

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 2, broj 2, decembar 2011.

Journal of the Faculty of Medicine Foča,
University of East Sarajevo

Volume 2, No 2, December 2011



BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Godište 2, broj 2, decembar 2011.

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis
Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet
u Istočnom Sarajevu

ISSN 1986-8529
UDK 57+61

Izdavač

Medicinski fakultet Foča
Univerzitet
u Istočnom Sarajevu
Studentska 5, 73 300 Foča

Za izdavača:

Prof. dr Veljko Marić, dekan

Adresa uredništva

Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
Telefon: 058/210-420
Fax: 058/210-007
E-mail: urednistvo@
biomedicinskaistranzivanja.
rs.ba

Članci su u cjelosti dostupni
na internet stranici:
[http://
biomedicinskaistranzivanja.
rs.ba](http://biomedicinskaistranzivanja.rs.ba)

Prelom teksta i priprema za štampanje

Goran Lečić

Štampanje

KAB Savić Foča

Tiraž

300 primjeraka

Glavni i odgovorni urednik

Prof. dr Siniša Ristić

Savetnici urednika

Prof. dr Ljubica Đukanović,
Prof. dr Slavenka Janković

Pomoćnici glavnog urednika

Doc. dr Dejan Bokonjić
Prof. dr Snežana Medenica
Doc. dr Maja Račić

Sekretari urednika

Dr Đorđe Božović
Dr Branislava Čurčić
Dr Jelena Krunic
Srđan Mašić, Ing.
Dr Danijela Trifunović
Dr Aleksandra Žuža

Izdavački savjet

Predsjednik

Prof. dr Veljko Marić

Članovi

Akademik Drenka Šećerov-
Zečević
Akademik Marko Vuković
Akademik Mirko Šošić
Prof. dr Milan Kulić
Doc. dr Biljana Mijović
Doc. dr Ljiljana Milović
Prof. Dr Kosovka Obradović-
Đurišić

Članovi Uređivačkog odbora

Doc. dr Tatjana Bućma
Prof. dr Radoslav Cvijanović
Prof. dr Dragana Čukić
Prof. dr Mara Drecun
Prof. dr Stevanka Đorđević
Prof. dr Slobodanka Đukić
Prof. dr Radoslav Gajanin
Prof. dr Ranko Golijanin
Doc. dr Nedeljka Ivković
Prof. dr Nadica Jovanović-Simić
Prof. dr Slađana Jović
Prof. dr Vladimir Jurišić

Prof. dr Radojka Kocijančić
Prof. dr Zvezdana Kojić
Prof. dr Mirjana Mirić
Prof. dr Ranka Mirković
Prof. dr Goran Nedović
Prof. dr Dragan Rapajić
Prof. dr Slavica Ristić
Doc. dr Mirjana Stamenović
Prof. dr Milan Stojaković
Doc. dr Goran Trajković
Prof. dr Bogdan Zrnić

Sekretar uredništva

Ana Simović

Lektor za srpski jezik

Aleksandra Bokonjić

Lektori za engleski jezik

Sanja Antelj
Srđan Drašković
Jovanka Tešanović

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Volume 2, No 2, December 2011

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Journal of the Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo

ISSN 1986-8529
UDC 57+61

Published by

Faculty of Medicine Foča
University of East Sarajevo
Studentska 5, 73 300 Foča

On behalf of the publisher

Prof. Veljko Marić, MD, PhD,
Dean

Editorial office

Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
Telephone: 058/210-420
Fax: 058/210-007
E-mail: urednistvo@
biomedicinskaistrazivanja.
rs.ba

All articles are available on the
following website:

[http://
biomedicinskaistrazivanja.
rs.ba](http://biomedicinskaistrazivanja.rs.ba)

Text capture and processing

Goran Lečić

Print

KAB Savić, Foča

Printing

300 copies

Editor-in-Chief

Prof. Siniša Ristić, MD, PhD

Advisory Editors

Prof. Ljubica Djukanović
MD, PhD
Prof. Slavenka Janković,
MD, PhD

Associate Editors

Assoc. Prof. Dejan Bokonjić,
MD, PhD
Prof. Snežana Medenica,
MD, PhD
Assoc. Prof. Maja Račić,
MD, PhD

Editor Assistants

Djordje Božović, MD
Branislava Čurčić, MD
Jelena Krunić, MD
Srđan Mašić, Ing.
Danijela Trifunović, MD
Aleksandra Žuža, MD

Publishing Council

President

Prof. Veljko Marić, MD,
PhD

Members

Academician Drenka
Šećerov-Zečević
Academician Marko Vuković
Academician Mirko Šošić
Prof. Milan Kulić, PhD
Assoc. Prof. Biljana Mijović,
MD, PhD
Assoc. Prof. Ljiljana Milović,
MD, PhD
Prof. Kosovka Obradović-
Djurišić, MD, PhD

Members of the Editorial Board

Ass.Prof. Tatjana Bućma
Prof. Radoslav Cvijanović
Prof. Dragana Čukić
Prof. Mara Drecun
Prof. Stevanka Djordjević
Prof. Slobodanka Djukić
Prof. Radoslav Gajanin
Prof. Ranko Golijanin
Ass.Prof. Nedeljka Ivković
Prof. Nadica Jovanović-Simić
Prof. Slađana Jović
Prof. Vladimir Jurišić

Prof. Radojka Kocijančić
Prof. Zvezdana Kojić
Prof. Mirjana Mirić
Prof. Ranka Mirković
Prof. Goran Nedović
Prof. Dragan Rapajić
Prof. Slavica Ristić
Ass.Prof. Mirjana Stamenović
Prof. Milan Stojaković
Ass.Prof. Goran Trajković
Prof. Bogdan Zrnić

Technical secretary

Ana Simović

Serbian language lector

Aleksandra Bokonjić

English language editor

Sanja Antelj
Srđan Drašković
Jovanka Tešanović

Sadržaj

ORIGINALNI RADOVI

Morfološka i topografska analiza krvnih sudova cisternalnog segmenta vestibulokohlearnog nerva Tatjana Bućma, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević, Vesna Gajanin	1
Savremena terapija hroničnog hepatitisa C: efikasnost i mogućnost predviđanja terapijskog odgovora Milena Božić, Ksenija Bojović, Miljana Đonin-Nenezić, Ivana Milošević, Sonja Žerjav	10
Uticaj korekcije anemije bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na kardiovaskularni sistem Branca Radović, Snežana Kešelj, Bojan Pejović	21
Karakteristike metaboličkog sindroma kod bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima Snežana Medenica, Verica Ivanović, Aleksandra Žuža, Đorđe Božović, Slavica Ristić, Siniša Ristić	30
Uticaj profesionalnih štetnosti na traumatizam radnika „Rudnika i termoelektrane Ugljevik“ Vinko Đurić	36
Učestalost karcinoma dojke u opštini Prijedor u periodu 2004-2008. godina Biljana Đukić, Sandra Hotić-Lazarević, Sanja Kecman-Prodan	43
Uticaj odnosa između ljekara i bolesnika na ishode liječenja dijabetesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti Maja Račić, Srebrenka Kusmuk, Ljilja Kozomara	47

PREGLED LITERATURE

Racionalno lečenje demencija Goran Vasić, Snežana Medenica, Goran Mihajlović, Vladimir Jurišić	56
Antihipertenzivna terapija u trudnoći Radmila Veličković Radovanović, Tatjana Cvetković, Branka Mitić, Nikola Stefanović	62
Nefroangioskleroza i ishemijska bolest bubrega - dijagnostički izazov Ljubica Đukanović	72

ERRATUM

Uspješno zatvaranje oroantralne komunikacije modifikovanom operacijom Caldwell - Lüc Bojan Kujundžić, Ranko Golijanin, Veljko Marić, Helena Marić, Lado Davidović	80
---	----

Originalni rad

Morfološka i topografska analiza krvnih sudova cisternalnog segmenta vestibulokohlearnog nerva

Tatjana Bućma, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević, Vesna Gajanin

Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Kompresija nerava od strane krvnih sudova u pontocerebelarnom uglu može uzrokovati funkcionalne promjene ovih nerava. Radikularni, cisternalni dio vestibulokohlearnog nerva (n.VIII) ishranjuju grančice a. cerebelli anterior inferior (AICA).

Metode. Istraživanja su vršena na 40 mozgova odraslih lica, oba pola, dobi od 21 do 78 godina. Po završetku fiksiranja vršeno je fino preparisanje struktura pontocerebelarnog ugla, a zatim evidentiranje varijacija i odnosa krvnih sudova i nerava.

Rezultati. AICA je u 17% desno i 6% lijevo bila dvostruka. Hipoplastična AICA je češće viđena na lijevoj strani (30 %). Odnos sa n. abducens-om (n.VI) je ostvarivala češće sa lijeve strane, a sa n. facialis-om (n.VII) i n.VIII češće desno. AICA je u 22% desno i u 30% lijevo pravila omču oko n.VIII. Kada je riječ o odnosu bočnih grana AICA i n.VIII, najčešće su druga desna (45 % slučajeva) i druga lijeva (35 % slučajeva) grana imale blizak odnos sa pomenutim nervom

Zaključak. Iako postoji čest nalaz bliskog odnosa n.VIII i krvnih sudova, vrlo su oprečni stavovi o postojanju vaskularnog kompresivnog sindroma, dok jedni autori smatraju da je to normalan anatomski nalaz, drugi potvrđuju svojim radovima postojanje istog.

Ključne riječi: vestibulokohlearni živac, krvni sudovi, pontocerebelarni ugao

Uvod

Kompresija kranijalnih nerava krvnim sudovima u pontocerebelarnom uglu može da uzrokuje funkcionalne promjene ovih nerava. Mikrovaskularna dekompresija je metoda izbora u medikamentozno rezistentnim slučajevima ovog sindroma. Hirurzi su u toku dugogodišnjeg rada prikazali nal-

aze bliskog kontakta krvnih sudova i kranijalnih nerava u praktično skoro svim slučajevima trigeminalne neuralgije ili hemifacijalnog spazma. Postoje naznake da kompresija n. vestibulocochlearis-a (n. VIII) od strane vaskularnih petlji a. cerebelli anterior inferior (AICA) može biti uzrok nastanka simptoma tipa gubitka sluha, tinitusa i vestibularnih simptoma, ali je

Adresa autora:
Prof. dr Tatjana Bućma
Medicinski fakultet
Save Mrkalja 14,
78000 Banjaluka
tatjana.bucma@gmail.com

odnos između navedenih anatomskih struktura teško dokazati [1].

N. VIII obično ima dva izvora vaskularizacije: početni, radikularni dio nerva ishranjuju grančice AICA, a njegov najveći dio vaskularizuje *a. auditiva interna* (*a. labirinti*) [2], grana AICA, rjeđe *a. basilaris* [3]. AICA se odvaja direktno od *a. basilaris* (98,1%) i to najčešće od njene kaudalne trećine [4]. U rijetkim slučajevima se odvaja i od *a. cerebelli inferior posterior*, odnosno *a. vertebralis* (1,9%). Kao jednostruko stablo se pojavljuje u 92,3%, a dvostruko u 7,7% slučajeva [5], odnosno 72% slučajeva jednostruko, 26% slučajeva dvostruko, a 2% slučajeva kao trostruko stablo [6].

Nakon nastanka, AICA ukršta *n. abducens* (n. VI), sa ventralne ili dorzalne strane, mada u nekim slučajevima prolazi i direktno kroz taj nerv. U odnosu na *n. facialis* (n. VII) i n. VIII može se pružati ventralno ili dorzalno. Spomenute nerve arterija ukršta na različitim mjestima: u 19 do 40% van unutrašnjeg slušnog hodnika, u predjelu porusa 33 do 56% i unutrašnjem slušnom hodniku u 25 do 27% [1]. U ovom nivou se odvajaju i njene bočne grane, *a. auditiva interna*, *a. subarcuata* i grančice za *pons* i *medulla-oblongata*-u [6,7]. U predjelu ovih nerava AICA daje i dvije završne grane, rostralnu ili lateralnu, i kaudalnu ili medijalnu granu. Rostralna grana je u neposrednom odnosu sa n. VII i n. VIII, čije grančice i ishranjuju pomenute živce i u 50 % slučajeva stvaraju vaskularnu petlju oko njih koja često sa živcima prodire i u *meatus acusticus internus* [8]. Prema rezultatima jednog istraživanja [9] u kadaveričnim studijama AICA u unutrašnjem slušnom hodniku čini vaskularnu petlju u 12,3% slučajeva, dok NMR studije ukazuju da su vaskularne petlje u unutrašnjem slušnom hodniku AICA i n. VIII nađeni i kod pacijenata sa simptomima od strane vestibularnog i auditivnog sistema, kao i kod onih bez simptoma, u 25% i 21,4% slučajeva.

Cilj rada je bio da se:

1. izvrši morfološka analiza krvnih su-

dova koji vaskularizuju cisternalni segment n. VIII;

2. analiziraju topografski odnosi cisternalnog segmenta n. VIII u pontocerebelarnom uglu sa krvnim sudovima koji ga ishranjuju.

Metode rada

Istraživanja su vršena na 40 mozgova odraslih osoba, oba pola, životne dobi od 21 do 78 godina, bez postojanja dijagnoze neuroloških oboljenja. Materijal je sakupljen u obdukcionalnoj sali Službe za patološku anatomiju, Opšte bolnice u Doboju. Mozak je vađen iz kranijalne duplje uobičajnom obdukcionalnom tehnikom, nakon čega je potapan u 10 % rastvor formalina, gdje je fiksiran više mjeseci. Nakon fiksiranja, vršeno je fino preparisanje struktura pontocerebelarnog ugla desno i lijevo, uz upotrebu mikrohrurških pinceta i skalpela pod stereolupom marke MBS-9, uz korištenje uvećanja od osam puta. Na ovako pripremljenim preparatima smo pod lupom posmatrali odnose naše ispitivane strukture, n. VIII, sa susjednim elementima, i to prvenstveno n. VII, s kojim ima zajednički put do dna unutrašnjeg slušnog hodnika, i AICA, čije bočne grane se pružaju po samom n. VIII i ujedno ga vaskularizuju. Nakon uvida u odnose nerva u prostoru između *fossae postpontinae* i ulaza u *meatus acusticus internus*, pristupili smo fotografisanju ispitivanih elemenata.

Rezultati

Cisternalni dio n. VIII vaskularizuje AICA, krvni sud koji se odvaja direktno od *a. basilaris* (Tabela 1).

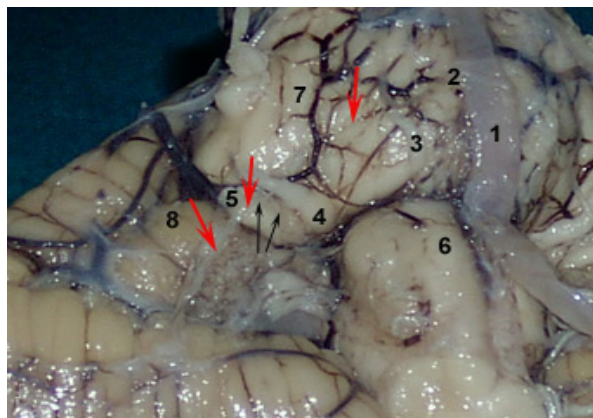
Upoređujući lijevu i desnu stranu u 17 % AICA se lijevo odvaja od *a. basilaris* kaudalnije od iste desno, u 55 % rostralnije, a u 33 % slučajeva u

Tabela 1. Nivo odvajanja *a. cerebelli anterior inferior* (AICA) u odnosu na mjesto nastanka *a. basilaris* (AB)

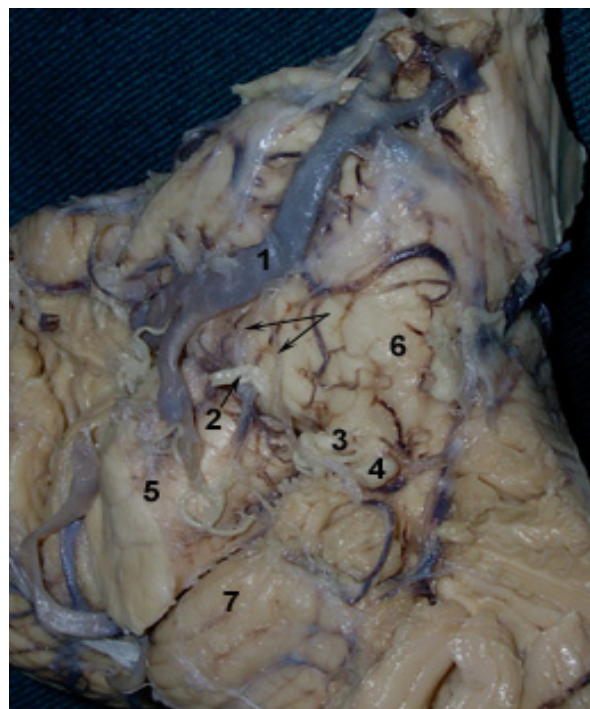
	Odvajanje AICA od kaudalne trećine AB	Odvajanje AICA od srednje trećine AB	Udaljenost odvajanja AICA u odnosu na mjesto nastanka AB
Desno	81,3%	18,7%	5-15 mm (9,5 mm)
Lijevo	66,7%	33,3%	3-15 mm (10 mm)

Tabela 2. Osobine a. cerebelli anterior inferior (AICA)

	Dvostruka AICA	Hipoplastična AICA
Desno	17%	28%
Lijevo	6%	30%

**Slika 1.** Hipoplastična a. cerebelli anterior inferior

1. a. basilaris, 2. mjesto odvajanja a. cerebelli anterior inferior (sive strelice prikazuju hipoplastičnu arteriju), 3. n. abducens, 4. n. facialis, 5. n. vestibulocochlearis (crne strelice prikazuju grančice hipoplastične arterije namijenjene za kompleks nerava), 6. medulla oblongata, 7. pons, 8. cerebellum

**Slika 2.** Duplikacija a. cerebelli anterior inferior

1. a. basilaris, 2. n. abducens (strelica pokazuje udvostručenu a. cerebelli anterior inferior koja obuhvata n. abducens), 3. n. facialis, 4. n. vestibulocochlearis, 5. medulla oblongata, 6. pons, 7. cerebellum.

istom nivou.

U određenom broju slučajeva nađena je dvostruka AICA, odnosno hipoplastična AICA (Tabela 2, slika 1 i 2).

Na svom putu AICA pravi veoma bliske odnose sa kranijalnim nervima u području *fosae postpontinae* (Tabela 3).

U 22 % na desnoj i 18 % na lijevoj strani AICA se zavlači u uski prostor između n.VII i n.VIII.

Dio stabla AICA koji je uz n.VIII, može u određenom broju slučajeva da pravi omče uz ili oko samog nerva. U našem istraživanju uočeno je na desnoj strani 22 % arterijskih omči neposredno uz ili oko samog nerva i 30 % na

lijevoj strani (Slika 3).

22 % na desnoj strani i 18 % na lijevoj strani AICA se u nivou n. VII i n. VIII račva na završne grane, rostralnu (lateralnu) i kaudalnu (medijalnu), pri čemu u svim slučajevima grananja na obje strane rostralna grana ima blizak odnos sa n. VIII, dajući bočne grančice za njegovu vaskularizaciju. U nekim slučajevima pomenuta, rostralna grana gradi i omču oko nerva. Prošavši n. VIII pomenuta grana, kao i kaudalna završna grana AICA odlaze ka strukturama malog mozga koje vaskularizuju.

Na putu od mjesta odvajanja od a. basilaris do kompleksa nerava (n. VII i n. VIII) na desnoj strani AICA daje od 1-9 bočnih grana, dok na

Tabela 3. Odnos a. cerebelli anterior inferior u pontocerebelarnoj cisterni prema nervima

Odnos a. cerebelli anterior inferior prema nervima									
	n. abducens			n. facialis			n. vestibulocochlearis		
	V	D	N	V	D	N	V	D	N
Desno	77%	23%	-	33%	11%	56%	33%	11%	56%
Lijevo	18%	29%	53%	25%	25%	50%	30%	30%	40%

V - ventralna strana nerva; D - dorzalna strana nerva; N - nema odnos sa nervom

lijevoj strani daje od 1-5 bočnih grana.

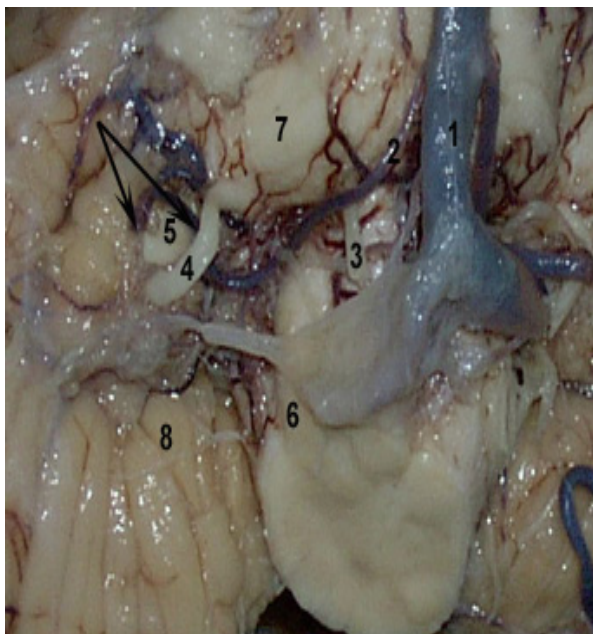
Na desnoj strani u 22 % AICA daje samo jednu bočnu granu, u 44 % dvije bočne grane, u 16 % tri bočne grane, a po 6 % pet, sedam odnosno devet bočnih grana. Pri tom u 28 % prva bočna grana ima blizak odnos sa n. VIII, u 45 % druga grana (u 5 % pravi omču oko živca), u 17 % treća bočna grana, odnosno četvrta imaju odnos sa nervom. Ni u jednom slučaju nije nađen odnos pete bočne grane, ali u 12 % šesta, odnosno sedma grana imaju ponovo odnos sa n. VIII, te u 5 % osma, odnosno deveta bočna grana. Na lijevoj strani u 28 % AICA nema bočnu granu u prostoru između nastanka i grananja u nivou sedmog i osmog nerva, u 22 % ima jednu, u 33 % dvije u 6 % četiri i u 11 % slučajeva ima pet bočnih grana. U 24 % prva bočna grana, u 35 % druga, u 6 % treća, u 12 % četvrta i u 12 % peta bočna grana AICA ima blizak odnos sa n. VIII, dok u 18 % jedna od ovih grana pravi omču oko pomenutog nerva (Slika 4).

U 5 % slučajeva na desnoj strani i 6 % slučajeva na lijevoj strani *a. cerebelli posterior inferior* ima bliske odnose sa cisternalnim segmentom n.VIII (Slika 5).



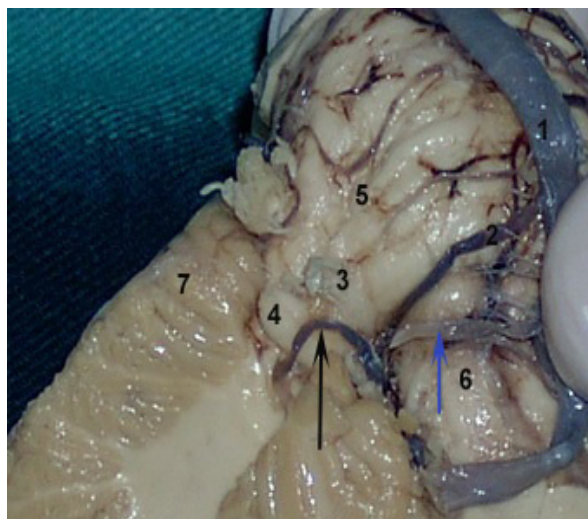
Slika 4. Odnos bočnih grana *a. cerebelli anterior inferior* sa n. facialis i n. vestibulocochlearis.

1. *a. cerebelli anterior inferior* (strelice pokazuju omče koje bočne grane arterije grade oko nerava), 2. *pons*, 3. *cerebellum*, 4. n. facialis, 5. n. vestibulocochlearis.



Slika 3. Odnos *a. cerebelli anterior inferior* sa n. facialis i n. vestibulocochlearis

1. *a. basilaris*, 2. *a. cerebelli anterior inferior* (strelica pokazuje položaj arterije između nerava, kao i omču koju gradi oko njih), 3. n. abducens, 4. n. facialis, 5. n. vestibulocochlearis, 6. *medulla oblongata*, 7. *pons*, 8. *cerebellum*.



Slika 5. Odnos *a. cerebelli posterior inferior* sa n. facialis i n. vestibulocochlearis

1. *a. basilaris*, 2. *a. cerebelli anterior inferior*, 3. n. facialis, 4. n. vestibulocochlearis, 5. *pons*, 6. *medulla oblongata*, 7. *cerebellum*, (crna strelica pokazuje omču *a. cerebelli anterior inferior* oko kompleksa nerava; siva strelica pokazuje odnos *a. cerebelli posterior inferior* prema kompleksu nerava).

Diskusija

AICA ima vrlo varijabilnu putanju i često se vidi njen kontakt sa n. VIII što neki autori dovode u vezu sa nastankom sindroma AICA i posljedičnom kliničkom slikom nadražaja vestibularnog i auditornog sistema. Međutim, postoje slučajevi bliskog odnosa ovih anatomskih struktura u pacijenata bez simptoma kada ovaj pomenuti sindrom postaje kontraverza [10]. U ovom istraživanju smo pronašli da se na desnoj strani u 81,3 % slučajeva AICA odvaja od kaudalne trećine, a u 18,7 % od srednje trećine a. basilaris, dok na lijevoj strani odvaja u 66,7 % se odvaja od kaudalne, a u 33,3 % slučajeva od srednje trećine a. basilaris. U mjernim jedinicama, mjesto odvajanja AICA desno je na 5-15 mm (prosječno 9,5 mm) od mjesta nastanka a. basilaris, dok na lijevoj strani nastaje na 3-15 mm (prosječno 10 mm) od nastanka a. basilaris. Ovi nalazi potvrđuju literaturne podatke koji prikazuju da arterija nastaje od kaudalne trećine a. basilaris u 75-84 % [11], od srednje trećine u 13-16 %, dok od rostralne trećine se odvaja u 1-3 %, što mi nismo pronašli u svojim istraživanjima. Poredeći lijevu i desnu stranu pronašli smo da u 17 % AICA se lijevo odvaja od a. basilaris kaudalnije od iste na desnoj strani, u 55 % rostralnije, a u 33 % slučajeva AICA nastaju na istom nivou i lijevo i desno. Mitterwallner [12] je uočio da AICA može da nastane i direktnim odvajanjem od a. vertebralis u 0,5-10 %, a Takahashi [11] tvrdi da se može odvajati i od a. cerebelli posterior inferior.

Kielbasinski [13] i Jasargil [8] su nezavisno pronašli da AICA varira u broju. Jedna arterija je na desnoj ili lijevoj strani pronađena u 58-92 %, dvije u 4-20 %, tri u 1-20 %. Kim i saradnici [5] su bili precizniji u prikazali da je AICA u pontocerebelarnom uglu u 92,3 % jednostruka, u 7,7 % duplikat, pri čemu u 98,1 % nastaje od a. basilaris, a u 1,9 % od a. vertebralis, dok su Martin i saradnici [6] pronašli da je u 72 % jednostruka, u 26 % dvostruka, odnosno u 2 % trostruka. Naši nalazi su da je AICA u 6 % slučajeva na desnoj, a u 17 % na lijevoj strani dvostruka od samog mjesta nastanka ili su imale samo mali dio puta zajedničko stablo. Unilateralna hipoplazija AICA je pronađena lijevo u 30 %, a na desnoj strani u 28 % slučajeva, s tim da je hipoplazija bila jače izražena na lijevoj strani. Literaturni podaci su pokazali da je unilateralna aplazija nađena u 3-4 %, dok je bilateralna veoma rijetka,

1 %, dok mi aplaziju nismo pronašli na našim uzorcima [8].

Na svom putu od *metas acusticus internus*-a do ulaska u moždano stablo, lateralni dio *fossae postpontinae*, cisternalni segment n. VIII dolazi u kontakt sa strukturama smještenim u pontocerebelarnom uglu i prostoru neposredno oko njega. Ovakvi odnosi mogu u izvjesnom broju slučajeva doprinijeti nastanku pritiska i pomijeranja nerva sa njegove anatomske pozicije i posljedično tome nastanku promjena i ispada funkcija za koje je on odgovoran. Za ovo su najčešće odgovorne promjene na krvnim sudovima, među kojima prvenstveno AICA, koja prati nervnu peteljku, n. VIII i n. VII, na putu između moždanog stabla i ulaska u piramidu sljepoočne kosti i ima visoko varijabilan i napredvidiv put [14,15]. To su uglavnom izuvijana, izdužena stabla krvnog suda ili njegovih grana koji grade bliske odnose sa nervima, a u određenom procentu formiraju i omče oko njih. Najčešći simptomi su smanjenje ili gubitak sluha, tinitus, vrtoglavica, a ako je izvršen i pritisak na n. VII i hemifacialni spazam. Gierak i saradnici [16] navode da prethodno pobrojani simptomi uz pozitivan nalaz NMR su više nego pouzdan dokaz za postojanje tzv. neurovaskularnog kompresivnog n. VIII. Neki autori potvrđuju postojanje pomenutog sindroma nestankom tinitusa nakon operativnog zahvata kod pacijenata sa arterijskom kompresijom n. VIII [17]. U više radova se u 25% do 35% ispitivanih slučajeva nalaze manifestacije karakteristične za vaskularni kompresivni sindrom, međutim kontraverze u dijagnostici ovog sindroma nastaju kada se javljaju rezultati koji ukazuju na vrlo malu podudarnost nalaza NMR i audiovestibularnih simptoma [15]. Ohasi i saradnici [18] ukazuju da indikacija za mikrovaskularnu dekompresiju n. VIII nastaje samo ukoliko postoje i simptomi vaskularne kompresije n. VII. U nalazima Scoleri-a i saradnika [14] prikazano je da mikrovaskularnom dekompresijom n. cochlearis-a nije došlo do poboljšanja ili stabilizacije sluha, međutim dekompresijom n. vestibularis-a došlo je do kontrole i nestanka vertiga. Wuertenberger i saradnici [19] zaključuju da vertigo može biti uzrokovan venskom mikrovaskularnom kompresijom na n. VIII u unutrašnjem slušnom hodniku i da može biti tretirana mikrovaskularnom dekompresijom. De Ridder i saradnici [20] tvrde da vaskularni kompresivni

sindrom započinje pri vaskularnom kontaktu duž CNS segmenta kranijalnog nerva, dok su periferni segmenti više rezistentni na kompresiju, što potvrđuje i Reisser [21] u svojim radovima. Potvrđeno je i da tranzitorni region nerva, Obersteiner-Redlich-ova zona, prelaz iz perifernog u dio CNS segment, kao i mijelinska ovojnica proksimalnog centralnog dijela u odnosu na ovojnici perifernog dijela vrlo osjetljiva zona na vaskularnu kompresiju [10], da adherencija krvnih sudova za akson u ovoj zoni mogu uzrokovati demijelinizaciju neurone, i prateće lezije nerva [15]. Neki autori navode veliku sumnju u postojanje koncepta neurovaskularnog kompresivnog sindroma [22]. Oni su pronašli u svojim istraživanjima postojanje u 25 % arterijske petlje u kontaktu sa cisternalnim segmentom n. VIII i sa auditornim simptomima, dok su u 21,5 % slučajeva uočili arterijsku petlju u kontaktu sa nervom ali bez auditornih simptoma kod pacijenata. U jednom radu nije nađena veza između nespecifičnih vestibulokohlearnih simptoma i odnosa n. VIII i krvnih sudova u pontocerebelarnom uglu [9]. Takođe nije uočena signifikantna veza između AICA petlje smještene u unutrašnjem slušnom hodniku i unilateralnog gubitka sluha [1]. Rezultati studije pokazuju da radiološki prikaz kontakta između vaskularne petlje koju formira AICA i n. VIII na NMR se mogu smatirati normalnim anatomskim nalazima [22, 9]. Generalno u populaciji, kontakt između n. VIII i vaskularne omče otkriven na CT cisternografiji kao normalan anatomski nalaz, nalazi u 7% do 12% na anatomskim disekcijama i 14% do 34% na MRI [10]. Ryu i saradnici [23] imaju suprotno mišljenje i smatraju da potvrda postojanja ovog sindroma može objasniti simptome koje susrećemo i da zavise od dijela nerva na koji je izvršena kompresija od strane krvnog suda. Nađeni su i slučajevi kada izražena horizontalna petlja intrakranijalnog dijela lijeve *a. vertebralis* oko n. VIII, koja je bila u bliskom kontaktu s otvorom unutrašnjeg slušnog kanala uzrokuje unilateralno smanjenje sluha (sindrom kohleo-vertebralne zamke) [24]. U našim istraživanjima je nađeno da AICA na desnoj strani u 33 % slučajeva ukršta ventralnu, a u 11 % slučajeva dorzalnu stranu n. VIII, dok na lijevoj strani u 30 % slučajeva ukršta ventralnu i u istom procentu dorzalnu stranu nerva. U trećini slučajeva ne ukršta nerv, ali ga neznatno dodiruje na putu njihovog prostiranja. Qiao i

saradnici [25] potvrđuju da u 95 % n. VIII ima kontakt sa AICA- ili njenim granama, dok su Parnes i saradnici [26] pronašli u 12, 5 % ispitivanih slučajeva vrlo blizak odnos AICA i n. VIII neposredno uz *porus acusticus internus*.

AICA na svom putu ima i bliske kontakte sa n. VII, koji ima zajednički put prostiranja sa n. VIII od *fossae postpontinae* do *fundus meatus acusticus internus*-a. Ova arterija i ishranjuje sam živac. U 33 % slučajeva na desnoj strani ukršta ventralnu stranu, a u 11 % dorzalnu stranu n. VIII, dok lijevo ukršta ventralnu odnosno dorzalnu stranu u 25 % ispitivanih slučajeva. AICA se u 22 % na desnoj strani i 18 % na lijevoj strani zavlaci u uski prostor između n. VIII i n. VII. Megerian i saradnici [27] navode da su AICA ili neka njena grana nađene u prostoru između traka n. VIII i n. VII u 47 % na lijevoj strani i u 59 % na desnoj. U radovima Yurtseven-a i saradnika [28] pronašli smo podatke da se arterija u 32,5 % postavlja ventralno od nervnog kompleksa, u 35 % dorzalno, a u 32,5 % se provlači između ova dva nerva.

Pronašli smo i slučajeve pomenute omče ili zamke AICA oko n. VIII koju veći broj autora "okrivljuje" za nastanak kompresivnog sindroma. Literaturni podaci pokazuju da je pri anatomskim disekcijama uočeno u 12 % vaskularna omča, CT cisternografijom u 7%, a NMR-om u 14-34% ispitivanih uzoraka [29]. U našim rezultatima, na desnoj strani arterijsku omču smo pronašli u 22 %, a na lijevoj strani u 30 % ispitivanih slučajeva.

AICA na svom putu pravi i veoma bliske kontakte sa n. VI. Mi smo pronašli da na desnoj strani arterija u svim slučajevima ima blizak odnos sa nervom i to u 77 % ukršta njegovu ventralnu, a u 23 %, dorzalnu stranu. Lijevo, arterija ukršta ventralnu stranu nerva u 18 %, a dorzalnu u 29 %. U ostalim slučajevima na lijevoj strani nije imala direktan kontakt sa cisternalnim dijelom nerva. Yousry i saradnici [30] tvrde da je u 76,6 % n. VI imao kontakt sa AICA i to u 63,8 % je prolazila ventralno, a u 29,8 % dorzalno od nerva. Marinković i saradnici [31] su potvrdili da cisternalni segment n. VI ukrštaju brojni krvni sudovi, od čega u 75 % AICA ukršta ventralnu stranu, dok u 35, 71 % ukršta dorzalnu stranu nerva. U 25 % penetriira sam nerv.

U 22 % na desnoj strani i u 18 % na lijevoj strani AICA u nivou n. VIII i n. VII daje dvije završne grane, rostralnu i kaudalnu. U svim

slučajevima ovakvog grananja na obje strane rostralna grana ima blizak odnos n. VII. Uočili smo i da bočne grančice arterije namijenjene za njegovu vaskularizaciju u nekim slučajevima grade i omču oko nerva koju potvrđuju i nalazi u literaturi, gdje su Yasargil i saradnici [8] pronašli ovakvu omču 50 %, što je od velikog neurohirurškog značaja kod operacija akustičkog neurinoma. Na putu, od mjesta odvajanja od a. basilaris do kompleksa nerva, AICA na desnoj strani daje od 1-9 bočnih grana, dok na lijevoj strani daje od 1-5 bočnih grana. Desno u 22 % arterija daje samo jednu bočnu granu, u 44 % dvije bočne grane, u 16 % tri, a po 6 % pet, sedam, odnosno devet bočnih grana. U 28 % prva bočna grana ima blizak odnos sa n. VIII, u 45 % druga grana (u 5 % pravi omču oko nerva), u 17 % treća bočna grana, odnosno četvrta imaju odnos sa nervom. Ni u jednom slučaju nije nađen odnos pete bočne

grane, ali u 12 % šesta, odnosno sedma grana imaju ponovo odnos sa nervom, te u 5 % osma odnosno deveta bočna grana. Na lijevoj strani u 28 % arterija nema bočnu granu u prostoru između nastanka i grananja u nivou nerava, u 22 % ima jednu bočnu granu, u 33 % dvije, u 6 % četiri i u 11 % slučajeva ima pet bočnih grana. U 24 % prva bočna grana, u 35 % druga, u 6 % treća, u 12 % četvrta i u 12 % peta bočna grana AICA ima blizak odnos sa n. VIII, dok u 18 % jedna od ovih grana pravi omču oko pomenutog nerva. U literaturi smo pronašli da u 50 % dvije ili više grana AICA ima kontakt sa n. VIII [25].

U radu smo pronašli i da *a. cerebelli posterior inferior* u 5 % na desnoj strani i 6 % na lijevoj strani ima bliske odnose sa cisternalnim segmentom n. VIII, što potvrđuju i literaturni podaci [32].

