



Nemogućnost tretmana inoperabilne multicistične ehinokokoze jetre zbog neželjenih reakcija na antihelminthike

Impossibility of the treatment of inoperable liver multicystic echinococcosis due to adverse reactions to antihelminthics

Dragan Mikić*, Miodrag Jevtić†, Gordana Arsić-Komljenović‡, Elizabeta Ristanović†, Nebojša Stanković§, Goran Sjeničić¶, Snežana Janičijević-Hudomal#

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za infektivne i tropske bolesti, †Uprava, §Klinika za opštu i vaskularnu hirurgiju, ¶Institut za radiologiju, Beograd, Srbija; ‡Visoka strukovna medicinska škola „Milutin Milanković“ Beograd, Srbija; Medicinski fakultet, #Institut za farmakologiju, Priština/Kosovska Mitrovica, Srbija

Apstrakt

Uvod. U nekim slučajevima multicistične forme ehinokokne bolesti jetre savremeno lečenje cistične ehinokokoze ne dovodi do željenih rezultata u pogledu konačnog ishoda lečenja. **Prikaz slučaja.** Kod bolesnice stare 27 godina, zbog bolova u trbuhu maja 2005. godine urađena je kompjuterizovana tomografija abdomena kojom je registrovano preko 20 ehinokoknih cisti u oba režnja jetre, prečnika do 6,7 cm. U laboratorijskim nalazima vrednost eozinofila iznosila je 6,8%, gama globulina 29,9%, imunoglobulina E 29 600 IU/mL, a indirektna hemaglutinacija na ehinokoku 1 : 8 196. Lečenje je započeto decembra iste godine kontinuiranom primenom albendazola u dozi od 800 mg (14,5 mg/kg telesne težine) dnevno, ali je zbog visokih vrednosti serumskih transaminaza nakon dva meseca prekinuto. Krajem 2006. najveća cista u levom režnju jetre bila je prečnika 5,7 cm, a u desnom 4,1 cm, obe sa odlubljenom germinativnom membranom. Šest meseci kasnije u terapiju je uključen prazikvantel u dozi od 2 500 mg (45,3

mg/kg telesne težine) dnevno, ali je zbog razvoja egzantema posle osam dana lečenje prekinuto. Kompjuterizovana tomografija abdomena urađena februara 2008. pokazala je da u jetri postoji veliki broj ehinokoknih cisti najvećih dimenzija 3,5 cm, od kojih su neke imale kalcifikovan zid. Za nastavak lečenja nijedan od preostalih modaliteta terapije ehinokokne bolesti nije se mogao primeniti. **Zaključak.** Prikazani slučaj potvrđuje da je za lečenje nekih formi cistične ehinokokoze jedina terapijska opcija medikamentna terapija. Benzimidazol-karbamati (albendazol, mebendazol) i prazikvantel jedini su efikasni antihelminthici na raspolaganju, pa u slučaju njihove obustave zbog ispoljavanja ozbiljnih neželjenih efekata, dalje lečenje bolesnika sa cističnom ehinokokozom jetre postaje nemoguće. Zbog toga se nameće potreba za iznalaženjem novih i efikasnijih lekova za lečenje ehinokokne bolesti.

Ključne reči: ehinokokoza jetre; albendazol; izohinolini; lekovi, toksičnost.

Abstract

Introduction. In some cases of multicystic forms of liver echinococcal disease, the advanced method for treatment of cystic echinococcosis faces great problems relating to the final outcome of the treatment. **Case report.** In May 2005, a computerized tomography of the abdomen obtained in a 27-year-old female patient with abdominal pain revealed more than 20 echinococcal cysts measuring up to 6.7 cm in both lobes of the liver. Laboratory analyses found the value of eosinophils 6.8%, gamma globulins 29.9%, immunoglobulin E 29 600 IU/mL and the indirect hemagglutination for echinococcosis 1 : 8 196. The treatment started in December that year with the continuous administration of a

daily dose of 800 mg (14.5 mg/kg body weight) of albendazole, but it was terminated two months later due to high serum transaminases values. By the end of 2006, the largest cyst detected in the left lobe of the liver had a diameter of 5.7 cm and the one in the right lobe of the liver measured 4.1 cm. There were lesions of germinative membrane found on both cysts. Six months later, praziquantel at daily dose of 2 500 mg (45.3 mg/kg body weight) was introduced into the therapy, but the treatment was terminated after eight days because of the development of exanthema. The computerized tomography of the abdomen obtained in February 2008 revealed the presence of a large number of echinococcal cysts in the liver. The largest among those cysts measured 3.5 cm while calcifications of the cyst walls were ob-

served on some of them. None of the remaining therapeutic options for further treatment of echinococcal disease could be applied. **Conclusion.** The presented case confirms medical therapy as the only option for the treatment of some forms of cystic echinococcosis. Benzimidazole carbamates (albendazole, mebendazole) and praziquantel are only efficacious antihelminthics currently available, and when they have to be withdrawn due to serious adverse ef-

fects, further treatment of a patient with liver multicystic echinococcosis is impossible. Because of that there is a need to search for new and more efficient drugs for the treatment of echinococcal disease.

