što besprekorniji rukopisi.



## REGISTAR AUTORA

**A**  
Andelić Božidar

69

**B**  
Bogdanov Biljana

9, 17, 25

**D**  
Drvenica Jovančević Mirjana 63, 69, 75

**Đ**  
Đurić Mirna 57

**H**  
Hromiš Sanja 47, 57

**K**  
Kolarov Violeta 47, 57  
Kopitović Ivan 5, 63, 69, 75  
Kukavica Darinka 35, 41

**L**  
Lečić Kašiković Svetlana 35, 41

**M**  
Maksimović M. 25  
Maksimović Olivera 47  
Maticki M. 25  
Milutinov Senka 47

**P**  
Pena Karan Slobodanka 53  
Peković Sandra 9, 17, 25  
Popović Pavlović Zora 41  
Považan Đorđe 57

**S**  
Sečen Nevena 63, 75  
Stojanović Miloš 53

**Š**  
Škrbić Dušan 57

**T**  
Trobok Vučićević Jadranka 9, 17, 25

**V**  
Vujasinović Gordana 53

**Z**  
Zvezdin Biljana 41, 47

## REGISTAR KLJUČNIH REČI

<b>A</b> antagonisti vitamina K                            17 astma    47	<b>N</b> nefrakcionisani heparin                            17 nemikrocelularni                                    63 niskomolekularni heparin                        17
<b>B</b> biomarkeri    9 bronh    63	<b>P</b> plućna embolija                                    9 pneumonija    57 postpartalni period                                25 prevencija    35, 57
<b>D</b> dijagnostičke procedure                            9 dijagnostika                                        35	<b>R</b> riziko faktori                                        9 rizik mortaliteta                                    9
<b>K</b> karcinom bronha                                    63 konkurentna terapija                                63	<b>S</b> sarkoidoza    41
<b>L</b> lečenje    47	<b>T</b> trombolitici                                        17 tromboembolija                                      25 terapija    35, 41, 57, 63 trudnice    57 trudnoća    25, 41, 47
<b>M</b> multimodalni pristup                                63	

## INDEX KEY WORDS

<b>A</b>		<b>P</b>	
antagonists	18	pneumonia	58
asthma	47	pregnant woman therapy	58
<b>C</b>		prevention	
concurrent treatment	63	35, 58	
<b>D</b>		pregnancy	
diagnostic procedures	10	26, 42, 47	
diagnosis	35	pulmonary embolism	10
<b>K</b>		postpartum	
K vitamin	18	26	
<b>L</b>		<b>S</b>	
low molecular weight heparin	18	sarcoidosis	42
<b>M</b>		<b>R</b>	
mortality risk biomarkers	10	risk factors	10
multimodal approach	63		
<b>N</b>		<b>T</b>	
non-small-cell lung cancer		treatment and prevention	35
treatment	63	treatment	47
<b>U</b>		therapy	
		thrombolytics	42
		thromboembolism	18
			26
<b>U</b>		unfractionated heparin	
		18	