Literatura

1. Steenstraten F, de Ru J, Witkamp TD. Is Microvascular Compression of the Vestibulocochlear Nerve a Cause of Unilateral Hearing Loss? *Ann of Oto, Rhinol & Laryn* 2007;116(4):248-52.
2. Matsushima T, Inoue T, Natori Y, Fukui M, De Oliveira E, Rhoton A. Microsurgical anatomy of the region near the porus acusticus internus; arteries around the facial and acoustic nerves bund. *No Shinkei Geka* 1992;20(4):409-15.
3. Marinković S, Milisavljević M, Antunović V. Arterije mozga i kičmene moždine-anatomske i kliničke karakteristike. Beograd: Bit Inženjering; 2001.
4. Perneczky A. The anterior inferior cerebellar artery. Anatomy, clinical aspect and microneurosurgery. *Fortschr Med* 1981;99(14):511-4.
5. Kim HN, Kim YH, Park IY, Kim GR, Chung IH. Variability of the surgical anatomy of the neurovascular complex of the cerebellopontine angle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99(4 Pt 1):288-96.
6. Martin RG, Grant JL, Peace D, Theiss C, Rhoton AL Jr. Microsurgical relationships of the anterior inferior cerebellar artery and the facial-vestibulocochlear nerve complex. *Neurosurgery* 1980;6(5):483-507.
7. Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the brainstem surface facing an acoustic neuroma. *Surg Neurol* 1986;25:326-39.
8. Yasargil MG. *Microneurosurgery*. Vol 1. Stuttgart: Georgthleme Verlag; 1984.
9. Gultekin S, Celik H, Akpek S, Oner Y, Gumus T, Tokgoz N. Vascular Loops at the Cerebellopontine Angle: is There a Correlation with Tinnitus? *Am J Neuroradiol* 2008;29: 1746-9.
10. Clift JM, Wong RD, Carney GM, Stavinoha RC, Boyev KP. Radiographic Analysis of Cochlear Nerve Vascular Compression. *Ann Oto, Rhinol & Laryn* 2009; 118(5):356-61.
11. Gerald B. Angiographic anatomy of the anterior inferior cerebellar artery. *Am J Roentg*. 1976:617-21
12. Mitterwaller F. Variationsstatistische Untersuchungen an den basalen Hirngefassen. *Acta Anat* 1955;24:51-88.
13. Kielbasinski G. Course and area supplied by the anterior inferior cerebellar arteries in man. *Folia Morphol (Warsz)* 1977;36(3):181-90.
14. Scoleri EM, Govila L. The vestibulocochlear nerve. *Semin Ultrasound CT MR* 2002; 23 (3):218-37.
15. Markowski J, Gierek T, Kluczevska E, Wilgorzata W. Assessment of vestibulocochlear organ function in patients meeting radiologic criteria of vascular compression syndrome of vestibulocochlear nerve-diagnosis of disabling positional vertigo. *Med Sci Monit* 2011;17(3) 169-72.
16. Gierek T, Kluczevska E, Oilch J, Zygan L. Vascular compression syndrome of the vestibulocochlear nerve. *Otolaryngologic and radiologic diagnosis*. *Otolaryngol Pol* 2000; 54(6):763-7.
17. Xu Z, Xiong Y. Effect of decompression of blood vessel on vascular compressive tinni-

- tus. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 1999;13(4):155-6.
18. Ohashi N, Yamasura S, Nakagawa H, Mizukoshi K, Kuze S. Vascular cross-compression of the VIIth and VIIIth cranial nerves. J Laryngol Otol 1992;106(5):436-9.
19. Wuertenberger CJ, Rosahl SK. Vertigo and Tinnitus Caused by Vascular Compression of the Vestibulocochlear Nerve, Not Intracanalicular Vestibular Schwannoma: Review and case Presentation. Skull Base 2009;19(6):417-24.
20. De Ridder D, Moller A, Verlooy J, Cornelissen M, De Ridder L. Is the root entry/exit zone important in microvascular compression syndromes? Neurosurgery 2002;51(2):427-33.
21. Reisser C, Schuknecht HF. The anterior inferior cerebellar artery in the internal auditory canal. Laryngoscope 1991;101(7 Pt 1):761-6.
22. Makins AE, Nikolopoulos TP, Ludman C, O'Donoghue GM. Is there a correlation between vascular loops and unilateral auditory symptoms? Laryngoscope 1998;108(11 Pt 1): 1739-42.
23. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Nishizawa S, Nozue M. Neurovascular compression syndrome of the eight cranial nerve. Can the site of compression explain the symptoms? Acta Neurochir (Wien) 1999;141(5):495-501.
24. Liu CH, Lin SK, Chang YJ. Cochlear vertebral entrapment syndrome: a case report. Eur J Radiol 2001;40(2):147-50.
25. Qiao S, Huan W, Qiu J. An anatomic study on the relationship of the recurrent perforating artery and the facial nerve and the vestibulocochlear nerve. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2004;18(1):10-1.
26. Parnes LS, Shimotarahara SG, Pelz D, Lee D, Fox AJ. Vascular relationships of the vestibulocochlear nerve on magnet resonance imaging. Am J Otol 1990;11(4):278-81.
27. Megerian CA, Hanekamp JS, Cosenza MJ, Litofsky NS. Selective retrosigmoid vestibular neurectomy without internal auditory canal drillout: an anatomic study. Otol Neurotol 2002;23(2):218-23.
28. Yurtseven T, Savas R, Koca A, Turhan T, Aktas EO, Islekel S. Relationship between anterior inferior cerebellar artery and facial-vestibulocochlear nerve complex: an anatomical and magnetic resonance images correlation study. Minim Invasive Neurosurg 2004;47(5): 306-11.
29. Chadha NK, Weiner GM. Vascular loops causing otological symptoms: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol 2008;33:5-11.
30. Yousry I, Camelio S, Wiesmann M, Schmid UD, Moriggl B, Bruckmann H, Yousry TA. Detailed magnetic resonance imaging anatomy of the cisternal segment of the abducent nerve: Dorello's canal and neurovascular relationships and landmarks. J Neurosurg 1999;91(2):276-83.
31. Marinković SU, Gibo H, Štímes B. The neurovascular relationships and the blood supply of the abducens nerve: surgical anatomy of the cisternal segment. Neurosurgery 1994;34(6): 1017-26.
32. Lister JR. Microsurgical anatomy of the posterior inferior cerebellar artery. Neurosurgery 1982;10:170-98.

Morphological and topographic analysis of blood vessels of cisternal segment of vestibulocochlear nerve

Tatjana Bućma, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević, Vesna Gajanin

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Compression of nerves by the blood vessels in the pontocerebellar angle can cause functional changes in these nerves. Radicular, cisternal part of vestibulocochlear nerve (n. VIII) is supplied by branches of inferior anterior cerebellar artery (AICA).

Methods. Studies were performed on 40 brains of adults of both sexes, aged 21 to 78. On completion of fixation, a fine preparation of structures in pontocerebellar angle was carried out and variations and relationships of blood vessels and nerves were recorded.

Results. In 17% of cases AICA was doubled on the right side and in 6% on the left one. Hypoplastic AICA was found more frequently on the left side (30 %). Relationship with abducens nerve (n. VI) was more frequent on the left, while with facial nerve (n. VII) and n. VIII on the right side. AICA formed a loop around n. VIII in 22% on the right side and 30% on the left one. Speaking of relationships among AICA branches and n. VIII, the nerve had the most frequent relationships with second right branch (45

%) and second left branch (35 %).

Conclusion. Although there is a common finding of a close relationship of n. VIII and blood vessels, there are very conflicting views on the existence of vascular compressive syndrome. While some authors believe that this is normal anatomical finding, the others confirm the existence of that syndrome.

Keywords: vestibulocochlear nerve, blood supply, pontocerebellar angle.

Originalni rad

Savremena terapija hroničnog hepatitisa C: efikasnost i mogućnost predviđanja terapijskog odgovora

Milena Božić^{1,2}, Ksenija Bojović¹, Miljana Đonin-Nenezić¹, Ivana Milošević^{1,3}, Sonja Žerjav¹

¹Klinika za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Hepatitis C virus (HCV) je jedan od glavnih uzročnika hroničnog hepatitisa, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Savremena terapija hroničnog hepatitisa C (HHC) podrazumeva primenu pegilovanog interferona alfa 2a ili 2b (PEG IFN- α 2a ili PEG IFN- α 2b) i ribavirina (RBV). Cilj rada je da se proceni efikasnost HCV terapije i faktora za predviđanje terapijskog odgovora.

Metode. Od 2002. do 2009. godine u XI odeljenju Klinike za infektivne i tropske bolesti KC Srbije u Beogradu kod 314 bolesnika sa HHC primenjena je antivirusna terapija (PEG IFN- α 2a+RBV). Kod 194 bolesnika sprovedena je kompletna terapija i praćeni su 24 nedelje posle završene terapije. Urađena su sledeća virusološka ispitivanja: antitela na HCV (ELISA test), nivo HCV RNK u serumu (kvantitativni PCR test) i genotip HCV (tip-specifična PCR tehnika). Faktori koji su uticali na uspeh antivirusne terapije procenjeni su analizom multivarijantne logističke regresije.

Rezultati. U grupi bolesnika sa HHC više je bilo muškaraca (59,3%), starijih od 40 godina (58,2%), sa visokim stepenom bazalne viremije (63%) i sa G1 (67%) HCV. Bridging fibroza i ciroza (F3, F4) su nađene kod 54 (27, 84%) bolesnika. Stabilan virusološki odgovor (SVR) je postignut kod 69,2%, relaps kod 11,9%, a bez odgovora na terapiju je bilo 19,8% bolesnika. Faktori koji su uticali na postizanje SVR bili su: non-1 genotip HCV (OR 5,9; 95% IP: 1,9–18,0), EVR (OR 0,92; 95% IP: 2,73–35,97) i bolesnici mlađi od 40 godina (OR 3,66; 95% IP: 1,48–9,0). Neuspeh terapije u vidu relapsa zavisio je od visine bazalne viremije (OR 0,37; 95% IP: 0,12–0,97), godina života >40 godina (OR 4,8; 95% IP: 1,35–17,84) i prisustva ciroze (OR 2,1; 95% IP: 1,0–4,7). Kod bolesnika bez odgovora na terapiju faktori predviđanja neuspeha su bili: G1 (OR 3,9; 95% IP: 1,5–10,3), visoka bazalna viremija (OR 3,45; 95% IP: 1,29–9,19) i prekid u kontinuitetu primene terapije (OR 4,49; 95% IP: 1,72–11,76).

Zaključak. Savremena, standardna terapija je bila efikasna kod 127/194 (69,2%) bolesnika sa HCC. Najznačajniji faktori za predviđanje uspeha terapije bili su: genotip HCV, EVR kod G1, životno doba bolesnika, stepen bazalne viremije, prisustvo ciroze i prekid u kontinuitetu terapije.

Ključne reči: hronični hepatitis C, efikasnost antivirusne terapije, predviđanje virusološkog odgovora.

Adresa autora:
Prof. dr Milena Božić
Veljka Lukića-Kurjaka 16/12
11000 Beograd, Srbija
obarska@gmail.com

Uvod

Hepatitis C virus (HCV) je vodeći uzročnik hroničnih bolesti jetre (hronični hepatitis, ciroza jetre, hepatocelularni karcinom) u celom svetu [1]. Akutna HCV infekcija se izleči samo kod 15–25% bolesnika, a kod 75–85% prelazi u hroničnu HCV infekciju [2]. Kod osoba sa pozitivnim antitelima na HCV (anti-HCV+) u serumu istovremeno je prisutna i viremija (HCV RNK+) kod 80% slučajeva. Hronični hepatitis C (HHC) predstavlja zapaljenje jetre uzrokovano virusom hepatitisa C, koje traje duže od 6 meseci u odnosu na nastanak infekcije ili otkrivanje bolesti jetre. Smrtnost kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom je rezultat razvoja ciroze i/ili hepatocelularnog karcinoma (HCC), koji su vodeće indikacije za transplantaciju jetre [1]. Ukoliko HCV infekcija dugo traje (20–30 godina), kod 20–30% bolesnika sa HHC će se razviti ciroza jetre, a 1–4% bolesnika sa cirozom jetre godišnje oboli i od HCC [2]. Oko 33% bolesnika sa dijagnostikovanom HCC umire u toku prve godine [3].

Ekstrahepatične manifestacije HCV infekcije su: krioglobulinemija, lichen planus, porphyria cutanea tarda, limfocitni sijaladenitis i membranozni glomerulonefritis [4].

Poslednjih godina učinjen je veliki napredak i postignuti su konsenzusi vezani za lečenje hroničnog hepatitisa C [3,4]. Primarni cilj terapije je eradicacija virusa. Sekundarni ciljevi su: usporavanje progresije bolesti i prevencija ciroze, HCC i ekstrahepatičnih manifestacija, poboljšanje histološkog stanja jetre, preživljavanja i kvaliteta života obolelih, kao i sprečavanje širenja HCV infekcije. Savremena

standardna terapija HHC podrazumeva primenu pegilovanih interferona alfa 2a ili 2b (PEG-IFN- α 2a ili PEG-IFN- α 2b) i ribavirina (RBV). Doze i trajanje infekcije zavise od vrste genotipa (G) HCV i telesne težine bolesnika [5] (Tabela 1).

Interferon alfa ima višestruko dejstvo: antiviralno, imunomodulatorno, antiproliferativno, a deluje i na apoptozu. Odgovoran je za prvu, indukcionu fazu pada produkcije virusa. Ribavirin (analog guanosina) je neophodna komponenta HCV terapije. Odgovoran je za drugu fazu eliminacije virusa, inhibiše de novo infekciju. Kombinacija RBV sa IFN dovodi do porasta efikasnosti terapije i smanjenja relapsa. Ovom kombinovanom terapijom se uspešno leči 50–55% bolesnika sa genotipovima 1 i 4 (G1, G4) i 80–85% sa genotipovima 2 i 3 (G2, G3) HCV [4]. Uspeh terapije je malo bolji kod bolesnika sa G2 u odnosu na bolesnike sa G3 HCV [3].

Univerzalno je prihvaćeno da se efikasnost terapije meri postizanjem stabilnog virusološkog odgovora (*sustained virologic response-SVR*), koji se definiše nedetektibilnom HCV RNK u serumu (HCV RNK < 50 IU/mL) PCR metodom, 24 nedelje posle završene terapije. Postignut SVR obično se smatra jednakim sa izlečenjem od infekcije kod više od 99% bolesnika [3,6]. Kada se postigne SVR zaustavlja se progresija HHC kod bolesnika bez ciroze jetre. Kod bolesnika sa cirozom jetre, koja je nastala pre početka terapije, eradicacija HCV redukuje dekompenzaciju, ali ne eliminiše rizik od razvoja HCC [3]. Pored virusološke postoji i biohemijska i histološka procena uspeha terapije. Biohemijska procena podrazumeva normalizaciju aktivnosti transaminaza (ALT), a histološka

Tabela 1. Standardna terapija hroničnog hepatitisa C

Genotip HCV	Lek	Doza leka	Trajanje terapije
G1 i 4	<i>Pegilovani interferon α2a ili</i>	180 μ g jednom nedeljno s.c.	48 nedelja
	<i>Pegilovani interferon α2b</i>	1,5 μ g/kg TT jednom nedeljno s.c.	
	<i>Ribavirin</i>	1000mg-1200 mg/dn. per os li 15 mg/kg TT per os	
G2 i 3	<i>Pegilovani interferon α2a ili</i>	180 μ g jednom nedeljno s.c.	24 nedelje
	<i>Pegilovani interferon α2b</i>	1,5 μ g/kg TT jednom nedeljno s.c.	
	<i>Ribavirin</i>	800 mg/dn. per os	

smanjenje nekroinflamacije i fibroze jetre bar za 2 stepena u odnosu na stanje jetre pre terapije. Patohistološki nalaz se poboljšava kod 50% i više lečenih bolesnika. Međutim, normalan nivo ALT i histološko poboljšanje se mogu naći i kod lečenih bolesnika, ali bez postignutog SVR. Zato je najsigurnija virusološka procena uspeha terapije postizanje SVR, jer dugotrajnu eradikaciju HCV prati i biohemijska i histološka remisija bolesti.

Virusološki odgovor kao preporuka za terapiju zahteva preciznu definiciju odgovora na terapiju (Tabele 2, 3 i 4).

Svi bolesnici sa hroničnom HCV infekcijom su potencijalni kandidati za lečenje. Terapija se može primeniti kod bolesnika stari-

jih od 18 godina, anti-HCV pozitivnih duže od 6 meseci, sa signifikantnom viremijom, kompenzovanom bolešću jetre (Child-Pugh A), uz primenu kontraceptivnih sredstava za osobe u generativnom periodu tokom terapije i 24 nedelje posle prestanka terapije. U ispitivanje se ne mogu uključiti bolesnici preosetljivi na peginterferon, trudnice i dojilje, bolesnici sa neutropenijom ($<1.500/\text{mm}^3$), trombocitopenijom ($<90.000/\text{mm}^3$), anemijom (hemoglobin $<120 \text{ g/L}$), dekompenzovanom bolešću jetre (Child-Plugh B ili C), bolesnici sa malignim bolestima, koji su na imunosupresivnoj terapiji, sa teškim plućnim, srčanim, psihijatrijskim ili neurološkim oboljenjima, autoimunim bolestima, sa loše kontrolisanim dijabetes melitusom,

Tabela 2. Definicije virusološkog odgovora na antivirusnu terapiju hroničnog hepatitisa C

Odgovor	Definicija
RVR	HCV RNK negativna ($<50 \text{ IU/mL}$) posle 4 nedelje terapije
EVR	Kompletan EVR Bez RVR ali negativna HCV RNK ($<50 \text{ IU/mL}$) posle 12 nedelja
	Parcijalan EVR Bez RVR i pozitivna HCV RNK posle 12 nedelja, ali smanjena za $\geq 2 \log_{10}$ u odnosu na bazalnu vrednost
Bez EVR	$<2 \log_{10}$ u odnosu na bazalnu vrednost posle 12 nedelja

RVR- rapidan virusološki odgovor

EVR- rani virusološki odgovor

Tabela 3. Efikasnost terapije hroničnog hepatitisa C merena virusološkim odgovorom

HCV RNK PCR ($<50 \text{ IU/mL}$)	EOT	Posle 24 nedelja praćenja	Virusološki odgovor
Negativna	Negativna	Negativna	SVR
Negativna	Negativna	Pozitivna	R
Pozitivna	Pozitivna	Pozitivna	NR

EOT - virusološki odgovor na kraju terapije; R-relaps; NR-bez odgovora

Tabela 4. Definicija neadekvatnog virusološkog odgovora

Definicija neadekvatnog virusološkog odgovora na terapiju
• Parcijalan neadekvatan virusološki odgovor: HCV RNK detektabilna posle 24 nedelja terapije • Nulti-odgovor: - pad viremije manji od 1 log posle 4 nedelje terapije - pad viremije manji od 2 log posle 12 nedelja terapije

sa zloupotrebom narkotika i alkohola i dr.

Na osnovu faktora, koji pozitivno utiču na efikasnost terapije, moguće je predvideti postizanje SVR. To su: ženski pol, životno doba (<40 god), G2 i G3, niska viremija pre terapije, brzi virusološki odgovor, odsustvo ciroze, steatoze jetre, gojaznosti, komorbiditeta, zloupotrebe alkohola i koinfekcija (HBV, HIV) [2,3,6-15]. Ukupna doza primljenog RBV utiče na postizanje SVR i relaps. Ako bolesnik primi 80% i više od predviđene doze ribavirina SVR je veći, a relaps ređi. Međutim, ako primi manje od 60% predviđene doze SVR je manji, a relaps češći [5]. Bez obzira na genotip HCV kod bolesnika sa cirozom jetre je uspeh terapije slabiji u odnosu na uspeh kod bolesnika bez fibroze ili sa blagom fibrozom (0-F2). Postoji težnja da se postigne optimalna i prilagodljiva terapija kod svih bolesnika, a posebno kod određenih grupa bolesnika kao što su: bolesnici sa renalnom insuficijencijom, HIV/HCV koinfekcijom, sa transplantacijom jetre i intravenski zavisnici od psihoaktivnih supstanci koji su na terapiji metadonom.

Još uvek postoje problemi lečenja bolesnika sa relapsom (R) (na kraju terapije HCV RNK je nedetektibilna, a posle 24 nedelje od prestanka terapije u serumu se nalazi detektibilna HCV RNK-PCR) i bezuspešno lečenih (non-responders, NR) (HCV RNK detektibilna na kraju terapije). Dosadašnji pokušaji ponovnog tretmana ovih bolesnika istim terapijskim protokolima nisu doveli do značajnog postizanja SVR (10-15% kod NR i 30-40% kod R) [3]. Nedavno je završena treća faza ispitivanja lečenja HHC sa dodavanjem standardnoj terapiji (PEG IFN- α +RBV) trećeg leka sa direktnim dejstvom na HCV (direktni antivirusni agens, DAA), koji inhibiše proteazu HCV (telaprevir ili boceprevir). Trostruka terapija kod bolesnika sa G1 HCV (PEG IFN- α +RBV+telaprevir ili boceprevir) se pokazala veoma efikasnom i kod ranije nelečenih i kod bezuspešno lečenih bolesnika, ili bolesnika sa relapsom posle prestanka standardne terapije [3,16-18]. Uskoro se očekuje odobravanje primene ovih lekova (telaprevir, boceprevir) za lečenje HHC kod bolesnika sa G1 HCV. Nažalost, ova dva nova leka sa direktnim dejstvom na HCV ne deluju na non-1 genotip HCV.

Anti-HCV terapija je indikovana samo kod bolesnika sa HHC i kompenzovanom cirozom, ali je kontraindikovana kod bolesnika

sa dekompenzovanom cirozom jetre. Kada dođe do dekompenzovane ciroze, lek izbora je transplantacija jetre. Međutim, i kod takvih bolesnika je veoma bitna eradikacija virusa ili bar smanjenje replikacije HCV na najmanji mogući nivo pre transplantacije jetre zato što dolazi do HCV reinfekcije. Kod svih HCV RNK pozitivnih bolesnika, za godinu dana, dolazi do povratka HCV u transplantiranu jetru [19].

Postoje posebne grupe bolesnika sa HHC koje se pod određenim uslovima mogu lečiti: deca, bolesnici na hroničnoj hemodijalizi, bolesnici sa udruženim infekcijama (HCV/HIV, HCV/HBV), hronični alkoholičari, intravenski zavisnici od psihoaktivnih supstanci, bolesnici sa hemoglobinopatijama i dr.

Fiksno trajanje terapije nije uvek odgovarajuće. Zato se aktuelne preporuke za praćenje virusološkog odgovora na terapiju baziraju na postizanju rapidnog virusološkog odgovora (*rapid virological response, RVR*), kompletnog ranog virusološkog odgovora (*complete early virological response, cEVR*) i parcijalnog ranog virusološkog odgovora (*partial early virological response, pEVR*) [3,15,20-22]. Rapidan virusološki odgovor ili kompletan rani virusološki odgovor su korisni u predviđanju uspeha terapije ili postizanju SVR. Kod bolesnika sa G1 stabilan virusološki odgovor je postignut kod 80% sa RVR, 60% sa cEVR, 27% sa pEVR i samo kod 5% bez EVR. Bolesnici sa G1 i RVR mogu se kraće lečiti – 24 umesto 48 nedelja [20,21]. Kod bolesnika sa G1 i pEVR koji su teški za lečenje SVR raste sa produžavanjem terapije (od 48 na 72 nedelje) od 52% na 69% [22-25]. Zato su preporuke za poboljšanje anti-HCV terapije za G1 bazirane na RVR i nivou bazalne viremije (količini HCV RNK u serumu pre početka terapije) (Tabela 5).

RVR je koristan za predviđanje uspeha terapije (SVR) i kod bolesnika sa G2/3. Kod bolesnika sa G2/3 HCV *stabilan virusološki odgovor* je postignut kod: 94% sa RVR i niskim nivoom viremije (*low viral load, LVL, HCV RNK* $\leq$ 800.000 IU/mL), 88% sa RVR i visokim nivoom viremije (*high viral load, HVL, HCV RNK* $>$ 800.000 IU/mL) i 49% bez RVR. Visoka stopa SVR se postiže kraćim trajanjem terapije, 16 umesto 24 nedelje, kod bolesnika lakih za lečenje sa G2/3, RVR i LVL [3,26-28]. Kod ovih bolesnika kraće trajanje terapije ne utiče na postizanje SVR, ali smanjuje neželjene efekte terapije. Još nije utvrđeno da li skraćenje trajanja terapije utiče na relaps. Kod

Tabela 5. Preporuke za dužinu lečenja hroničnog hepatitisa C kod bolesnika sa geneotipom 1 HCV prema virusološkom odgovoru

Virusna kinetika-vodič u terapiji hroničnog hepatitisa C	
HCV-1 (LVL, RVR)	24 nedelje
HCV-1 (cEVR)	48 nedelja
HCV-1 (DVR)	72 nedelje

LVL - niska bazalna viremija

RVR - brz virusološki odgovor

cEVR - kompletan rani virusološki odgovor

DVR - spor virusološki odgovor

bolesnika sa G2/3 bez RVR korisno je produžiti terapiju od 24 na 48 nedelja [3,5]. Preporuke za poboljšanje uspeha HCV terapije za G2/3 su bazirane na RVR i nivou bazalne viremije (Tabela 6). Kod bolesnika sa G2/3 koji imaju odmaklu fibrozu/cirozu ili kofaktore, koji negativno utiču na virusološki odgovor (rezistencija na insulin, metabolički sindrom, steatoza jetre koja nije virusnog porekla) ne preporučuje se skraćivanje terapije, čak ni kod niske bazalne viremije i postignutog RVR [3,29].

Najnovija saznanja ukazuju na značaj kinetike i brzine eliminacije HCV, kao snažnih pokazatelja za predviđanje uspeha terapije, u izboru i dužini trajanja terapije, izbegavanju neželjenih efekata i smanjenju troškova lečenja.

Metode rada

U periodu od 2002. do 2009. god. u XI odeljenju Klinike za infektivne i tropske bolesti

KCS, Beograd, uključeno je ukupno 314 bolesnika na standardnu antivirusnu (PEG-IFN α -2a +RBV) terapiju hroničnog hepatitisa C. Kod 194 bolesnika koji su prikazani u ovom radu, završeno je kompletno lečenje i praćenje 24 nedelje posle prestanka terapije. Dijagnoza bolesti jetre je postavljana na osnovu kliničkih, hematoloških, biohemijskih, imunoloških, virusoloških, ultrasonografskih ispitivanja, a potvrđena je histopatološkim nalazom tkiva jetre. Biopsija jetre je urađena kod 183/194 (94,33%) bolesnika i određen je stepen nekroinflammatorne aktivnosti i fibroze jetre prema METAVIR skor sistemu. Od virusoloških analiza kod svih bolesnika je testiran serum na: anti-HCV antitela (ELISA), HCV RNK (kvantitativni PCR), genotip HCV (tip specifična PCR tehnika), HBsAg, anti-HBs antitela, anti-HBc ukupna antitela i anti-HIV antitela (ELISA). Pre, u toku, i 24 nedelje posle završene terapije određivani su hormoni štitne žlezde i autoantitela u serumu, jedanput na 3 meseca. U

Tabela 6. Preporuke za dužinu lečenja hroničnog hepatitisa C kod bolesnika sa genotipovima 2 i 3 HCV prema virusološkom odgovoru

HCV RNK				
4 nedelje	–	+	+	+
12 nedelja	–	+ $\geq$ 2 log	+<2 log	+
24 nedelja	–	–	–	+
G2/3	LVL: 16 nedelja	24 nedelje	48 nedelja	Prekid terapije
	HVL: 24 nedelja		Drugi lekovi?	

LVL - niska bazalna viremija

HVL- visoka bazalna viremija

toku terapije redovno je praćena kompletna krvna slika jedanput nedeljno, a testiranje funkcija jetre jedanput mesečno. Bolesnici su lećeni pegilovanim interferonom alfa-2a (PEG IFN α -2a) i ribavirinom. Doza PEG IFN α -2a je bila jedinstvena za sve bolesnike – 180 μ g nedeljno, subkutano. Doza ribavirina je zavisila od genotipa HCV i telesne težine bolesnika. Kod G1 i G4 HCV je bila 1000 ili 1200 mg/dnevno (podeljena u dve doze) peroralno u toku jela, zavisno od telesne težine. Bolesnici lakši od 75 kg pili su 1000 mg/dnevno, a teži od 75 kg 1200 mg/dnevno. Kod bolesnika sa G2 i G3 HCV doza ribavirina je bila jedinstvena, 800 mg/dnevno peroralno bez obzira na telesnu težinu. Lećenje je trajalo 48 nedelja kod bolesnika sa G1 i G4, a 24 nedelje kod bolesnika sa G2 i G3 HCV. Za prevenciju sindroma sličnog gripu, koji prati terapiju PEG IFN α -2a, primenjivane su tablete paracetamola, obićno u prvim nedeljama kada je ovaj sindrom najizraženiji. Kod pojave neutropenije i trombocitopenije redukovana je doza PEG IFN α -2a, a kod pada nivoa hemoglobina redukovana je doza RBV, prema preporukama EASL [3, 29]. Retko je bilo neophodno privremeno obustavljanje jednog ili drugog leka.

Sve statističke analize su urađene korišćenjem SPSS programa, verzija 11 (SPSS Inc, Chicagi, II SAD).

Prognostički značaj pojedinačnih parametara je testiran univarijabilnom i multivarijabilnom logističkom regresijom. Rezultati su prikazani kao *Odds Ratio* (OR) sa 95% intervalom poverenja (IP 95%) i uz statističku značajnost $p < 0,05$.

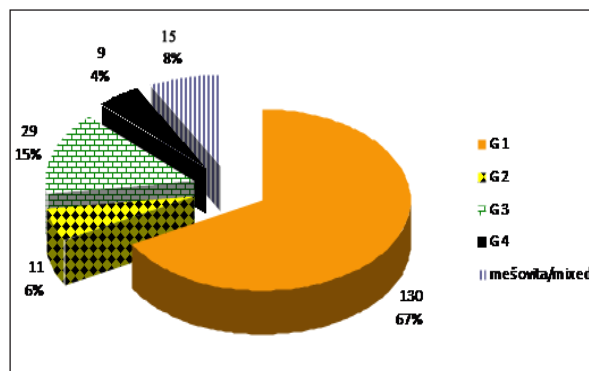
Rezultati

Svi ispitivani i lećeni bolesnici su ispunjavali sve kriterijume za uključivanje na terapiju. Kod svih bolesnika isključena su HBV ili HIV infekcija.

Prema polu, češće su bili zastupljeni muškarci 115/194 (59,3%) nego žene 79/194 (40,7%). Životno doba naših bolesnika kretalo se od 18 do 71 godine. Više je bilo starijih (113 ili 58,2%) nego mlađih od 40 godina (81 ili 41,8%).

Zastupljenost genotipova HCV u ispitivanoj grupi bolesnika data je na Grafikonu 1.

Najčešće je bio zastupljen G1 (67%) koji je teži za lećenje, ređe G2 i G3 koji su lakši za lećenje, a najređe genotip 4 HCV. Mešovita

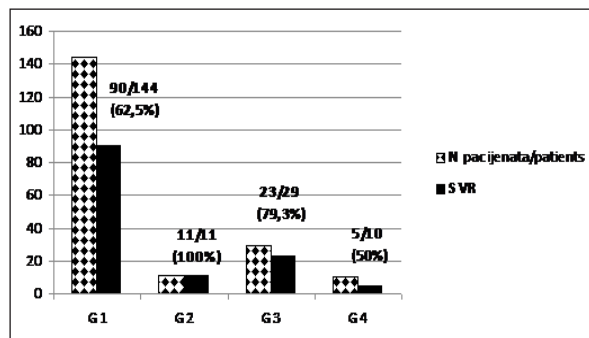


Grafikon 1. Distribucija genotipova HCV kod ispitivanih bolesnika

HCV infekcija (istovremeno sa više genotipova HCV) dokazana je kod 15 (8%) bolesnika. Kod svih 15 bolesnika, iz ove grupe, bio je zastupljen genotip 1 HCV uz još neki drugi od genotipova HCV. Ni kod jednog bolesnika nisu dokazani genotipovi 5 i 6 HCV.

Pre početka terapije je skoro dve trećine bolesnika (63%) imalo višu viremiju (>800.000 IU/mL HCV RNK), dok je 37% bolesnika imalo nižu viremiju (<800.000 IU/mL HCV RNK).

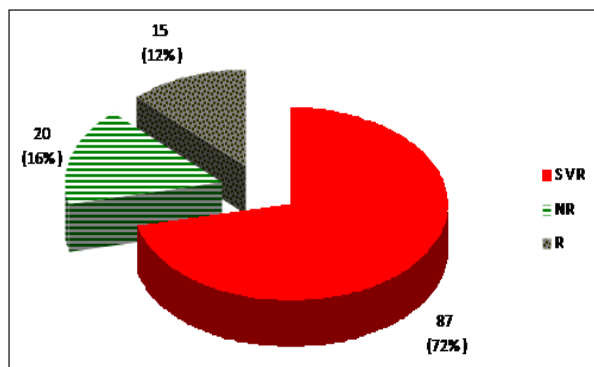
Uspeh terapije, procenjen sa postignutim stabilnim virusološkim odgovorom (SVR), u odnosu na genotipove HCV prikazan je na grafikonu 2.



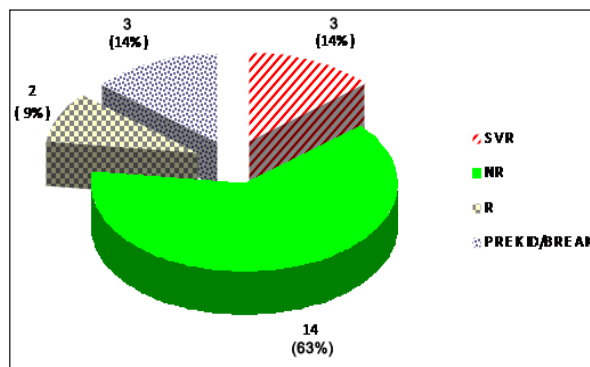
Grafikon 2. Stabilan virusološki odgovor (SVR) prema genotipovima hepatitis C virusa

Bolji uspeh terapije, odnosno viši procenat postignutog SVR, je bio kod bolesnika sa G2 i G3 HCV, a slabiji kod kod bolesnika sa G1 i G4 HCV.

Jasan uticaj postizanja ranog virusološkog odgovora (EVR) na efikasnost terapije, odnosno postizanje SVR, kod bolesnika sa G1 HCV vidi se na Grafikonu 3. Naime, u grupi bolesnika sa EVR postignut je SVR kod 72% bolesnika.



Grafikon 3. Ishod terapije kod pacijenata sa G1 sa postignutim ranim virusološkim odgovorom



Grafikon 4. Ishod terapije kod pacijenata sa G1 bez postignutog ranog virusološkog odgovora

Kod bolesnika sa G1 HCV i bez EVR uspeh terapije je bio slab – SVR je postignut samo kod 14% bolesnika (Grafikon 4).

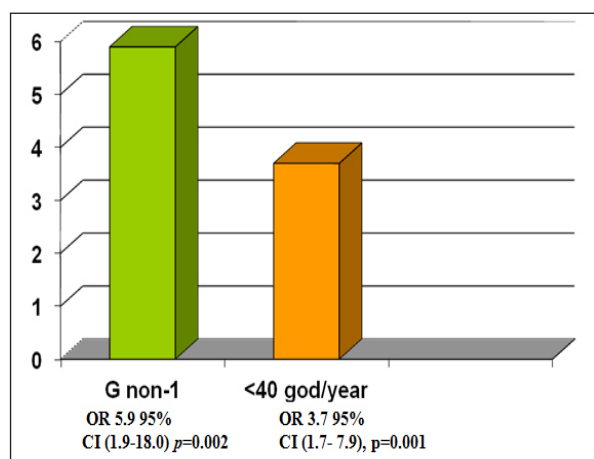
Multivarijabilnom logističkom regresijom kao najznačajniji pozitivni faktori za predviđanje uspeha terapije (postizanje SVR) izdvojili su se životno doba (< 40 godina) i non-1 genotip HCV (G2/3). Naime, kod bolesnika inficiranih sa genotipom non-1 HCV veća je verovatnoća za postizanje SVR u odnosu na bolesnike sa genotipom 1 HCV (OR 5,90; 95% CI (1,9-18,0) kao i kod bolesnika mlađih od 40 godina u vreme infekcije (OR 3,66; 95% CI 1,7-7,9) (Grafikon 5).

Faktori koji negativno utiču na uspeh terapije (NR, R) su: infekcija sa G1 HCV (OR 3,9 95% IP: 1.5-10.3), stariji uzrast od 40 godina u vreme infekcije (OR 4,8; 95% IP: 1,35-17,84) (OR 2,7; 95% IP: 1.2-6.2) i prisustvo teške fibroze ili

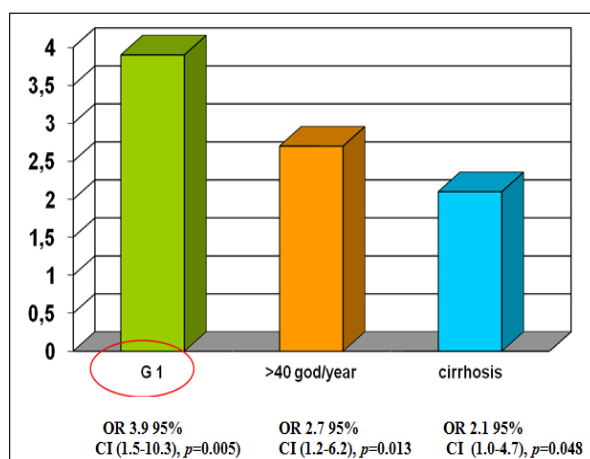
ciroze na biopsiji jetre pre započinjanja terapije (OR 2,1; 95% IP: 1.0-4.7) (Grafikon 6).

Diskusija

Našom studijom je obuhvaćeno 314 bolesnika sa hroničnim hepatitisom C (HHC). Kompletно lečenje i praćenje 24 nedelje posle završene terapije, sprovedeno je kod 194 bolesnika prikazanih u ovom radu. Veća učestalost muškaraca u odnosu na žene, verovatno je u vezi sa činjenicom da je HHC češći kod muškaraca. Uzrast bolesnika se kretao od 18 do 71 godine. Poznato je da pegilovani interferoni i ribavirin još nisu odobreni za lečenje HCV infekcije kod dece i zato u studiji i nema bolesnika mlađih od 18 godina. Terapija se retko primenjuje kod bolesnika starijih od 65 godina, jer su u tom



Grafikon 5. Multivarijantna logistička regresija: faktori koji povoljno utiču na uspeh antivirusne terapije (stabilan virusološki odgovor) kod HCV infekcije



Grafikon 6. Multivarijantna logistička regresija: faktori koji negativno utiču na uspeh antivirusne terapije kod HCV infekcije

životnom dobu često prisutne druge bolesti koje su kontraindikacija za HCV terapiju. Efikasnost terapije je procenjivana postizanjem stabilnog virusološkog odgovora (odsustvom HCV RНК-PCR u serumu posle 24 nedelje od prestanka terapije). Za konačnu procenu efikasnosti terapije potreban je dug vremenski period: 12 meseci za HHC uzrokovan sa G2 ili G3 HCV, a 18 meseci za HHC uzrokovan sa G1 ili G4 HCV, računajući od početka terapije. Ovaj period se produžava ukoliko se privremeno obustavlja terapija zbog pojave neželjenih efekata, najčešće zbog hematoloških poremećaja (neutropenije, trombocitopenije i pada nivoa hemoglobina). Pošto je brzina eliminacije virusa, koja se meri postizanjem rapidnog i ranog virusološkog odgovora (RVR, EVR), izvanredan faktor za predviđanje postizanja stabilnog virusološkog odgovora, RVR i EVR pomažu u boljoj primeni terapije, ekonomičnijem lečenju bolesnika i smanjenju neželjenih efekata, naročito tamo gde se ne očekuje efikasnost terapije. Faktori za predviđanje dobrog uspeha terapije kod naših bolesnika bili su: uzrast bolesnika (< 40 god.), non-1 genotip (G2 ili G3) HCV, niži nivo viremije (<800.000 IU/mL HCV RНК), bez fibroze ili sa lakom fibrozom jetre (0-2F) i postignut rani virusološki odgovor (EVR) kod bolesnika sa G1 HCV. Nasuprot ovim faktorima, faktori za predviđanje slabog uspeha terapije, kod naših bolesnika, bili su: uzrast bolesnika (>40 god.), G1 HCV, visok nivo viremije (>800.000 IU/mL HCV RНК), prisustvo teške fibroze ili ciroze jetre i bez postizanja ranog virusološkog odgovora kod G1 HCV. Postizanje EVR kod naših bolesnika sa G1 HCV se pokazalo veoma dobrim faktorom za predviđanje efikasnosti terapije, odnosno postizanje SVR. Kod bolesnika sa postignutim EVR došlo je do postizanja i SVR kod 72% bolesnika. Za razliku od njih kod bolesnika bez postignutog EVR samo je kod 14% terapija bila uspešna, odnosno postignut je SVR. Naši podaci u pogledu predviđanja postizanja SVR na osnovu EVR su u skladu sa podacima drugih ispitivanja [8,9,11-13,30].