Key words:
echinococcosis, hepatic; albendazole; praziquantel; drug toxicity.

Uvod

Humana cistična ehinokokoza je često parazitaro oboljenje čija incidencija u nekim endemskim regionima dostiže veoma visoke vrednosti. Tako na primer, incidencija ove bolesti u Grčkoj iznosi 13, u Argentini i Peruu 143, u provinciji Ksijang u Kini 197, a u oblasti Turkana u Keniji čak 220 na 100 000 stanovnika. Incidencija cistične ehinokokoze u Sloveniji poslednjih godina iznosi 1,7 na 100 000 stanovnika. Podaci za našu zemlju nisu poznati, ali je u bivšoj Jugoslaviji incidencija cistične ehinokokoze bila između 5 i 12¹⁻¹¹.

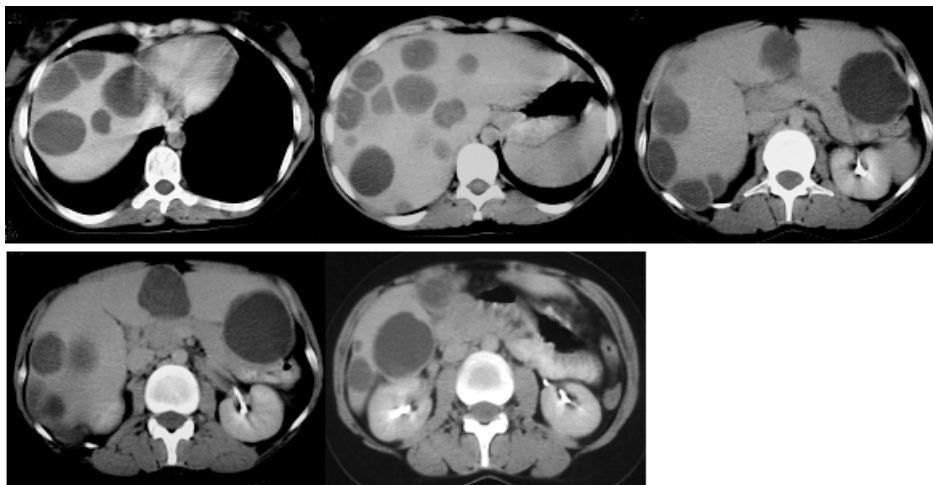
Nakon peroralne infekcije, larve *Echinococcus granulosus*, uzročnika bolesti, penetriraju mukozu tankog creva čoveka, ulaze u krvotok i limfatičnu cirkulaciju i dospevaju u različite organe ili tkivo, gde započinju svoj asimptomatski rast. Više godina po infekciji kod obolelih, najčešće u jetri, plućima i slezini mogu se registrovati unilokularne ili multilokularne ciste različite veličine i lokalizacije, a nisu retki ni multicistični i diseminovani oblici ehinokokoze¹¹⁻¹³. Savremena terapija za ovu bolest podrazumeva različite modalitete hirurškog lečenja, perkutanu drenažu ciste i primenu antihelminatika, samostalno ili u kombinaciji sa hirurškim leče-

bolesti lečenje ehinokokoze i danas je insuficijentno, tačnije postojeći modaliteti lečenja kod nekih bolesnika ne mogu se primeniti sa uspehom i bez velikog rizika u pogledu konačnog ishoda^{11,18,30}. U tom kontekstu, savremena medikamentna terapija cistične ehinokokoze suočena je sa velikim poteškoćama jer, uprkos velikim potrebama za novim, efikasnijim vrstama antihelminatika lečenje se praktično svodi samo na primenu benzimidazol karbamata (albendazol, mebendazol) i prazikvantela koji nije registrovan za terapiju ehinokokoze²¹⁻⁴⁰.

U radu je prikazana bolesnica sa teškim oblikom multicistične ehinokokoze jetre čije lečenje je jasno pokazalo ograničenost savremenih terapijskih modaliteta ehinokokne bolesti.

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 27 godina, sedam dana posle porođaja, početkom maja 2005. godine osetila je jake bolove u epigastriju i pod desnim rebarnim lukom. Urađena je kompjuterizovana tomografija (KT) koja je registrovala više od 20 ehinokoknih cisti u oba režnja jetre, uglavnom heterogenog, gušćeg tečnog sadržaja, neke sa debljim zidom (slika 1). Najveća cis-



Sl. 1 – Kompjuterizovana tomografija kod bolesnice sa multicističnom ehinokokozom jetre pre početka terapije (12. maj 2005.)