Najnovija saznanja ukazuju na značaj kinetike i brzine eliminacije HCV kao snažnih pokazatelja uspeha terapije, a time i optimalnog izbora i dužine trajanja terapije, izbegavanja neželjenih efekata i smanjenje troškova lečenja. Verovatnoća za postizanje SVR raste sa brzinom

pada nivoa viremije. SVR je direktno proporcionalan iščezavanju HCV RНК iz seruma.

Evropsko udruženje za proučavanje jetre [3] preporučuje lečenje HHC u zavisnosti od virusološkog odgovora posle 4 i 12 nedelja, eventualno i posle 24 nedelje od početka terapije. Terapiju za sve genotipove treba prekinuti ako posle 12 nedelja nivo HCV RНК ne padne za 2 log₁₀ u odnosu na bazalni nivo viremije (smanji se za 99% u odnosu na bazalnu vrednost) ili ako se održava pozitivan nalaz HCV RНК u serumu (>50 IU/mL) posle 24 nedelje. Kod postignutog RVR i niskog nivoa viremije, HVC RНК<400.000-800.000 IU/mL terapija može da traje kraće: za G1 i G4 24 nedelje, a za G2 i G3 12-16 nedelja. Kod prisustva negativnih faktora za postizanje virusološkog odgovora (odmakla fibroza/ciroza, metabolički sindrom, rezistencija na insulin, steatoza jetre koja nije virusnog porekla) terapiju ne treba skraćivati, bez obzira na nizak nivo viremije i postignut RVR. Terapija se može produžiti od 48 na 72 nedelje kod bolesnika sa G1 HCV koji imaju spor virusološki odgovor (perzistentna viremija posle 12 nedelja, a nedetektibilna viremija posle 24 nedelje terapije). Produženo trajanje terapije od 24 na 48 nedelja se predlaže i kod bolesnika sa G2/3 bez postignutog RVR. Bolesnicima bez RVR, a sa EVR primenjuje se standardno trajanje terapije (48 nedelja kod G1 i G4, a 24 nedelje kod G2 i G3 HCV) bez obzira na nivo bazalne viremije.

Ponovno lečenje bolesnika sa G1, koji su ostali bez virusološkog odgovora (NR), prema istom terapijskom protokolu ne dovodi do uspeha jer se SVR postiže samo kod 10-15% ovih bolesnika. Kod bolesnika sa G1 i relapsom uspeh ponovnog lečenja je bolji (postiže se SVR kod 30-40% bolesnika), ali je i dalje nedovoljan. Danas se bolesnicima, naročito NR, primenjuje trostruka terapija (dodaje se telaprevir ili boceprevir standardnoj terapiji). Novi lekovi telaprevir i boceprevir ne deluju na non-1 genotipove. Zato se kod bolesnika bez SVR razmatra ponovna standardna terapija sa dužim trajanjem: 48 nedelja za G2 i G3 i 72 nedelje za G4 HCV. Dugotrajna primena malih doza PEG IFN- α slabo redukuje pojavu HCC kod bolesnika sa cirozom bez obzira na postizanje SVR, pa je ne treba primenjivati [3].

Današnji stav je da se standardni terapijski

protokol lečenja HHC sa G1 obavezno primeni kod bolesnika sa signifikantnom fibrozom jetre, a da je odabir bolesnika bez fibroze ili sa minimalnom fibrozom za lečenje individualan i zasnovan na kompletnom uvidu kliničara u tok bolesti. Za veliki broj bolesnika može se predložiti redovna kontrola i primena anti-virusne terapije u slučaju progresije bolesti. Kod bolesnika sa G2 i G3 HCV postojećom, standardnom terapijom, nezavisno od stepena fibroze, se postiže visok procenat SVR. U budućnosti se očekuje: porast efikasnosti terapije, posebno kod bolesnika sa G1 HCV, sa kombinacijom nekoliko lekova, verovatno IFN- α kao osnovnog leka i RBV sa lekovima DAA, smanjenje rezistencije virusa i neželjenih efekata lekova, kao i kraće trajanje terapije. Neophodno je individualno prilagođavanje terapije prema genotipu HCV, nivou bazalne viremije, prisustvu bridging fibroze/ciroze jetre i RVR. Uspeh terapije se može poboljšati ranim otkrivanjem i lečenjem HCV infekcije, dobrom pripremom bolesnika za započinjanje terapije (apstinencija od alkohola i psihoaktivnih supstanci, <25 BMI), lečenjem steatoze jetre koja nije virusnog porekla i pravilnim lečenjem neželjenih dejstava terapije. Za poboljšanje SVR kod bolesnika sa G1 očekuje se odobravanje primene trostruke terapije za HHC (PEG IFN- α +RBV+ inhibitori HCV proteaze: telaprevir, boceprevir).

Zaključak

Antivirusna terapija (PEG IFN- α +RBV) je savremena standardna terapija hroničnog hepatitisa C. Kod 69,2% naših bolesnika terapija je bila efikasna, tj. postignut je stabilan virusološki odgovor. Zastupljenost pojedinih faktora, koji su mogli da utiču na ishod terapije bila je: muški pol (59,3%), starije životno doba (58,2%), genotip 1 HCV (67%), visok stepen viremije (63%), bridging fibroza/ciroza (31%) i postignut rani virusološki odgovor kod bolesnika sa G1 (63%) HCV.

Najznačajniji pojedinačni faktori za predviđanje uspeha terapije bili su: životno doba bolesnika, genotip HCV, stepen bazalne viremije, postizanje ranog virusološkog odgovora kod G1 i prisustvo teške fibroze ili ciroze (F 3/4) na biopsiji jetre. Terapija je bila značajno efikasnija kod bolesnika mlađih od 40 godina, sa genotipom non-1, nižim stepenom bazalne viremije (>800.000 IU/mL), postignutim ranim virusološkim odgovorom kod G1 i bez teške fibroze/ciroze jetre. Proizlazi da je kombinacija PEG IFN- α plus RBV ključna terapija hroničnog hepatitisa C, a u bliskoj budućnosti se očekuje da se ovoj standardnoj terapiji doda i neki od inhibitora proteaze HCV. Trostruka terapija PEG IFN- α /RBV+inhibitor proteaze ili polimeraze HCV će poboljšati efikasnost lečenja kod bolesnika sa G1 HHC koji je težak za lečenje.

Literatura

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C (WHO). *Liver Int* 2009; 29: 74–81.
2. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;29:89–99.
3. Craxi A. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
4. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002 NIH Consensus State Sci Statements 2002;19:1–46.
5. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
6. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Castelnau C, Cilani A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon α therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875–81.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–71.
8. Selzner N, McGilvray I. How can we predict treatment response? In: Arroyo V, Sanchez-Fueyo A, Fernandez-Gomez J, Forns X, Gines P, Rodes J, editors. *Advances in the Therapy of Liver Diseases*. Barcelona-Madrid-Buenos Aires-Mexico DF: Ars Medica; 2007, p. 271–80.
9. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *Hepatology* 2005;43:453–71.
10. Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari M, et al. Rapid virological response at week 4 is the best predictor of treatment outcome in patients

- with chronic hepatitis C. *Hepatology*, AASLD 2007, abstract 303.
11. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman M, et al. Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2008;48:S5.
12. Božić M, Milotka F, Nožić D, i sar. Terapija hroničnog hepatitisa C: Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Ribavirin (Copegus®) - rani virusološki odgovor. *Acta Infect Yug* 2003;8:41-8.
13. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int* 2009;29:15-18.
14. Božić M. Treatment of Chronic Hepatitis C: The Efficacy and Predictors of Response to Therapy. 14th International Congress of Infectious Diseases, Miami, Florida, USA, March 9-12, 2010, Abstract 0590.
15. Ferenci P, Shiffman ML, Puoti M, et al. Baseline characteristics and on-treatment predictors of responses from real-world patient cohorts: interim results of the multinational Prophesys cohorts. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 14-18, 2010, Vienna.
16. Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:57-67.
17. Zeuzem S, Hezode C, Ferenci P, et al. Telaprevir in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the PROVE2 study. *Hepatology*, AASLD 2008, A243.
18. Dusheiko GM, Hedzoze C, Pol S, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a with or without ribavirin: further interim analysis results of the prove 2 study. *J Hepatol* 2008;48:26.
19. Charlton M. Recurrence of hepatitis C infection: where are we now? *Liver Transpl* 2005;11:57-62.
20. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
21. Berg T, Weich V, Teuber G, et al. Individualized treatment strategy with peginterferon alfa-2b (PEG IFN α -2b) plus ribavirin according to early viral kinetics in hepatitis C virus (HCV) type 1 infected patients. *J Hepatol* 2006;44:208-18.
22. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60.
23. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
24. Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the "accelerating" regimen? *J Hepatol* 2007;47:580-7.
25. Ferenci P, Laferl H, Scherzer HM, et al. Peginterferon alfa-2a /ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503-12.
26. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
27. Tarantino G, Craxi A. Optimizing the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a review. *Liver Int* 2009;29:31-38.
28. Manns M, Zeuzem S, Sood A, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55(3):554-63.
29. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-7.
30. Fabri M, Božić M, Delić D, i sar. Lečenje hroničnog hepatitisa C PEG-interferonom Treatment of chronic hepatitis C with Pegylated-interferon. *Med Pregl* 2003;LVI (9-10):427-430.

A modern concept of chronic hepatitis C therapy: the efficacy and predictors of therapy response

Milena Božić^{1,2}, Ksenija Bojović¹, Miljana Đonin-Nenezić¹, Ivana Milošević^{1,3} Sonja Žerjav¹

¹Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

³Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Serbia

Introduction. Hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The current standard in therapy of chronic hepatitis C (CHC) is combination of pegylated interferon alpha 2a or 2b (PEG IFN- α 2a or PEG IFN- α 2b) and ribavirin (RBV). Certain factors are good predictors of treatment outcome and they provide an optimal, individual, therapeutic approach. The aim of the study was to evaluate efficacy of CHC treatment and predictors of treatment response.

Methods. The study involved 314 patients with CHC treated with combination therapy (PEG IFN- α 2a + RBV) in Department XI of Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade in the period from 2002 to 2009. Therapy was completed in 194 patients, and they were monitored for 24 weeks after the end of therapy. The following virological examinations were performed: anti-HCV antibodies (ELISA), serum HCV RNA levels (quantitative PCR) and HCV genotypes (type-specific PCR technique). Predictors of influence on treatment outcome were estimated by multivariable logistic regression analysis.

Results. There were more male patients (59.3%), older than 40 years of age (58.2%), with high basal HCV RNA level (63%), with G1 HCV genotype (67%) in treated group of patients with CHC. Bridging fibrosis and cirrhosis (F3, F4) were found in 54 (27.84%) patients. Stable virologic response (SVR) was achieved in 69.2%, relapse was found in 11.9%, while 19.8% of patients had no response to therapy. Predictors for achievement of SVR were: non-1 HCV genotype (OR 5.90; 95% CI: 1.9-18.0), EVR (OR 0.92; 95% CI: 2.73-35.97), and patients younger than 40 years of age (OR 3.66; 95% CI: 1.48-9.0). As opposed to these findings, treatment failure in form of relapse was influenced by high basal viral load (OR 0.37; 95% CI: 0.12-0.97), patients older than 40 years of age (OR 4.8; 95% CI: 1.35-17.84) and presence of cirrhosis (OR 2.1; 95% CI: 1.0-4.7). Predictors of therapeutic failure in patients who did not respond to treatment were: G1 HCV (OR 3.9; 95% CI: 1.5-10.3), high basal viral load (OR 3.45, 95% CI: 1.29-9.19) and interrupted continuity of treatment (OR 4.49; 95% CI: 1.72-11.76).

Conclusion. The current standard antiviral therapy was efficient in 127/194 (69.2%) of our patients. The most important predictors of SVR were: HCV genotype, achievement of EVR for G1 HCV, patient's age, basal viral load, presence of cirrhosis and discontinuity of treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, efficacy of antiviral therapy, predictors of virological response.

Originalni rad

Uticaj korekcije anemije bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na kardiovaskularni sistem

Brana Radović, Snežana Kešelj, Bojan Pejović

Bolnica Kasindo, Klinički centar Istočno Sarajevo, Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Anemija je česta komplikacija hronične bubrežne insuficijencije, a njen glavni uzrok je nedovoljno stvaranje eritropoetina. Anemija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Cilj rada je bio da se ispita oporavak anemije tokom primjene humanog rekombinovanog eritropoetina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznom periodu i uticaj korekcije anemije na kardiovaskularne promjene.

Metode. U prospektivnoj studiji praćeno je 20 bolesnika (13 muškaraca i sedam žena) sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi tokom jedne godine. Bolesnici su podijeljeni u tri grupe prema jačini glomerulske filtracije (JGF) i u dvije podgrupe - bolesnici sa i bez dijabetesa. JGF je procijenjena pomoću Cockcroft-Gault formule. Težina anemije određivana je na osnovu vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Kardiovaskularni status je praćen EKG i EHO pregledima srca na početku studije i poslije godinu dana. Statistička obrada rađena je primjenom Studentov-og t-test, analize varijanse, Pearson-ovog koeficijenta korelacija uz korišćenje programa SPSS 12.

Rezultati. Prije započinjanja liječenja anemije kod svih bolesnika vrijednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita (Hct) su ukazivale na težak stepen anemije. Bolesnicima je ordiniran eritropoetin-beta. Poslije mjesec dana liječenja kod svih je došlo do statistički značajnog porasta Hb i Hct, a poslije tri mjeseca postignuta je ciljna vrijednost Hb i Hct. U ispitanoj grupi bolesnika, svi su sem jednog, imali značajnu hipertrofiju lijeve komore koja je utvđena ehosonografski prije početka ispitivanja. Poslije godinu dana liječenja anemije postignuta je statistički značajna regresija mase lijeve komore (MLK) od 267,2g/m² do 212,5g/m² pri prosječnoj promjeni koncentracije Hb od 9 g/l na 12,5 g /dl. Kod bolesnika koji nisu imali dijabetes, prosječan Hb bio je 8,9 g /dl i povećao se na 12,2g /dl, a prosječna MLK se smanjila od 293,3 g/1,73 m² na 222,9 g/1,73 m², dok je kod dijabetičara prosječna vrijednost Hb porasla sa 9,0 g /dl na 12,6 g /dl, a MLK se smanjila od 231,1 g/1,73 m² do 198,1 g/1,73 m².

Zaključak. Liječenje eritropoetinom u predijaliznom periodu omogućilo je statistički visoko značajnu korekciju anemije. Oporavak anemije pratilo je smanjenje hipertrofije lijeve komore, smanjenje manifestacija ishemije srca i normalizacija EKG nalaza.

Ključne riječi: hronična bubrežna insuficijencija, anemija , eritropoetin, hipertrofija lijeve komore.

Adresa autora:
Prim. Dr Brana Radović
Bolnica Kasindo,
KC Istočno Sarajevo
Kasindolskog bataljona 113
71213 Istočno Sarajevo
branaradovic@gmail.com

Uvod

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je progresivno i ireverzibilno smanjenje bubrežne funkcije koje uzrokuju različite hronične bolesti bubrega. Najčešći etiološki faktori HBI u razvijenim zemljama su hipertenzija i dijabetes, a u zemljama u razvoju inflamatorne bolesti [1]. Anemija je jedan od prvih znakova HBI. Javlja se kada se jačina glomerulske filtracije (JGF) smanji ispod 60 ml/min. Prisutna je kod 25% bolesnika u predijaliznom periodu, a čak kod 90% kada se započne liječenje hemodijalizama [2]. Svaki pad hemoglobina za 1 g/dl povećava rizik od hipertrofije lijeve komore, dilatacije srca, sistolne disfunkcije, srčane insuficijencije i smrti. Zbog toga je veoma značajno na vrijeme početi liječenje anemije. Prema izvještaju *European Survey on Anaemia Management* 95% bolesnika počinje se liječiti primjenom humanog rekombinovanog eritropoetina tek kada započne liječenje hemodijalizama. Kod 85% ovih bolesnika koncentracija hemoglobina je manja od 10 g/dl, a kod 52% manja je od 9 g/dl. U toj fazi HBI promjene na srcu i krvnim sudovima su se ustalile, pa je moguća samo parcijalna regresija tih promjena [3].

Sekundarna anemija u bubrežnoj insuficijenciji uslovljena je brojnim činiocima ali je najvažnije smanjeno stvaranje eritropoetina. Od 1989. godine u kliničku praksu je uveden humani rekombinovani eritropoetin koji je adekvatna zamjena prirodnim hormonu [4]. Prije započinjanja liječenja rekombinovanim eritropoetinom moraju se isključiti drugi uzroci za nastanak anemije (krvarenje, mikroinflamacija, nedostatak gvožđa itd). Liječenje anemije u ranoj fazi hronične bubrežne insuficijencije poboljšava funkcije mnogih organa i sistema, kao i kvalitet života bolesnika.

Ciljevi istraživanja u ovom radu bili su (1) da se ispita oporavak anemije tokom primjene humanog rekombinovanog eritropoetina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznom periodu i (2) da se utvrdi da li korekcija anemije u predijaliznom periodu omogućava korekciju već nastalih promjena na kardiovaskularnom sistemu.

Metode rada

U prospektivnoj studiji ambulantno je praćeno

20 bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi. Od toga je bilo 13 muškaraca prosječne starosti $61,2 \pm 6,8$ godina i sedam žena prosječne starosti $59,6 \pm 8,4$ godina. Studija je rađena u Kliničkom centru Istočno Sarajevo i to u ambulanti za nefrologiju i arterijsku hipertenziju godinu dana.

Kriterijumi po kojima su bolesnici odabrani za liječenje bili su: JGF od 10-45 ml/min, koncentracija hemoglobina <11 g/dl i normalan sadržaj gvožđa u organizmu, a pored toga odsustvo drugih vanbubrežnih uzroka za nastanak anemije (nedostatak nutritivnih faktora, krvarenje, inflamacija, nasljedne anemije), regulisan krvni pritisak dva mjeseca prije započinjanja liječenja, regulisana glikemija kod dijabetičara i odsustvo valvularnih srčanih mana, srčane insuficijencije (stadijum manji od III st. prema NYHA klasifikaciji), nestabilne angine pectoris, akutnog infarkta i moždanog udara.

Bolesnici su podijeljeni u grupe prema JGF: grupa 1 - JGF 10-20 ml/min, grupa 2 - JGF 21-30 ml/min i grupa 3 - JGF 31-45 ml/min. Pored toga, pri analizi podataka podijeljeni su i na dvije grupe prema osnovnom oboljenju, tj. na bolesnike sa dijabetesom i bolesnike sa drugim bolestima bubrega.

Jačina glomerularne filtracije (JGF) procijenjena je pomoću Cockcroft-Gault formule

$$\text{Klirens kreatinina, ml/min} = \frac{(140 - \text{godine starosti}) \times \text{TT}}{0,81 \times \text{s-kreatinin}(\mu\text{mol/l})}$$

Težina anemije određivana je na osnovu vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Svim bolesnicima je određena koncentracija gvožđa, kreatinina, proteina, albumina, kalcijum, fosfor, alkalne fosfataze, holesterola i triglicerida u serumu, saturacija transferina gvožđem i 24-satna proteinurija. Serumski feritin je određen samo na početku ispitivanja, a iPTH je urađen samo kod pet bolesnika. Biohemijske analize krvi rađene su u laboratoriji Kliničkog centra Istočno Sarajevo standardnim laboratorijskim metodama. Uzorci krvi za laboratorijske analize uzimani su poslije dvanaest sati noćnog gladovanja. Laboratorijske analize rađene su prije započinjanja ispitivanja, poslije mjesec dana i 3, 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije eritropoetinom.

Evaluacija kardiovaskularnog statusa podrazumijevala je, na početku i na kraju

studije, mjerenje i kontrolu arterijskog krvnog pritiska, pulsa, evidentiranje promjena na EKG-u, ehokardiografski pregled, određivanje mase lijeve komore (MLK) primjenom sljedeće formule: $MLK(g) = 0,8 \times 1,04 \times (IVS + EDD + ZZ)^3 - EDD^3 + 0,6$ [5], gdje je IVS-intraventrikularni septum, EDD-prečnik lijeve komore u dijastoli, ZZ-debljina zadnjeg zida lijeve komore srca.

Normalne vrijednosti MLK za muškarce su do 130g/1,73 m², a za žene 110g/1,73 m² površine tijela. Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom veća vjerovatnoća za nastanak ishemijske kardiomiopatije je ako je MLK > od 160 g/1,73 m². Svim bolesnicima određena je ejectiona frakcija (EF) čija je normalna vrijednost 53-66%.

Liječenje eritropoetinom-beta je započeto u dozi od 25-35 ij/kg tjelesne težine tri puta nedjeljno subkutano do postizanja ciljne koncentracije hemoglobina, a zatim je u fazi održavanja doza smanjena na jednom nedjeljno 2000ij subkutano. Vodio se računa o opštem stanju bolesnika, dobi, prisutnim komorbiditetima pa se nastojalo da se kod starijih ljudi sa komorbiditetima postigne ciljni hemoglobin od 11,0 g/dl, a hematokrit 0,33, a kod mlađih bolesnika bez komorbiditeta veći ciljni Hb. U toku ispitivanja, vrijednosti gvožđa i TSAT su održavane u normalnom opsegu peroralnom primjenom ferosulfata u dozi od 100 mg dva puta dnevno. Gvožđe se nadoknađivalo kod bolesnika kod kojih je koncentracija gvožđa u serumu bila ispod 12 nmol/l i TSAT < od 25%. Sedam bolesnika je zahtijevalo primjenu preparata gvožđa.

U statističkoj obradi korišćeni su Studentov t-test, analiza varijanse i Pearson-ov koeficijent

korelacija. Vrijednost p manja od 0,05 smatrala se značajnom. Za statističku obradu korišćen je kompjuterski program SPSS (Statistical Package for Social Scientists)12 za Windows.

Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 20 bolesnika od kojih 13 (65%) muškaraca prosječne starosti 61,2 ± 6,8 godina i 7 (35%) žena prosječne starosti 59,6 ± 8,4 godina. Osnovno oboljenje koje je bilo uzrok HBI prikazano je u Tabeli 1. Kod najvećeg broja bolesnika osnovna bolest je bila dijabetes i to tip I kod 15% i tip II kod 30% bolesnika.

Rezultati laboratorijskih ispitivanja, koja su ponavljana tokom studije, prikazani su u Tabeli 2. Prije započinjanja studije i liječenja anemije primjenom eritropoetina prosječne vrijednosti hemoglobina bile su 9,23 g/dl i povećavale su se tokom liječenja eritropoetinom, pa je poslije 3 mjeseca dostignuta ciljana vrijednost hemoglobina. Nutritivni status bolesnika, procenjen vrijednostima ukupnih proteina i albumina, bio je kod svih bolesnika normalan. Koncentracije kalcijuma, fosfora i alkalne fosfataze kao pokazatelja mineralnog metabolizma praćene su redovno i održavale su se u okviru referentnih vrijednosti.

Vrijednosti proteinurije su se na svim kontrolnim pregledima održavale u nenefrotskom rangu. One se neznajno smanjuju tokom ispitivanja u toku prvih mjeseci, a nešto više poslije 6 mjeseci studije (Tabela 2). Prosječna vrijednost JGF nije se značajno mijenjala tokom studije.

Tabela 1. Osnovno oboljenje ispitivanih bolesnika podijeljenih u podgrupe prema jačini glomerulske filtracije (JGF)

Dijagnoza	Ukupan broj	JGF 10-20ml/min	JGF 21-30ml/min	JGF >30ml/m
Diabetes mell tip I	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	0
Diabetes mell tip II	6 (30%)	0	2 (10%)	4 (20%)
Renes polycystici	3 (15%)	1(5%)	2 (10%)	0
Lupus erythematodes	1(5%)	0	1(5%)	0
Amyloidosis	1(5%)	1(5%)	0	0
Nephroangiosclerosis	3 (15%)	1(5%)	2 (10%)	0
Glomerulonephritis	3 (15%)	0	1(5%)	2 (10%)
Ukupno	20	6 (30%)	7 (35%)	7 (35%)

Tabela 2. Prosječne vrijednosti laboratorijskih podataka na početku (0) studije i poslije 1, 3, 6 i 12 mjeseci primjene eritropoetina beta.

	Period praćenja, mjeseci				
	0	1	3	6	12
Hemoglobin, g/dl	9,38±1,03	10,64*±1,60	12,3**±1,11	12,57 ±0,36	12,59±1,01
Hematokrit	0,28±0,02	0,32*±0,02	0,37**±0,03	0,36±0,027	0,36±0,031
Gvožđe, nmol/l	15,4±2,00	12±3,41	12,2±5,2	13,1±4,30	12,5±4,90
TSAT %	33%	32%	33%	37%	37%
Kreatinin, µmol/l	312,66±125	345,75±110	376,6±97	349,45±93	370±45
JGF ml/min	29,69±10,41	29,69±10,10	27,6±10,45	26,09±13,75	24,98±12,56
Totalni proteini, g/l	68,7±0,70	68,5±0,51	66,8±0,70	65,9±0,5	65,7±0,51
Albumini, g/l	41,5±0,32	40,7±0,41	37,6±0,11	37,2±0,22	39,2±0,50
Kalcijum mmol/l	2,22±0,90	2,25±0,71	2,23±0,30	2,20±0,59	2,25±0,30
Fosfor mmol/l	0,67±0,70	0,69±0,90	0,97±0,05	1,03±0,90	1,78±0,50
Alk. fosfataza U/l	0,67±0,21	0,69±0,22	1,08±0,51	1,03±0,41	1,56±0,30
Proteinurija, g/24h	1,90±0,11	1,51±0,34	1,31±0,25	1,22±0,19	0,89±0,28

* p<0.05, ** p<0.01 za statističku značajnost razlike u odnosu na početnu vrijednost

Tabela 3 prikazuje promjenu prosječne koncentracije hemoglobina i hematokrita tokom 12 mjeseci praćenja kod bolesnika podijeljenih u grupe prema JGF. Najniže prosječne vrijednosti hemoglobina su imale osobe sa JGF ispod 20 ml/min. Tokom liječenja eritropoetinom beta koncentracija hemoglobina i hematokrita se značajno povećala. Poslije 3 mjeseca postignuta je prosječna koncentracija hemoglobina od 11 g/l u svim grupama koja se zatim održavala tokom sljedećih mjeseci (Tabela 3). Između vrijednosti hemoglobina i hematokrita u 3, 6 i 12 mjesecu nije bilo statistički značajne razlike, jer je podešavanjem doze održavanja održavana i ciljna vrijednost hemoglobina.

Poređenje koncentracije hemoglobina bolesnika sa dijabetesom i ostalih pokazalo je da je u svim tačkama mjerenja koncentracija hemoglobina bila manja kod bolesnika sa dijabetesom, ali razlike nisu bile statistički značajne (Grafikon 1).

Kardiovaskularne promjene utvrđene su ispitivanjem svih bolesnika prije i poslije primjene eritropoetina beta u liječenu anemije. Osnovni rezultati ovih ispitivanja prikazani su u Tabeli 4.

Niko od bolesnika nije imao nestabilnu anginu pectoris, infarkt srca, valvularne mane niti srčanu insuficijenciju iznad II stadijuma (NYHA klasifikacija).

Tabela 3. Aritmetičke sredine (standardne greške) koncentracije hemoglobina i hematokrita tokom 12 mjeseci praćenja bolesnika podijeljenih u grupe prema JGF

Mjeseci	Hemoglobin, g/l			Hematokrit		
	JGF, ml/min			JGF, ml/min		
	10-20	21-20	31-40	10-20	21-20	31-40
0	9,2 (2,1)	9,6 (2,1)	9,7 (2,2)	0,25 (0,007)*	0,28 (0,007)*	0,29 (0,007)*
1	9,9 (2,3)*	10,6 (2,3)*	10,6 (2,6)*	0,31 (0,006)**	0,33 (0,007)**	0,33 (0,007)**
3	11,0 (2,3)**	11,6 (2,8)**	12,3 (2,9)**	0,33 (0,007)**	0,35 (0,007)**	0,37 (0,008)**
6	11,5 (2,1)**	11,7 (2,1)**	12,6 (2,0)**	0,34 (0,008)**	0,35 (0,008)**	0,37 (0,007)**
12	11,6 (2,5)**	11,9 (2,7)**	12,9 (2,7)**	0,34 (0,008)**	0,35 (0,008)**	0,36 (0,008)**

*p<0,05, **p<0,001 za statističku značajnost u odnosu na početnu vrijednost

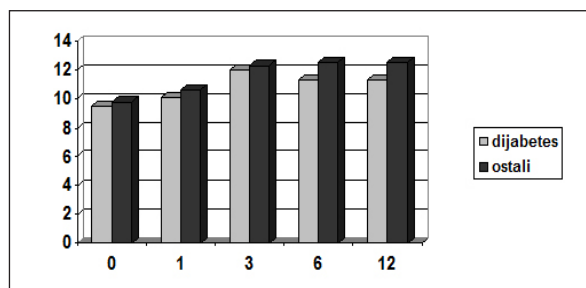
Masa lijeve komore (MLK) i ejekciona frakcija (EF) izmjerene su ehosonografski na početku liječenja i poslije godinu dana sa ciljem da se utvrdi hipertrofija lijeve komore i njena regresija poslije korekcije anemije. Rezultati suprikazani u Tabeli 5 i Grafikonu 2. Vidi se da se MLK smanjila kod svih ispitanika, a prosječno za 54,7 i razlika između aritmetičke sredine MLK prije i poslije godinu dana liječenja eritropoetinom bila statistički značajna ($p < 0,0006$).

Između MLK i hemoglobina postojala je negativna korelacija, ali ona nije bila statistički značajna ($r = -0,213$, $p = 0,413$).

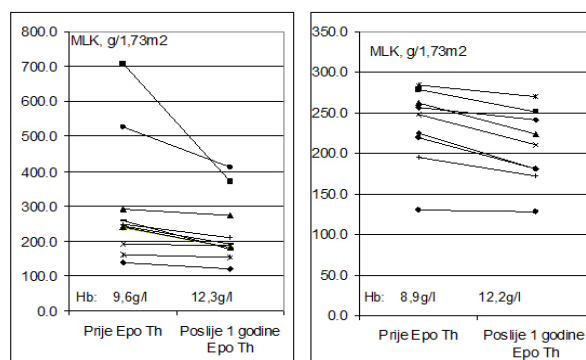
Tokom studije koja je trajala godinu dana bolesnici su kontrolisani ambulantno. Nije bilo potrebe za hospitalizacijom nijednog ispitanika. Nisu zabilježena neželjena dejstva, krvni pritisak bolesnika se održavao u zadovoljavajućim granicama uz primjenu antihipertenziva. Nijedan bolesnik nije isključen iz studije, niko nije započeo liječenje primjenom dijalize i niko nije umro.

Diskusija

Problemi uzrokovni anemijom su se značajno promijenili devedesetih godina prošlog vijeka uvođenjem u terapiju humanog rekombinovanog eritropoetina. Dosadašnja istraživanja



Grafikon 1. Poređenje vrijednosti hemoglobina kod dijabetičara i nedijabetičara tokom 0, 1, 3, 6 i 12 mjeseci liječenja primjenom eritropoetina beta



Grafikon 2. Promjena mase lijeve komore (MLK) tokom liječenja eritropoetinom kod bolesnika sa dijabetesom (desno) i sa drugim bolestima bubrega (lijevo). Na slici je navedena i aritmetička sredina koncentracije hemoglobina prije početka i poslije godinu dana liječenja eritropoetinom

Tabela 4. Kardiovaskularne promjene praćene tokom 12 mjeseci primjene eritropoetina beta

Vrijeme, mjeseci	0	1	3	6	12
Puls/min	80	75	75	80	70
Krvni pritisak, mmHg	140/90	150/95	160/90	140/80	140/95
EKG, broj bolesnika					
HLK	11	11	7	7	7
Ishemija	7	5	3	2	0
Aritmija absoluta	5	3	2	2	2
EHO, broj bolesnika	da 19	nije rađeno	nije rađeno	nije rađeno	da 19
HLK	ne 1				ne 1
EF %	53%				57%

EF-ejekciona frakcija, EHO-ehosonografija, HLK-hipertrofija lijeve komore

Tabela 5. Aritmetička sredina mase lijeve komore na početku studije i poslije godinu dana liječenja eritropoetinom-beta

masa lijeve komore, g/1,73 m ²	Srednja vr.	N	Std. devijacija	Std. greška
prije terapije	267,2	20	136,1	31,2
poslije 12 mj,	212,5*	20	75,2	17,3

* $p < 0,0006$

su dokazala povoljne efekte eritropoietina kako u fazama terminalne bubrežne insuficijencije, tako i u predijaliznom periodu [6]. Liječenje eritropoetinom može imati, pored korisnih, i neželjena dejstva, kao što je porast krvnog pritiska, tromboembolijske komplikacije i sl.

Tokom jednogodišnjeg liječenja eritropoetinom u našoj grupi bolesnika nisu zabilježena neželjena dejstva, krvni pritisak bolesnika se održavao u zadovoljavajućim granicama uz primjenu antihipertenziva. Nijedan bolesnik nije isključen iz studije.

Održavanje optimalne koncentracije hemoglobina omogućava uspostavljanje ravnoteže između poboljšanog kvaliteta života i povećanog rizika za tromboembolijske komplikacije i porast krvnog pritiska. Ta ravnoteža veoma zavisi od prisutnih komorbiditeta uzrokovanih anemijom [7]. Značajno dejstvo eritropoietina je i tkivna protekcija osobito ćelija nervnog sistema, miokarda, bubrega i endotela [8].

Prema NKF-DOQI smjernicama liječenje anemije primjenom eritropoietina trebalo bi započeti kod predijaliznih bolesnika kod kojih je hemoglobin ispod 11g/dl, ciljni hemoglobin je 11-12g/dl, a hematokrit 33-36% [9]. Prema Evropskom vodiču za liječenje anemije, liječenje eritropoetinom bi trebalo započeti kada je hemoglobin ispod 11g/dl, a hematokrit ispod 33% [10].

Vrijednosti hemoglobina su povezane sa stepenom bubrežne insuficijencije što je dokazano u mnogim studijama. Prema studiji Hsu i saradnika urađenoj na 12055 ambulantnih bolesnika kod kojih 5% ima klirens kreatinina 40 ml/min ili manje kod 63% muškaraca i 56% žena, nađen je hematokrit manji od 33% [11]. Slične rezultate su dobili i drugi autori.

Mnogobrojne studije su dokazale korist od upotrebe eritropoietina u liječenju bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi bolesti kada se korekcijom bubrežne anemije prevenira nastanak promjena na kardiovaskularnom sistemu i na taj način smanjuje morbiditet, mortalitet, usporava progresiju HBI i poboljšavamo kvalitet života ovih bolesnika [12-14]. Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora. U prospektivnoj studiji koja je trajala godinu dana praćeno je 20 bolesnika sa HBI koji su imali ispoljenu bubrežnu anemiju. Prije započinjanja liječenja anemije vrijednosti hemoglobina i hematokrita su ukazivle na težak stepen anemije,

a status metabolizma gvožđa je bio uredan. Nedostatak gvožđa doprinosi težini anemije, a može biti funkcionalni, što se manifestuje feritinom >100 i TSAT<20% i apsolutni, gdje je feritin <100 [15]. Deficit gvožđa se javlja tokom liječenja eritropoetinom u inicijalnoj fazi, jer se za porast hemoglobina od 1g/dl potroši 150 mg gvožđa [16]. U našoj studiji je kod sedam bolesnika došlo do pada koncentracije gvožđa ispod 12 nmol/l i saturacije transferina ispod 20% u inicijalnoj fazi liječenja, pa je ordinirano liječenje ferosulfatom peroralno u dozi od 200 mg dnevno.

Poslije mjesec dana liječenja eritropoetinom beta kod svih bolesnika obuhvaćenih ovim radom je došlo do statistički značajnog porasta hemoglobina, a tokom sljedeća dva mjeseca zabilježen je statistički visoko značajan porast vrijednosti hemoglobina, što je u skladu sa podacima drugih autora [12,13]. Od trećeg mjeseca terapije do kraja studije nije bilo statistički značajnog porasta hemoglobina i održavala se ciljna koncentracija hemoglobina i hematokrita.

Vodiči za liječenje anemije primjenom eritropoietina u predijaliznom periodu savjetuju da se prije započinjanja ispitivanja koriguje hipertenzija [9,10]. Uslov za uključanje u našu studiju bio je korekcija povišenog krvnog pritiska prije započinjanja liječenja anemije, što je postignuto kod svih bolesnika. Tokom studije koja je trajala godinu dana nisu zabilježena neželjena dejstva u vidu hipertenzivnih kriza ili tromboembolijskih komplikacija. Iako prema podacima iz literature primjena ACE inhibitora može djelovati inhibitory na eritropoezu [17], mi smo dali prednost korekciji povišenog krvnog pritiska u cilju uklanjanja faktora koji zajedno sa anemijom vodi ka hipertrofiji lijeve komore. Hipertenzija naših bolesnika je korigovana primjenom ACE inhibitora, anagonista kalcijuma i diuretika.

Bolesnici ispitani u ovom radu su podijeljeni prema JGF u tri grupe. U grupi bolesnika sa JGF od 10 ml/min do 20 ml/min početne vrijednosti hemoglobina i hematokrita su bile značajno niže ($p<0,05$) na početku ispitivanja u odnosu na druge dvije grupe, ali nije bilo statistički značajne razlike u brzini porasta hemoglobina i hematokrita tokom godine dana liječenja. Prema podacima iz literature veći stepen anemije se javlja kod dijabetičara u ranijim stadijumima HBI nego kod nedijabetičara, a korekcija je teža i sporija. Postoje podaci da je

nizak nivo hemoglobina povezan sa pojavom mikroangiopatija (retinopatija i nefropatija) [18]. Zbog toga se preporučuje rano započeti liječenje bubrežne anemije kod ovih bolesnika. U našoj studiji bolesnici su podijeljeni u dvije podgrupe: dijabetičari i nedijabetičari. Od ukupnog broja 45% ispitanika je imalo dijabetes. Nije bilo statističke značajnosti u brzini korekcije i održavanju ciljnih vrijednosti hemoglobina kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na ostale.

Anemija se javlja u ranim fazama bubrežne insuficijencije i doprinosi razvoju promjena na srcu u smislu hipertrofije lijeve komore, kao i promjena na krvnim sudovima. Kod bolesnika sa HBI prevalenca HLK je 40% u predijaliznom periodu. Mnoge studije ispitivale su uticaj normalizacije hemoglobina na kardiovaskularni sistem kod bolesnika u predijaliznoj fazi, na hemodijalizi i peritoneumskoj dijalizi. Pokazalo se da bolesnici koji su dostigli koncentraciju hemoglobina od 10g/dl imaju manji mortalitet [19,20]. Posljednjih decenija postoje brojni podaci o uticaju niskog nivoa hemoglobina u ranim stadijumima hronične bubrežne insuficijencije na nastajanje različitih komorbiditeta, osobito kardiovaskularnih bolesti. Podaci govore da bolesnici koji u predijaliznom periodu nisu primali eritropoetin u terapiji bubrežne anemije imaju veći rizik za nastanak HLK, infarkta i iznenadne smrti [20-22]. Niske vrijednosti hemoglobina su povezane sa promjenom strukture, funkcije srca i krvnih sudova, osobito u periodu prije hemodijalize [23-24]. Upotreba humanog rekombinovanog eritropetina, kao veoma uspješnog lijeka u liječenju bubrežne anemije kod bolesnika na hemodijalizi, a u novije vrijeme i u predijaliznom periodu u mnogome je poboljšala prognozu ovih bolesnika, posebno zbog regresije promjena na miokardu, a samim tim i uticaja na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [23,25,26].

Naši rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature. Kardiovaskularne promjene su praćene tokom godine dana liječenja eritropoetinom. Svi bolesnici su redovno kontrolisani ambulantno. U ovoj grupi ispitanika svi su, sem jednog, imali značajnu HLK koja je utvrđena ehosonografski prije početka ispitivanja. Step HLK je bio različit. Bio je manji kod mlađih bolesnika sa manjim stepenom anemije, nižim vrijednostima krvnog pritiska i višim vri-

jednostima JGF. MLK se statistički značajno smanjila u toku godine dana liječenja anemije primjenom eritropoetina. U ukupnoj grupi ispitanika postignuta je regresija mase lijeve komore koja je statistički značajna. Prosječne vrijednosti MLK 267,2g /1,73 m² smanjila se na 212,5g /1,73m², dok je prosječna vrijednost hemoglobina porasla od 9 g/dl na 12,5 g /dl.

Kod bolesnika bez dijabetesa uz prosječan porast hemoglobina od 8,9 g /dl na 12,2g /dl došlo je do prosječne regresije MLK od 293,3 g /1,73m² na 222,9 g /1,73m², a kod bolesnika sa dijabetesom vrijednosti hemoglobina su porasle sa 9,0 g /dl na 12,6 g /dl, a regresija MLK je bila od 231,1 g/1,73m² do 198,1 g /1,73m². Pored toga zapaženo je da je kod osam bolesnika koji su imali najveću MLK došlo i do značajnijeg smanjenja MLK poslije godinu dana liječenja primjenom beta eritropoetina. Ostali bolesnici su imali manji stepen HLK, ali i manji pad MLK poslije godinu dana. Međutim, i pored korekcije anemije regresija MLK nije potpuna poslije godinu dana liječenja primjenom eritropoetina beta. To je vjerovatno posljedica dugogodišnjeg djelovanja opštih i posebnih kardiovaskularnih faktora rizika na srce i krvne sudove, što je takođe u saglasnosti sa podacima iz literature [5,27]. Ejekciona frakcija je bila u referentnim vrijednostima, ali je pokazano da je na početku liječenja bila na donjoj dozvoljenoj granici, a poslije godinu dana vrijednosti se približila gornjoj dozvoljenoj granici.

Promjene na EKG-u u smislu ishemije koje su se ispoljavale negativnim T talasima normalizovane su kod svih ispitanika, a kod tri bolesnika je ostala i dalje apsolutna aritmija koja je bila i ranije prisutna, vjerovatno kao posljedica fibroze miokarda. Kod svih ispitanika su nestali anginozni bolovi i povećala se tolerancija na napor (podaci nisu prikazani). Ovo je u saglasnosti sa podacima iz literature. Nije nađena statistički značajna razlika ovih parametara između dijabetičara i nedijabetičara, kao ni između grupa podijeljenih prema JGF.

Korekcijom anemije u predijaliznom periodu uz uticaj i na brojne druge faktore rizika kao što su hipertenzija, hiperglikemija, hiperlipidemija, pušenje, gojaznost i dr. prevenira se nastanak kardiovaskularnih promjena [28,29]. U skladu sa tim, smanjuje se morbiditet i mortalitet bolesnika, osobito u prvoj godini poslije započinjanja hemodijalize [30].

Zaključak

Rezultati prikazani u ovom radu su pokazali da primjena eritropoetina u predijaliznom periodu dovodi do statistički visoko značajne korekcije anemije. Oporavak anemije pratilo je

smanjenje hipertrofije lijeve komore, smanjenje manifestacija ishemije srca i normalizacija EKG nalaza. Regresija hipertrofije lijeve komore nije bila potpuna, što je najvjerojatnije posljedica dugogodišnjeg dejstva mnogih faktora rizika.

Literatura

1. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66:1310-1314.
2. Jungers Y, Robino C, Choukroun G, Nguyen-Khea T, Massy YA, Jungers P. Incidence of anaemia and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: a prospective study in 403 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1621-1627.
3. Levin A. Consequences of late referral on patients outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):8-13.
4. Eschbach JW, Dowing MR, Egrie JC, Browne JK, Adamson JW. USA multicentric clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen) results in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1989;76:160-165.
5. Oštrić-Kalimanovska D, Oštrić V. Neinvazivno kardiološko ispitivanje bolesnika sa hroničnom insuficijencijom bubrega. *Novine u nefrologiji* 1998;3(1):25-39.
6. Ferdinand FB, De Groot K, Haller H, Fliser D. Erythropoetin: is it more then correcting anaemia *Nephrol Dial Trnsplant* 2004;19:23-26.
7. Portoles J. The beneficial effects of intervention in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 2):12-15.
8. Rossert J, McClellan WM, Roger SD and Verbeelen D. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progresion? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:359-36.
9. National Kidney Foundation I, Kidney-Dialysis Outcomes Quality Initiative: K/DOQI Clinical practice guidelines: anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47,Suppl 3.
10. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patinets with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19,Suppl 2.
11. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Gurhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int* 2001;59:725-731.
12. Ritz E, Eisenhardt A. Early epoetin treatment in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):40-44.
13. Van Wyck BD. Management of early renal anaemia: diagnostic work up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:(Suppl 3):36-39.
14. Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995;44:201-208.
15. Mac Dougall JC. Individualizing target haemoglobin concentrations-tailoring treatment for renal anaemia. *Nephrol Dial Transplan* 2001;16:(Suppl 7):9-13.
16. Mac Dougall C I. Higher target haemoglobin level and early anaemia treatment: different or complementary concept. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl3):3-7.
17. Luft FC. Erythropoetin and arterial hypertension. *Clin Nephrol* 2000;53Suppl 1:S61-S64.
18. Fontseré N, Salinas I, Bonal J, Riba J, et al. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of tipe 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2152-2158.
19. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hemato-crit values in patients with cardiac disease who receaving haemodyalisis and epoetin. *New Engl J Med* 1998;339:584-590.
20. London MG, Marchais JS, Metivier F, Guerin PA. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):97-104.
21. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin *Am J Kidney dis* 1999;34:125-134
22. Foley RN, Parfey PS, Morgan J and the Canadian Normalisation of Hemoglobin Study grup. A randomized controlled trial of complete vs partial correction of anaemia in hemodyalisis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:208 A

23. Hegarty J, Foley RN. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):102-104.
24. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Iaina A. Anaemia during the predialysis period a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998;80:1-5.
25. O'Riordan E and Foley N.R. Effect of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):19-22.
26. Eckardt K-U. The CREATE trial-bulding the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 2):16-18.
27. Silberberg J, Barre PE, Prichard SS, Sniderman A,D. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end – stage renal disease. *Kidney Int* 1980;32:286-290.
28. London G. Patophysiology cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 2):3-6.
29. Poskurica M. Hipertrofija leve komore-faktori rizika za razvoj ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega. U: Ishemijska bolest srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega. Zbornik predavanja. Medicinski fakultet u Kragujevcu, Kragujevac. 2007.p. 46-56.
30. Levin A The relationship of hemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Trnaspl* 2002;17(Suppl 5):8-13.

The influence of anemia correction on cardiovascular system in pre-dialysis patients with chronic renal failure

Brana Radović, Snežana Kešelj, Bojan Pejović

Kasindo Hospital, Clinical Centre East Sarajevo ,East Sarajevo, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Anemia is a frequent complication of chronic renal insufficiency. Its main cause is insufficient production of erythropoietin. Anemia represents a significant risk factor for cardiovascular disease morbidity. The aim of this study was to examine the anemia recovery during the application of human recombinant erythropoietin in patients with chronic renal insufficiency in pre-dialysis period and the influence of anemia correction on cardiovascular changes.

Methods. A prospective study observed 20 patients (13 men, 7 women) with chronic renal insufficiency in pre-dialysis period within a year. The patients were divided into three groups according to the glomerular filtration rate (GFR) and in two subgroups comprised of patients with and without diabetes. GFR was estimated by Cockcroft-Gault formula. The severity of anemia was determined according to the hemoglobin and hematocrit. Cardiovascular status was monitored with ECG and ECHO examinations of the heart at the beginning of the study and one year later. Statistical results were obtained with Student's t-test, variance analysis and Pearson's correlation coefficient using the SPSS 12 program.

Results. Before the beginning of anemia treatment, the levels of hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) indicated severe anemia. Erythropoietin-beta was applied to patients. After a month of treatment there was a statistically significant increase in Hb and Hct in all patients, and three months later, the target levels of Hb and Hct were obtained. In the examined group of patients everybody, except one patient, had significant left ventricular hypertrophy which was discovered echosonographically before the examination. After a year of anemia treatment, a statistically significant regression of left ventricular mass was achieved from 267.2g/m² to 212.5g/m² during average concentration change of Hb from 9 g/l to 12.5 g /dl. In patients who did not have diabetes, average change of concentration of Hb was from 9 g/l to 12.5 g /dl while the average left ventricular mass decreased from 293.3 g/1.73m² to 222.9 g/1.73 m². In diabetics the average value of Hb increased from 9.0 g /dl to 12.6 g /dl whereas the left ventricular mass was reduced from 231.1 g/1.73 m² to 198.1 g/1.73 m².

Conclusion. Treatment with erythropoietin in pre-dialysis period enabled statistically significant anemia correction. Anemia recovery was followed by decrease of left ventricular hypertrophy as well as of cardiac ischemia and the normalisation of ECG findings.

Keywords: chronic renal insufficiency, anemia, erythropoietin, left ventricular hypertrophy.

Originalni rad

Karakteristike metaboličkog sindroma kod bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima

Snežana Medenica, Verica Ivanović, Aleksandra Žuža, Đorđe Božović, Slavica Ristić, Siniša Ristić

Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Savremena farmakoterapija šizofrenije udružena je sa čestom pojavom metaboličkog sindroma kao nuspojavom. Cilj našeg istraživanja je pokazati karakteristike metaboličkog sindroma kod oboljelih od šizofrenije i liječenih atipičnim antipsihoticima tokom 2010. godine u Kliničkom centru Istočno Sarajevu, Bolnice i kliničke službe Foča.

Metode. U ispitivanje smo uključili 48 ispitanika oba pola, koji su se javili na pregled psihijatra tokom 2010. godine u Klinički centar Istočno Sarajevu, Bolnice i kliničke službe Foča. Dijagnoza šizofrenije je postavljena od strane psihijatra, primjenom ICD-10 klasifikacije mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Prilikom prvog kontrolnog pregleda ispitanicima su određivani vrijednost glikemije natašte, triglicerida i HDL holesterola u serumu, vrijednost arterijskog pritiska, obim struka i BMI.

Rezultati. Kod većine pacijenata bila su prisutna tri, dakle najmanji broj kriterijuma za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, a to su bili, najčešće, povećan obim struka i povećana koncentracija triglicerida u serumu. Kod ispitanika kod kojih je postojala arterijska hipertenzija, ona je bila dominantno dijastolnog tipa.

Zaključak. O metaboličkom sindromu kao nuspojavi primjene antipsihotika treba voditi računa zbog veće učestalosti kardiovaskularnih bolesti i smrti, kao i diabetes mellitus-a tip 2 koji su povezani sa metaboličkim sindromom. U terapiju metaboličkog sindroma potrebno je uvesti specifične lijekove (antihipertenzivi, antilipemici, peroralni antidijabetici i sl.) koji smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti u cilju normalizovanja vrijednosti visokog krvnog pritiska, povišenog šećera i dr.

Ključne riječi: atipični antipsihotici, metabolički sindrom, šizofrenija

Uvod

Šizofrenija je hronični kompleksni poremećaj mozga, koji nastaje kao posljedica interakcije između genetskih, bihevioralnih, razvojnih i drugih faktora. Prevalenca

iznosi oko 1% u opštoj populaciji. Početak bolesti je često iznenađan i intezivan, a istraživanja ukazuju na ranije javljanje simptoma kod muškaraca. Najčešće je prva hospitalizacija prije 25. godine života, a kod žena nerijetko bolest počinje

*Adresa autora:
Prof. dr Snežana Medenica
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73300 Foča,
medenicaigor@yahoo.com*

i poslije 35. godine [1-3].

Poseban značaj u liječenju šizofrenije ima primjena farmakoterapije, koja je često dugotrajna i doživotna. U liječenju šizofrenije na raspolaganju su tipični (konvencionalni) antipsihotici – prva generacija i atipični (novi) antipsihotici – (ATAP) druga generacija. Tipični antipsihotici imaju visoku incidencu nuspojava u vidu ekstrapiramidnog poremećaja (sedacije), tardivne diskinezije, prolaktinemije, sniženja antikonvulzivnog praga, problema u kognitivnom funkcionisanju [1,4-7].

U '90-im započinje era primjene atipičnih ATAP (amisulpirid, quetiapin, ziprasidon, risperidon, olanzapin, clozapin, aripiprazol, paliperidon), koji su podjednako efikasni u liječenju šizofrenije kao i tipični antipsihotici. Kao i kod klasičnih antipsihotika, njihovo ciljno djelovanje su dopaminergički receptori u korteksu, limbickom sistemu, ali takođe djeluju i na serotoninški sistem. Profil nuspojava se pojavom ATAP promijenio. Dolazi do smanjenja ekstrapiramidalnih neželjenih efekata, minimiziranje rizika od tardivne diskinezije, nema hiperprolaktinemije, povoljni su za liječenje refraktornih pacijenata, poboljšavaju negativne simptome, poboljšavaju kognitivne (raspoloženje) simptome [1,3,6-9].

Na metabolički sindrom se gleda kao na poseban entitet, nezavisan od diabetes mellitusa, iako on često može da predstavlja uvod u diabetes mellitus tip 2. Studije pokazuju da stope diabetes mellitusa kod oboljelih od šizofrenije prevazilaze one u opštoj populaciji, čak i prije nego što bolesnici započnu farmakoterapiju. Kod osoba koje boluju od šizofrenije, učestalost metaboličkog sindroma dvostruko je veća, bez obzira na pol i dob. Očekivano trajanje života kod osoba koje boluju od šizofrenije je 10-20 godina kraće od osoba koje nisu oboljele, a veliki dio toga otpada na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet [6,11-14].

Cilj našeg istraživanja je da odredimo učestalost pojedinih laboratorijskih/kliničkih poremećaja koji se javljaju u sklopu metaboličkog sindroma, kao njegovi dijagnostički kriterijumi kod osoba oboljelih od šizofrenije koje koriste ATAP, a koje su se obratile na pregled psihijatra tokom 2010. godine u Kliničkom centru Istočno Sarajevo, Bolnice i kliničke službe Foča.

Metode rada

U ispitivanje smo uključili 48 ispitanika oba pola, koji su se javili na pregled psihijatra tokom 2010. godine u Klinički centar Istočno Sarajevo, Bolnice i kliničke službe Foča.

Dijagnoza šizofrenije je postavljena od strane psihijatra, primjenom ICD-10 klasifikacije mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja.

Svi pacijenti su koristili neki od atipičnih antipsihotika (risperidon, klozapin, olanzapin), u periodu ne manjem od godinu dana.

Sa svim ispitanicima je obavljen razgovor, svi su upoznati sa ciljem i načinom istraživanja i potpisali su informativni pristanak. Tokom istraživanja vođeno je računa o etičkim principima naučno-istraživačkog rada.

Prilikom prvog kontrolnog pregleda ispitanicima su iz plazme/seruma određivani biohemijski parametri metaboličkog sindroma: vrijednost glikemije natašte, triglicerida i HDL holesterola.

Vrijednosti arterijskog pritiska određivane su za sve ispitanike primjenom istih instrumenata, standardnim metodama.

Obim struka mjereno je u stojećem stavu, sa petama razmaknutim oko 30 cm, elastičnim centimetrom koji je postavljen u horizontalnu ravan, na sredini rastojanja između donje ivice posljednjeg rebra i grebena karlične kosti.

BMI je izračunat iz tjelesne mase i visine koja je određena standardnim metodama i instrumentarijem, jedinstveno za sve ispitanike.

Dijagnoza metaboličkog sindroma je postavljena na osnovu postojanja najmanje 3 od 5 kriterijuma koje su definisali Alberti i saradnici, a koji su prikazani u Tabeli 1 [15].

Rezultati

Ispitivanu grupu činilo je 25 muškaraca i 23 žene, prosječne starosti $45,6 \pm 14,5$ godina. Tabela 2 prikazuje vrijednosti pojedinih kriterijuma (obim struka, sistolni i dijastolni pritisak, glikemija natašte, vrijednost HDL holesterola i triglicerida u serumu), koji su korišćeni za dijagnozu metaboličkog sindroma ispitanika.

Tabela 1. Kriterijumi za dijagnostiku metaboličkog sindroma

1. krvni pritisak $\geq 130/85$ mm Hg ili ranije dijagnostikovana arterijska hipertenzija ili uzimanje lijekova za hipertenziju
2. obim trbuha ≥ 94 cm za muškarce, odnosno ≥ 80 cm za žene
3. glikemija našte $\geq 5,6$ mmol/L, ili ranije dijagnostikovani tip 2 dijabetes melitusa ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
4. HDL holesterola $< 1,0$ mmol/L za muškarce, odnosno $1,3$ mmol/L za žene
5. koncentracija triglicerida $\geq 1,7$ mmol/L ili uzimanje lijekova za snižavanje triglicerida

Tri komponente metaboličkog sindroma kod ispitanika obuhvaćenih našim istraživanjem bile su prisutne kod njih 35 ili 73%, 4 komponente kod 11 ili 23% a svih 5 komponenata kod 2 ispitanika ili 4%. To pokazuje da najmanji broj ispitanika ima svih 5, tj. maksimalan broj kriterijuma potrebnih za dijagnostiku metaboličkog sindroma, a najveći broj ispitanika ima 3, odnosno minimalan broj kriterijuma potrebnih za njegovu dijagnostiku.

Tabela 3 prikazuje zastupljenost komponenti metaboličkog sindroma za ispitanika sa metaboličkim sindromom

Kod 66,7% ispitanika kod kojih je dijagnostikovani metabolički sindrom postojala je arterijska hipertenzije: kod 9 ispitanika je nađena izolovana sistolna hipertenzija, dok je kod 16 ispitanika nađena izolovana dijastolna hipertenzija, a kod 7 ispitanika nađena kombinovana sistolno/dijastolna hipertenzija.

Diskusija

Posljednjih godina nastale su brojne smjernice za praćenje nastanka metaboličkog sindroma kod osoba koje se liječe antipsihoticima.

Istraživanja ukazuju da dok standardizovani mortalitet kod opšte populacije od 1980. godine do danas polako opada, on kod osoba koje boluju od šizofrenije raste [11,16].

Ljekari, koji prepisuju antipsihotike, treba da imaju na umu metaboličke i kardiovaskularne nuspojave antipsihotika, polazeći od činjenice da je danas do 30% smrtnih slučajeva kod osoba koje boluju od šizofrenije uzrokovano suicidima, dok su u oko 50% slučajeva, uzrok kardiovaskularne bolesti [3,7,9,11,14,16].

Istraživanja za sada nisu dala odgovor da li bi šizofrenija mogla biti nezavisni rizični faktor za nastanak dijabetesa i/ili metaboličkog sindroma. Ranih 20-tih godina XX vijeka, nađeno je da se intolerancija glukoze i hiperglikemija javljaju češće kod osoba sa šizofrenijom. Pretpostavljeno je i postojanje veze nasljeđivanja šizofrenije i dijabetesa, a ukazuje se i na mogućnost postojanja zajedničkih metaboličkih puteva za nastanak oba oboljenja. Jedan od razloga za nastanak metaboličkog sindroma tokom primjene antipsihotika treba vjerovatno tražiti i u modifikaciji sekrecije oreksigenih i anoreksigenih faktora [10,11,14].

Preporuke od APA/ADA (Američka psihijatrijska i diabetološka asocijacija) upućuju da

Tabela 2. Vrijednosti pojedinih kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma ispitanika

Parametar	Aritm. sredina $\pm$ SD
Obim struka	97,5 $\pm$ 10,51 cm
Sistolni pritisak	123,64 $\pm$ 8,30 mmHg
Dijastolni pritisak	82,40 $\pm$ 7,07 mmHg
Glikemija natašte	5,97 $\pm$ 1,13 mmol/L
HDL holesterol	1,15 $\pm$ 0,47 mmol.L
Trigliceridi	2,01 $\pm$ 0,65 mmol.L

Tabela 3. Zastupljenost komponenti metaboličkog sindroma kod ispitanika sa metaboličkim sindromom

Parametar/kriterijum	Broj	%
Povećan obim struka	38	79,2
Snížen HDL	20	41,7
Povećani trigliceridi	36	75
Hiperglikemija	33	68,8
Povišen arterijski pritisak	32	66,7

treba pažljivo razmisliti o metaboličkom riziku kod uvođenja antipsihotika druge generacije. Podaci navode da neki lijekovi iz grupe antipsihotika povećavaju rizik nastanka šećerne bolesti kod bolesnika sa šizofrenijom. Atipični antipsihotici su u širokoj upotrebi zbog niske stope ekstrapiramidalnih neželjenih propratnih pojava u poređenju sa starijim grupama lijekova, kao što su fenotijazini i butirofenoni. Međutim, iako se neki od tih atipičnih lijekova bolje podnose, činjenica je da oni takođe povećavaju incidenciju šećerne bolesti, što je posebno slučaj s olanzapinom i klopazinom kod kojih rizik razvoja šećerne bolesti tokom petogodišnjeg perioda iznosi i do 36,6%. Nije u potpunosti jasan mehanizam odgovoran za povišen rizik za šećernu bolest udruženu s primjenom nekih antipsihotika. Gojaznost je rizični faktor za nastanak diabetes mellitus-a, tako da je porast tjelesne mase jedan od mehanizama koji može da vodi do povišene incidencije diabetes mellitus-a. S druge strane, diabetes mellitus je povezan s primjenom antipsihotika udružen s pojavom hiperinsulinizma, pa se čini da ovi lijekovi mogu pogoršati inzulinsku rezistenciju prisutnu kod oboljelih od šizofrenije [9,11].

Ako bolesnik dobije $\geq 5\%$ od početne tjelesne težine ili mu poraste šećer i/ili lipidi tokom liječenja, treba ponovo razmisliti o izboru terapije. Porast tjelesne mase i metabolički poremećaji javljaju se upotrebom svih antipsihotika. Mehanizam porasta tjelesne težine veže se za histaminske receptore, 5HT_{2C} i M₃ receptore, kao i za sada nepoznate receptore. Tako npr. porast tjelesne težine uz terapiju sulpiridom, selektivnim dopaminskim antagonistom, ukazuje da i bez uticaja na dosad poznate receptore može doći do porasta tjelesne mase. Antagonizam 5HT_{2C} i H₁ veže se za porast tjelesne mase, a antagonizam M₃ receptora može mijenjati inzulinsku regulaciju. Nepoznati receptor može povećati inzulinsku rezistenciju, uzrokujući porast plazma triglicerida na tašte. U literaturi se navodi da se tjelesna masa bolesnika u prosjeku poveća za 6-7 kg tokom višemjesečnog liječenja, što se smatra umjerenim povećanjem. Pacijentima ovo povećanje počinje da smeta kada se stabilizuje njihovo psihičko stanje. Žele da smršaju i mnogi od njih nastoje da smanje ishranu, ali jedan broj traži promjenu lijeka. Odnos između porasta tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima i pojave dislipidemije nije jasan.

Neka istraživanja upućuju da povećanje tjelesne težine i metabolički sindrom nisu povezani s liječenjem s antipsihoticima, ali da je pojava dislipidemije povezana s primjenom ovih lijekova [11,15,17,18].

Kao najbolji pokazatelji rizika od kardiovaskularnih bolesti u dosadašnjim istraživanjima pokazalo se mjerenje obima struka, a zajedno sa određivanjem glikemije ono je jedan od jednostavnih i jeftinih testova za identifikaciju ovih bolesnika [12,15,19-21].

U terapiju metaboličkog sindroma moguće je uvesti specifične lijekove (antihipertenzivi, antilipemici, peroralni antidijabetici i sl.), koji značajno smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti u cilju normalizovanja vrijednosti visokog krvnog pritiska, povišenog šećera i dr. [7,9,13,22].

Jedno od objašnjenja zašto dolazi do metaboličkog sindroma kod psihijatrijskih pacijenata je što ti pacijenti nezdravo žive. Oni češće puše, neaktivni su i hrane se slabije, što je prisutno i kod naših pacijenata. Aktivnu ulogu u praćenju metaboličkog sindroma kao nuspojave savremene farmakoterapije šizofrenije trebaju, osim psihijataru, imati i ljekari porodične medicine, kardiolozi, dijabetolozi, ali i bolesnici i njihove porodice [1,2,6,17,24,25].

Pored redovnih kontrola pacijenta u zdravstvenim ustanovama potrebno je pacijente, kao i njihove porodice, upoznati sa njihovom bolešću kao i mogućim neželjenim dejstvima terapije. Lijekovi su centralna komponenta terapije. Oni umanjuju postojeće tegobe i sprečavaju recidive, ali pacijenti se moraju upoznati i sa mogućim tjelesnim tegobama koje oni izazivaju. Podrška porodice je bitna za prihvatanje liječenja i uspješnu rehabilitaciju, ali i za sprečavanje ovih neželjenih dejstava. Pacijente i njihove porodice je potrebno ohrabriti da funkcionišu na najvišem razumnom nivou u radu i obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Zato se ne može dovoljno naglasiti važnost uvođenja dosljednih promjena u životni stil osoba koje boluju od šizofrenije: prestanak pušenja, redovna umjerena tjelesna aktivnost, balansirana prehrana s manje masnoća (npr. mediteranska prehrana), smanjenje unosa soli u organizam i sl. [1,2,3,7,15,21].

Kod izbora ili zamjene antipsihotika treba imati na umu i uticaj konkretnog antipsihotika na komponente metaboličkog sindroma [4,7,26].

Intervencije su moguće i dokazano efikasne

na tri nivoa: 1. intervencije u životni stil (prehrana, tjelesna vježba, prestanak pušenja i dr.), 2. uvođenje specifičnih lijekova za arterijski pritisak, šećer, lipide i dr. i 3. racionalni izbor psihofarmaka [3,7,26,27].

Međutim, i pored brojnih dosadašnjih istraživanja i dalje ostaje otvoreno pitanje: "Da

li psihički poremećaj dovodi do metaboličkog sindroma ili biohemijske promjene kod metaboličkog sindroma dovode do psihičkih promjena, ili je metabolički sindrom samo nuspojava psihofarmakoterapije nezavisno od patogeneze ovih oboljenja?"

Literatura

1. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002;71:239-257.
2. Wirshing DA, Meyer JM. Obesity in patients with schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah H, ed. *Medical Illness and Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press. Inc; 2003:39-58.
3. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:215-220.
4. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184(suppl 47):67-71.
5. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:575-579.
6. Homel P, Casey D, Allison DB. Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996. *Schiz Res* 2002;55:277-284.
7. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:137-141.
8. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Oct 18. doi: 10.1038/
9. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, De Hert M. The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(6):291-302.
10. Volavka J, Czobor P, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS, Fleischhacker WW; EUFEST Study Group. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry* 2011;72(7):955-961.
11. Ganguli R, Brar JS, Garbut R, Chang CC, Basu R. Changes in weight and other metabolic indicators in persons with schizophrenia following a switch to aripiprazole. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011;5(2):75-79.
12. Wiwanitkit V, Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. Cardiometabolic conditions in patients with Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011;5(1):54.
13. Dadić-Hero E, Ružić K, Grahovac T, Palijan TZ, Petranović D, Sepić-Grahovac D. Antipsychotic treatment--side-effect and/or metabolic syndrome. *Psychiatr Danub* 2011;23(1):98-100.
14. Megna JL, Schwartz TL, Siddiqui UA, Herrera Rojas M. Obesity in adults with serious and persistent mental illness: a review of postulated mechanisms and current interventions. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23(2):131-140.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645.
16. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:267-272.
17. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(1):4-14.
18. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, Friis S, Opjordsmoen

- S, Andreassen OA. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):132-137.
19. Bai YM, Chen JY, Yang WS, Chi YC, Liou YJ, Lin CC, Wang YC, Lin CY, Su TP, Chou P. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(12):1834-1839.
20. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):70-85.
21. Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 2004;65:471-477.
22. Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 27):27-34; discussion 40-41.
23. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-289.
24. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
25. Vreeland B, Minsky S, Menza M, Rigassio Radler D, Roemheld-Hamm B, Stern R. A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. *Psychiatr Serv* 2003;54:1155-1157.
26. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:58-62.
27. Curtis J, Henry C, Watkins A, Newall H, Samaras K, Ward PB. Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry* 2011;5(2):108-114.

Napomena. Ovaj rad je rezultat istraživanja koja su rađena u sklopu projekta: „Istraživanja povezanosti liječenja depresije i/ili psihotičnih poremećaja i metaboličkog sindroma“, koji je sufinansiralo Ministarstvo nauke i tehnologije Republike Srpske, broj 8310718.

Characteristics of metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics

Snežana Medenica, Verica Ivanović, Aleksandra Žuža, Đorđe Božović, Slavica Ristić, Siniša Ristić
Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Modern pharmacotherapy for schizophrenia is associated with frequent metabolic syndrome as a side effect. The aim of our study is to show the characteristics of metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics at Clinical Centre East Sarajevo, Hospital and Clinic Services Foča in 2010.

Methods. The study included 48 patients of both sexes who saw a psychiatrist at Clinical Centre East Sarajevo, Hospital and Clinic Services Foča in 2010. The psychiatrist established schizophrenia using ICD-10 classification of mental and behaviour disorders. Their first checkup included fasting glucose level determination, triglycerides and HDL cholesterol level determination in serum, arterial blood pressure measurement, waist size and BMI.

Results. Most patients had 3 criteria which is the smallest number of criteria for the establishment of diagnosis of metabolic syndrome. The most common criteria were increased waist size and concentration of triglycerides in serum. In patients with arterial hypertension, it was predominantly diastolic one.

Conclusion. It is necessary to take care of metabolic syndrome as a side effect of antipsychotics application because of high frequency of cardiovascular diseases and death as well as diabetes mellitus type 2 which are related to it. Also, it is necessary to introduce specific medicines (antihypertensives, antilipemics, peroral antidiabetics) in the treatment of metabolic syndrome which reduce risk of cardiovascular diseases and mortality rate in order to normalize high blood pressure, increased serum glucose level, etc.

Keywords: atypical antipsychotics, metabolic syndrome, schizophrenia.

Originalni rad

Uticaj profesionalnih štetnosti na traumatizam radnika „Rudnika i termoelektrane Ugljevik”

Vinko Đurić

Privatna zdravstvena ustanova “Medical” , Bijeljina, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Profesionalne štetnosti porijeklom iz procesa proizvodnje, uslova radne sredine i zahtjeva rada, mogu uticati na povređivanje radnika na radu. Cilj rada je bio da se utvrdi stopa traumatizma, uzroci i izvori povređivanja, kao i da se provjeri da li postoje statistički značajne razlike u incidenciji i prevalenciji traumatizma na radnim mjestima sa posebnim uslovima rada u odnosu na one koji ne rade na takvim mjestima.

Metode. Analizirane su povrede na radu od 1997–2007. godine, a korišćeni su podaci iz zdravstvenih kartona opšte medicine i „prijava nesreće na poslu”. Ispitanici su svrstani u dvije grupe: radnici koji rade na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi rada i radnici koji rade na radnim mjestima gdje nisu prisutni posebni uslovi rada, te su posmatrani po godinama života, dužini radnog i ekspozicionog staža, mjestu, uzroku i izvoru povrede, te težini povrede.

Rezultati. U posmatranom periodu 26,0 % zaposlenih je povrijeđeno. Indeks frekvencije povređivanja na radnim mjestima gdje su posebni uslovi rada 2,9 puta je veći od indeksa povređivanja gdje nisu posebni uslovi rada. Najznačajniji izvori povreda su „mašine za rad i obradu”, a najčešći uzrok povreda je „nedostatak opšte kontrole nad radom”. Radnici na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi rada statistički značajno su se češće povređivali od ispitanika koji su radili na radnim mjestima gdje nisu prisutni posebni uslovi rada.

Zaključak. Kod radnika koji su radili na radnim mjestima sa posebnim uslovima rada su statistički značajno veće stope incidencije i prevalencije traumatizma, što dokazuje nesumnjiv uticaj profesionalnih štetnosti.

Ključne riječi: rudnik uglja, termoelektrana na uglj, profesionalne štetnosti, traumatizam

Uvod

*Adresa autora:
Dr Vinko Đurić
Đure Jakšića broj 1
76 300 Bijeljina,
djuric.vinko@gmail.com*

Profesionalni traumatizam predstavlja ozbiljan medicinsko-psihološki i socijalno-ekonomski problem, ne samo za povrijeđenog

i njegovu porodicu nego i za preduzeće i društvo.

Prema procjenama Međunarodne organizacije rada (MOR) - oko 250 miliona ljudi se povrijedi na radu, a smrtnim isho-

dom završi oko 355.000 godišnje, dok oko 1,9–2,3 miliona ljudi umre od direktnih posljedica povreda i profesionalnih bolesti [1].

Povrede na radu predstavljaju neželjen događaj, čija posljedica je narušavanje tjelesnog integriteta radnika, i jedan je od najozbiljnijih socijalno-medicinskih i ekonomskih problema, kako zbog veličine stope učestalosti, tako i zbog gubitka radnih dana po osnovu bolovanja.

Prema Zakonu o PIO Republike Srpske „Povredom na radu smatra se:

- a *povreda osiguranika prouzrokovana neposrednim i kratkotrajnim mehaničkim, fizičkim ili hemijskim djelovanjem, naglim promjenama položaja tijela, iznenadnim opterećenjem tijela ili drugim promjenama fiziološkog stanja organizma, ako je takva povreda uzročno vezana za obavljanje posla koji je osnov osiguranja,*
- b *povreda koju osiguranik pretrpi na redovnom putu od stana do mjesta rada i obratno, na putu preduzetom radi stupanja na posao koji mu je obezbijeđen, odnosno radi obavljanja djelatnosti na osnovu koje je osiguran, i*
- c *bolest osiguranika koja je nastala neposredno ili isključivo kao posljedica nekog nesretnog slučaja ili više sile za vrijeme obavljanja posla koji je osnov osiguranja.”* [2].

Faktori koji potenciraju pojavu povreda na radu mogu biti:

- faktori radnog ambijenta, radne okoline, mjere kolektivne i lične zaštite na radu;
- faktori vezani za ličnost radnika i
- faktori radne i životne sredine, organizacija rada [3-5].

Opasnosti koje mogu dovesti do povrede na radnom mjestu mogu biti:

- mehaničke opasnosti;
- opasnosti koje se pojavljuju u vezi sa karakteristikama radnog mjesta;
- opasnosti koje se pojavljuju korišćenjem električne energije [4,6-8].

Po učestalosti i težini, povrede u rudarstvu su i do tri puta češće nego u drugim granama privređivanja, izuzev građevinarstva. U oblasti rudarstva u BiH, svakom četvrtom invalidu rada sa preostalom radnom sposobnošću uzrok

invalidnosti je povreda na radu [9].

Traumatizam može nastati zbog različitih razloga: klizanje i pad, rukovanje materijalima, a mogu biti izazvane i sredstvima koja vrše vuču i transport, nepravilnim rukovanjem uređajima ili neispravnim alatom i mašinama, nekontrolisanom eksplozijom i požarima [3,4,6,10].

Povrede na radu, čiji su izvor mašine i mehanizacija, česte su i teške. Pored dužeg liječenja i bolovanja, često za posledicu imaju tjelesni invaliditet, koji dovodi do gubitka radne sposobnosti, ili invalidnosti - preostale radne sposobnosti za druge poslove, a ponekad završe i smrtnim ishodom [11].

Cilj rada je da se utvrdi:

1. stopa profesionalnog traumatizma, uzroci i izvori povređivanja, kao i invalidnost zbog povreda na radu;
2. da li profesionalne štetnosti na radnim mjestima rudara i radnika termoelektrane utiču na incidenciju i prevalenciju traumatizma, odnosno da li postoje statistički značajne razlike između ovih pojava kod radnika koji rade na radnim mjestima sa posebnim uslovima rada u odnosu na one koji ne rade na takvim mjestima.

Metode rada

U ovom radu analizirano je povređivanje na radu u periodu od 1997-2007. godine, za prosječno 1637 radnika u „Rudniku i termoelektrani Ugljevik“.

Za analizu profesionalnog traumatizma korišteni su podaci iz zdravstvenih kartona medicine rada i „prijava nesreće na poslu“ - podaci o povredama na radu iz službe zaštite na radu RiTE;

Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe:

1. radnici koji rade na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi rada (PUR) i
2. radnici koji rade na radnim mjestima gdje nisu prisutni posebni uslovi rada (NPUR) [12].

I jedna i druga grupa su posmatrane po: godinama života, dužini radnog i ekspozicionog radnog staža, u odnosu na povrede na radu.

Analizirani su izvori povreda, uzroci povreda, priroda povreda, mjesto povređivanja,

težina povrede, rezultat liječenja - ocjena radne sposobnosti (ORS) poslije povrede, a sve je klasifikovano prema uputstvu za popunjavanje Prijave o nesreći na poslu [13].

Za statističku obradu korišćeni su poznati i priznati softverski statistički paketi.

Razlika između analiziranih grupa gdje je $p \leq 0,05$ prihvaćena je kao statistički značajna razlika.

Rezultati

U posmatranom periodu registrovano je 425 povreda (što znači da je povrijeđeno 26% zaposlenih radnika u Rudniku i termoelektrani Ugljevik), od toga je na radnim mjestima sa PUR povrijeđeno 33,9% radnika, a na radnim mjestima bez PUR povrijeđeno je 13,3% zaposlenih (Tabela 1).

Radnici na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi rada statistički značajno češće su se povređivali od ispitanika koji su radili na radnim mjestima gdje nisu prisutni posebni uslovi rada ($\chi^2 = 6,009$; $p = 0,0053$; $RR = 0,9799$).