njem i drenažom ciste¹¹⁻²⁹. Zahvaljujući ovakvom pristupu poslednjih 10–15 godina postignut je značajan napredak u lečenju ehinokokne bolesti, što se ogleda, pre svega u snižavanju broja recidiva, ali i u uspešnom lečenju najtežih oblika primarne ehinokokoze^{12-14, 19, 22}. Međutim, u pojedinim slučajevima, posebno kod multicističnih i diseminovanih formi

ta, prečnika 5,6 cm u desnom režnju jetre, na njegovoj donjoj površini vršila je kompresiju na desni bubreg i žučnu kesu, a najveća, prečnika 6,7 cm, u levom režnju jetre na njegovoj kaudalnoj površini vršila je kompresiju na levi bubreg. U laboratorijskim nalazima eritrociti su bili $4,29 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 113 g/L, leukociti $4,2 \times 10^9/L$, eozinofili 6,8%, trom-

bociti $206 \times 10^9/L$, urea 2,1 mmol/L, kreatinin 72 $\mu\text{mol/L}$, albumin 39 g/L, bilirubin 5 $\mu\text{mol/L}$, aspartat aminotranferaza (AST) 10 U/L, alanin aminotranferaza (ALT) 9 U/L, gama globulini 29,9% i imunoglobulin E (IgE) 29 600 IU/mL. Indirektna hemaglutinacija (IHA) na ehinokozu bila je pozitivna (1 : 8 196). Septembra iste godine konzilijarno (hirurg, infektolog, radiolog) je zaključeno da hirurško lečenje ne predstavlja optimalni modalitet lečenja, pa je bolesnici predložena terapija albendazolom (A).

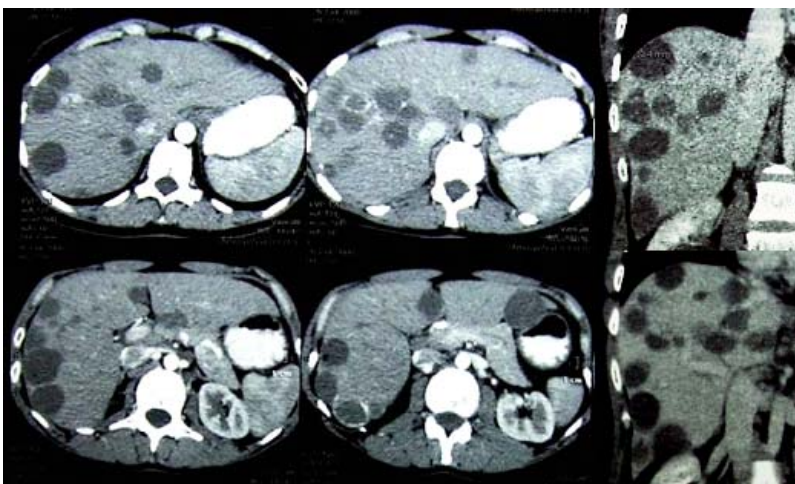
Zbog iznenadne pojave jakog bola u epigastrijumu, ospe i svraba po koži lica i trupa bolesnica je novembra 2005. godine primljena u Kliniku za infektivne i tropske bolesti Vojnomedicinske akademije. Tom prilikom dala je podatak da doji šestomesečnu bebu. Pri prijemu, bolesnica je bila afebrilna, anikterična i normotenzivna. Po koži lica, trupa i ekstremiteta postojala je urtikarijalna ospa. Jetra se palpirla za 8 cm pod desnim rebarnim lukom, a formacija veličine muške pesnice, bila je bolna na palpaciju pod levim rebarnim lukom. U laboratorijskim nalazima leukociti su bili $7,0 \times 10^9/L$, eozinofili 11,8%, urea 4,0 mmol/L, kreatinin 89 $\mu\text{mol/L}$, bilirubin 12 $\mu\text{mol/L}$, AST 18 U/L, ALT 17 U/L a IgE 39 300 IU/mL. Ultrazvukom registrovana je „masa cističnih formacija u jetri od kojih je najveća bila prečnika 7 cm medijalno uz levi režanj jetre“. Odmah je započeta terapija sa 800 mg albendazola dnevno (14,5 mg/kg telesne težine) uz primenu antihistaminika. Sedam dana kasnije bolesnica je otpuštena iz bolnice. Mesec dana od početka primene albendazola kod bolesnice je došlo do porasta serumskih transaminaza (AST 44 U/L, ALT 70 U/L), a 58. dana terapije javio se blag bol u predelu desnog rebarnog luka. Tada je registrovana umerena hepatomegalija, dok se tumefakcija u predelu levog rebarnog luka nije palpirla. Leukociti su bili $6,3 \times 10^9/L$, eozinofili 32,1%, AST 193 U/L, ALT 319 U/L, a IgE 59 280 IU/mL. Doza albendazola smanjena je na 600 mg dnevno, a dve nedelje kasnije terapija je privremeno prekinuta zbog visokih vrednosti transaminaza (AST 390 U/L, ALT 624 U/L). Posle pet dana pauze vrednost AST bila je 44 U/L, a ALT 110 U/L. Albendazol je ponovo uveden u terapiju, prvo u dozi od 200 mg, a potom 400 mg dnevno tokom 14 dana, ali je februara 2006. zbog izrazitog porasta vrednosti transaminaza (AST 641 U/L, ALT na 940 U/L) njegova primena potpuno obustavljena. Marta 2006. kontrolni KT registrovao je brojne ehinokokne ciste prečnika do 6 cm u oba režnja jetre, od kojih su pojedine bile sa odlubljenom germinativnom membranom (slika 2). Do normalizacije vrednosti transaminaza kod bolesnice dolazi tek sredinom juna 2006. Tada je IgE bio 17 200 IU/mL, gama globulini 33,9%, a IHA 1:4 098. Serološkim ispitivanjima kao uzročnici oštećenja jetre isključeni su hepatitis A, B i C virusi, Epstein-Barr virus i citomegalovirus.