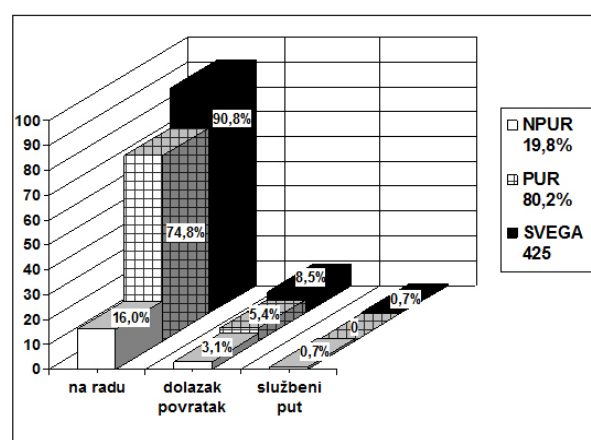
Statistički značajno češće su se povređivali mlađi radnici i radnici sa manje godina ukupnog radnog staža. Do povrede su odradili prosječno $3,7 \pm 2,5$ sati rada u smjeni.

Stopa incidencije je dvostruko veća na radnim mjestima sa PUR; indeks frekvencije je trostruko veći na radnim mjestima sa PUR, a indeks težine je dvostruko veći od tolerantne vrijednosti [3] i šest puta je veći na radnim mjestima sa PUR.

Kao posljedica povrede nakon završetka liječenja kod 1,4% povrijeđenih je nastupila invalidnost (Tabela 1).

Na radnom mjestu se desilo 90,8% povreda, od toga 4/5 sa PUR, na putu do radnog mjesta i povratku kući 8,5%, a na službenom putu 0,7% povreda (Grafikon 1).

Prema težini povrede 87,3% povreda je iz



Grafikon 1. Mjesto povređivanja i uslovi rada

Tabela 1. Obilježja povrijeđenih

	PUR n=341	NPUR n= 84	UKUPNO n=425	p
Godine života	40,3 ± 7,9	44,7 ± 8,0	41,2 ± 8,1	0,001
Ukupni radni staž	10,8 ± 7,4	13,7 ± 8,6	11,4 ± 7,7	0,002
Ekspozicioni radni staž	7,3 ± 5,7	8,3 ± 5,3	7,5 ± 5,6	0,145
Odrađeni sati do povrede	3,7 ± 2,6	3,7 ± 2,4	3,7 ± 2,5	1,0
Dana bolovanja po povredi	48,2 ± 79,0	40,2 ± 67,1	46,6 ± 76,8	0,394
Dana bolovanja po zaposl.	1,5	0,5	1,1	
Stopa incidencije	3,2	1,8	2,4	
Indeks frekvencije	18,1	6,3	13,6	
Indeks težine	3,1	0,5	2,1	
Invalidnost zbog povrede	5 (1,2 %)	1 (0,2 %)	6 (1,4 %)	

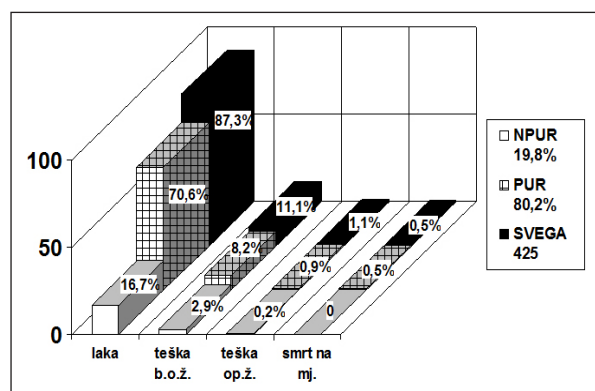
PUR = posebni uslovi rada

NPUR = nisu posebni uslovi rada

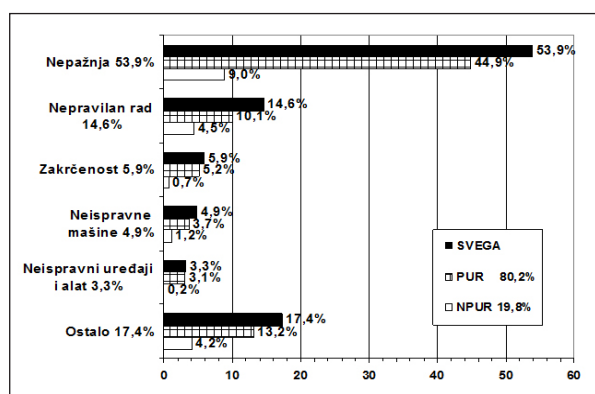
kategorije lakih, 11,1% je teških koje nisu opasne po život, a 1,1% je teških opasnih po život, dok su bile i tri (0,5%) povrede sa smrtnim ishodom (Grafikon 2).

Za najveći broj – po četvrtinu svih povreda, izvor povrede su uređaji za rad i alati, zatim mašine za rad i obradu, a rjeđe su zastupljeni sredstva za transport, materijali za rad, radna sredina i ostalo.

Daleko najčešći uzrok povreda je nepažnja povrijeđenog (kod 53,9% povrijeđenih), zatim nepravilan rad, zakrčenost prostora, neispravne mašine, neispravni uređaji i alat (Grafikon 3).



Grafikon 2. Težina povreda i uslovi rada



Grafikon 3. Uzroci povreda

Diskusija

Da bi se događaj definisao kao povreda na radu, mora postojati prostorna, vremenska i uzročna veza između osiguranika i obavljanja posla po osnovu koga je osiguran. U našoj zemlji obavezno je prijavljivanje povreda na radu, a osnovni izvor podataka za statističko praćenje i epidemiološko proučavanje povreda na radu je „izvještaj o povredi (nesreći) na radu“ [13].

U našoj analizi, u periodu od 01.01.1997. - 31.12.2007. godine, u Rudniku i termoelektrani Ugljevik je zvanično prijavljeno 425 povreda na radu službi zaštite na radu, prosječno se povrijedilo 39 radnika godišnje. Njihov broj je daleko veći, ali nisu prijavljene i nemamo uvid u pravi broj povreda na radu, jer su prijavljivane samo one povrede zbog kojih je korišćeno bolovanje.

Povrijeđeni radnici koji su radili na radnim mjestima sa posebnim uslovima, imali su statistički značajno manji prosjek godina života i ukupnog radnog staža u odnosu na radnike koji su radili na radnim mjestima gdje nisu prisutni posebni uslovi rada, dok ne postoji statistički značajna razlika u godinama ekspozicionog staža između tih grupa.

Prema godinama radnog staža, u odnosu na broj zaposlenih radnika, najčešće su se povređivali radnici koji su imali do pet godina radnog staža (svaki zaposleni se u prosjeku povrijedio 3 puta u posmatranom periodu). Ovi rezultati idu u prilog tezi da se mladi radnici zbog neiskustva i nediscipline u radu najčešće povređuju.

Ne postoji statistički značajna razlika u prosječnoj dužini bolovanja između radnika koji su radili na radnim mjestima gdje su PUR, i radnika koji su radili na radnim mjestima gdje nisu prisutni PUR, što znači da uslovi rada nisu bitno uticali na prosječnu dužinu bolovanja zbog povrede.

Radnici koji su radili na radnim mjestima sa PUR imaju statistički značajno veću stopu incidencije povređivanja i indeks frekvencije povređivanja, u odnosu na radnike koji su radili na radnim mjestima gdje nisu PUR.

Po usvojenim kriterijumima metodologije praćenja traumatizma u medicini rada [3] stopa incidencije povreda na nivou preduzeća je umjereno povišena (2,4 %), indeks frekvence je 13,6, a indeks težine je 2,1. Kod radnika koji su radili na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi rada, stopa incidencije, kao i indeks frekvencije povreda tri puta je veći u odnosu na radnike koji su radili na radnim mjestima gdje nisu prisutni posebni uslovi rada. Indeks težine povreda na radu (izgubljeni radni dani na ostvarenih 1000 radnih sati) na nivou cijelog preduzeća je dvostruko veći (2,1) od tolerantnih vrijednosti (0,5 - 1,0) [3], i šest puta je veći na radnim mjestima gdje su posebni uslovi rada (3,1), nego na radnim mjestima gdje nisu posebni uslovi rada [10,11]. Slične rezultate su

naveli i drugi autori u svojim istraživanjima [3,14,15].

Najčešće se povređuju najmlađi radnici (životne dobi do 29 godina), a najrjeđe najstariji radnici (životne dobi 60 i više godina). Smatra se da mlađi radnici imaju više povreda zbog nepažnje, nepromišljenosti, impulsivnosti, što i jesu karakteristike mladosti. S druge strane stariji radnici stradaju zbog smanjene motorne koordinacije, nedostatka spretnosti i sporijeg prilagođavanja novim situacijama.

Slične rezultate našima, da se najčešće povređuju mlađi radnici, a najrjeđe najiskusniji radnici, navode još neki autori [3,10,11,16-19].

Prema lokaciji povređivanja, preko 90% povreda se desilo na radnom mjestu, prilikom dolaska na posao ili odlaska sa posla (8,5%), a tri povrede (0,7%) na službenom putu (kolektivna povreda u saobraćajnom udesu). Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima koje navode i drugi autori u svojim istraživanjima [3,10,11,19,20].

U posmatranom periodu su se desile tri povrede (0,7 %) sa trenutnim smrtnim ishodom na radnom mjestu. Kao lake, kategorisano je 87,3% povreda. Teških povreda bez opasnosti po život bilo je 11,1%, dok je teških povreda opasnih po život bilo 0,9% svih povreda u Rudniku i termoelektrani Ugljevik.

Na dan povređivanja, do povrede je odrađeno prosječno od 2,9 – 4,3 sata. Do dolaska na radno mjesto i početka rada dogodilo se 26 povreda (6,1%). Takođe se 13 povreda (3,1 % svih povreda) desilo u toku produženog rada. I drugi autori navode slične rezultate kao i mi, da se najveći dio povreda dešavao u prvoj polovini radnog dana [10,11,14,17].

Najčešći izvori povreda na nivou preduzeća su „ostala sredstva“ (alati, oruđa, električne instalacije, posude i uređaji pod pritiskom, rashladni uređaji), naši rezultati su slični sa rezultatima drugih autora [3,10,11,16,18,19].

Kao najčešći uzrok povreda su „nedostatak opšte kontrole nad radom“ (53,9 % povreda). Treba biti veoma obazriv i kritičan kod poda-

taka koje navode neposredni rukovodioci i referent zaštite na radu u ozljednim listama – prijavama nesreće na radu, jer se navođenjem uopštene formulacije „nedostatak opšte kontrole nad radom“ često pokušavaju prikriti neki drugi razlozi (organizacioni propusti ili nedostaci). Većina autora, takođe navodi u svojim radovima, da je loš način rada, neracionalan, nesiguran, nepažljiv rad pojedinca – ljudski faktor, uzrok preko 80% svih povređivanja [3,10,11,21].

Nakon završenog liječenja, jedan dio teže povrijeđenih zbog posljedica povreda, upućen je na ocjenu radne sposobnosti. Kod sedmorice povrijeđenih (1,6% svih povrijeđenih) je utvrđeno da postoji invalidnost – preostala radna sposobnost, šestorica od njih radili su na radnim mjestima gdje su prisutni PUR. Povrede na radu i van rada mnogi autori navode u svojim istraživanjima na drugom mjestu po značaju u nastanku invalidnosti od 4 – 33 % [9,11,14,18,19].

Zaključak

Stopa incidencije povreda radnika Rudnika i termoelektrane Ugljevik je umjereno povišena (2,4 %). Indeks frekvencije povređivanja rada 2,9 puta je veći kod radnika koji su radili na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi. Indeks težine povreda je veći od tolerantne vrijedosti kod radnika koji su radili na radnim mjestima gdje su prisutni posebni uslovi rada. Nakon završenog liječenja, kod sedam povrijeđenih radnika, utvrđena je invalidnost sa preostalom radnom sposobnošću, šest je radilo na radnim mjestima sa posebnim uslovima rada, a jedan na radnom mjestu gdje nisu posebni uslovi rada. Kod radnika koji su radili na radnim mjestima sa posebnim uslovima rada su statistički značajno veće stope incidencije i prevalencije traumatizma, što dokazuje nesumnjiv uticaj profesionalnih štetnosti.

Literatura

1. EU.OSHA – European Agency for Safety and Health at Work; [updated 2010 May 29] Available from: <http://osha.europa.eu/>.
2. Zakon o penzijskom i invalidskom osiguranju („Sl. glasnik“ RS broj 134/11).
3. Đorđević V. Profesionalni traumatizam. Beograd: Maxum; 1999.
4. Savić M. Profesionalni traumatizam. U: Vidaković A, urednik. Medicina rada II. Beograd: KCS – Institut za medicinu rada i radiološku

- zaštitu „Dr Dragomir Karajović“ i Udruženje za medicinu rada; 1997. str. 915–26.
5. Mačvanin N. Aktuelni problemi u profesionalnom traumatizmu i buduću pravci prevencije. X Kongres medicine rada Jugoslavije s međunarodnim učešćem. Vrnjačka Banja, 2001. Revija rada. Beograd, 2001; 185–94.
 6. Jovanović J. Povrede na radu. U: Pranjić N, urednik. Medicina rada. Tuzla: Arthur; 2007. str. 235–44.
 7. Borjanović S, urednik. Metod za procenu rizika na radnom mestu u radnoj okolini. Institut za Medicinu rada Srbije „Dr Dragomir Karajović“. Beograd: Ekocentar „Zlatni presek“; 2008.
 8. Pravilnik o procjeni rizika na radnom mjestu i u radnoj sredini („Sl. glasnik“ RS broj 66/08).
 9. Kojović J. Istraživanje medicinskih uzroka rane invalidnosti radnika sa preostalom radnom sposobnošću u industriji BiH i mogućnosti unapređenja prevencije invalidnosti putem humanizacije. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, 1987.
 10. Đurić V. Uticaj profesionalnih štetnosti na morbiditet, apsentizam, traumatizam i invalidnost radnika „Rudnika i termoelektrane Ugljevik“. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, 2011.
 11. Đurić V. Posebni uslovi rada i preostala radna sposobnost rudara. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 1996.
 12. Pravilnik o utvrđivanju radnih mjesta sa posebnim uslovima rada i ljekarskim pregledima radnika na tim radnim mjestima (Sl. list SR BiH broj 2/91).
 13. Pravilnik o vođenju evidencije, čuvanju isprava i sadržaju godišnjih izvještaja iz oblasti zaštite na radu (Sl. glasnik RS broj 20/96).
 14. Tikić Lj. Osobenost zdravstvenog stanja vozača teških rudarskih mašina. Timočki Med Glasnik 2002;27(1–4):5–11.
 15. Hodžić M, Pranjić N, Kuluglija H. Povrede na radu u radnika Termoelektrane Tuzla. Prvi kongres medicine rada BiH „Medicina rada u Evropi“. Tuzla, 2003. Zbornik radova; Tuzla, 2003; 165–6.
 16. Groves WA, Kecojevic VJ, Komljenovic D. Analysis of fatalities and injuries involving mining equipment. J Safety Res 2007;38:461–70.
 17. Jovanović J, Arandjelović M, Jovanović M, Golubović Z. Occupational injuries in metallic ore mining. Facta Univ. Series: Working and Living Environmental Protection 2005;2(5):477–84.
 18. Kojović J, Miodragović M, Baroš D. Patologija invalidnosti u prijeratnom i poslijeratnom periodu. Scr Med 2000;31(1):19–27.
 19. Franjkić-Misija P, Kurtović J, Osmić M, Tunjić S, Kurtović A, Đurić V. Retrospektivna analiza uzroka promijenjene radne sposobnosti radnika Termoelektrane Tuzla. 4. Hrvatski kongres medicine rada „Zdravlje i rad – ključ života“ i 14. međunarodni kongres o službama medicine rada „Službe medicine rada u tranziciji u Istočnoj i Zapadnoj Europi“. Dubrovnik, 2007. Zbornik radova. Dubrovnik, 2007; 66–8.
 20. Peters HR, Fotta B, Mallett GL. The Influence of Seam Height on Lost-Time Injury and Fatality Rates at Small Underground Bituminous Coal Mines. App Occup Environ Hygiene 2001;16(11):1028–34.
 21. Jovanović V. Analiza uzroka povreda na radu na osnovu podataka iz povrijedih lista. VI Kongres medicine rada. Novi Sad, 1983. Zbornik radova. Novi Sad, 1983; 1046–8.
 22. Lee T, Anderson C, Kraus JF. Acute traumatic injuries in underground bituminous coal miners. Am J Ind Med 1993;23(3):407–15.
 23. Coleman JP, Kerkering CJ. Measuring mining safety with injury statistics: Lost workdays as indicators of risk. J Safety Res 2007;37:523–33.

Influence of the harmful effects caused by profession on traumatism rate within the employees at mine and power plant »Ugljevik«

Vinko Djuric

Private health facility “Medical” Bijeljina, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Production process, work conditions and work place requirements may cause professional hazards with severely injured employees. The aim of this study is to determine the rate of traumatism, causes and sources of injuries and whether there are statistically important differences in incidence and prevalence of traumatism within the professions that require special work conditions, in comparison to those that do not require them.

Methods. Injuries that occurred at work place in period 1997–2007 were analyzed using the data from

medical charts at the general medical practice and “reports of injuries at work”. Examinees were sorted into two groups: A) Employees who work at work places that require special work conditions; B) Employees whose work places do not require special conditions. The observation was based on their age, length of the work, expositional service and specifics of their work places.

Results. During the above mentioned period, 26.0% of employees received an injury. The injury frequency index within the work places that require special work conditions is 2.9 times higher than in those that do not require them. The most common source of injuries is processing machines, but the most common cause of injuries is lack of the general control at work.

Conclusion. Statistically, there are significantly higher rates of incidence and prevalence of traumatism within the work places that require special work conditions, which implies an undoubtful influence of professional hazards.

Keywords: Coal mine and power plant, professional hazards, professional traumatism.

Originalni rad

Učestalost karcinoma dojke u opštini Prijedor u periodu 2004-2008. godina

Biljana Đukić¹, Sandra Hotić-Lazarević², Sanja Kecman-Prodan³

¹ Dom zdravlja Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

² Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³ Dom zdravlja Prijedor, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Rak dojke je najčešći maligni tumor kod žena i najčešći uzrok smrtnosti u dobi između 45-55 godina. U svijetu se godišnje registruje oko milion novooboljelih. U razvijenim zemljama smrtnost je znatno smanjena i iznosi oko 25% zahvaljujući ranoj detekciji i savremenoj terapiji. Cilj rada je da se utvrdi učestalost tumora dojke u opštini Prijedor u periodu od 2004-2008. godine.

Metode. Svi podaci su prikupljeni u Higijensko-epidemiološkoj službi Doma zdravlja Prijedor u periodu 2004-2008. godine. Svim oboljelim je utvrđena dob, pol i godina oboljevanja.

Rezultati. U navedenom periodu oboljelo je 90 bolesnika, u znatno većem postotku žene u odnosu na muškarce. Najveći broj oboljelih žena je u starosnoj dobi od 50-59 godina. U 2004. godini utvrđen je najveći broj oboljelih - 24,7%, nešto manji u 2005. godini - 23,5%, a najmanji u 2007. godini - 10,1%. U odnosu na zanimanje, najviše su oboljele žene iz kategorije domaćica (48,3%), a najmanje zaposlene žene sa višom i visokom stručnom spremom (4,4%). U seoskim područjima je registrovano oboljenje kod 34 žene ili 38,2%, dok je veći procenat zabilježen u gradskom području 62,9%.

Zaključak. Procenat oboljevanja od tumora dojke je visok. Žene oboljevaju u znatno većem procentu u odnosu na muškarce. Najveći broj oboljelih je registrovan u 2004. godini. Žene iz kategorije domaćica, kao i žene iz gradskog područja su oboljele u većem procentu.

Ključne riječi: karcinom dojke, incidenca, prevencija

Uvod

Rak dojke je daleko najčešći kancer kod žena pa je 1,38 miliona novih slučajeva raka dijagnostikovano u 2008. godini (23% svih oblika raka) po čemu se ovaj rak nalazi na drugom mjestu po učestalosti

(10,9% svih oblika raka). Incidenca varira, od 19,3 na 100 000 žena u istočnoj Africi, 89,7 na 100 000 u zapadnoj Evropi. Visoka incidenca je prisutna u razvijenim zemljama, osim Japana (više od 80 na 100 000 žena), a niska u zemljama u razvoju (manje od 40 na 100 000 žena).

*Adresa autora:
Dr Biljana Đukić
Dom zdravlja Banjaluka,
Zdrave Korde 2, 78000 Banjaluka
biljanadjukic@teol.net*

Stopa mortaliteta je znatno manja u razvijenim zemljama (oko 6-19 na 100 000). Rak dojke se rangira kao peti uzrok smrti od raka ukupno (458 000 smrtnih slučajeva) [1].

Prema podacima Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske u 2007. godini oboljelo je 397 žena i 12 muškaraca [2].

Primarni faktori za nastanak raka dojke su osobe ženskog pola [3], godine starosti, nedostatak rađanja ili dojenja [4], rasa, ekonomski status i nedostatak joda u ishrani [5]. Pušenje duvana može da poveća rizik od raka dojke. Duži pušački staž i veće količine duvana povećavaju rizik [6]. Epidemiološka studija objavljena 1995. godine pokazuje da žene koje nemaju djece ili imaju prvi porođaj u kasnijim godinama čine 29,5 % oboljelih od raka dojke u Sjedinjenim Američkim Državama. Ista studija pokazuje da je porodična istorija raka zastupljena kod 9,1% oboljelih, te osobe sa višim primanjima češće oboljevaju (18,9%)[7].

Cilj rada je da se analizira učestalost karcinoma dojke u opštini Prijedor u periodu od 2004 -2008. godine.

Metode rada

Rad je retrospektivno epidemiološko istraživanje. Podaci su prikupljeni u Higijensko-epidemiološkoj službi Doma zdravlja Prijedor. Podaci su uzeti za period od 2004. do 2008. godine. U navedenom periodu registrovano je 90 bolesnika oboljelih od karcinoma dojke. Analizirani su podaci o dobu, polu, vremenu nastanka. Podatke su popunjavali ljekari porodične medicine koristeći formulare o prijavi malignih oboljenja.

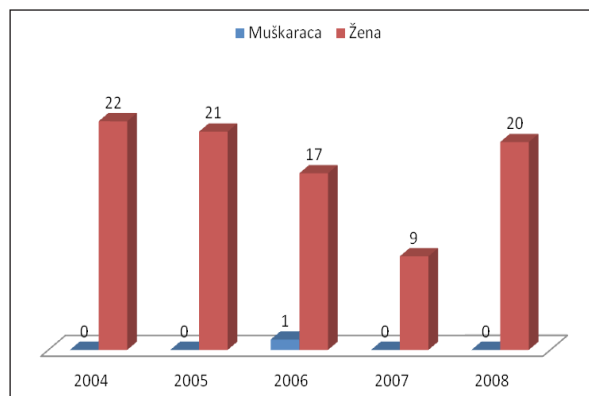
Podaci su dati u apsolutnim i relativnim brojevima i obrađeni grafički.

Rezultati

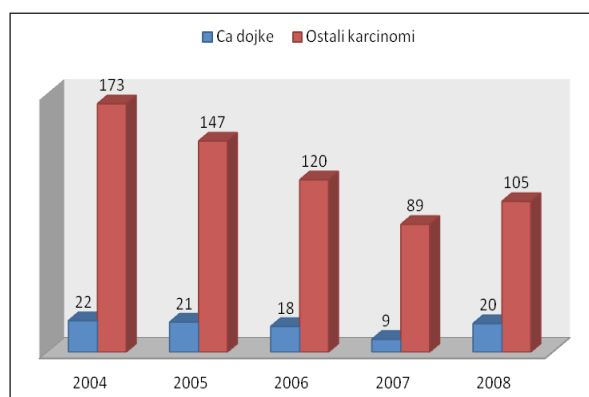
Od 90 pacijenata oboljelih od raka dojke registrovan je jedan oboljeli muškarac (Grafikon 1).

Najveći broj oboljelih je bio u 2004. godini (19,8 %), a najmanji u 2007. godini (8,1%) (Grafikon 1).

Ukupan broj oboljelih od karcinoma u opštini Prijedor u periodu od 2004-2008. je 724, a od raka dojke je oboljelo 90, što predstavlja 12,9 % od ukupnog broja (Grafikon 2). Najveći

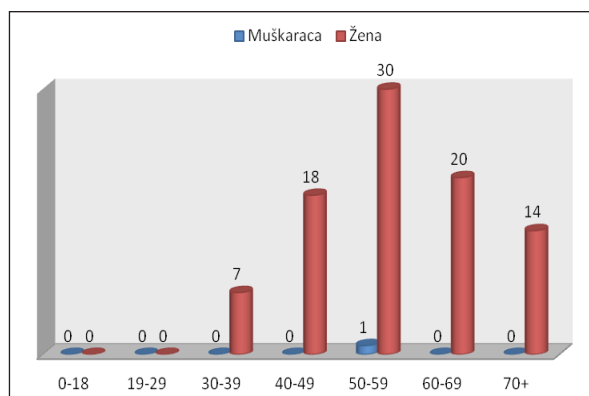


Grafikon 1. Oboljeli od karcinoma dojke prema polu i godini kada je registrovano oboljenje na teritoriji opštine Prijedor u periodu od 2004-2008. godine



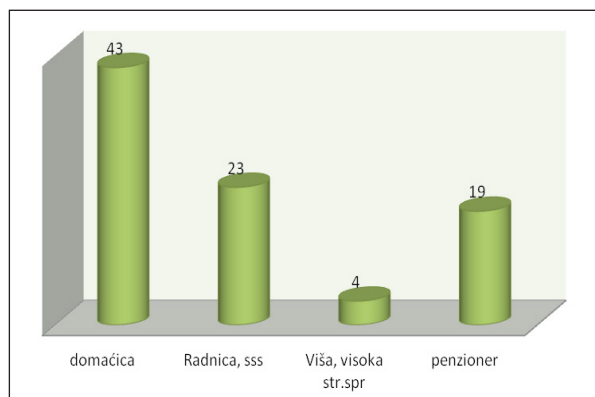
Grafikon 2. Oboljeli od karcinoma dojke u odnosu na ostale oboljele od karcinoma na teritoriji opštine Prijedor u periodu od 2004-2008. godine

broj oboljelih žena je u dobnoj skupini 50-59 godina, 33,3%, nešto manji u skupini od 60-69 godina, 22,4 %, dok kod žena do 18 i od 19-29 godina nije registrovana nijedna oboljela osoba (Grafikon 3).



Grafikon 3. Oboljeli od karcinoma dojke prema godinama starosti u vrijeme postavljanja dijagnoze na teritoriji opštine Prijedor u periodu od 2004-2008. godine.

U odnosu na zanimanje najviše su oboljele žene iz kategorije domaćica, 48,3 %, a najmanje zaposlene žene sa višom i visokom stručnom spremom, 4,4 %. Među radnicama, ženama sa srednjom stručnom spremom, oboljelo je 25,8%, a u kategoriji penzionera 21,3% (Grafikon 4).



Grafikon 4. Oboljeli od karcinoma dojke prema zanimanju na teritoriji opštine Prijedor u periodu od 2004-2008. godine
sss- srednja stručna sprema

U seoskim područjima oboljenje je registrovano kod 34 žene ili 38,2 %, dok je veći procenat zabilježen u gradskom području 62,9 %. Smatramo da su se žene u gradskom području zbog dostupnije zdravstvene zaštite u većem procentu javljale ljekaru.

Diskusija

Od 90 pacijenata oboljelih od raka dojke 89 je bilo žena i jedan muškarac. Rak dojke kod muškaraca čini manje od 1 % svih oblika raka i manje od 1 % karcinoma dojke. The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registar daje podatke da je u periodu od 1973. do 2005. godine dijagnostikovano 5494 muškarca i 835000 žena oboljelih od raka dojke [8].

Ukupan broj oboljelih od karcinoma u opštini Prijedor u periodu od 2004-2008. je 724, a od raka dojke je oboljelo 90, što predstavlja 12,9 % od ukupnog broja. Rak dojke je

najčešći invazivni oblik raka u svijetu. Najčešći neinvazivni karcinom je rak kože izuzimajući maligni melanom. Rak dojke čini 22,9% od invazivnih karcinoma kod žena [9] i 16 % svih oblika raka kod žena[10].

U 2008. godini rak dojke uzrokovao je 458503 smrti širom svijeta (13,7% smrti od raka kod žena i 6% smrti svih oblika raka kod muškaraca i žena zajedno)[9] . Rak pluća je drugi najčešći uzrok smrti kod žena uzrokujući 12,8% smrti [10].

Najveći broj oboljelih žena je u dobnoj skupini 50-59 godina, 33,3%, nešto manji u skupini od 60-69 godina, 22,4 %, dok kod žena do 18 i od 19-29 godina nije registrovana nijedna oboljela žena. U dobnoj skupini od 30-39 godina je registrovano 12,71% bolesnica. Incidenca raka dojke u svijetu je veća, međutim, smatramo da je nedovoljna prosvjećenost stanovništva, kao i nedovoljno prijavljivanje uslovalo manji procenta oboljelih u našoj zemlji. The American Cancer Society (ACS) je utvrdilo da je rak dojke dijagnostikovao kod više od 40% žena starijih od 40 godina, 20% žena u trećoj deceniji, a oko 2% žena do 20 godina starosti. Rizik za rak dojke se povećava sa godinama. Jedna od 68 žena starosne dobi 40-49 godina ima rizik oboljevanja od raka dojke. Taj rizik se smanjuje i u starosnoj dobi od 50-59 iznosi 1 na 37 žena [11].

Zaključak

U ovoj studiji je potvrđeno da su žene oboljele od raka dojke u znatno većem procentu u odnosu na muškarce. U odnosu na ukupan broj oboljelih od malignih oboljenja rak dojke je zastupljen u 12,9% slučajeva. U dobnoj skupini do dvadeset godina nije dijagnostikovano nijedan slučaj raka dojke. U dobnoj skupini preko 60 godina registrovano je 22,4 % oboljelih žena. Žene iz kategorije domaćica su oboljele u najvećem procentu, kao i žene iz gradskih područja u odnosu na ruralna.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year
2. Institut za zaštitu zdravlja Republike Srpske; Publikacija o zdravstvenom stanju stanovništva za 2008. godinu. str. 198-220.
3. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-7
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-195.
5. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New Engl J Med* 2006;355:270-282
6. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2011;171:125-133.
7. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1681-1685.
8. Anderson WF, Chu KC, Chang S, et al. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1128-1135.
9. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008;9:730-756.
10. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;266:1784-1793.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.

Breast cancer rates in the municipality of Prijedor, 2004-2008

Biljana Đukić¹, Sandra Hotić-Lazarević², Sanja Kecman-Prodan³

¹Primary Health Care Center of Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Clinical Center of Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Primary Health Care Center of Prijedor, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Breast cancer is the most common malignant tumor in women and the leading cause of death between the ages of 45 and 55. There are about a million newly diagnosed breast cancer patients in the world annually. In developed countries, mortality has been significantly reduced to about 25% due to early detection and modern therapy. The aim is to determine the frequency of breast cancer in the municipality of Prijedor during the period from 2004 to 2008.

Methods. Data were collected in a hygienic-epidemiological service of the Health Center Prijedor in the period from 2004 to 2008. Age, gender and a year of disease occurrence are determined in all sufferers.

Results. During this period 90 patients were affected, a significantly higher percentage of women in relation to the number of male patients. Most women were between 50-59 years old. In 2004, the majority of patients, 24.7%, was determined, slightly lower in 2005, 23.5%, and the lowest in 2007, 10.1%. Regarding the occupation, most women sufferers were from the category of housewives 48.3%, and the employed women with college and university degree 4.4%. In rural areas the disease was registered in 34 women or 38.2%, while the higher percentage was recorded in urban area, 62.9%.

Conclusion. The percentage of diseases such as breast cancer are high. Women suffer to a significantly greater degree in relation to men. The highest number of sufferers is registered in 2004. Women from the category of housewives and women in urban areas are affected to a greater extent.

Keywords: breast cancer, incidence, prevention.

Originalni rad

Uticaj odnosa između ljekara i bolesnika na ishode liječenja dijabetesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Maja Račić¹, Srebrenka Kusmuk¹, Ljilja Kozomara²

¹Katedra porodične medicine, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Dom zdravlja Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Analizirati elemente interakcije koji doprinose uspostavljanju kvaliteta u komunikaciji između ljekara i bolesnika sa dijabetesom na nivou primarne zdravstvene zaštite. Analizirati uticaj odnosa ljekar - bolesnik na ishode liječenja dijabetesa.

Metode. Studijom je obuhvaćeno osam ljekara i šezdeset bolesnika oboljelih od dijabetes mellitus-a tip 2, izabranih prema specifičnim kriterijumima. Ljekari su podijeljeni u dvije grupe. Eksperimentalnu grupu su činili ljekari sa završenom obukom iz komunikologije. Kontrolnu grupu su činila četiri ljekara opšte prakse bez obuke iz medicinske komunikologije. Svaki ljekar je pratio grupu od sedam ili osam bolesnika sa dijabetesom.

Interakcija između ljekara i bolesnika je procjenjivana primjenom Bales-ove analize interakcijskog procesa. Tokom devet mjeseci praćeni su funkcionalni ishodi tretmana, vrijednosti glikemije i HbA1c, saradnja i zadovoljstvo bolesnika.

Rezultati. Razlike u ponašanja ljekara eksperimentalne i kontrolne grupe su bile visoko značajne po svim kategorijama Bales-ove analize. Kontrola vrijednosti glikemije i Hb1Ac je bila bolja kod ispitanika koji su: imali kontrolu nad konsultacijom, aktivno učestvovali u liječenju, pokazivali emocije, tražili informacije i razmjenjivali mišljenje sa ljekarom. Ispitanici eksperimentalne grupe su imali statistički značajna poboljšanja funkcionalnih parametara i manje funkcionalnih ograničenja nakon devet mjeseci, te su bili statistički značajno zadovoljniji njegovom i karakteristikama ljekara.

Zaključak. Dobra komunikacija sa bolesnikom značajno utiče na poboljšanje ishoda liječenja bolesnika sa dijabetesom. Praktikovanje modela njege usmjerene ka bolesniku dovodi do potpunije razmjene informacija između bolesnika i ljekara, veće zdravstvene aktivnosti i odgovornosti bolesnika, te uspostavljanja efikasnije saradnje i zadovoljstva bolesnika. Obuku iz medicinske komunikologije treba sprovoditi na svim nivoima studija medicine.

Ključne riječi: odnos ljekar-bolesnik, njega usmjerena ka bolesniku, porodična medicina

*Adresa autora:
Doc. dr Maja Račić
Studentska 4, 73300Foča
majaracic@excite.com*

Uvod

Dijabetes melitus predstavlja kompleksno hronično stanje koje zahtjeva kontinuiranu i sveobuhvatnu njegu, ali i određene promjene ponašanja oboljele osobe. Proaktivni pristup osobi oboljeloj od dijabetesa sadrži više dijelova. Od ljekara koji pruža njegu u tom pristupu očekuju se: primjerena i kontinuirana edukacija, pružanje povratnih informacija o preduzetim postupcima, organizacijske promjene, vođenje bolesnika te izmjene informacija, ali za pacijenta su najznačajnije edukacija (uključuje sticanje znanja i didaktičko savjetovanje) i podrška djelotvornoj samokontroli i samozbrinjavanju.

Unatoč tome pokazatelji govore da značajan broj oboljelih i dalje ne prima optimalnu njegu. U praksi, vrijednost HbA1c <7,5% se postigne kod 59% bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 i 26% bolesnika sa dijabetes melitusom tip 1 [1], dok se 50% bolesnika ne pridržava terapijskih preporuka i promjena životnog stila [2]. Novija istraživanja pokazuju da nezadovoljavajuće zbrinjavanje osoba da dijabetesom proizilazi iz činjenice da ljekari u svom pristupu prema pacijentima pribjegavaju tradicionalnom modelu saradnje, što u liječenju dijabetesa nije dovoljno. Saradnja se definiše kao prihvatanje liječenja koje je ljekar odredio i odgovara modelu njege usmjerenom ka problemu [3].

Adherentnost je veći stepen saradnje, koji uz prihvatanje preporuka ljekara uključuje aktivnu ulogu pacijenta u liječenju [4,5].

Na adherentnost utiču brojni faktori, poput: karakteristika pacijenta (lična uvjerenja, reakcija na bolest, emocionalne i bihevioralne karakteristike), okruženja u kojem se sprovodi liječenje (ambulantna porodične medicine, endokrinološki dispanzer, klinika), vrste primjenjenog liječenja, karakteristika ljekara (ličnost, profesionalna osposobljenost) i odnosa ljekar-bolesnik [6].

Uspostavljanje dobrog odnosa sa bolesnikom predstavlja osnovnu kariku u procesu liječenja i neophodno je da bi ljekar zadobio povjerenje istog. Tek tada ljekar može odlučno istaknuti važnost svoje preporuke i očekivati da će bolesnik vjerovatno prihvatiti da je sprovodi.

Prihvatanje liječenja gotovo uvijek sadrži određen otpor, naročito ukoliko ljekar nije provjerio da li je bolesnik razumio ili razmislio o datim objašnjenjima. Premda mnogi bolesnici već smatraju da znaju dovoljno šta je dijabetes i kako se liječi, najčešće se drže

pasivno tokom razgovora, tako da ljekar sam postavlja uloge, prioritete, ciljeve liječenja i plan zbrinjavanja dijabetesa. Izostanak aktivnog uključivanja bolesnika u liječenje potom dovodi do razmimoilaženja u prioritetima i stavovima, dogovor se ne postiže, dok kontrola dijabetesa ostaje slaba [7,8].

Odnos sa bolesnikom je izuzetno važan u porodičnoj medicini, gdje je tim trajno odgovoran za bolesnika, poboljšanje njegovog ukupnog zdravstvenog stanja, prevenciju hroničnih komplikacija (najčešće su posljedica izostanka adherentnosti) i racionalno korištenje zdravstvene službe [9]. Kako bi bila uspješna, konsultacija u porodičnoj medicini se treba temeljiti na holističkom pristupu problemu oboljele osobe, odnosno pored izbora prikladne dijagnostike, lijekova i motivacijskog savjetovanja, ljekar se treba osvrnuti i na biološke, psihološke i socijalne dimenzije zdravstvenog problema [6,10].

Druga temeljna karakteristika porodične medicine treba da bude koncept njege usmjerene ka bolesniku. Ovaj model ističe potrebu stavljanja bolesnika u središte konsultacije i uvažavanje perspektive bolesnika od strane ljekara u pronalaženju zajedničkih ciljeva liječenja [11,12].

Studije su pokazale da primjena modela usmjerenog ka bolesniku u njezi oboljelih od dijabetesa doprinosi boljoj saradnji bolesnika, boljim ishodima liječenja na planu fizičkog i mentalnog zdravlja i većem zadovoljstvu bolesnika [13,14].

Ciljevi istraživanja prikazanih u ovom radu bili su da se:

1. analiziraju elementi interakcije koji doprinose uspostavljanju kvaliteta u komunikaciji između ljekara i bolesnika sa dijabetesom na nivou primarne zdravstvene zaštite
2. analizira uticaj odnosa ljekar - bolesnik na ishode liječenja dijabetesa

Metode rada

Učesnici studije. Studijom je obuhvaćeno osam ljekara primarne zdravstvene zaštite i šezdeset bolesnika oboljelih od dijabetes melitusa tip 2, izabranih prema specifičnim kriterijumima. Ljekari su podijeljeni u dvije grupe. Eksperimentalnu grupu je činilo četvoro specijalista porodične medicine, koji su tokom trogodišnjeg

programa specijalizacije imali struktuiranu obuku iz medicinske komunikologije, nadgledanu u praksi od strane mentora. Kontrolnu grupu su činila četiri ljekara opšte prakse bez obuke iz medicinske komunikologije.

Svaki ljekar je pratio grupu od sedam ili osam bolesnika sa dijabetesom.

Kriterijumi izbora bolesnika su bili korištenje usluga jednog ljekara, pripadanje starosnoj grupi od 25 do 70 godina, odsustvo drugih hroničnih oboljenja i hroničnih komplikacija bolesti.

Procjena komunikacije između ljekara i bolesnika. Tokom devet mjeseci, direktno je posmatrana interakcija (odnos) ljekara i bolesnika, čiji su elementi procenjeni korištenjem Bales-ove analize interakcijskog procesa [15].

Mjerenje ishoda liječenja. Vrijednosti glikemije i glukoziranog hemoglobina (HbA1c) (dugoročni ishod), funkcionalni status (dugoročni ishod) i saradnja bolesnika (intermedijarni ishod) su analizirani prije početka istraživanja, a zatim nakon 9 mjeseci. Bolesnici su subjektivno ocijenili svoj funkcionalni status, odgovarajući na pitanja data u Modifikovanom upitniku funkcionalnog statusa, pri čemu smo dobili podatke o osnovnim aktivnostima svakodnevnog života, instrumentalnim aktivnostima svakodnevnog života, mentalnom zdravlju,

radnoj sposobnosti i stepenu socijalne aktivnosti i interakcije bolesnika.

Saradnja bolesnika je analizirana kroz praćenje: upotrebe lijekova (postavljanje pitanja: "Da li redovno uzimate lijekove?", brojanje tableta, podizanje recepata za tačno određen vremenski period), dolazaka na kontrolne preglede i pridržavanje savjeta o ishrani i fizičkoj aktivnosti.

Po završetku istraživanja, bolesnici su popunili upitnik o ličnim stavovima prema pristupu ljekara, zadovoljstvu njegovom, ishodom konsultacije, profesionalnom kompetentnošću, ličnim kvalitetima ljekara i očekivanjima (kratkoročni ishod).

U cilju izbjegavanja pristrasnosti, ljekari nisu obavješteni o hipotezama istraživanja.

Rezultati

Razlike u ponašanju ljekara po kategorijama Bales-ove analize. Četiri ljekara je praktikovalo interakcijski tip uzajamnosti, dva paternalizma, jedan konzumerizma i jedan neiskorištenosti. Test signifikantnosti razlike u ponašanju ljekara eksperimentalne i kontrolne grupe pokazao je visoko signifikantne razlike po svim kategorijama Bales-ove analize (Tabela 1).

Tabela 1. Razlike ponašanja ljekara po kategorijama Bales-ove analize (N=60)

Kat.	Element	Grupa				Hi ² test	p
		E		K			
		N	%	N	%		
1	Pokazuje solidarnost, podiže status drugih, pruža pomoć, nagrađuje	24	80	7	23,3	19,28	<0,001
2	Smanjuje tenziju, našali se, nasmije se, izražava zadovoljstvo	24	80	7	23,3	19,28	<0,001
3	Slaže se, pokazuje pasivno prihvatanje, razumije, sarađuje	24	80	7	23,3	19,28	<0,001
4	Daje sugestije, usmjerava, potiče samostalnost drugih	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
5	Daje mišljenje, evaluira, ponavlja, analizira, izražava osjećanja, želi	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
6.1	Pružila lične informacije	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
6.2	Daje informacije o bolesti	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
6.3	Daje tehničke informacije	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
7.1	Pita za tehničke informacije	28	93,3	14	46,7	15,54	<0,001
7.2	Pita za informacije o bolesti	28	93,3	14	46,7	15,54	<0,001
8	Pita za mišljenje, evaluaciju, analizu, potiče izražavanje osjećanja	24	80	7	23,3	19,28	<0,001
9	Pita za sugestije, smjer i moguće načine djelovanja	24	80	7	23,3	19,28	<0,001
10	Ne slaže se, pokazuje pasivno odbacivanje, formalnost, ne pruža pomoć	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
11	Pokazuje tenziju, traži pomoć drugih kolega, povlači se	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001
12	Pokazuje antagonizam, omalovažava status drugih, brani ili uzdiže sebe	25	83,3	10	33,3	15,42	<0,001

E-eksperimentalna grupa, K-kontrolna grupa

Povezanost interakcijskog procesa sa fiziološkim parametrima. Analiza korelacije interakcijskog procesa i fizioloških parametara pokazala je da su, kod ispitanika koji su imali više kontrole nad konsultacijom, aktivno učestvovali u liječenju, izražavali više emocija, tražili informacije i razmjenjivali mišljenje sa ljekarom, vrijednosti glikemije i Hb1Ac bile niže nakon devet mjeseci, kao i kod ispitanika čiji ljekari su manje kontrolisali tok konsultacije i pokazivali više negativnih emocija (tenzija, napetost, nestrpljivost) (Tabela 2).

Procjena ishoda tretmana dijabetesa. Test signifikantnosti razlike u vrijednostima glikemije između ispitanika dvije grupe nije pokazao statistički značajne razlike na početku istraživanja, dok je razlika bila visoko signifikantna na kraju istraživanja (Tabela 3).

Bazalne vrijednosti glukoziranog hemoglobina nisu mogle biti izračunate usljed nemogućnosti dobijanja podataka u kontrolnoj grupi, ali je razlika u vrijednostima HbA1c na kraju istraživanja bila visoko statistički značajna ($H_{i2} = 27,128$, za $DF=4$ i nivo vjerovatnoće od 0,001).

U eksperimentalnoj grupi, kod najvećeg broja ispitanika postignute su optimalne vrijednosti fizioloških parametara (glikemija <7 mmol/l i HbA1c <7 %), dok je u kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika imao suboptimalne ili neadekvatne vrijednosti (glikemija >8 mmol/l i HbA1c >7 %) nakon devet mjeseci praćenja.

Saradnja pacijenta se nije statistički značajno razlikovala između grupa (Tabela 4).

Ispitanici u eksperimentalnoj grupi su statistički značajno bili zadovoljniji njego, ishodom i ličnim kvalitetima ljekara (Tabele 5 i 6).

Tabela 2. Korelacija interakcijskog procesa i fizioloških parametara (N=60)

Mjera konverzije	Glikemija r (p)	Hb1Ac r (p)
Kontrola od strane ljekara	0,29 (p<0,05)	0,25 (p<0,05)
Kontrola od strane bolesnika	-0,33 (p<0,05)	-0,31 (p<0,05)
Neverbalna komunikacija	0,20	0,11
Aktivnost bolesnika	-0,67 (p<0,05)	-0,57 (p<0,05)
Postavljanje	0,27	0,20
pitanja bolesniku	-0,39 (p<0,05)	-0,31 (p<0,05)
Postavljanje pitanja ljekaru	-0,22	-0,22
Davanje informacija	0,38	0,34
Ponavljanje informacija	-0,44 (p<0,05)	-0,37 (p<0,05)
Razmjena mišljenja	0,09	0,23
Pozitivne emocije od strane ljekara	-0,11	-0,11
Pozitivne emocije od strane bolesnika	-0,41 (p<0,05)	-0,39 (p<0,05)
Negativne emocije od strane ljekara	-0,27 (p<0,05)	-0,27 (p<0,05)

¹Podaci u tabeli pokazuju Pirsonov koeficijent korelacije za razlike između početnih i završnih mjerenja konverzije ljekar-bolesnik i početnih i kontrolnih mjerenja ishoda liječenja.

Razlike u procjeni funkcionalnih parametara. Statistički značajna razlika u funkcionalnom statusu nije pronađena na početku istraživanja. Ispitanici eksperimentalne grupe su imali statistički značajna poboljšanja funkcionalnih

Tabela 3. Razlike u vrijednostima glikemije između eksperimentalne i kontrolne grupe (N=60)

	Grupa	3,8-5,6 mmol/l	5,7-7 mmol/l	7,1-10,0 mmol/l	10,1-12 mmol/l	>12 mmol/l	ukupno	Hi ²
Na početku	E	0	1	10	15	4	30	5,98 p > 0,05
	K	0	2	13	7	8	30	
Na kraju	E	4	22	3	1	0	30	41,18 p < 0,001
	K	0	2	13	14	1	30	

parametara i manje funkcionalnih ograničenja nakon devet mjeseci u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabele 7 i 8).

Diskusija

Rezultati studije ukazuju na povezanost specifičnih aspekata interakcije između ljekara i bolesnika i ishoda liječenja dijabetesa. Aktivna uloga bolesnika tokom posjeta ambulant, u formi postavljanja pitanja ili prekidanja ljekara kada informacije nisu jasne, bila je povezana sa značajnim poboljšanjem funkcionalnog statusa i postizanjem optimalnih vrijednosti glikemije, odnosno HbA1c. Suprotno od toga, uočeno je da je preuzimanje kontrole nad konsultacijom od strane ljekara bilo udruženo sa lošom kon-

trolom oboljenja i funkcionalnim ograničenjima na kraju istraživanja, što je u skladu sa drugim studijama koje su dokazale povezanost elemenata interakcijskog procesa sa poboljšanjem zdravstvenog statusa [13,15,16].

Moguće objašnjenje leži u činjenici da kontrola od strane ljekara nad konsultacijom onemogućava razmjenu informacija i emocija, vrlo bitnih za tačnu procjenu zdravstvenog stanja, naročito u funkcionalnom dijelu [17].

Stiles i saradnici navode da razmjena informacija, gdje ljekar inicira diskusiju i traži mišljenje ili potvrdu razumijevanja datih objašnjenja, povećava zadovoljstvo bolesnika, a ujedno i dugoročne ishode tretmana [18]. Kaplan i saradnici smatraju da postavljanje pitanja i traženje informacija od ljekara značajno utiče na razvoj odnosa ljekar-bolesnik, i da

Tabela 4. Saradnja u posmatranim grupama (N=60)

	Grupa	Dobra	Djelimična	Loša	Ukupno	Hi ²
Korišćenje lijekova	E	25	1	4	30	1,35 p > 0,05
	K	26	1	3	30	
Kontrolni pregledi	E	24	3	3	30	5,28 p > 0,05
	K	26	0	4	30	
Ishrana	E	16	7	7	30	4,53 p > 0,05
	K	22	2	6	30	
Fizičke aktivnosti	E	21	4	5	30	0,56 p > 0,05
	K	23	3	4	30	

Tabela 5. Zadovoljstvo bolesnika liječenjem u posmatranim grupama (N=60)

	Grupa	Da	Djelimično	Ne	Ukupno	Hi ²
Zadovoljstvo njegom	E	28	1	1	30	11,9 p < 0,005
	K	17	12	1	30	
Zadovoljstvo ishodom	E	28	1	1	30	15,2 p < 0,005
	K	15	14	1	30	

Tabela 6. Zadovoljstvo bolesnika karakteristikama ljekara u posmatranim grupama (N=60)

	Grupa	Da	Ne	Ukupno	Hi ²
Zadovoljstvo profesionalnim karakteristikama	E	28	2	30	5,45 p < 0,025
	K	21	9	30	
Zadovoljstvo ličnim karakteristikama	E	29	1	30	10,41 p < 0,005
	K	19	11	30	

pružanje većeg broja informacija bolesnicima, u obliku uputstava, obuke ili objašnjavanja, doprinosi razumijevanju bolesti, povjerenju i boljem zdravstvenom stanju bolesnika [19, 20].

Razmjena informacija i mišljenja predstavljala je temelj uspostavljanja efektivnog terapijskog odnosa između ispitanika i ljekara u eksperimentalnoj grupi. Informišući i dajući mogućnost bolesniku da izrazi svoje stavove i mišljenje, ljekari su uticali na proces medicinske njege, oblikovanje bolesnikovih osjećanja prema bolesti i sposobnost uspostavljanja kontrole nad procesom liječenja, što je pomagalo bolesniku da se osjeća sigurnije, smirenije i opuštenije. Pretpostavka je da terapijski efekat davanja informacija leži u tumačenju poruke zainteresovanosti ili brižnosti od strane ljekara i jačanju sposobnosti bolesnika da aktivno učestvuje u

liječenju.

Najvažniji cilj liječenja dijabetesa je upravo omogućiti oboljeloj osobi da svjesnim dijelom svoje ličnosti aktivno učestvuje u kreiranju svog zdravlja, te da prihvati i pridržava se terapijskih preporuka. Za postizanje tog cilja važno je uspostaviti odnos sa bolesnikom zasnovan na povjerenju i partnerstvu. U eksperimentalnoj grupi, ljekari su uticali na kontrolu dijabetesa, ne samo kompetentnom medicinskom njegovom, već i oblikovanjem njegove predanosti procesu tretmana i njegove sposobnosti da kontroliše uticaj dijabetesa na kvalitet života. Kada razmotrimo savremeno shvatanje psihologije, ljudsko ponašanje je određeno interakcijom individue i situacije u kojoj se nalazi. Informisanje bolesnika o prirodi i težini bolesti, pokazivanje osjećanja i uključivanje bolesnika u odluku, poticalo je

Tabela 7. Procjena funkcionalnih parametara na početku istraživanja (N=60)

	Grupa	Bez ograničenja	Sa ograničenjem	Ukupno	Hi ²
Bazične aktivnosti	E	20	10	30	2,2
	K	25	5	30	p > 0,05
Instrumentalne aktivnosti	E	22	8	30	2,8
	K	27	3	30	p > 0,05
Mentalno zdravlje	E	24	6	30	1,18
	K	27	3	30	p > 0,05
Radna sposobnost	E	20	10	30	2,2
	K	25	5	30	p > 0,05
Socijalne aktivnosti	E	23	7	30	2,08
	K	27	3	30	p > 0,05

Tabela 8. Procjena funkcionalnih parametara na kraju istraživanja (N=60)

	Grupa	Bez promjena	Poboljšanje	Pogoršanje	Ukupno	Hi ²
Bazične aktivnosti	E	17	13	0	30	14,36
	K	19	3	8	30	p < 0,001
Instrumentalne aktivnosti	E	13	17	0	30	21,9
	K	19	2	9	30	p < 0,001
Mentalno zdravlje	E	14	16	0	30	17,99
	K	13	6	11	30	p < 0,001
Radna sposobnost	E	15	15	0	30	17,27
	K	18	3	9	30	p < 0,001
Socijalne aktivnosti	E	14	16	0	30	17,99
	K	13	6	11	30	p < 0,001

bolesnika da sarađuje i preuzme odgovornost za svoje liječenje.

Pokazivanje osjećanja od strane ljekara i bolesnika, naročito negativnih, značajno je uticalo na poboljšanje zdravstvenih ishoda, što je posmatrano i u drugim studijama. Pozitivan odnos između negativnih emocija bolesnika i poboljšanih zdravstvenih ishoda može odražavati određenu normalnu tenziju između ljekara i bolesnika. Negativni afekt ljekara, izražen tonom glasa, uz pozitivni afekt izražen riječima, predstavljao je pozitivno ponašanje. Pretpostavka je da se radi o refleksiji doživljavanja ozbiljnosti ljekara i njegove zabrinutosti za bolesnika [13,21].

Saradnja bolesnika se nije statistički značajno razlikovala. Pristajanje uz jedan dio liječenja nije podrazumijevao pristajanje uz ostale preporuke, kao što su pravilna ishrana ili fizička aktivnost, tako da se uvid u ponašanje bolesnika morao ostvariti mjerenjem njegovih pojedinih dijelova. Saradnja se postepeno mijenjala tokom vremena, što pokazuje da je pri liječenju hroničnih bolesti treba pratiti u različitim vremenskim razdobljima, u sklopu konteksta bolesnika i datih okolnosti.

Interakcijski proces ljekar-bolesnik je značajno uticao na postizanje zadovoljstva bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih studija prema kojima konsultacije usmjerene ka bolesniku povećavaju zadovoljstvo [22,23].

Uvjerjenje da ljekar zaista brine za bolesnika mogao je biti najvažniji momenat u ostvarivanju zadovoljstva, kao i ispunjavanje očekivanja bolesnika prilikom dolaska na konsultaciju. Osjećanja koja su ispitanici gajili prema ljekaru bitno su uticala na sve komponente zadovoljstva, čak i u uslovima gdje je bolesnik imao loše ishode tretmana ili pogoršanje funkcionalnih ograničenja.

Međutim, zadovoljstvo ponekad nije predstavljalo objektivnu refleksiju ponašanja ljekara, već atribut bolesnika, naročito kod konzumerista koji su zahtijevali konsultacije različitih specijalista, upućivanje na različite dijagnostičke pretrage ili prepisivanje lijekova koje ljekar nije preporučio, i u slučajevima kada je ljekar ispunio sve zahtjeve i očekivanja, bolesnik nije bio zadovoljan ishodom, njegovom niti profesionalnim kvalitetima ljekara. Usljed toga, zadovoljstvo uvijek treba posmatrati u sklopu drugih ishoda tretmana.

U eksperimentalnoj grupi, ljekari su obraćali pažnju na probleme sa kojima se bolesnik suočava na poslu ili okolini zbog bolesti, strahove, zabrinutost ili druge elemente vezane za svakodnevni život. Obično su postavljali pitanja koja zanimaju bolesnika, vrlo kratka, razumljiva i prilagođena nivou obrazovanja, potičući bolesnika da govore o značaju svog problema, pokazajući potporu, razumijevanje i empatiju, što je uticalo na cjelokupno upoznavanje bolesnika i uspostavljanje prisnijeg odnosa.

Ljekari kontrolne grupe nastojali su skupiti što više informacija o oboljenju, pri čemu je bolesnik predstavljao «slučaj», a ne osobu sa psihosocijalnim kontekstom u okviru kojeg posmatramo bolest. Postojale su znatne poteškoće u vođenju bolesnika, efikasnom razgovoru, iznošenju informacija, vaganju opcija njege, odabiru odgovarajućeg tretmana, pregovaranju i uključivanju želja bolesnika u odluku.

Mnogobrojne studije pokazuju da upravo ove vještine mogu imati značajan uticaj na ishode liječenja hroničnih oboljenja i ističu važnost uvođenje efektivnih obrazovnih programa iz oblasti medicinske komunikologije na sve nivoe studija [24, 25,26].

Zaključak

Dobra saradnja sa bolesnikom značajno utiče na poboljšanje funkcionalnih i fizioloških ishoda liječenja bolesnika sa dijabetes mellitus-om tip 2 u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Pratkovovanje modela njege usmjerene ka bolesniku dovodi do potpunije razmjene informacija između bolesnika i medicinskih radnika, veće zdravstvene aktivnosti i odgovornosti bolesnika, te uspostavljanja efikasnije saradnje i zadovoljstva bolesnika.

Efektivan odnos ljekar-bolesnik doprinosi povećavanju motivacije za liječenjem ili pridržavanjem terapijskih savjeta i boljem prilagođavanju bolesnika na bolest.

Obuku iz medicinske komunikologije treba sprovoditi na svim nivoima medicinskog obrazovanja, kroz dodiplomske studije, specijalizacije i programe kontinuirane medicinske obuke, uz pažljivo planiranje nastavnog plana i programa.

Literatura

- Calvert M, Shankar A, McManus RJ, Lester H, Freemantle N. Effect of the quality and outcomes framework on diabetes care in the United Kingdom: retrospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1870. doi: 10.1136/bmj.b1870.
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
- Funell MM, Anderson RM. MSJAMA: the problem with compliance in diabetes. *JAMA* 2000; 284:1709.
- Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, DiMatteo MR, Kravitz RL. Antecedents of adherence to medical recommendation: results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1992;15:447-68.
- Kurtz SM. Adherence to diabetes regimens: empirical status and clinical application. *Diabetes Educ* 1990;16:50-9.
- Di Blasi Z, Harkness E, Ernest E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context on health outcomes: a systemic review. *Lancet* 2001;357:757-62.
- Cockburn J, Pit S. Prescribing behavior in clinical practice: patients' expectations and doctors' perception of patient expectations – a questionnaire study. *BMJ* 1997;315:520-3.
- Larivara P, Kiuttu T, Taanila A. The patient-centered interview: the key to biopsychosocial diagnosis and treatment. *Scan J Prim Health Care* 2001;19:8-13.
- Vashitz G, Meyer J, Permet Y, et al. Defining and measuring physicians' responses to clinical reminders. *J Biomed Inform* 2009; 42: 317-26.
- Borell-Carrio F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice and scientific inquiry. *Ann Fam Med* 2004;2:576-82.
- McWhinney IR. Changing models: the impact of Kuhn's theory on medicine. *Fam Pract* 1984;1:3-8.
- Stewart M, Brown JB, Weston WW, et al. Patient-centered medicine: transforming a clinical method. Oxon: Radcliffe Medical Press; 2003.
- Stewart M, Belle-Brown J, Donner A. The Impact of Patient-Centered Care on Outcomes. *J Fam Pract* 2000;49 (9):768-809.
- Kinnersley P, Stott N, Peters PJ, Harvey I. The patient-centredness of consultations and outcome in primary care. *Br J Gen Pract* 1999;49:711-716.
- Beckam H, Kaplan S, Frankel R. Outcome Based Research on Doctor-Patient Communication: A review. In: Stewart M, Roter D, editors. *Communicating with medical patient*. Thousand Oaks: Sage publications;1989. p. 223-7.
- Gueniger UJ, Goldstein MG, Duffy FD. A conceptual framework for interactive education in practice and clinical settings. *J Hum Hypertension* 1990;4(1):21.
- Kaplan S, Greenfield S, Ware JE. Impact of the Doctor-Patient Relationship on the Outcomes of Chronic Diseases: A review. In: Stewart M, Roter D, editors. *Communicating with medical patient*. Thousand Oaks: Sage publications; 1989. p. 22-845.
- Stiles WB, Putam SM, Jakob MC, editors. Question asking by patients in initial medical interviews: Sequential analysis of verbal antecedents and consequences. *Proceedings of the Seventh Midwestern Psychological Association Convention*; 1984 Aug 27-31; Toronto-Chicago: Midwestern Psychological Association; 1985.
- Deber RB. Physicians in health care management: The patient-physician partnership: changing roles and the desire for information. *CMAJ* 1994;151(2):171-176.
- Street RL, Gordon HS, Ward MM, Krupat E, Kravitz RL. Patient Participation in Medical Consultations. *Med Care* 2005;43(10):960.
- Hall JA, Roter D, Rand C. Communication of affect between patient and physician. *J Health Soc Behav* 1981; 22:18-30.
- Little P, Everitt H, Williamson I, Warner G, Moore M, Gould C, Ferrier K, Payne S. Preferences of patients for patient centred approach to consultation in primary care: observational study. *BMJ* 2001;322:468-472.
- Bell RA, Kravitz RL, Thom D, Krupat E, Azari R. Unmet expectations for care and the patient-physician relationship. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 817-824.
- Roter DL, Hall JA, Kern DE, Barker LR, Cole KA, Roca RP. Improving physicians' interviewing skills and reducing patients' emotional distress. A randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1995;155(17):1877-84.
- Stewart M, Brown JB, Donner A, McWhinney IR, Oates J, Weston WW, Jordan J. The Impact of Patient-Centered Care on Outcomes. *J Fam Pract* 2000; 49:796-804
- Silverman J, Kurtz S, Draper J. Skills for Communicating with Patients. 2nd ed. Oxon: Radcliffe Publishing; 2005

The impact of the doctor-patient relationship on the outcomes of diabetes mellitus type 2 treatment in primary health care

Maja Račić¹, Srebrenka Kusmuk¹, Ljilja Kozomara²

¹Family Medicine Department, Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Foča, Republic Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Health Center Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. To analyze the elements of interaction that contribute to establishing the quality of communication between doctors and patients with diabetes in primary health care. To analyze the impact of the doctor-patient relationship on the outcomes of diabetes treatment.

Methods. The study included eight physicians and sixty patients with diabetes mellitus type 2, selected according to specific criteria. Doctors were divided into two groups. Experimental group consisted of doctors who have had completed training in communications. The control group was comprised of four general practitioners with no training in medical communications. Each doctor was accompanied by a group of seven or eight patients with diabetes. The interaction between doctor and patient was evaluated using the Bales interaction process analysis. During the nine months, the functional outcomes of treatment, blood glucose and HbA1c values, cooperation and patient satisfaction were monitored.

Results. Differences in physicians' behavior in experimental and control groups were highly significant for all categories of analysis of Bales. Control values of blood glucose and HbA1c were better among those who had control of the consultation, actively participated in treatment, showed emotions, looked for information and shared opinions with the doctor. Respondents' experimental group had statistically significant improvements in functional parameters and fewer functional limitations after nine months and was significantly more satisfied with care and physicians' characteristics.

Conclusion. Good communication with the patient significantly affects the improvement of treatment outcomes of patients with diabetes. Practicing the model of care focused on patient leads to a fuller exchange of information between patients and doctors, higher health-care activities and responsibilities of the patient and establishing effective cooperation and greater patients' satisfaction. Training in medical communications should be implemented at all levels of medical school.

Keywords: doctor-patient relationship, patient-centred care, family practice.

Pregled literature

Racionalno lečenje demencija

Goran Vasić¹, Snežana Medenica¹, Goran Mihajlović², Vladimir Jurišić²

¹Psihijatrijska služba, Opšta bolnica Valjevo, Valjevo, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Kratak sadržaj

Demencija je stečeni poremećaj koji nastaje po završetku razvoja inteligencije. Heterogenost i varijabilnost kliničkih obeležja, kao i histopatoloških nalaza, navela je mnoge autore da pokušaju da koncipiraju vodič koji će poslužiti kako za lakše postavljanje dijagnoze demencija u odnosu na druge bolesti, tako i njeno definisanje na diferencijalno dijagnostičkom polju samih demencija. Pri kliničkom pregledu bolesnika sa demencijom treba tražiti tzv. skrivene simptome, tj. one simptome kojih sam bolesnik nije svestan. Za procenu kognitivnog oštećenja—što je osnovni elemenat kliničke slike—u svakodnevnoj kliničkoj praksi vrlo su korisni kratki, orijentacioni testovi, kao što je MMSE (*Mini Mental State*). Dobru linearnost sa stepenom kognitivne deterioracije pokazuju i drugi testovi za dijagnozu i diferencijaciju koji su dizajnirani za bolesnike sa demencijom u sklopu neuropsihološkog testiranja. Nakon toga se sprovode ciljne biohemijske analize i niz pretraga korišćenjem određenih tehnika za vizuelizaciju strukturnih promena na moždanim strukturama. Terapijske strategije se oslanjaju na tri stuba: simptomatsku terapiju bez modifikacije patološkog procesa i progresije bolesti; specifičnu etiopatogenetsku terapiju koja je usmerena na centralne patogenetske mehanizme bolesti i preventivnu terapiju koja bi trebalo da utiče na pojavu bolesti.

Ključne reči: demencije, lečenje, dijagnostički testovi

Uvod

Demencija je stečeni poremećaj koji nastaje po završetku razvoja inteligencije. To je sindrom izazvan oboljenjem mozga, obično hronične ili progresivne prirode, u kome postoji višestruko oštećenje viših kortikalnih funkcija uključujući pamćenje (oštećeno upamćivanje uz propadanje inventara znanja),

orijentaciju u vremenu i prostoru, rasuđivanje, shvatanje, te promene ličnosti (narušavanje finih emocija, etičkih principa, estetskih shvatanja). Kognitivna oštećenja su obično praćena deterioracijom emocionalne kontrole, socijalnog ponašanja ili motivacije.

Demencija dovodi do značajnog pada u intelektualnom funkcionisanju, i takođe narušava aktivnos-

*Adresa autora:
Dr Goran Vasić,
Nas: "Oslobodioci Valjeva" 48/9,
14000 Valjevo,
govas@sbb.rs*

ti svakodnevnog življenja, kao što su pranje, odevanje, ishrana, lična higijena, ekskretorne i toaletne aktivnosti. Kako će se taj pad prikazati zavisice u velikoj meri od socijalnog i kulturnog miljea u kome subjekt živi [1].

Demencija se ne može posmatrati kao određena bolest, već samo kao zajednički naziv za set neuropsiholoških promena koje nastaju kao odraz pojedinih hroničnih bolesti mozga. U načelu se javlja kao dominantan sindrom u kliničkoj slici bolesnika kada patološkim procesom budu oštećena pojedina područja slepoočnog (entorinalni korteks, hipokampalna formacija i amigdala), čeonog (orbito-ili latero-frontalna područja), ili zadnjeg dela temenog režnja.

Veliki broj poremećaja može dovesti do oštećenja jednog ili više navedenih ključnih područja mozga. Demencija može nastati kao posledica neurodegenerativnih, vaskularnih, infektivnih (AIDS, subakutni sklerozirajući panencefalitis, herpes simplex encefalitis, neurosifilis, reaktivacija virusa, i dr.), traumatskih, metaboličko-toksičkih, te neoplastičkih poremećaja.

Istorijat

Najverovatnije je da je daleko najčešći oblik demencije, bolest čije znakove i simptome savremena medicina naziva Alzheimer-ovom bolešću (AD), postojao od davnina jer su opise dali već stari grčki i rimski pisci, potom Šekspir i drugi, iako je nazivana drugačije u različitim vremenima i kulturama. Ova bolest je dobila ime po Alzheimer-u, koji ju je opisao na sastanku psihijataru jugozapadne Nemačke u Tübingenu 1906. godine, prikazavši 51-godišnju bolesnicu. Auguste D. Alzheimer je uočio i povezao kliničke simptome bolesti sa postmortalnim neuropatološkim obeležjima: atrofijom moždane kore i gubitkom neurona, te prisutnošću plakova i neurofibrilarnih promena. Nakon drugog opisanog slučaja 56-godišnjeg bolesnika s kliničkim obeležjima demencije koji je umro 1910. godine, a za koga je Alzheimer ustanovio prisutnost velikog broja plakova u moždanoj kori bez neurofibrilarnih promena, Krepelin je bio uveren da se radi o posebnoj bolesti, te uvodi naziv Alzheimer-ova bolest.

Za sada, AD se ne može dijagnostikovati sve dok se klinički ne potvrdi i dok ne dođe

do progresije kognitivnog deficita koji utiče na pacijentovu sposobnost u borbi sa zahtevima socijalnog i profesionalnog života [2]. Klinički prag je individualan. On zavisi od bolesnikovog premorbidnog kognitivnog i intelektualnog nivoa i u izvesnoj meri je arbitraran, jer ima važan udeo u verodostojnosti ranog otkrića AD, po mogućnosti u prekliničkom, predementnom stadijumu što se odražava na primenu preventivnog tretmana [3,4].

Sve do današnjih dana, nijedna od navedenih karakterističnih neuropatoloških promena nije se pokazala specifičnom, kao ni bilo koji drugi biološki pokazatelj, jer se svi mogu naći u procesu normalnog starenja ili u različitim patološkim stanjima. Zato se može reći da još ne razumemo tačan uzrok i prirodu navedenih promena, i da pored velikog napora i brojnih podataka, ova bolest i dalje nosi epitet "zagonetke svih zagonetki". Zahvaljujući razvitku neuroanatomskih, genetskih i molekularno-biohemijskih metoda ipak se sa optimizmom može reći da se sve više otkrivaju odnosi između kognitivnih promena i njihovog morfološko-patološkog supstrata, rizični i zaštitni faktori, te procesi koji ubrzavaju odnosno usporavaju promene povezane sa starenjem i nastankom bolesti.

Epidemiologija

Neurodegenerativne bolesti koje dovode do demencije po zdravstvenim (njihov morbiditet i mortalitet je odmah iza kardiovaskularnih i malignih bolesti), socijalnim (onemogućavaju kvalitetan život obolele osobe u zajednici) i ekonomskim pokazateljima (troškovi lečenja obolelih će uskoro biti jednaki kao zajednički troškovi za kardiovaskularne bolesti, rak i moždani udar zajedno) imaju danas ogroman značaj. Zbog porasta udela starije populacije u budućnosti se očekuje dalje povećanje broja obolelih (u Švedskoj se očekuje porast od 50% u razdoblju od 1991-2025. godine: sa 154.000 na 234.000 obolelih). AD je sveukupno najčešći (50-70%) oblik demencije u svim zemljama sveta u kojima je ova bolest detaljno proučavana, a nakon 65 godina starosti AD je prisutna kod više od 80% dementnih bolesnika. Prevalenca varira, ali u proseku se može reći da je po učestalosti AD četvrti uzrok smrti u zemljama zapadnog sveta. Od AD oboleva 3-10% populacije ispod

65 godina starosti, a 25-50% populacije iznad 85 godina starosti.

Epidemiološki su utvrđeni mnogobrojni rizični faktori za nastanak bolesti, iako način njihovog delovanja nije poznat. Definitivno je prihvaćeno da se prevalenca AD udvostručuje svakih 5 godina kod osoba starosti između 65 i 85 godina, dakle gotovo eksponencijalno. Kao faktor manjeg značaja se uzima da žene češće obolevaju od AD (iako pre 70. godine starosti češće obolevaju muškarci). Ta proporcija se naročito povećava posle 75. godine života, da bi do 90. godine prema nekim istraživanjima dostigla i 9:1, ali je za to verovatno delimično odgovorna i činjenica da žene u proseku žive duže nego muškarci. Osim toga zapaženo je da osobe nižeg stepena edukacije ili zaposlenja imaju gotovo dva puta veću verovatnoću obolevanja od AD, kao i skoro tri puta ako su istovremeno i nižeg stupnja edukacije i nižeg stupnja zaposlenja. Trauma glave koja dovodi do oštećenja sa ulaskom beta-amiloida u mozak se navodi kao faktor rizika manjeg značaja.

Etiopatogenetski aspekt

Genetska istraživanja ukazuju na beta-amiloid kao ključni patogenetski faktor u nastanku AD, dok kliničko-patološka korelacija upućuje na veću važnost patologije tau proteina i neurofibrilarne degeneracije. Hipoteza sloma neuronalne plastičnosti za sada sveobuhvatno povezuje sva genetska (mutacije prekursora proteina za amiloid, presenilina 1 i 2, te polimorfizam apolipoproteina E) i neuropatološka obeležja bolesti (neuritički plakovi i neurofibrilarni snopići), te druge poznate rizične faktore (starost, trauma glave) koji utiču na nastanak AD [5,6]. Hipoteza se temelji na zapažanju da su izrastanje aksonskih mladica, dugoročna potencijacija sinapsi, preoblikovanje dendrita i reaktivna sinaptogeneza najjače izraženi u limbičkim i bazalnim područjima mozga, koja usled nemogućnosti neprekidnog ispunjavanja zahteva za plastičnošću nakon 30 godina života prva pokazuju patološke promene. Kao odgovor na ovakav stres dolazi do povećane sinteze prekursora proteina za amiloid i stvaranja veće količine beta-amiloida.

Imunocitohemijska ispitivanja otkrila su masivna oštećenja i smanjenje broja sinapsi koje pozitivno korelira sa kognitivnom sposobnošću.

Biohemijska istraživanja patogenetskih mehanizama demencija obuhvataju potragu za egzogenim toksičnim faktorima, od kojih je posebno istraživana uloga jonizovanog aluminijuma, kao i za oštećenjima energetskog metabolizma neurona, patološkim procesima neurotransmisije i neuropeptidne modulacije [7].

Pored navedenih predloženi su, ali nepotvrđeni, brojni drugi, manje značajni faktori rizika kao što su mutacije i polimorfizmi α 2-makroglobulina, angiotenzin-1 konvertujućeg enzima, gena estrogenskog receptora α , lipaze lipoproteina, mijeloperoksidaze, te smanjena koncentracija testosterona, uzimanje prekomernih količina alkohola, povećani krvni pritisak i povećana koncentracija homocisteina u plazmi, a od "zaštitnih" faktora ističu se pušenje i uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Klasifikacija i dijagnostički kriterijumi

Klasifikacija demencija je danas, uglavnom, realizovana na osnovu dva sistema: međunarodne klasifikacije bolesti–deseta revizija ICD10 (Tabela 1) i četvrte revizije klasifikacije američke psihijatrijske asocijacije (DSM IV) . Primena dijagnostičkih kriterijuma (Tabela 2 i 3) bi trebalo da limitira subjektivno i individualno procenjivanje stanja pacijenta i da doprinese sigurnosti u dijagnostičkom zaključivanju i saradnji više psihijatarata.

Tabela 1. Klasifikacija demencija (ICD 10)

F00	Demencija u Alzheimer-ovoj bolesti
F01	Vaskularna demencija
F02	Demencija u drugim oboljenjima (Pick, Jacob Creutfeld, Huntington, Parkinson)
F03	Nespecifikovana demencija
F04	Organski sindrom demencije

Na osnovu dijagnostičkih kriterijuma izvode se sledeći zaključci:

- dijagnoza je definitivna kada su ispunjeni DSM-IV kriterijumi tokom života, uz potvrdu biopsijom i/ili autopsijom;

- dijagnoza je verovatna ako su ispunjeni DSM-IV kriterijumi, potvrđeno neuropsihološkom dijagnostikom, ako je tipičan tok bolesti, starost pacijenta preko 40 god., a isključeno je bilo koje drugo oboljenje;
- dijagnoza je moguća ako su ispunjeni DSM-IV kriterijumi, ali su evidentirana odstupanja.