Na kontrolnom pregledu decembra 2006. bolesnica je bila bez subjektivnih tegoba i sa normalnim kliničko-laboratorijskim nalazima, osim IgE čija je vrednost bila 234 IU/mL. Najveća cista u levom rež-



Sl. 2 – Kompjuterizovana tomografija kod bolesnice sa multicističnom ehinokokozom jetre posle 11 nedelja kontinuirane primene albendazola (16. mart 2006).

nju jetre bila je 5,7 cm, a u desnom 4,1 cm, obe sa odlubljenom germinativnom membranom. Bolesnici je predložena terapija prazikvantelom (P) u dozi od 2 500 mg (45,3 mg/kg telesne težine) dnevno koja je započeta maja 2007. godine. Šestog dana terapije bolesnica je dobila povišenu temperaturu, gušobolju i glavobolju zbog čega je samoinicijativno koristila tablete ibuprofena. Dva dana kasnije kod bolesnice pojavila se makulopapulozna ospa po koži lica, vrata i trupa. U laboratorijskim nalazima leukociti su bili $3,64 \times 10^9/L$, neutrofilni 87,9%, eozinofili 1,5%, CRP 21,8 g/L, AST 24 U/L, ALT 31 U/L i IgE 4980 IU/mL. Nakon obustave prazikvantela i primene antihistaminika došlo je do brze normalizacije kliničkog nalaza. Brojnim serološkim ispitivanjima infektivni uzročnik egzantema nije dokazan, pa je zbog sumnje na alergijski egzantem primena prazikvantela u potpunosti obustavljena. Osam meseci kasnije KT jetre kod bolesnice registrovao je veliki broj ehinokoknih cisti prečnika do 3,5 cm od kojih su neke imale kalcifikovan zid ili odlubljenu germinativnu membranu (slika 3). Tokom 2008. godine kod prikazane bolesnice nisu zabeležene značajnije promene u kliničkim, laboratorijskim i morfološkim nalazima.



Sl. 3 – Multislajсна kompjuterizovana tomografija abdomena kod bolesnice sa multicističnom ehinokokozom jetre (26. februar 2008.)

Diskusija

Rutinska primena novih terapijskih modaliteta u lečenju cistične ehinokokoze tokom poslednjih dvadeset godina dovela je do velikog napretka u lečenju ove bolesti. Zahvaljujući savremenim hirurškim tehnikama i primeni antihelmintika u pre i postoperativnom lečenju ehinokokoze broj recidiva sveden je na minimum¹¹⁻¹⁶. Punkcija sa drenažom ehinokokne ciste uz primenu albendazola pokazala se kao veoma uspešna, bezbedna i minimalno agresivna u rešavanju, pre svega, unilokularnih cističnih promena¹⁷⁻²⁰. Uvođenje albendazola krajem devedesetih godina prošloga veka u terapiju ehinokokoze i formiranje jasnih kriterijuma za njegovu primenu značajno su popravili uspeh medikamentne terapije ehinokokne bolesti, kao neagresivnog i najjeftinijeg modaliteta lečenja. Pored toga, medikamentna terapija omogućila je lečenje i onih bolesnika koji se iz bilo kog razloga ne mogu operisati, niti podvrgnuti punkciji i drenaži ehinokokne ciste. Među njima su i različiti slučajevi multicistične i diseminovane ehinokokne bolesti, kao i retke i neuobičajene lokalizacije ehinokoknih cisti, koji i danas predstavljaju veliki i, ponekad, gotovo nerešivi medicinski problem, čak i za iskusne kliničare u ovoj oblasti^{21-29, 41-50}.

U našem radu prikazali smo mladu bolesnicu sa retkim i teškim oblikom multicistične ehinokokoze jetre kod koje je dijagnoza postavljena neposredno posle porođaja. Radilo se o veoma agresivnoj bolesti sa velikim brojem fertilnih cisti i pretećom rupturom najveće ciste u levom režnju jetre. Pojava urtikarije i jakog bola u trbuhu mogla bi se povezati sa curenjem cističnog sadržaja upravo iz te ciste, na šta ukazuju visoke vrednosti eozinofila, gama globulina, IgE i antitela prema antigenima ehinokoka. Veoma je interesantna činjenica da je bolesnica trudnoću i sam porođaj podnela bez posebnih problema, iako je u tom periodu bilo mnogo uslova za komplikacije, pre svega u vidu rupture ciste. Nepoznato je kada je infekcija nastala, pa se postavlja pitanje da li je trudnoća mogla uticati na brzinu rasta ehinokoknih cisti, o čemu nema podataka u literaturi, niti autori imaju ličnih iskustava. Yilmaz i sar.⁴⁹ 2006. prikazali su trudnicu sa ehinokoknom cistom u mozgu, ali ovo pitanje nisu razmatrali. U svakom slučaju primer prikazane bolesnice navodi na zaključak da je ultrazvuk abdomena kao lako dostupnu, bezbednu i jeftinu metodu neophodno uraditi na početku trudnoće kod svake trudnice, i to ne samo zbog ehinokokne bolesti.