Dijagnoza demencija

Heterogenost i varijabilnost kliničkih obeležja, kao i histopatoloških nalaza, navela je mnoge autore da pokušaju da koncipiraju vodič koji će poslužiti kako za lakše postavljanje dijagnoze demencija u odnosu na druge bolesti tako i njeno kristalisanje na diferencijalno dijagnostičkom

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi (ICD 10)

Opšti kriterijumi	
G1	a. slabljenje pamćenja (naročito novih podataka) b. slabljenje drugih kognitivnih sposobnosti (pogrešno rasuđivanje i mišljenje, planiranje, organizovanje i opšta obrada podataka)
G2	svest o okolini je očuvana u dovoljno dugom periodu da dopusti manifestovanje simptoma
G3	slabljenje emocionalne kontrole ili motivacije ili promena u socijalnom ponašanju (1. emocionalna labilnost, 2. iritabilnost, 3. apatija, 4. grubo socijalno ponašanje).
G4	simptomi iz kriterijuma G1 moraju biti prisutni najmanje šest meseci
F00	Demencija u Alzheimer-ovoj bolesti
A	opšti kriterijumi za dijagnostiku demencije G1-G4 moraju biti ispunjeni
B	odsustvo podataka o postojanju mogućih drugih uzroka demencije
F00.0	Demencija u Alzheimer-ovoj bolesti, sa ranim početkom
	pojava bolesti mora biti pre 65. godine. Brz početak i progresija i/ili postojanje afazije, apraksije, agrafije, aleksije ili akalkulije
F00.1	Demencija u Alzheimer-ovoj bolesti, sa kasnim početkom
	<i>početak bolesti mora biti spor, postepen i nakon 65. godine. Postoji predominacija slabljenja pamćenja u odnosu na intelektualno propadanje</i>
F00.2	Demencija u Alzheimer-ovoj bolesti, atipični ili mešoviti tip
F00.9	Demencija u Alzheimer-ovoj bolesti, nespecifikovana

Tabela 3. Dijagnostički kriterijumi za Alzheimer-ovu demenciju (DSM IV)

A	razvoj multiplih kognitivnih deficita manifestovanih kao: 1. oštećenje upamćivanja (narušena sposobnost učenja novih informacije ili prisećanja ranije usvojenih) 2. jedan(ili više) nabrojanih kognitivnih poremećaja: afazija, apraksija, agnozija ometenost u egzekutivnim funkcijama
B	kognitivni deficiti po kriterijumima A1 i A2 koji uzrokuju značajno oštećenje u socijalnom i profesionalnom funkcionisanju i reprezentuju značajno opadanje u odnosu na prethodni nivo funkcionisanja
C	deficit se ne javlja izolovano, tokom delirijuma
D	deficit se ne javlja kao posledica postojanja nekih drugih bolesti koji dovode do oštećenja kognicije
E	deficit ne nastaje kao posledica psihijatrijske bolesti(depresija, shizofrenija)

polju samih demencija. Uobičajeno je da bolesnik sa demencijom ne traži pomoć, već ga dovode članovi porodice ili bliski prijatelji, koji zapažaju njegove poteškoće sa pamćenjem, otežano izvršavanje poslova koji zahtevaju napor i sl. Psihijatri se susreću sa ovim bolesnicima, nažalost, kada imaju niz tegoba iz uznapredovale faze /opažajne izmene, sklonost lutanju, nekritičnost i neuviđavnost, agresivno ponašanje.../, tako da se osim medicinskog angažovanja moraju baviti i socijalnim aspektima.

Iz anamneze i posebno važne heteroanamneze potrebno je saznati da li je bolesnik ranije imao značajnijih povreda glave, da li je preboleo meningitis, encefalitis ili neku drugu ozbiljniju infektivnu bolest; da li je imao epileptične napade, da li boluje od dijabetesa, srčanih bolesti ili maligne bolesti. Svakako je potrebno obratiti pažnju na moguću zloupotrebu alkohola, droga ili drugih sredstava koja izazivaju zavisnost, zatim na mogućnost izloženosti uticaju nekih toksičnih supstanci, kao i na mogućnost neadekvatne ishrane. Iz porodične anamneze bitno je saznati podatke o mogućim duševnim bolestima i zapaženim poremećajima pamćenja ("senilnosti"), kao i o nedefinisanim bolesnim stanjima koja su zahtevala institucionalni smeštaj bliskih rođaka obolele osobe [9].

Sam tok bolesti i brzina njene progresije su značajni. Postepeni, progredijentni razvoj demencije upućuje na degenerativni proces, ređe na intrakranijalnu ekspanziju, dok iznenadni nastup uz "stepeničastu" progresiju bolesti odlikuje vaskularne demencije. Brz razvoj simptoma demencije praćen duševnim poremećajima odlikuje Creutzfeld-Jacobovu bolest i njene varijante.

Pri kliničkom pregledu bolesnika sa demencijom moramo tražiti tzv. skrivene simptome, tj. one simptome kojih sam bolesnik nije svestan. Za procenu kognitivnog oštećenja—što je osnovni elemenat kliničke slike—u svakodnevnoj kliničkoj praksi vrlo su korisni neki kratki, orijentacioni testovi, kao što je MMSE (*Mini Mental State*). Osim MMSE, danas se koriste i brojni drugi psihometrijski testovi za rano otkrivanje, klasifikovanje i praćenje kognitivnih promena: ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition*); BIMC (*Blessed Information-*

Memory-Concentration) koji je deo BDS (*Blessed Dementia Scale*) testa za utvrđivanje stepena demencije i CDR (*Clinical Dementia Rating*) testa. Dobru linearnost sa stepenom kognitivne deterioracije daju Bentonov test vidne retencije (BVRT), i Boston Naming Verbal Fluency test (BNVFT). i drugi testovi za dijagnozu i diferencijaciju koji su dizajnirani za bolesnike sa demencijom u sklopu neuropsihološkog testiranja [10].

Somatskim pregledom bolesnika potrebno je obratiti pažnju na moguće znakove koji upućuju na vaskularne infektivne i maligne bolesti, kao i na endokrine poremećaje. Detaljna analiza neurološkog statusa omogućava otkrivanje mogućih žarišnih ispada, što nas upućuje na lokalizovani uzrok demencije. Važno je i obratiti pažnju na promene obima vidnog polja, poremećaje okulomotorne koordinacije, znakove bulbarne i pseudobulbarne disfunkcije, fascikulacije, znakove periferne neuropatije i dr. Za neke vrste demencija su vrlo karakteristične promene u držanju i hodu obolelih (hod sitnim koracima, ataksija, apraksija hoda).

Nakon toga se sprovode osnovne analize /KKS, SE, biohemijski parametri jetrinih i bubrežnih funkcija, serološke pretrage (sifilis, HIV), T3, T4, TSH, B12, RTG pluća, CT i/ili NMR mozga/. Ukoliko je potrebno treba uraditi i dopunske analize (analiza cerebrospinalnog likvora, EEG, imunološke analize seruma, Cu^{2+} u plazmi i urinu). U nekim slučajevima sprovodi se genetsko testiranje—specifične mutacije (*Huntigtonova bolest, porodična AD*), SPECT/PET, ciljana likvorska analiza (*prionske bolesti*), biopsija krvnih sudova ili perifernih živaca (*arteritis, enzimski defekti*), biopsija mozga (*Whippleova bolest*).

NMR je pokazao značajnu atrofiju hipokampalnih formacija u prekliničkoj fazi AD, što omogućava predviđanje kasnijeg razvoja, sa oko 80% preciznosti [11,12]. Određivanje volumena hipokampusa je najbolje afirmisan strukturalni biomarker za AD naročito u ranoj dijagnozi. Nekoliko studija je orijentisano na procenu promena kod hipokampalne atrofije. Potvrđen je porast atrofije od 3-7% za godinu dana [13,14]. Međutim sprovođenjem lečenja i zdravstvene kontrole u nekim studijama je pokazano da je maksimum atrofije oko 0,9% [15].

Diferencijalna dijagnoza demencija

Diferencijalno dijagnostički se evidentira najpre problem razlikovanja demencije od delirijuma. Ako se poštuju kriterijumi fluktuacije svesti i trajanja poremećaja onda se suženost i izmenjenost stanja svesti i prolaznost poremećaja mogu pripisati delirijumu. Demencije se, međutim, razvijaju postepeno i predstavljaju trajan poremećaj sa izmenjenim aspektom psihičkog života u različitim fazama [16].

Posebno stanje koje se ispoljava slično kao demencija se opisuje kao kognitivni deficit kod demencija, kod kojih ove promene nisu uzrokovane organskim oboljenjem mozga, već da nastaju kao posledica depresivnih simptoma. Terapijski tretman primarne bolesti (depresije) bi trebalo da poboljša i kognitivne poremećaje.

Koncept malog kognitivnog deficita ukazuje na pojavu da se mnogi pojedinci, uglavnom u starijoj životnoj dobi, žale na suptilne promene u pamćenju, ali neki imaju i značajnija oštećenja koja mogu i da predstavljaju uvodnu fazu u AD ili neki drugi oblike demencije [17,18].

Diferencijalna dijagnoza na polju sindroma demencije predstavlja daleko veći problem, jer su mogući uzroci pojave demencija mnogobrojni.

Etape razvoja demencije-klinička slika i mogućnosti tretmana

Prihvaćena je podela kliničkog ispoljavanja demencija na tri etape:

- inicijalna faza
- faza umerene težine
- teška uznapredovala faza

Inicijalna faza u razvoju demencije. Ova faza traje od 2-4 godine. Manifestuje se poremećajem pamćenja, narušavanjem svakodnevnih aktivnosti, poremećajem orijentacije u prostoru i vremenu, naročito u nepoznatom okruženju, kompromitovanim vođenjem finansijskih transakcija, poremećajem govora u smislu otežanog pronalaženja odgovarajućih reči. Psihijatrijski i bihejvioralni poremećaji koji se mogu javiti su na početku depresija blagog ili umerenog stepena, anksioznost, blaga do umerena paranoidnost sa idejom da im neko krade stvari

iz kuće, da ih supružnik vara, potom gubitak interesa za zabavu i dr.

U ovoj fazi, neophodno je bolesniku i porodici objasniti o kakvoj se vrsti poremećaja radi, osvetliti sve probleme u vezi sa daljim postupcima da bi se realizovao cilj da bolesnik nastavi sa dotadašnjim uobičajenim životom, da u skladu sa interesovanjem praktikuje telesne i umne vežbe i da započne medikamentozni tretman [19].

Faza umerene težine. Ova faza traje od 2 do 10 godina. Bolesnici imaju narušene najjednostavnije operacije računanja, čitanja, pisanja. Pamćenje za starije događaje je relativno bolje očuvano nego za svežije. Otežano je pronalaženje reči pri najobičnijoj konverzaciji, govor je repetitivni, vidljive su teškoće u praćenju kompleksnije konverzacije, razumevanje je značajno oštećeno. Takođe su evidentne i teškoće sa oblačenjem, održavanjem lične higijene, u familijarnim prostornim koordinatama, prepoznavanjem bliskih osoba i objekata. U ovom stadijumu razvijaju se sumanute ideje paranoidnog karaktera, agitacija i agresivnost.

U ovoj fazi se sprovodi edukacija staraoca kako bi razumeli ponašanje bolesnik, pokušava se sa simplifikacijom dnevnih aktivnosti bolesnika angažovanjem preostalih potencijala, kao i nastavljajući medikamentoznog tretmana. Takođe, u skladu sa izmenama ponašanja ordinira se dodatna simptomatska terapija.

Teška faza demencije. U kasnoj fazi demencije ispoljavaju se najpre gubitak socijalnih kontakata, poremećaj spavanja i budnosti, nestabilan hod i usporeni pokreti. Pamćenje je teško oštećeno i za starije događaje. Evidentan je gubitak koherentnog govora i konfuznost u verbalnoj komunikaciji. Bolesnici su potpuno zavisni od druge osobe u pogledu lične higijene, uzimanja hrane i oblačenja, ne snalaze se prostorno i u svojoj kući, skloni su lutanju. U ovoj etapi demencije česti su opazajni poremećaji različitog tipa i intenziteta, te epizode agresivnog ispoljavanja.

U terapijskom pristupu osnovni cilj je obezbediti dostojanstveni svakodnevni život (poštovanje principa kvalitetne nege i etičnosti, preveniranje komplikacija, na primer, nastanka infekcija) uz ordiniranje simptomatske medikamentozne terapije da bi se delovalo na aktuelne tegobe [20].

Terapijske smernice za lečenje demencije

Važnost pouzdane i rane dijagnoze demencija bez obzira na ograničene mogućnosti lečenja, je nesporna. Naime, postoje određene, tzv. sekundarne demencije, koje se terapijski mogu zbrinuti (ako su posledica hipotireoze, normotenzivnog hidrocefalusa i dr.). Osim toga, simptomatsko lečenje AD najbolje rezultate daje u ranoj fazi bolesti. Konačno, za samu porodicu bolesnika, nisu zanemarljivi ni psihosocijalni razlozi. U budućnosti, važnost pouzdane dijagnoze mogla bi biti i veća, jer će verovatno specifični podtipovi bolesti bolje reagovati na određenu strategiju lečenja.

Terapijske strategije se oslanjaju na tri stuba:

- simptomatska terapija bez modifikacije patološkog procesa i progresije bolesti;
- specifična etiopatogenetska terapija usmerena na centralne patogenetske mehanizme bolesti;
- preventivna terapija kojom se utiče na pojavu bolesti

Simptomatska terapija se zasniva na primeni inhibitora holinesteraza (donepezil, rivastigmin, galantamin) i NMDA antagonista. Oslanjanjem na holinergičku hipotezu iz 1970. godine, po kojoj u dementnom sindromu dolazi do propadanja holinergičkih bazokortikalnih veza i smanjene aktivnosti cerebralne kortikalne holinacetiltransferaze sintetisani su lekovi koji inhibiraju acetilholinesterazu i time povećavaju pul acetilholina. Kao NMDA antagonist (memantin) najverovatnije smanjuje ćelijsko oštećenje koje je posledica patološke aktivacije NMDA receptora glutamatom.

U setu procedura koje se koriste u specifičnoj etiopatogenetskoj terapiji se nalaze: inhibitori beta sekretaze, inhibitori gama sekretaze, aktivatori alfa sekretaze, intervencije na nivou tau proteina. Aktuelne su i studije koje pokušavaju da ukažu na značaj vakcina sa beta-amiloidnim peptidom, kao i korišćenje alternativnog neuroprotektivnog pristupa koji reguliše neuronsku plastičnost kontrolišući neurotransmisiju, sinaptičku povezanost i rast neurona /NGF (Nerve Growth Factor)-genska terapija (transplantacija fibroblasta koji su modifikovani da proizvode NGF u najosetljivije regione mozga).

Osim delovanja na sam kognitivni poremećaj, nesumnjivo je važno pokušati kontrolisati i simptome koje ubrajamo u širem

smislu u psihijatrijski aspekt bolesti, prvenstveno promene ponašanja. Uznemirenost i moguća agresivnost, najbolje se koriguju risperidonom i haloperidolom u malim dozama, ali uz naglašenu opreznost zbog mogućeg uticaja na somatskom planu. Depresija, ukoliko je prisutna, se leči inihibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (fluoxetin, sertralin, paroksetin, escitalopram). Međutim, sve navedeno ne može u lečenju zameniti negu bolesnika. Ovde je izrazito važna uloga porodice i svi naporu treba da budu usmereni ka edukaciji članova porodice ili staraoca. Institucionalizacija ovih bolesnika je najlošije rešenje zbog njihove smanjene adaptabilnosti pa se savetuje samo u odmakloj fazi bolesti.

Uloga pomagača u tretmanu demencija

Iako je do sada, načnoistraživačkim radom, došlo do značajnog pomaka u shvatanju etiopatogenetskog supstrata određenih tipova demencija, još uvek nije uveden u kliničku praksu lek koji će zaustaviti odumiranje targetovanih moždanih ćelija i korigovati kognitivne smetnje. Ipak, brojnim studijama je pokazana efikasnost određenog seta lekova, koji mogu da uspore tok bolesti, ako se oni blagovremeno uključe u terapiju.

U farmakološkom tretmanu neophodno je poštovati zakazane kontrolne lekarske preglede, omogućiti redovno uzimanje ordinirane terapije, izbegavati samoinicijativnu primenu lekova i uključivanje alternativnih tretmana, pratiti eventualne neželjene efekte lekova i epizode pogoršanja bolesti.

Nefarmakološke strategije obuhvataju najpre određivanje miljea u kome će bolesnik boraviti, pri čemu treba izbegavati promenu dotadašnjeg okruženja, jer postoji problem oko obrade novih informacija. Neophodno je izbegavati dugotrajan hospitalni tretman, selidbe i putovanja, a prostor u kome bolesnik boravi oplemeniti bez narušavanja prethodnog izgleda kao i otkloniti potencijalne izvore opasnosti. Adekvatnim intervencijama pomagača pojednostaviti zadatke i rutinske aktivnosti pacijenta, obezbediti aktivnosti koje predstavljaju zadovoljstvo i koje su prilagođene njegovim aktuelnim sposobnostima...

Rad sa bolesnicima sa demencijom može kao posledicu da ima sagorevanje na poslu zbog

kontinuirane izloženosti izvorima stresa. Bez obzira koji izvor najviše doprinosi sagorevanju žrtva je uvek energetski iscrpljena i emocionalno ispražnjena.

Osim individualnih obeležja kao što su altruistička težnja ka perfekcionizmu, idealizacija profesionalnog i emocionalnog angažmana i okruženje može doprineti, da akumuliranjem nepovoljnih okolnosti, dođe do iscrpljivanja pomagača. Prolazeći kroz razdoblja neumerenog entuzijazma i nereálnih očekivanja, potom svesnosti da dometi nisu dostignuti, gubljenjem životnih interesa kao finale se javlja ravnodušnost pomagača prema aktuelnim problemima

Demencija ne samo da menja život bolesnika već i značajno menja život ostalih članova porodice koji se suočavaju sa novim problemima. Ovaj poremećaj zahteva i adekvatnu saradnju počevši od porodičnog okruženja, zdravstvenih ustanova, lokalne zajednice, odgovarajućih službi i institucija za realnu pomoć, kao i značajna materijalna ulaganja.

Pružanjem pomoći drugim osobama, pomagači se povremeno suočavaju sa sopstvenim stresom koji se manifestuje usled dugotrajnog, napornog rada. Ukoliko znaju da prepoznaju sopstveno stanje stresa, pomagači će se lakše suočiti sa njim i ublažiti ga. Kada osećaju da ih posao pružanja pomoći previše iscrpljuje, kada počnu da se preispituju i kada permanentno osećaju napetost i nezadovoljstvo, tada je trenutak da se psihološka znanja i veštine koja su primenjivana u radu sa drugim ljudima usmere ka nekom obliku samopomoći [21].

Zaključak

Usled raznolikosti uzroka, mnogobrojnih žarišta i postepene progresije, sindrom demen-

cije je i klinički i neuropatološki vrlo heterogen. Poremećaje ponašanja, koji nastaju kao posledica demencije, treba promatrati kroz načela anatomsko-funkcionalne korelacije zahvaćenih delova mozga i neuropsihološkog statusa bolesnika. Pri tome treba imati na umu da kortikalna područja pogođena poremećajima što dovode do demencije gotovo nikad nisu u potpunosti uništena, već postoji različit stepen selektivnosti s obzirom na tipove neurona i njihovu anatomsku lokaciju. Učinci višestrukih oštećenja nisu samo aditivni, već uključuju složene interakcije, a lagana progresija takođe omogućava veći stepen funkcionalne reorganizacije nego što je uobičajeno nakon akutnih oštećenja. Pri tome, dementnog bolesnika uvek treba posmatrati individualno sa njegovim premorbidnim osobinama. Svaki poremećaj ili bolest koji dovodi do sindroma demencije pokazuje određeni obrazac predilekacionih mesta, tako da se iz simptomatologije obično može naslutiti osobina uzroka.

Dijagnostički postupak i lečenje bolesnika sa demencijom bi trebalo da obuhvati angažman lekara različitih specijalnosti, podršku najbližeg okruženja pacijenta i eventualno službi za pružanje socijalne podrške. Neophodna se dalja istraživanja psihosocijalnih, psihoterapijskih intervencija, kao farmakoloških tretmana neuropsihijatrijskih simptoma uključujući psihoze, agitaciju, depresiju ili poremećaje spavanja.

Demencija, kao bolest koja dovodi do značajnog pada adekvatnog radnog funkcionisanja, ima i poseban ekonomski značaj. Osim toga u pojedinima fazama bolesnici zahtevaju stalan nadzor i odgovarajuću negu, kao i trajni smeštaj-što dodatno povećava troškove tretmana.

Zahvalnica. Rad je urađen u okviru projekta Ministarstva za nauku Republike Srbije, 175056

Literatura

1. The ICD-10 Clasification of Mental and Behavioural Disorders. Tenth revision. WHO, Geneve; 1992.
2. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-1270.
3. Lansbury PTJr. Back to the future: the 'old-fashioned' way to new medications for neurodegeneration. *Nat Med* 2004;10(Suppl):S51-7.
4. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2:605-613.
5. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, Hyman BT, Crain B, Tang MX, Phelps CH: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's

- Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-511.
6. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group: Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;347:1091-1095.
 7. Paunović V, Babinski T. *Biološka Psihijatrija* 1, Beograd: Medicinski fakultet; 1995. 476.
 8. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 9. Robillard A. Clinical diagnosis of dementia. *Alzheimer's Dement* 2007;3 (4):292-298.
 10. Santacruz KS, Swagerty D. Early diagnosis of dementia. *Am Fam Physician* 2001; 63:703-713.
 11. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-1403.
 12. Wang PN, Lirng JF, Lin KN, Chang FC, Liu HC. Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a prospective study in Taiwan. *Neurobiol Aging* 2006;27:1797-1806.
 13. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:993-999.
 14. Laakso MP, Lehtovirta M, Partanen K, Riekkinen PJ, Soininen H. Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biol Psychiatry* 2000;47:557-561.
 15. Raz N, Rodrigue KM, Head D, Kennedy KM, Acker JD. Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology* 2004;62:433-438.
 16. Ross GW, Bowen JD. The diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Med Clin North Am* 2002;86:455-476.
 17. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005;62:1160-1163.
 18. Petersen RC. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:646-653.
 19. Burgener SC, Twigg P. Interventions for persons with irreversible dementia. *Annu Rev Nurs Res* 2002;20:89-124.
 20. Volicer L, Volicer BJ, Hurley AC: Is hospice care appropriate for Alzheimer patients? *Caring* 1993;12:50-55.
 21. Vasić G, Mihajlović G, Rafajlović M. Sagorevanje pomagača u tretmanu demencija. *Socijalna misao* 2010;17 (2):87-96.

Rational treatment of dementia

Goran Vasić¹, Snežana Medenica¹, Goran Mihajlović², Vladimir Jurišić²

¹Department of Psychiatry, General Hospital Valjevo, Serbia

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Dementia is an acquired disorder that occurs after the development of intelligence. Heterogeneity and variability of clinical features and histopathological findings have led many authors to try to make a guide that will facilitate the diagnosis of dementia compared to other disease and differential diagnosis of dementia themselves. Hidden symptoms, the symptoms which the patient is unaware of, should be looked for during clinical examination of patients with dementia. Short, orientation tests such as the MMSE (Mini Mental State Examination) are very useful for the evaluation of cognitive impairment, a basic element of the clinical image, in the daily clinical practice. Good linearity with the degree of cognitive deterioration is also shown by other tests for the diagnosis and differentiation which are designed for patients with dementia as part of neuropsychological testing. After that, targeted biochemical analyses are conducted as well as tests using a series of specific techniques for visualization of structural changes in brain structures. Therapeutical strategy relies on three pillars: the symptomatic treatment without modification of pathological process and disease progression; specific etiopathogenetic therapy which is focused on the central pathogenetic mechanisms of disease and preventive therapy which should affect the occurrence of disease.

Keywords: dementia, treatment, diagnostic tests.

*Pregled literature***Antihipertenzivna terapija u trudnoći**

Radmila Veličković Radovanović^{1,2}, Tatjana Cvetković^{1,2}, Branka Mitić^{1,2}, Nikola Stefanović¹

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

²Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš, Srbija

Kratak sadržaj

Postoji opšta saglasnost o neophodnosti hitnog lečenja trudnica sa teškom hipertenzijom, u cilju smanjenja rizika za razvoj akutnih cerebrovaskularnih komplikacija, eklampsije i smrti. U kontroli teških oblika hipertenzije, intravenski primenjen labetalol ili peroralno dat nifedipin su podjednako efikasni i udruženi sa manjim brojem neželjenih reakcija u odnosu na intravenski aplikovan hidralazin. Još uvek ne postoji definisan stav o terapiji blage do umerene hipertenzije u trudnoći, s obzirom da ne postoji jasan odnos potencijalnih koristi/rizika uzrokovanih primenom antihipertenzivne terapije u trudnoći. Metildopa, labetalol i dugodelujući nifedipin su najčešće korišćeni lekovi za regulaciju krvnog pritiska kod trudnica sa hipertenzijom, s obzirom na njihovu bezbednu primenu u trudnoći. Atenolol, kardioselektivni beta blokator, treba izbegavati u trudnoći jer dovodi do sniženja telesne težine na rođenju i smanjenja fetalnog rasta. Kontraindikovana je upotreba ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u trudnoći.

Ključne riječi: antihipertenzivni lekovi, hipertenzivni poremećaji, trudnoća.

Uvod

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta majke i ploda [1]. Hipertenzija u trudnoći se definiše sistolnim krvnim pritiskom (sKP) ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnim krvnim pritiskom (dKP) ≥ 90 mmHg, ili porastom sKP ≥ 30 mmHg, ili dKP ≥ 15 mmHg u odnosu na period pre začeća ili krvni pritisak (KP) u prvom trimestru trudnoće. Hipertenzivni sindrom u trudnoći se klasifikuje u dve osnovne grupe, zavisno od vremena nastanka:

hipertenzija koja se razvija u trudnoći i hipertenzija koja postoji pre trudnoće, sa mogućim komplikacijama u toku trudnoće (Tabela 1). Hipertenzivni sindrom koji se razvija tokom trudnoće, naziva se PIH (pregnancy induced hypertension) ili **gestacijska (prolazna) hipertenzija**. Ona predstavlja stanje povišenog krvnog pritiska ($\geq 140/90$ mmHg) nakon dvadesete nedelje trudnoće, bez prateće proteinurije. PIH karakteriše normalizovanje krvnog pritiska tokom narednih dvanaest nedelja od porođaja. Gestacijska hipertenzija se može komplikovati **preeklamp-**

Doc. dr Radmila
Veličković-Radovanović
Medicinski fakultet,
Univerzitet u Nišu
Bul. dr Zoran Đinđić 81
18000 Niš, Srbija
radavel@medfak.ni.ac.rs

sijom, koja se manifestuje proteinurijom (≥ 0.3 g/24h), edemima i renalnom insuficijencijom. Jedna od najtežih komplikacija hipertenzivnog sindroma je **eklampsija**, stanje povezano sa poremećajem svesti i generalizovanim konvulzijama koje nisu prouzrokovane epilepsijom ili drugim konvulzivnim poremećajima. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći se mogu komplikovati **HELLP sindromom**, u okviru koga postoji poremećaj koagulacije krvi i oštećenje funkcije jetre. Sve forme hipertenzivnog sindroma kao i **hronična hipertenzija** su veoma ozbiljna stanja i zahtevaju multidisciplinarni pristup.

Antihipertenzivna terapija u trudnoći

Indikacija za primenu i izbor antihipertenzivnog leka u trudnoći se zasniva na individualnoj proceni koristi i/ili rizika za svaku trudnicu [2-5]. U kliničkoj praksi još uvek postoji dilema oko kriterijuma za započinjanje antihipertenzivne terapije u trudnoći i vrednosti krvnog pritiska koji treba lečiti. Vrednosti krvnog pritiska $\geq 170/110$ mmHg su indikacija za antihipertenzivnu terapiju, zbog visokog rizika za nastanak cerebrovaskularnih komplikacija. Upotreba antihipertenzivnih lekova kod blage do umerene hipertenzije u trudnoći još uvek je kontraverzna, zbog čega je potreban individualni pristup [6]. Izbor leka i dužina trudnoće u trenutku uvođenja antihipertenzivne terapije može biti od presudne važnosti. Postoje stavovi da je mali broj indikacija za upotrebu antihipertenzivnih lekova kod blagih i umer-

enih hipertenzija [3,7]. Procena koristi i rizika antihipertenzivnog lečenja blage do umerene hipertenzije nije u potpunosti definisana u novijoj literaturi, uključujući i Cochrane-ove meta-analize [1].

Antihipertenzivna terapija smanjuje rizik za razvoj teške hipertenzije, ali bez razlika u ishodu nastanka preeklampsije, neonatalne smrti, pretermanskog rođenja i rađanja novorođenčadi sa manjom gestacijskom zrelošću [4]. Pojedini autori smatraju da trudnice sa blagom ili umerenom hipertenzijom ne zahtevaju antihipertenzivni tretman, uz pažljivu kontrolu toka trudnoće i porođaja, naročito kod normotenzivnih trudnica pre trudnoće, u odsustvu proteinurije [3,7,8]. Dileme o primeni antihipertenzivne terapije u trudnoći uglavnom se odnose na potencijalni teratogeni rizik. Generalno, antihipertenzivni lekovi prolaze kroz placentarnu barijeru i prisutni su u fetalnoj cirkulaciji u različitim koncentracijama. Utvrđena je povećana mogućnost rađanja novorođenčadi sa manjom gestacijskom zrelošću i telesnom težinom kod trudnica na antihipertenzivnoj terapiji, sa vrednostima krvnog pritiska od 160/100 mmHg (Tabela 2). Upotreba antihipertenziva smanjuje rizik za razvoj teške hipertenzije, dužinu hospitalizacije i proteinuriju na porođaju. Nisu utvrđeni jasni stavovi o primeni antihipertenzivne terapije u pogledu odnosa koristi/rizika trudnice i ploda kod blagih i umerenih hipertenzija [9-11]. Na osnovu aktuelnih preporuka, antihipertenzivni tretman se započinje pri vrednostima krvnog pritiska od 140-155/90-105 mmHg (Tabela 3).

Tabela 1. Karakteristike i učestalost hipertenzije u zavisnosti od perioda trudnoće

0 – 20 nedelja	20 – 40 nedelja
Perzistentna hipertenzija sa superponiranjem preeklampsijom*	Preeklampsija*
10-25% hronična hipertenzija	2-7% žene u prvoj trudnoći 14% žena koje nose blizance 18% prethodna eklampsija
Perzistentna hipertenzija**	Gestaciona hipertenzija**
hronična hipertenzija	6-17% žene u prvoj trudnoći 2-4% žena koje su već rađale

*prisustvo proteinurije

**odsustvo proteinurije

Adrenergički agonisti sa centralnim delovanjem

Metildopa je najčešće primenjivani i lek prvog izbora u terapiji hipertenzije u trudnoći [2,3,11]. Veliko kliničko iskustvo i podaci dobijeni dugoročnim praćenjem dece trudnica koje su tokom trudnoće koristile metildopu su potvrdili bezbednost leka za majku i plod. Metildopa ne utiče na udarni volumen i protok krvi u uterusu ili bubrezima, tokom dugoročne primene u hroničnoj hipertenziji u trudnoći [4,12,13]. Lek se koristi u kontroli hipertenzije u preeklampsiji [2]. Na osnovu iskustava dugoročne upotrebe,

metildopa nema teratogeni potencijal (Tabela 2). Od neželjenih reakcija, koja su direktna posledica mehanizma dejstva leka (zamor, depresija, nesanica) registrovan je porast nivoa transaminaza i pozitivan Coombs-ov testa (udružen sa hemolitičkom anemijom).

Periferni vazodilatatori

Labetalol ostvaruje hipotenzivni efekat blokirajući α - i β -adrenoreceptore, bez ugrožavanja kardiovaskularnog sistema trudnice, što je veoma značajno u očuvanju pro-

Tabela 2. Podela lekova prema ispoljavanju štetnih efekata na plod

Kategorija prema FDA	Rizik za plod	Antihipertenzivi koji se najčešće koriste i preporuke za njihovu primenu u trudnoći
A	Lekovi bezbedni u trudnoći, čak i u I trimestru, jer postoje dokazi iz kontrolisanih studija na trudnoćama	
B	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetno dejstvo na plod, ali ne postoje kontrolisane studije na trudnicama	Metildopa – lek izbora za blagu i umerenu hroničnu hipertenziju u trudnoći
C*	Ispitivanja na životinjama su pokazala štetno dejstvo na fetus, ali ne postoje kontrolisane studije na trudnicama	Hidralazin, Nifedipin, Verapamil – može se primenjivati u trudnoći Furosemid – može se primenjivati samo u II tromesečju ACE inhibitori, sartani – izbegavati teratogenost
D**	Lek teratogen za životinje, a ima podataka o rizicima za humani fetus	Hidrohlorotiazid – KI, teratogen, smanjuje protok krvi kroz placentu Beta blokatori – može doći do zaostajanja u intrauterinom razvoju, hipoglikemija i bradikardija

FDA - Food and Drug Administration

*Korist od upotrebe leka kod trudnica može da bude prihvatljiva, bez obzira na potencijalni rizik (lekovi u ovoj kategoriji daju se samo ako potencijalna korist premašuje rizik za plod)

**Potencijalna korist od leka može da bude prihvatljiva bez obzira na potencijalni rizik za plod samo u slučaju po život opasnog stanja ili u slučaju nepostojanja bezbednijeg i efikasnijeg leka

Tabela 3. Antihipertenzivni lekovi koji se primenjuju u trudnoći

Antihipertenzivi	Raspon dnevnih doza/mg	Način primene	Interval doziranja
Metildopa	500-3000	Oralno	2-4 x dnevno
Nifedipin	20-80	Oralno	2 x dnevno
Labetalol	100-1200	Oralno	2-4 x dnevno
Labetalol	10 do 20, zatim 20 do 80	Intravenski	svakih 30min (max 300 mg)

toka krvi uterusa i bubrega. Labetalol se smatra bezbednim i efikasnim lekom u tretmanu preeklamične hipertenzije [3]. Kod teških hipertenzija, primenjuje se parenteralno. Kliničke studije su pokazale da je labetalol kod trudnica sa akutnim teškim hipertenzijama, udružen sa manjim stepenom hipotenzije u odnosu na hidralazin. Pojava neželjenih reakcija se može predvideti, s obzirom da one nastaju usled blokade β receptora. Zamor, letargija, nepodnošenje napora, periferna vazokonstrikcija, poremećaj sna i bronhokonstrikcija su retko razlog obustave leka (Tabela 2). Nisu utvrđene razlike u telesnoj težini novorođenčadi kod žena sa hipertenzijom indukovanom trudnoćom koje su primale beta blokatore. Smatra se da je razlog tome kasno uvođenje antihipertenzivne terapije. Atenolol treba izbegavati u ranim

stadijumima trudnoće (Tabela 4). Poseban oprez je potreban ukoliko se primenjuje u kasnijim stadijumima, s obzirom da je njegova upotreba udružena sa smanjenjem fetalnog rasta i nižom telesnom težinom novorođenčadi. Peroralni beta blokatori (izuzev atenolola) smanjuju rizik od nastanka teških hipertenzija. Smatra se da beta blokatori dovode do rađanja novorođenčadi sa malom težinom za gestacijski uzrast i neonatalnom bradikardijom, ali isto tako i do sniženja stope respiratornog distres sindroma i dužine hospitalizacije trudnica. Izgleda da u poređenju sa metildopom, ne postoji razlika u efikasnosti beta blokatora [10]. U slučajevima teških hipertenzija, beta blokatori se mogu davati parenteralno. Labetalol ima prednost u odnosu na hidralazin, s obzirom na niži rizik hipotenzije majke i ostalih neželjenih reakcija.

Tabela 4. Izbor antihipertenziva zavisno od perioda gestacije

ANTIHIPERTENZIVI*				
bloktori AT receptora	[absolutno kontraindikovano]			
ACE inhibitori	[absolutno kontraindikovano]			
diuretici	[preporučeno]	kao nastavak terapije		[preporučeno]
β -bloktori	[relativno kontraindikovano]	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]
bloktori Ca kanala	[relativno kontraindikovano]	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]
labetalol	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]
hidralazin	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]
α -metildopa	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]	[preporučeno]

➔

I trimestar	II trimestar	III trimestar	porodaj
-------------	--------------	---------------	---------

apsolutno kontraindikovano

preporučeno, sa izuzecima

relativno kontraindikovano, povećan rizik

preporučeno

*nema efekta grupe (samo preparati sa dokazanom bezbednošću)

Antagonisti kalcijumskih kanala

Antagonisti kalcijumskih kanala nemaju teratogeni potencijal, zbog čega se koriste u trudnoći, najčešće u kombinaciji sa metildopom (Tabela 3). Nifedipin snižava krvni pritisak majke, međutim u pogledu perinatalnog ishoda i smanjenja dužine hospitalizacije majke, ne ostvaruje značajan efekat [4]. Upotreba kratkodjelujućeg nifedipina je udružena sa hipotenzijom trudnice, ali i fetalnim distres sindromom, zbog čega prednost imaju dugodjelujući preparati. Primena $MgSO_4$ u kombinaciji sa antagonistima kalcijumskih kanala može da dovede do pojave teške hipotenzije i neuromišićne blokade, što zahteva posebnu opreznost.

Direktni vazodilatatori

Hidralazin primenjen peroralno primenjuje se u terapiji hroničnih hipertenzija u drugom ili trećem trimestru trudnoće, ali je njegova upotreba zamenjena lekovima sa boljim bezbedonosnim profilom (Tabela 2). Upotreba hidralazina može dovesti do neonatalne trombocitopenije, lupusa trudnice i potencijalnog neonatalnog lupusa nakon 6 dana od parenteralne terapije teške hipertenzije [3]. Parenteralna primena labetalola ili peroralna upotreba nifedipina je terapija prvog izbora u trudnoći, s obzirom na brojna potencijalna neželjena dejstva hidralazina (hipotenzija i oligurija majke, odlublivanje placente, poremećaji fetalnog srčanog ritma i niži Apgar score u prvom minutu po rođenju) [13]. Natrijum-nitroprusid je potentan, brzodelujući antihipertenzivni lek koji se koristi u trudnoći u tretmanu akutne refraktarne hipertenzivne krize. Primenjuje se sa izuzetnim oprezom, s obzirom na rizik trovanja fetusa cijanidom, prolazne fetalne bradikardije, metaboličke acidoze i hipotenzije majke. Lek je poslednji izbor u tretmanu akutne hipertenzije u trudnoći, koju treba što pre završiti porođajem.

Diuretici

Utvrđeno je da diuretici sprečavaju razvoj preeklampsije. Nije u potpunosti potvrđen negativni uticaj na fetalni rast, iako je utvrđena redukcija volumena plazme, kao posledica mehanizma delovanja diuretika povezana sa

slabijim perinatalnim ishodom [6]. Hidrohlor-tiazid, triamteren i amilorid nisu teratogeni. Spirinolakton se ne preporučuje, s obzirom na njegov antiandrogeni efekat tokom fetalnog razvoja [1]. Diuretici se retko koriste u trudnoći, iako je utvrđeno da se hipokalijemija ili smanjena tolerancija na glukozu mogu minimizirati upotrebom nižih doza. Pored disbalansa elektrolita, diuretici mogu izazvati oboljenje pankreasa i promene u krvnoj slici ploda.

Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima i antagonisti angiotenzinskih receptora

Primena inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEi) i antagonista angiotenzin II receptora (sartana) u drugom i trećem trimestru trudnoće može da dovede do oligohidramniemije, zaostajanja u fetalnom rastu, pulmonarne hipoplazije, zgrčenosti zglobova, neonatalnih bubrežnih poremećaja, hipotenzije i smrti [14-16]. Rizik nastanka ozbiljnih kongenitalnih malformacija je veći kod novorođenčadi koja su izložena ACEi, u odnosu na druge grupe antihipertenzivnih lekova. ACE inhibitori povećavaju rizik od pojave malformacija kardiovaskularnog sistema, CNS-a i osteomuskularne displazije, zbog čega ih treba izbegavati tokom prvog trimestra trudnoće [17]. Takođe, preporuka je da buduće trudnice izbegavaju primenu ACEi, s obzirom na njihov nepovoljan bezbedonosni profil [18-21]. Sartane ne treba propisivati tokom trudnoće, jer dovode do hipoperfuzije bubrega fetusa i neonatalne renalne insuficijencije [15,16]. Arteficialni pobačaj nije apsolutno indikovano kod trudnica samo zbog antihipertenzivne terapije ACEi.