Hirurško lečenje ubedljivo je najefikasniji način lečenja ehinokokne bolesti jetre, međutim kod izvesnog broja bolesnika sa većim brojem ehinokoknih cisti u jetri ovaj metod lečenja može biti povezan sa visokim operativnim rizikom, sa malom verovatnoćom za krajnji uspeh i potrebom za ponavljanim operacijama¹¹⁻¹³. Kod ovih bolesnika, veoma često i perkutana drenaža ehinokoknih cisti predstavlja neadekvatan terapijski izbor ili se uopšte ne može razmatrati, što je najbolje pokazano upravo na primeru naše bolesnice. Odmah po postavljanju dijagnoze bilo je jasno da se kod bolesnice ne može primeniti punkcija sa drenažom ehinokoknih cisti, te da će biti neophodno sprovesti medikamentnu terapiju u dužem vremenskom periodu. Međutim, postojala je izvesna dilema da li da se i kada, u toku terapije antihelminticima

bolesnica, eventualno podvrgne hirurškom lečenju. Zaključeno je da se jednokratnom, čak i veoma agresivnom operacijom sve ciste iz jetre ne bi mogle odstraniti i da postoji značajna verovatnoća da bi u toku hirurške intervencije moglo doći do diseminacije sadržaja ehinokoknih cisti. Prema tome, medikamentna terapija kao samostalni vid lečenja ehinokokoze jetre bio je najbolji, ali i jedini terapijski izbor za prikazanu bolesnicu, a hirurško lečenje dolazilo je u obzir samo u slučaju pojave komplikacija ehinokokne bolesti.

Veliki problem za kliničare koji se bave medikamentnom terapijom cistične ehinokokoze predstavlja činjenica da se izbor antihelmintika za lečenje ove bolesti i dalje svodi praktično samo na albendazol i mebendazol, mada se lečenje može sprovesti i prazikvantelom ili kombinacijom ovih lekova²¹⁻⁴¹. Međutim, mebendazol, kao i albendazol, spada u grupu benzimidazol-karbamata sa istim mehanizmom delovanja i istim neželjenim dejstvima, a osnovna razlika je u njegovoj značajno slabijoj resorpciji, tako da se sve ređe koristi za terapiju ehinokokoze. S druge strane, prazikvantel koji je pokazao dobru efikasnost u lečenju ehinokokne bolesti nije registrovan za ovu indikaciju, već za neurocisticerkozu. On je veoma skup i sve teže je dostupan u celom svetu, između ostalog i zbog toga što se poslednjih godina albendazol sve češće primenjuje u terapiji neurocisticerkoze^{51,52}. Prema tome, odluka o vrsti antihelmintika koji će se inicijalno primeniti u terapiji cistične ehinokokoze ne predstavlja posebnu poteškoću za lekare i problem se svodi uglavnom na doziranje, način i dužinu primene albendazola, kao i praćenje njegovih neželjenih reakcija.

Početak terapije prikazane bolesnice privremeno je odozvan zbog vremena potrebnog za nabavku leka, ali dodatno i zbog neprihvatanja bolesnice da naglo prekine dojenje bebe. S druge strane, potreba za brzim uvođenjem terapije nije postojala, a sami autori prethodno nisu imali iskustva sa primenom albendazola kod dojilja i njegovim neželjenim reakcijama u toj situaciji. Međutim, po pojavi bola u trbuhu i urtikarije, zbog sumnje na moguće curenje cističnog sadržaja, a u cilju preveniranja razvoja sekundarne ehinokokoze, primena albendazola započeta je odmah. Usled velike biomase parazita, terapija je sprovedena veoma oprezno, primenom manjih doza, uz stalnu bojazan od rupture najveće ciste u levom režnju jetre, iako je poznato da kod bolesnika sa multiplom ehinokokozom jetre treba davati veće doze antihelmintika^{12, 21, 22, 24, 25, 29}.

Veoma rano registrovani su pozitivni efekti terapije (odlubljena germinativna membrana, smanjenje promera ciste), ali, na žalost, i neželjena dejstva albendazola u vidu povišenih vrednosti serumskih transaminaza, što je bio i neposredni razlog obustave njegove primene. Poslednjih desetak godina rezultati više kliničkih studija pokazali su da dugotrajna kontinuirana primena albendazola nije praćena njegovim težim, pa ni značajno češćim neželjenim dejstvima. Stoga, veći broj autora smatra da u cilju postizanja boljih rezultata medikamentne terapije cistične ehinokokoze albendazol treba primeniti u većim dnevnim dozama i kontinuirano^{21, 22, 25, 29}. S druge strane, rezultati skorašnje studije Jevtića i sar.⁵³ pokazali su da višemesečna kontinuirana primena albendazola u dozi od 15–25 mg/kg telesne mase kod bolesni-

ka sa cističnom ehinokokozom može biti praćena dozno zavisnim, ali reverzibilnim porastom serumskih transaminaza, posebno kod težih oblika bolesti. Međutim, u ovom radu nije potvrđeno da je težina neželjenih dejstava albendazola direktno povezana sa dozom leka, niti da je primena većih doza ovoga leka neposredni razlog za češću obustavu terapije. Porast aktivnosti transaminaza u serumu tokom primene albendazola kod bolesnika sa ehinokokozom jetre veoma je retko uzrok potpune obustave terapije, a većina autora navodi da privremeno smanjenje doze ili kratkotrajni prekid primene leka rezultira njihovom normalizacijom^{12, 21, 22, 25}. Kod bolesnika koji albendazol dobijaju kontinuirano, posebno u dozama većim od 20 mg/kg telesne mase, porast transaminaza najčešće se registruje u periodu od 2. do 4. meseca terapije i tada su njihove prosečne vrednosti najviše⁵³. Nažalost, kod prikazane bolesnice, i pored primene albendazola u dozi od 14,5 mg/kg telesne mase dnevno, zbog izrazitog porasta transaminaza u toku trećeg meseca terapije i njihovog višemesečnog održavanja na povišenom nivou, primena leka u potpunosti je obustavljena. Ovo potvrđuje da kod bolesnika sa ehinokokozom jetre pored doze albendazola, težina bolesti, ali verovatno i drugi faktori mogu biti uzrok porasta transaminaza i razlog za prekid terapije.

Za razliku od benzimidazola koji se godinama rutinski primenjuju u lečenju cistične ehinokokoze, klinička iskustva sa prazikvantelom u lečenju ove bolesti značajno su manja. Razlozi za to mogu biti višestruki, od činjenice da lek nije registrovan za ovu indikaciju (ili to autorima nije poznato), preko njegove cene i teže dostupnosti, do toga da je on pre svega antihelminetik sa odličnim skolicidnim dejstvom, a da slabije utiče na rast ehinokokne ciste^{31, 37}. Posle oralne primene kod ljudi u dozi od 50 mg/kg telesne težine, prazikvantel prodire u ehinokoknu cistu čoveka i dostiže visoke koncentracije u serumu od 1,3–1,8 mg/mL. Primenjuje se prema različitim protokolima, kao na primer jedanput dnevno, jedanput nedeljno, jedanput u dve nedelje ili jedanput mesečno, a potpun uspeh terapije prema pojedinim autorima

dostiže i 67,4%^{23, 29, 31, 36, 37, 54}. Još bolji rezultati, u nekoliko kliničkih studija postignuti su kombinovanom primenom prazikvantela i benzimidazola, pre svega albendazola^{34–37, 39, 55}. Rukovodeći se pozitivnim iskustvom pomenutih autora sa primenom prazikvantela kod bolesnika sa cističnom ehinokokozom, podacima o blagim i reverzibilnim neželjenim dejstvima i preporukama za njegovu primenu u lečenju ehinokokoze od strane Svetske zdravstvene organizacije mi smo prazikvantel (Cisticide® tablete od 500 mg), uz pristanak bolesnice ordinirali u dozi od 2 500 mg dnevno^{56, 57}. Međutim, samo nedelju dana po njegovom uključanju došlo je do pojave egzantema čija se etiologija sa sigurnošću nije mogla utvrditi, pa je, pod sumnjom na alergijski egzantem, i terapija prazikvantelom u potpunosti obustavljena. Na taj način kod prikazane bolesnice iscrpljene su sve mogućnosti medikamentne terapije, pri čemu hirurško lečenje i dalje nije bilo racionalan terapijski izbor. Na sreću, kod nje je i osam meseci kasnije zabeležena dalja regresija bolesti u vidu smanjenja prečnika i pojave kalcifikacija u zidovima pojedinih cisti. Uzimajući u obzir da se definitivna procena uspeha medikamentne terapije može donositi i posle više od dve godine nakon primene antihelmintika, ne treba zanemariti i mogućnost potpunog izlečenja bolesnice^{12, 13, 20}. Nažalost, konačni ishod njene bolesti u ovom trenutku ne zavisi u velikoj meri od lekara.

Zaključak

Medikamentna terapija nekih oblika cistične ehinokokoze, kao na primer multicistične ehinokokne bolesti jetre može predstavljati ne samo najadekvatniji, nego i jedini mogući terapijski izbor. U takvim slučajevima obustava primene benzimidazol-karbamata i prazikvantela zbog njihovih neželjenih dejstava može značiti i nemogućnost daljeg lečenja bolesnika sa cističnom ehinokokozom. Zbog toga se nameće potreba za iznalaženjem i uvođenjem u kliničku praksu novih i efikasnijih lekova za tretman ehinokokne bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Williams JF. Echinococcus granulosus. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious disease. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 2493–5.
2. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. Lancet 2003; 362(9392): 1295–304.
3. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17(1): 107–35.
4. Durakbasa CU, Sander S, Sebiralti V, Tireli GA, Tosyali AN, Mutus M. Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. Pediatr Surg Int 2006; 22(2): 173–8.
5. Jenkins DJ, Romig T, Thompson RC. Emergence/re-emergence of Echinococcus spp.- a global update. Int J Parasitol 2005; 35(11–12): 1205–19.
6. Gavidia CM, Gonzalez AE, Zhang W, McManus DP, Lopera L, Ninaquispe B, et al. Diagnosis of cystic echinococcosis, central Peruvian Highlands. Emerg Infect Dis 2008; 14(2): 260–6.
7. Zhang WB, Zhang ZZ, Alili H, Chi PS. An investigation of factors influencing the hyperendemic of echinococcosis in Xinjiang. Chinese J Zoonoses 1994; 10: 204–5.
8. Logar J, Soba B, Kotar T. Serological evidence for human cystic echinococcosis in Slovenia. BMC Infect Dis 2008; 8: 63.
9. Craig P. Detection of specific circulating antigen, immune complexes and antibodies in human hydatidosis from Turkana (Kenya) and Great Britain, by enzyme-immunoassay. Parasite Immunol 1986; 8(2): 171–88.
10. Petrović M, Dugalić D, Popović M, Miličević M, Stefanović B, Zuvela M, et al. Occurrence of echinococcosis in Yugoslavia. Acta Chir Yugosl 1989; 36 Suppl 2: 532–6. (Croatian)
11. Stanković N. Novi prilaz u lečenju ehinokone bolesti jetre [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1992. (Serbian)
12. Mikić D, Trnjak Z, Bojić I, Begović V, Stanković N, Kupresanić S, et al. Personal experience in the diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. Vojnosanit Pregl 1998; 55(5): 489–99. (Serbian)
13. Yağcı G, Ustunsoy B, Kaymakcioglu N, Bozlar U, Gorgulu S, Simsek A, et al. Results of surgical, laparoscopic, and percutaneous

- treatment for hydatid disease of the liver: 10 years experience with 355 patients. *World J Surg* 2005; 29(12): 1670–9.
14. Durakbasa CU, Sander S, Sehirali V, Tireli GA, Tosyalı AN, Mutus M. Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(2): 173–8.
 15. Yılmaz Y, Kösem M, Ceylan K, Köseoglu B, Yalçınkaya I, Arslan H, et al. Our experience in eight cases with urinary hydatid disease: a series of 372 cases held in nine different clinics. *Int J Urol* 2006; 13(9): 1162–5.
 16. Dervenis C, Delis S, Argerinos C, Madariaga J, Milicevic M. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(6): 869–77.
 17. Khuroo MS, Dar MY, Yatoo GN, Zargar SA, Javaid G, Khan BA, et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993; 104(5): 1452–9.
 18. Bajjal SS, Basarge N, Srinadh ES, Mittal BR, Kumar A. Percutaneous management of renal hydatidosis: a minimally invasive therapeutic option. *J Urol* 1995; 153(4): 1199–201.
 19. Mikić D, Bojić I, Sjenčić G, Djurčić P, Djokić M, Begović V. Successful treatment of echinococcal kidney disease with a combination of albendazole administration and percutaneous drainage. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(3): 317–21. (Serbian)
 20. Nasseri Moghaddam S, Abrishami A, Malekzadeh R. Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003623.
 21. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* 1989; 67(5): 503–8.
 22. Todorov T, Vutova K, Mechkov G, Petkov D, Nedelkov G, Tonchev Z. Evaluation of response to chemotherapy of human cystic echinococcosis. *Br J Radiol* 1990; 63(751): 523–31.
 23. Redžić B, Radulović S, Stanković N, Redžić-Rosko Z. Praziquantel in the treatment of human echinococcosis. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52(2): 155–9. (Serbian)
 24. Luchi S, Vincenti A, Messina F, Parenti M, Scasso A, Campatelli A. Albendazole treatment of human hydatid tissue. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(2): 165–7.
 25. Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* 1997; 64(1–2): 79–93.
 26. Vutova K, Mechkov G, Vachkov P, Petkov R, Georgiev P, Handjiev S, et al. Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis: the role of dosage and treatment duration. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93(4): 357–65.
 27. Keshmiri M, Baharvabdat H, Fattahi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H, et al. A placebo controlled study of albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 503–7.
 28. Franchi C, Di Vivo B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2): 304–9.
 29. Mikić D, Bojić I, Đokić M, Spasić V. Procena rezultata medicamentozne terapije ehinokokne bolesti jetre. *Acta Infecologica Yugoslavica* 2000; 3: 1–8.
 30. Todorov T, Vutova K, Donev S, Ivanov A, Katzarov K, Takov D. The types and timing of the degenerative changes seen in the cysts during and after benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99(7): 649–59.
 31. Morris DL, Richards KS, Chinnery JB. Protoscolicidal effect of praziquantel-in vitro and electron microscopical studies on *Echinococcus granulosus*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(6): 687–91.
 32. Henriksen TH, Klungsoyr P, Zeribun D. Treatment of disseminated peritoneal hydatid disease with praziquantel. *Lancet* 1989; 1(8632): 272.
 33. Emilio C, Losurdo G, Mollero L, Giacchino R. Multiorgan echinococcosis in a pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(7): 660–1.
 34. Taylor DH, Morris DL. Combination chemotherapy is more effective in postspillage prophylaxis for hydatid disease than either albendazole or praziquantel alone. *Br J Surg* 1989; 76(9): 954.
 35. Homeida M, Leahy W, Copeland S, Ali MM, Harron DW. Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in Sudanese men. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88(5): 551–9.
 36. Yasany MI, al Karawi MA, Mohamed AR. Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Trop Med Parasitol* 1993; 44(3): 192–4.
 37. Mohamed AE, Yasany MI, Al Karawi MA. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23): 1690–4.
 38. Piens MA, Persat F, May F, Mojon M. Praziquantel in human hydatidosis. Evaluation by preoperative treatment. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1989; 82(4): 503–12. (French)
 39. Dautović S, Koluder N, Ferhatović M, Mostarac N, Kapisazović S, Tanović H, et al. Praziquantel in prevention of complicated echinococcosis releases. In: *Book of abstracts. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Germany: Munich; 2007. p. 45–6.
 40. Ayles HM, Corbett EL, Taylor I, Cowie AG, Bligh J, Walmsley K, et al. A combined medical and surgical approach to hydatid disease: 12 years' experience at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84(2): 100–5.
 41. Cobo F, Yamoş C, Boededer H. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a preoperative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *The European J Trop Med Intem Health* 2002; 3: 426–6.
 42. Infanger M, Kossmebl P, Grimm D. Surgical and medical management of rare echinococcosis of the extremities: pre- and post-operative long-term chemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(11–12): 954–7.
 43. Ciurea AV, Giuseppe G, Machinis TG, Coman TC, Fountas KN. Orbital hydatid cyst in childhood: a report of two cases. *South Med J* 2006; 99(6): 620–4.
 44. Fertin M, Monquet F, Lallemand R, Gaxotte V, Decoene C, Larrue B, et al. Diagnosis, imaging, and treatment of an unusual cardiac hydatid cyst. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(6): 356–8.
 45. Zubiaurre Lizarralde L, Oyarzabal Pérez I, Ruiz Montesinos I, Guisasaola Gorrotxategi E. Invasion of the portal vein by a hydatid cyst. Review of the literature. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(7): 405–8. (Spanish)
 46. Sandomato L, Cipolla C, Li Petri S, Ciacio O, Galia M, Cannizzaro F, et al. Giant hepatic hydatid cyst as a cause of small bowel obstruction. *Am Surg* 2006; 72(5): 405–8.
 47. Sajiolas M, Stamatakos M, Zervas A, Agapitos E. Hydatid disease of the seminal vesicle: a rare presentation of hydatid cyst. *Int Urol Nephrol* 2006; 38(2): 287–9.
 48. Durakbasa MO, Kose O, Islam NC, Kilicoglu G. A primary hydatid cyst of the gracilis: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2007; 15(1): 118–20.
 49. Yılmaz N, Kıymaz N, Etlük O, Yazıcı T. Primary hydatid cyst of the brain during pregnancy. *Neurol Med Chir* 2006; 46(8): 415–7.
 50. Herrera A, Martínez AA, Rodríguez J. Spinal hydatidosis. *Spine* 2005; 30(21): 2439–44.
 51. Botero D, Uribe CS, Sanchez JL, Alzate T, Velasquez G, Ocampo NE, et al. Short course albendazole treatment for neurocysti-

- cercosis in Columbia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87(5): 576–7.
52. *Mehta SS, Hatfield S, Jessen L, Vogel D.* Albendazole versus praziquantel for neurocysticercosis. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(6): 598–600.
53. *Jevtić M, Mikić D, Arsić-Komljenović G, Stanković N, Ristanović E, Sjenčić G, et al.* Adverse effects of longterm, continual administration of high doses of albendazole in the treatment of echinococcal disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 539–44. (Serbian)
54. *Taketomo CK.* Pediatric dosage handbook. Hudson (OH): Lexi-comp Inc; 1999. p. 745–6.
55. *Salto E, Juárez E, Roiz MP, Abad J.* Combined chemotherapy (mebendazole plus praziquantel) in patients with hydatidosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9(9): 527–9. (Spanish)
56. *Anadol D, Özgelik U, Kiper N, Göçmen A.* Treatment of hydatid disease. *Paediatr Drugs* 2001; 3(2): 123–35.
57. *WHO Informal Working Group on Echinococcosis.* Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ* 1996; 74(3): 231–42. (English, French)

Rad primljen 30. I 2009.