Terapija eklampsije

Završetak porođaja je od presudnog značaja za efikasnu terapiju [22-24]. Terapijski pristup obuhvata primenu:

1. magnezijum-sulfata (20%), u inicijalnoj dozi od 4 gr i.v.(20 ml). Doziranje se ponavlja na četiri sata, uz praćenje serumske koncentracije zbog rizika od paralize disanja usled blokade neuromuskularne sinapse. Antidot je kalcijum glukonat (10 ml 10% rastvora),
2. hidralazina (5 ml) iv, svakih pola

sata, benzodiazepina, inicijalna doza je 10 mg, po potrebi se ponavlja zavisno od učestalosti napada.

Zaključak

Opšti je stav o neophodnosti hitnog uvođenja antihipertenzivne terapije kod trudnica sa teškom hipertenzijom, u cilju smanjenja rizika od cerebrovaskularnog infarkta, eklampsije ili smrti. Kontraverzni su stavovi o upotrebi antihipertenzivnih lekova u terapiji blage i umerene hipertenzije. Antihipertenzivni le-

kovi izbora u trudnoći su metildopa, labetalol i dugodelujući nifedipin. Atenolol treba izbe-
gavati u trudnoći, zbog manje telesne mase novorođenčadi i poremećaja u fetalnom rastu. ACE inhibitori i AT1 su kontraindikovani u trudnoći. Labetalol ili peroralno primenjen nifedipin su slične efikasnosti, ali bezbedniji u odnosu na hidralazin. Uprkos velikom broju antihipertenzivnih lekova, nedostaju velike randomizovane, kontrolisane studije koje bi definisale ciljne vrednosti krvnog pritiska za uvođenje antihipertenzivne terapije kod blagih i umerenih hipertenzija u trudnoći, i utvrdile odnos koristi i rizika za trudnicu i plod.

Literatura

- Abalos E, Duley L, Steyn D, and Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, 1: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.
- Folić M, Folic N, Varjacic M, Jakovljevic M. and Jankovic S. Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. *Acta Med Medianae* 2008;47(3):65-72.
- Podymow T, August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *Hyperten* 2008;51:960-969.
- Folic MM, Jankovic SM, Varjacic MR. Effects of Methyldopa and Nifedipine on Uteroplacental and Fetal Hemodynamics in Gestational Hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2011;10:128-132.
- Veličković-Radovanović R, Avramović M, Mitić B. Izbor antihipertenzivne terapije kod dijabetičkih bolesnika sa povišenim krvnim pritiskom i različitim komorbiditetima. U: Stefanovic V, urednik. *Dijabetesna nefropatija*. Niš: Univerzitet u Nišu; 2004. p: 188-194.
- Velickovic-Radovanovic R, Petrovic J, Kodela B. and Janković S. Antihypertensive drugs utilization and educational activities. *CEJMED* 2010;5:627-635.
- Veličković-Radovanovic R. New aspects in treatment of arterial hypertension in pregnant and breast feeding women. In: Radenković S, editor. *Cardioneurology*. Niš: Punta; 2011. p. 102-106.
- You WB, Wolf M. and Bailey SC. Factors Associated with Patient Understanding of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 22. doi:10.3109/10641955.2010.507851
- Reho JJ, Peck J, Novak J. Hypertension Induced by Episodic Reductions in Uteroplacental Blood Flow in Gravid Rat. *Hypertens Pregnancy* 2010;16: 385-9.
- Brown CM, Garovic VD. Mechanisms and Management of Hypertension in Pregnant Women. *Curr Hypertens Rep* 2011;9:216-220.
- Magee LA, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, Abalos E, von Dadelszen P; for the CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x.
- Regitz-Zagrosek V, Seeland U, Geibel-Zehender A, Gohlke-Bärwolf C, Kruck I, Schaefer C. Cardiovascular diseases in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(16):267-273.
- Milan A, Puglisi E, Ferrari G, Fabbri A, Rabbia F, Mulatero P, Veglio F. Hypertensive emergency and urgency: clinical update. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010;11(11):835-48.
- Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, Lindner U, Oberthuer A, Körber F, et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Pediatr* 2011; 223(1):10-14.
- Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006; 82:23-28.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-2451.
- Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31(1):70-85.
- Karumanchi SA, Lindheimer MD. Hypertension and kidney disease in pregnancy: introduction. *Semin Nephrol* 2011; 31(1):1-3.
- Veličković-Radovanović R. Lekovi i bubreg. U: Strahinić S, urednik. *Klinička nefrologija* -

- principi i praksa. Niš: Prosveta; 2002. p: 597-601.
20. Czeizel AE, Bánhidý F. Chronic hypertension in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(2):76-81.
21. Mitić R, Veličković-Radovanović R, Petrović J, Lilić R. Interakcije i neželjena dejstva antihipertenzivnih lekova. U: Radenković S, urednik. *Kardioneurologija*. Niš: Punta; 2011. p. 106-110.
22. Fielding R, Mulhair L. Diagnosis and management of hypertensive disorders. *Pract Midwife* 2010; 13(10):40-42.
23. Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies. *J Hypertens* 2011; 29(2):396-399.
24. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study. *Hypertens Res* 2011; 34(2):257-263.

Antihypertensive drug therapy in pregnancy

Radmila Veličković Radovanović^{1,2}, Tatjana Cvetković^{1,2}, Branka Mitić^{1,2}, Nikola Stefanović¹

¹Medical Faculty, University of Niš, Niš, Serbia

²Clinic of Nephrology and Hemodialysis, Clinical Center Niš, Serbia

There is consensus that women with severe hypertension should receive antihypertensive treatment in order to decrease the risk of stroke, eclampsia or death, but in cases of mild-to-moderate hypertension, the attitudes of antihypertensive therapy usage are still controversial. Methyldopa is most frequently prescribed and the agent of first choice for treatment of hypertension in pregnancy. Intravenous labetalol and oral nifedipine are as effective as intravenous hydralazine in control of severe hypertension, with less adverse effects. The necessity for antihypertensive therapy and the selection of certain antihypertensive agents during pregnancy should be estimated upon relative risks and/or benefits for the individual pregnant women. Still, there is dilemma in clinical practice when to use antihypertensive medications or what level of BP to target during pregnancy. Considering their safe usage during pregnancy, methyldopa, labetalol and nifedipine are commonly used blood-pressure lowering drugs for pregnant women with hypertension. Oral beta-blockers (except atenolol) decrease the risk of severe hypertension, but beta-blockers treatment seems to be no more effective compared with methyldopa. It has been estimated that beta-blockers appear to be associated with an increase in small-for-gestational-age infants and frequency of neonatal bradycardia. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are contraindicated in pregnancy and they should be avoided in all trimesters of pregnancy.

Keywords: antihypertensive drugs, hypertensive disorders, pregnancy.

Pregled literature

Nefroangioskleroza i ishemijska bolest bubrega - dijagnostički izazov

Ljubica Đukanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Nefroangioskleroza je jedan od najčešćih uzroka terminalne insuficijencije bubrega. Ona se može klinički ispoljiti različitim sindromima, ali najčešće protiče kao asimptomatska, sporoprogresivna hronična bolest bubrega.

Klasični klinički kriterijumi za dijagnozu nefroangioskleroze obuhvataju pozitivnu ličnu i porodičnu anamnezu o hipertenziji, dokaz o promenama na drugim organima uzrokovanim dugotrajnom hipertenzijom (retinopatija, hipertrofija leve komore, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest), postojanje minimalne proteinurije i smanjene funkcije bubrega koje nije prethodilo pojavi hipertenzije. Studije, u kojima je za dijagnozu nefroangioskleroze korišćena biopsija bubrega, su pokazale da se na osnovu ovih kliničkih kriterijuma ne može pouzdano razlikovati nefroangioskleroza od ishemijske bolesti bubrega, primarnih nefropatija koje su udružene sa hipertenzijom i minimalnom proteinurijom ili od embolizacije bubrega kristalima holesterola. Zato diferencijalnoj dijagnozi ovih oboljenja treba posvetiti posebnu pažnju. Kad god postoji sumnja na postojanje ishemijske nefropatije, neophodno je uraditi Doppler renalnih arterija, a u odabranim slučajevima i renalnu arteriografiju. Dijagnoza stenoze renalne arterije u ovim slučajevima je značajna, jer ako se uradi revaskularizacija, ishemijska bolest bubrega je potencijalno reverzibilna. Biopsija bubrega kod bolesnika sa kliničkom slikom nefroangioskleroze je indikovana kada postoji sumnja na embolizaciju kristalima holesterola ili neku drugu bolest bubrega, posebno glomerulonefritis. Iako dijagnoza stenoze renalne arterije, kao i pojedinih primarnih i sekundarnih glomerulonefritisa, pruža mogućnost efikasnijeg lečenja i usporavanja progresije bolesti, pravilno i uporno lečenje hipertenzije je važna mera u lečenju svih ovih bolesti.

Ključne reči: nefroangioskleroza, ishemijska nefropatija, diferencijalna dijagnoza

Uvod

Hipertenzija je jedan od glavnih zdravstvenih problema širom sveta pa se procenjuje da u svetu jedna milijarda ljudi boluje od ove bolesti [1]. Dobro je poznata dvosmerna veza između hipertenzije i hronične bolesti bubrega. S jedne

strane, bolesti bubrega su veoma često udružene sa hipertenzijom [2], dok s druge strane, povišen krvni pritisak može da uzrokuje trajne strukturne i funkcionalne promene u prethodno zdravom bubregu vodeći nefroangiosklerozi [3]. Tako bubreg može da bude i "krivac" i "žrtva" hipertenzije.

*Adresa autora:
Prof. dr Ljubica Djukanović
Pere Velimirovića 54/15
11 000 Beograd
ljubicadjukanovic@yahoo.com*

je. Sve do devedesetih godina prošlog veka posvećivana je pažnja hipertenziji kao faktoru rizika za kardiovaskularne bolesti, dok je hronična bolest bubrega kao posledici hipertenzije bila zanemarena [4]. Međutim, devedesetih godina prošlog veka u SAD, a potom i u zapadnoj Evropi, zabeležen je brz porast broja bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega čija je osnovna bolest bila hipertenzivna nefropatija, koja je postala drugi po učestalosti uzrok terminalne insuficijencije bubrega [5,6]. Ovaj porast nastavljen je i tokom prvih godina ovog veka, a potom u razvijenim zemljama incidenca hipertenzivne nefropatije, kao uzroka terminalne insuficijencije bubrega, počinje da opada [7,8]. U Srbiji se porast incidence i prevalencije hipertenzivne nefropatije beleži tek poslednjih deset godina pa je ona postala najčešći uzrok terminalne insuficijencije bubrega [9].

Gotovo istovremeno sa porastom incidence hronične bolesti bubrega uzrokovane hipertenzijom pojavljuje se sve veći broj dokaza da ishemijska nefropatija uzrokovana aterosklerotičnom stenozom renalnih arterija predstavlja čest uzrok hronične insuficijencije bubrega [10,11]. Upravo je ta sve veća učestalost nefroangioskleroze i ishemijske nefropatije kao uzroka terminalne insuficijencije bubrega nametnula potrebu da se ovim bolestima, njihovoj pravovremenoj dijagnozi, kao i prevenciji i lečenju posveti više pažnje. Cilj ovog rada je da se prikažu metode za dijagnozu nefroangioskleroze i ishemijske nefropatije i istaknu savremeni stavovi o dijagnostici ovih bolesti u kliničkoj praksi.

Nefroangioskleroza

Theodor Fahr je 1919. predložio naziv ne-

froskleroza za hroničnu bolest bubrega koja nastaje kao posledica dugotrajne hipertenzije ili starenja [12]. Kako ovaj naziv ističe renalnu sklerozu, a zanemaruje vaskularne promene karakteristične za ovaj entitet, u evropskoj medicinskoj literaturi se češće koristi naziv nefroangioskleroza [13]. Poslednjih godina se sreće i naziv hipertenzivna nefropatija, mada njegovo značenje nije u potpunosti definisano.

Klinički kriterijumi za dijagnozu nefroangioskleroze. Klinička slika nefroangioskleroze može biti različita ali najčešće bolest protiče asimptomatski bez specifičnih simptoma i znakova. U praksi se često dijagnoza nefroangioskleroze postavlja olako pa postoji osnovana sumnja da je učestalost nefroangioskleroze precenjena. Naime, progresivna insuficijencija bubrega kod sredovečnih ili starijih bolesnika sa dugogodišnjom hipertenzijom, blagom proteinurijom ili mikroalbuminurijom i normalnim sedimentom mokraće ne mora uvek da bude posledica nefroangioskleroze. Tačna dijagnoza nefroangioskleroze može da se postavi samo histološki, ali se biopsija bubrega kod ovakvih bolesnika, a pogotovo kod starijih, retko primenjuje, što se ne može smatrati pogrešnim. U praksi se najčešće dijagnoza nefroangioskleroze postavlja na osnovu kriterijuma koje su predložili Schlessinger i saradnici [14], a koji se danas već smatraju klasičnim. Ovi su kriterijumi nabrojani u tabeli 1, a pored njih neki autori preporučuju i nekoliko dodatnih: starost bolesnika preko 55 godina, muški pol, hiperurikemija, normalan sediment mokraće i simetrično smanjeni bubregi izmereni ultrazvučnim pregledom [11,15,16].

Pouzdanost kliničkih kriterijuma za dijagnozu nefroangioskleroze. Dijagnoza nefroangioskleroze se često postavlja bez provere o prisutnosti pomenutih kliničkih kriterijuma

Tabela 1. Klinički kriterijumi za dijagnozu nefroangioskleroze

1. Porodična anamneza o esencijalnoj hipertenziji
2. Dugogodišnja hipertenzija koja prethodi proteinuriji
3. Prisustvo hipertenzivne retinopatije
4. Dokaz o hipertrofiji leve komore (EKG ili EHO)
5. Druge aterosklerotične promene: periferna arterijska bolest, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest
6. Proteinurija ispod 0,5 g/24 h ili $\leq 2+$ pomoću test traka
7. Normalna ili blago smanjena funkcija bubrega
8. Odsustvo bilo koje druge bolesti bubrega, dijabetesa, drugih sistemskih bolesti ili izloženost nefrotoksinima

posebno ako se bolesnici jave u već odmaklim stadijumima bolesti. Zarif i saradnici [17] su pokazali da mnogi bolesnici sa dijagnozom nefroangioskleroze u terminalnoj insuficijenciji bubrega ne zadovoljavaju preporučene kliničke kriterijume za dijagnozu ove bolesti pa je i prevalenca ove bolesti nesumnjivo značajno manja nego što to navode pojedini registri. S druge strane, do sada je objavljen mali broj radova u kojima je u dijagnostici nefroangioskleroze korišćena biopsija bubrega. Zucchelli i Zuccala [16] su kod bolesnika sa dijagnozom nefroangioskleroze postavljenom na osnovu kliničkih kriterijuma uradili biopsiju bubrega i potvrdili ovu dijagnozu kod 48% bolesnika, dok su kod ostalih otkrivene druge bolesti bubrega, a najčešće embolizacija bubrega holesterolom (29,5%) i ishemijska bolest bubrega (26,5%). Schelessinger i saradnici [14], takođe, pokazuju nedovoljnu tačnost kliničke dijagnoze nefroangioskleroze, a nešto veći procenat bolesnika sa histološkim karakteristikama benigne (22%) i maligne nefroskleroze (43%) dokazala je Caetano i saradnici [18] histološkom analizom biopsija bubrega 81 bolesnika sa kliničkom dijagnozom hipertenzivne nefroskleroze. U još većem procentu (85%) je histološki potvrđena hipertenzivna nefroskleroza u studije Fogo i saradnika [19] kod 39 američkih Afrikanaca, populaciji poznatoj po učestalosti terminalne insuficijencije bubrega usled hipertenzivne nefropatije.

Bez obzira na ove podatke, biopsija bubrega se i dalje ne koristi često u dijagnostici nefroangioskleroze. Međutim, iako nefroangioskleroza najčešće protiče kao asimptomatska bolest sa oskudnim nalazom u mokraći, ponekad se može javiti i obilnija proteinurija, čak nefrotskog ranga. U tim slučajevima, kao i kod bolesnika sa rekurentnom ili perzistentnom hematurijom, bolest se ne može klinički razlikovati od glomerulonefritisa. Tada je indikovana biopsija bubrega ne samo da bi se postavila tačna dijagnoza nego i zbog odluke o lečenju. Međutim, nije uvek jednostavno postaviti dijagnozu čak ni pomoću patohistološke analize. Još 1975. Kincaid-Smith [20] je istakla da se vaskularne promene često javljaju kod bolesnika sa primarnim glomerulonefritsom i da su mnogo izraženije nego što bi odgovaralo dobnoj starosti bolesnika. Analizirajući 344 biopsije bubrega ona otkriva vaskularne promene kod 65% bolesnika sa nefrotskim sindromom

sa minimalnim histološkim promenama, 54% bolesnika sa membranoznim nefritsom i čak kod 82,6% bolesnika sa fokalno-segmentnom glomerulosklerozom. Više autora potvrđuje ovaj nalaz, a Meyrier i saradnici [11] ističu da u glomerulonefritisima intenzitet vaskularnih promena zavisi od starosti bolesnika, ali i činjenicu da hipertenzija nije preduslov da se u različitim bolestima bubrega razviju vaskularne promene. Ovo se posebno odnosi na tubulointersticijske nefropatije kod kojih ovi autori nalaze vaskularne promene u 76,5% bolesnika od kojih mnogi nisu imali hipertenziju. Izražene vaskularne promene opisane su i kod bolesnika sa endemskom nefropatijom, iako hipertenzija nije karakteristika ove bolesti [21].

Upravo zbog svih ovih dilema i starosti bolesnika kod kojih postoji sumnja na nefroangiosklerozu, dijagnoza ove bolesti će se i dalje najčešće postavljati na osnovu dokazivanja navedenih kliničkih dijagnostičkih kriterijuma. Međutim, neophodno je da se uvek pažljivo isključe druge bolesti bubrega kako se među bolesnike označene kao nefroangioskleroza ne bi svrstali bolesnici se stenozom renalne arterije, ishemijskom bolešću bubrega, glomerulskim i drugim bolestima bubrega koje takođe mogu biti udružene sa hipertenzijom [22].

Ishemijska nefropatija

Ishemijska nefropatija (sinonimi: ishemijska bolest bubrega, aterosklerotična renovaskularna bolest, ateromatozna renovaskularna bolest) je posledica smanjenog protoka krvi kroz bubrege usled stenoze renalnih arterija. Stenoza renalnih arterija može da uzrokuje dva klinička sindroma. Prvi je renovaskularna hipertenzija, koja je obično posledica unilateralne stenoze renalne arterije i nije udružena sa smanjenom funkcijom bubrega, jer se kompenzatorno poveća funkcija kontralateralnog bubrega. Drugi sindrom je ishemijska nefropatija, koja se razvija kod bolesnika sa hemodinamski značajnom stenozom renalnih arterija oba bubrega ili stenozom renalne arterije solitarnog bubrega i koja je praćena klinički značajnim smanjenjem glomerulske filtracije. Stenozi renalnih arterija može da uzrokuje ateroskleroza, fibromuskularna displazija ili neke ređe bolesti aorte uključujući disekciju aorte i vaskulitise (Takayasu arteritis), a ishemijska bolest bubrega je najčešće posledica

aterosklerotične stenoze renalnih arterija. Bolest zahvata i velike i male krvne sudove bubrega, progresivna je i vodi gubitku funkcije bubrega [10,23]. Podaci o učestalosti ishemijske bolesti bubrega kao uzroku terminalne insuficijencije bubrega su različiti pa se navodi učestalosti od 11%-25% [24,25].

Klinička slika ishemijske nefropatije.

Ishemijska nefropatija se može ispoljiti sledećim kliničkim slikama:

- Akutna insuficijencija bubrega tokom lečenja hipertenzije, naročito pri upotrebi lekova iz grupe blokatora renin-angiotenzin sistema često u kombinaciji sa diureticima. Obično nastaje 1-14 dana po otpočinjanju lečenja i često je reverzibilna. Kako je obostrana stenoza bubrežne arterije česta (između 30%-50%), na ishemijsku nefropatiju bi trebalo uvek posumnjati pri pojavi azotemije kod bolesnika sa prethodno dijagnostikovanom renovaskularnom hipertenzijom.
- Ponavljane epizode edema pluća koji mogu biti udruženi sa hipertenzijom ali i sa normalnim ili čak sniženim krvnim pritiskom. U osnovi ovog poremećaja je najverovatnije zadržavanje vode i soli.
- Nejasna i progresivna azotemija kod starijih bolesnika (preko 60 godina starosti kada nastanak esencijalne hipertenzije nije tipičan), pogotovu kod onih sa postojećom poliarterijskom bolešću aterosklerotične prirode.
- Progresivna azotemija kod bolesnika sa poznatom renovaskularnom hipertenzijom lečenom medikamentozno.
- Akutna bubrežna insuficijencija koja se superponira na hroničnu insuficijenciju bubrega. Bolesnici sa stenozom renalne arterije (jednostrano kod solitarnog i afunkcionalnog kontralateralnog

bubrega ili obostrano) imaju rizik od okluzije arterije. Nagli nastanak okluzije se prikazuje u vidu naglo nastale anurije, akutne bubrežne insuficijencije i hipertenzivne krize.

- Hipertenzija i progresivna azotemija kod bolesnika sa transplantiranim bubregom [26,27].

Dijagnoza ishemijske nefropatije.

Metode koje se koriste za dijagnozu stenoze renalne arterije nabrojane su u tabeli 2. Doppler je najisplativija metoda, a u rukama lekara sa iskustvom njena specifičnost i senzitivnost je 80-95% [27]. Ona omogućava da se proceni stepen stenoze ali i intrarenalni indeks rezistencije, čime se procenjuje stanje parenhima bubrega. Spiralna kompjuterizovana angiografija ima specifičnost i senzitivnost 90-99% ali zahteva primenu jasnog kontrasta. Angiografija primenom magnetne rezonance je neinvazivna metoda, takođe visoke senzitivnosti i specifičnosti, ali veoma skupa. Renalna arteriografija uz primenu niskomolekularnog kontrasta je zlatni standard u dijagnostici stenoze renalne arterije, jer omogućava odlično prikazivanje svih krvnih sudova bubrega [23,27,28].

Kad god se postavi sumnja na postojanje ishemijske nefropatije neophodno je sprovesti dijagnostičke postupke počevši od jednostavnog i jeftinog color Doppler-a. Dijagnoza stenoze renalne arterije je značajna, jer je ishemijska bolest bubrega potencijalno reverzibilna ako se uradi revaskularizacija bilo perkutanom transluminalnom angioplastikom ili hirurški. Međutim, ishod revaskularizacije nije uvek oporavak funkcije bubrega, posebno kod bolesnika sa aterosklerotičnom stenozom renalne arterije kod kojih obično postoje i druga oboljenja uzrokovana aterosklerozom. Noviji radovi pokazuju da posle revaskularizacije 25-30% bolesnika oporavi glomerulsku filtraciju, kod

Tabela 2. Metode koje se koriste u dijagnostici stenoze arterije bubrega

Doppler
- stepen stenoze (proksimalni kriterijum) - indeks rezistencije (distalni kriterijum)
Spiralna kompjuterizovana angiografija
Angiografija pomoću magnetne rezonance
Renalna arteriografija (eventualno intravenska digitalna subtrakciona angiografija)

mnogih funkcija bubrega ostane nepromenjena, a kod 19-25% dolazi do pogoršanja ili čak gubitka funkcije bubrega, ponekad usled ateroembolizacije [23,29,30]. Meta-analiza studija koje su poredile efekat medikamentoznog lečenja i revaskularizacije [31], kao i rezultati ASTRAL [32] i STAR [31] studija objavljenih nedavno, nisu pokazali značajnu razliku između revaskularizacije perkutanom angioplastikom i medikamentozne terapije. Iako ove studije imaju više nedostataka, smatra se da je neophodna pažljiva selekcija bolesnika za revaskularizaciju, ali je nesumljivo da je ona i dalje indikovana kod bolesnika sa nekontrolisanom hipertenzijom, potvrđenom ishemijskom nefropatijom, edemima pluća i nekontrolisanom srčanom insuficijencijom [34].

Na osnovu analize rezultata postignutih revaskularizacijom predložena su sledeća dva kriterijuma kao glavni prediktori rezultata ovog lečenja. To su:

1. indeks rezistencije ≥ 80 , što ukazuje da revaskularizacija neće popraviti funkciju bubrega, hipertenziju, niti preživljavanje bubrega;
2. renografija uz primenu kaptoprila (engl. naziv captopril-enhanced scintigraphy), koja se zasniva na asimetriji renograma u slučaju unilateralne stenoze renalne arterije [27].

Kako se renografija sa kaptoprilom nije pokazala dovoljno pouzdanim kriterijumom, predloženi su i neki klinički pokazatelji koji mogu da predvide uspeh revaskularizacije (Tabela 3). Brzina pogoršavanja funkcije bubrega je, takođe, opisana kao prediktor uspeha revaskularizacije pa je bolji uspeh postignut kod bolesnika sa brzo progresivnom insuficijencijom bubrega [35,36].

Ishemijska nefropatija i embolizacija bubrega kristalima holesterola – diferencijalna dijagnoza. U nekim slučajevima teško je razlikovati ishemijsku bolest bubrega od embolizacije bubrega kristalima holesterola. To je sistemski poremećaj koji nastaje kao posledica embolizacije materijalom iz ulcerisanog aterosklerotičnog plaka aorte ili njenih glavnih grana, što uzrokuje opstrukciju malih krvnih sudova. Može nastati spontano, ali obično nastaje jatrogeno kao komplikacija invazivnih vaskularnih procedura (angiografija, vaskularna hirurgija) ili tokom antikoagulantne terapije i trombolize [37-39]. Incidenca bolesti raste zbog starenja opšte populacije i sve češćih invazivnih vaskularnih procedura. Histološki se definiše prisustvom kristala holesterola u lumenu krvnih sudova.

Embolizacija bubrega kristalima holesterola može se ispoljiti kao akutna, subakutna ili hronična insuficijencija bubrega. Akutna se javlja u periodu od 7 dana od inicijalnog događaja i obično je samo jedna od multiorganskih oštećenja (retina, centralni nervni sistem, koronarne arterije, pluća, pankreas, mezenterični krvni sudovi, nadbubrežne žlezde, koža - live-do reticularis) nastalih kao posledica masivne embolizacije kristalima holesterola [39,40]. U subakutnom obliku smanjenje funkcije bubrega razvija se postepeno tokom nekoliko nedelja [41]. Iako je proteinurija u ovoj bolesti obično minimalna, moguća je i pojava nefrotskog sindroma. Hronični oblik renalne embolizacije kristalima holesterola obično prolazi nedijagnostikovano, a ispoljava se sporoprogresivnom insuficijencijom bubrega pa se često opisuje kao nefroskleroza [20,27]. Dijagnoza se postavlja biopsijom bubrega ili drugih zahvaćenih organa i tkiva i pregledom očnog dna. Lečenje je simptomatsko i preventivno. Neophodno je obustaviti antikoagulantnu terapiju, odustati

Tabela 3. Faktori koji mogu da predvide slab uspeh revaskularizacije kod bolesnika sa stenozom renalne arterije

Proteinurija ≥ 1 g/dan	Hipertenzija bez naglog početka
Hiperurikemija	Trajanje hipertenzije preko 10 godina
Jačina glomerulske filtracije < 40 ml/min	Dijabetes melitus
Starost > 65 godina	Nepušači
Pulsni pritisak ≥ 70 mmHg	Koronarna arterijska bolest
Dijastolni pritisak < 80 mmHg	Cerebrovaskularna bolest
Sistolni pritisak < 160 mmHg	Periferna arterijska bolest
Muški pol	

od ponovne vaskularne intervenciju, agresivno lečiti hipertenziju, a savetuje se i primena statina [38,39].

Zaključak

Kod svakog bolesnika kod koga se pojavi sumnja na nefroangiosklerozu neophodno je da se uradi Doppler renalnih arterija da bi se isključila stenoza renalne arterije, a kada se

sumnja na embolizaciju kristalima holesterola ili na neku drugu nefropatiju, biopsija bubrega. To **ovamoguća** da se postavi tačna dijagnoza i primeni najefikasnije lečenje. Glavni cilj u lečenju svih ovih bolesti je pravilno i uporno lečenje hipertenzije, ali dijagnoza stenoze renalne arterije, a u nekim slučajevima i primarnih nefropatija, pruža mogućnost da se kod bolesnika primeni odgovarajuće i najefikasnije lečenje koje će omogućiti zaustavljanje ili bar usporavanje progresije bolesti.

Literatura

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-223.
2. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third national health and nutrition examination survey (1988-1994). *Arch Int Med* 2001;161:1207-1216.
3. Djukanović Lj, Stefanović V, Djordjević V. Klinička dijagnoza nefroangioskleroze, njena pouzdanost i značaj. U: Radenković S, urednik. *Kardionefrologija*. Niš: GIP Punta; 2011. str.95-101.
4. Marín R, Gorostidi M, Diez-Ojea B. Nephrosclerosis. The Cinderella of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2010;30(3):275-279.
5. US Renal data System. *USRDS 2004 annual data report: atlas of end stage renal disease in the United States*. Bethesda MD (USA): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2004.
6. ERA-EDTA Registry. *ERA-EDTA registry 2003 annual report*. Amsterdam (Netherlands): Academic Medical Centre 2005.
7. Kramer A, Stel V, Zoccali C, et al. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3557-3566.
8. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2644-2648.
9. Djukanović Lj, Aksić-Miličević B, Antić M, i sar. Epidemiološke karakteristike bolesnika lečenih metodama za zamenu funkcije bubrega u Srbiji. *Monografije naučnih skupova Akademije medicinskih nauka SLD*. 2010;1(3):1-10.
10. Jacobson HR. Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988;34(5):729-743.
11. Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal diseases: new insights into old entities. *Kidney Int* 1998;54:2-13.
12. Fahr T. Über Nephrosklerose. *Virchows Arch (Pathol Anal)* 1919;26:119-178.
13. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2116-2120.
14. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994;23:655-660.
15. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002;62(1):172-80.
16. Zucchelli P, Zuccala A. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1993;21(5 Suppl 2):87-91.
17. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling JR. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(11):1801-1807.
18. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001;38(2):171-176.
19. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, Glasscock R. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *AASK Pilot Study Investigators*. *Kidney Int* 1997;51:244-252.
20. Kincaid-Smith P. Vascular lesions associated with idiopathic glomerular lesions. In: Kincaid-Smith P, ed. *The Kidney. A Clinico-Pathological*

- Study. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975: p.193–202.
21. Sindjić M. Morphological changes in kidneys affected by endemic nephropathy. In: Radovanović Z, Sindjić M, Polenaković M, Djukanović Lj, Petronić V. Endemic nephropathy. Belgrade: Office for Textbooks and Teaching Aids, 2000.
22. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 [Suppl 6]:2–5
23. Tobe SW, Burgess E, Lebel M. Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22(7):623–628.
24. Chowdhury P, Scoble JS. Ischaemic nephropathy. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
25. Mailloux LU, Napolitano B, Belluci AG, Vernace M, Wilkes B and Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24:622–629.
26. Dimković N. Hipertenzija kao uzrok i posledica bolesti bubrega. U: Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N. Hipertenzija i hronična bolest bubrega. Monografije naučnih skupova AMN SLD 2010;1:31–46.
27. Zucchelli P. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: Diagnostic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S184–S186.
28. Garcia-Donaire JA, Alcazar JM. Ischemic nephropathy: detection and therapeutic intervention. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S131–136.
29. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: A common, treatable cause of renal failure? *Ann Rev Med* 2001;52:421–442.
30. Korsakas S, Mohaupt MG, Dinkel HP, Mahler F, Do DD, Voegelé J, Baumgartner I. Delay of dialysis in end-stage renal failure: Prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004;65:251–258.
31. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:298–304.
32. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
33. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840–848.
34. Wiecek A, Chudek J, Adamczak M. Indications for renal revascularization—the landscape after the ASTRAL study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2399–2402.
35. Muray S, Martin M, Amoedo ML, et al. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:60–66.
36. Textor S, Lerman L, McKusick M. The Uncertain value of renal artery interventions: Where are we now? *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(3):175–182.
37. Block PC, Elmer D, Fallon JT. Release of atherosclerotic debris after transluminal angioplasty. *Circulation* 1982;65:950–952.
38. Scolati F, Ravani P, Gaggi R, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007;116:298–304.
39. Meyrie A. Cholesterol crystal embolism: Diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006;69:1308–1312.
40. Solís EG, Morales E, Rodríguez Jornet A, et al. Atheroembolic renal disease: analysis of clinical and therapeutic factors that influence its progression. *Nefrologia* 2010;30(3):317–323
41. Frock J, Bierman M, Hammeke M, Reyes A. Atheroembolic renal disease: experience with 22 patients. *Nebr Med J* 1994;79:317–321.

Nephroangiosclerosis and ischemic nephropathy: diagnostic approach

Ljubica Djukanović

School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Nephroangiosclerosis is one of the most common causes of end-stage renal disease. It can present itself with different clinical pictures but most frequently as asymptomatic slow-progressive chronic kidney disease. The classic clinical criteria for nephroangiosclerosis include a family and personal history of hypertension, other organ evidence of long-standing hypertension (retinopathy, left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, cerebrovascular disease), minimal proteinuria and normal or slightly impaired renal function. However, the study that used kidney biopsy in diagnosis of nephroangiosclerosis showed

insufficiency of clinical criteria in differentiation of this disease from ischemic nephropathy, primary renal diseases with hypertension and mild proteinuria or cholesterol embolism. Therefore, when suspicion of ischemic nephropathy arises it is mandatory to do investigation using duplex Doppler, and in certain cases renal angiography as well. Similarly, any doubt regarding the possibility of cholesterol embolism or occult nephropathy of any kind should make the indication of renal biopsy. Although one of the main goals of the treatment of all these diseases is sustained hypertension treatment, diagnosis of renal artery stenosis and in some cases primary kidney disease offers possibility for more effective treatment and slowing down of disease progression.

Key words: nepohroangiosclerosis, ischemic nephropathy, differential diagnosis.

Erratum

**Uspješno zatvaranje oroantralne komunikacije
modifikovanom operacijom Caldwell - Luc**

Bojan Kujundžić¹, Ranko Golijanin¹, Veljko Marić^{1,2}, Helena Marić²,
Lado Davidović¹

¹Katedra za oralnu hirurgiju, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u
Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Hirurška klinika, Klinike i bolničke službe Foča, Klinički centar Istočno
Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Biomedicinska istraživanja 2011; 2(1):45-50

U pripremi za štampu ovog rada stavljena je pogrešna slika na mestu
slike 1. U *on-line* verziji časopisa ova je greška ispravljena, a ovde ob-
javljujemo sliku 1 autora rada.



Slika1. Podizanje mukoperiostalnog reznja

Izvinjavamo se autoru i čitaocima zbog učinjene greške.

Uredništvo

UPUTSTVO AUTORIMA

Biomedicinska istraživanja, časopis Medicinskog fakulteta Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu, objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, preglede literature, prikaze slučajeva, radove iz istorije medicine, prikaze knjiga, izvještaje sa naučnih i stručnih skupova, dopise za rubriku In memoriam, novosti i pisma Uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, defektologije i zdravstvene njege.

Sve rukopise Uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik. Autori se obavještavaju o prijemu ili odbijanju rada najkasnije osam nedjelja od podnošenja rukopisa.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u „Biomedicinskim istraživanjima” neophodna je saglasnost izdavača.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom.

Rukopisi radova odštampani jednostrano u tri primjerka zajedno sa CD-om, uz oznaku korištenog programa, dostavljaju se na adresu:

Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Uredništvo časopisa „Biomedicinska istraživanja”

Studentska 5, 73 300 Foča

e-mail: urednistvo@biomedicinskaistrazivanja.rs.ba

fax: +387 58 210 007

Opšta pravila. Tekst rada pisati kratko i jasno na srpskom jeziku, latinicom ili na engleskom jeziku. Skraćenice koristiti izuzetno i to samo za veoma duge nazive hemijskih supstancija ili za nazive koji su poznati kao skraćenice (npr. AIDS, DNK, itd). Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, anatomske ili histološke osobenosti. Koristiti mjere metričkog sistema u skladu sa Internacionalnim sistemom jedinica, a za lijekove generička imena, dok se uređaji označavaju trgovačkim nazivima, pri čemu je ime i mjesto proizvođača u zagradi.

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na A4, a tekst kucati sa lijevim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez dijeljenja riječi.

Stranice numerisati redom u okviru donje margine počev od naslovne strane. Podaci o korištenoj literaturi u tekstu se označavaju arapskim brojevima u uglastim zagrada - npr. [3, 4] i to onim redoslijedom kojim se pojavljuju u tekstu.

Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za Windows, iz programskog paketa Microsoft Office (Excel). Kod kompjuterske izrade grafika treba izbjegavati upotrebu boja i sjenčenje pozadine.

Uz rukopis članka potrebno je priložiti izjavu sa potpisima svih autora da članak nije ranije objavljen, niti se trenutno razmatra njegovo objavljivanje u drugoj publikaciji.

Obim rukopisa. Obim rukopisa (*ne računajući kratak sadržaj i spisak literature*) za pregledni rad može iznositi najviše dvanaest strana, za originalni rad deset strana, za stručni rad i rad iz istorije medicine osam strana, za prethodna saopštenja četiri strane, a za izvještaj, prikaz knjige i pismo dvije strane.

Dijelovi rada: naslovna strana, kratak sadržaj sa ključnim riječima, tekst rada, literatura, prilozi (tabele, grafikoni, slike).

Originalni i stručni radovi treba da imaju sljedeće podnaslove: uvod, metode rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Pregledni rad čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledni rad mora da sadrži citate najmanje 5 radova autora iz uže oblasti iz koje je rad.

Priprema rada. Radove pripremati u skladu sa Vankuverskim dogovorom (V izdanje, revizija iz 1997) postignutim na inicijativu Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journals Editors*) **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:** www.icmje.org - http://www.icmje.org/urm_full.pdf.

Naslovna strana. Na posebnoj stranici, prvoj stranici rukopisa, treba navesti sljedeće:

- naslov rada bez skraćenica,
- puna imena i prezimena autora bez titula indeksirana brojevima,
- zvanični naziv ustanova u kojima autori rade, mjesto, država i to redosljedom koji odgovara indeksiranim brojevima autora,
- na dnu stranice navesti ime i prezime autora sa kojim će se obavljati korespondencija, njegovu adresu, kontakt telefon
- i e-mail adresu,
- na ovoj stranici, po želji autora navesti izvore finansiranja, kao i izjave zahvalnosti.

Kratak sadržaj i ključne riječi. Uz originalni naučni rad, saopštenje, pregledni, stručni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. U njemu se navode ciljevi i metode rada, glavni rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i osnovni zaključci rada. Kratak sadržaj originalnih radova treba da ima sljedeću strukturu: Uvod, Metode, Rezultati, Zaključak. Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka.

Kratak sadržaj na engleskom jeziku. Na posebnoj stranici otkucati naslov rada, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova i zatim kratak sadržaj sa ključnim riječima na engleskom jeziku, ukoliko je rad napisan na srpskom jeziku. Za radove napisane na engleskom jeziku osim kratkog sadržaja na engleskom jeziku potreban je i kratak sadržaj na srpskom jeziku.

Tabele. Svaka tabela se kuca na posebnoj stranici. Tabele se označavaju arapskim brojevima prema redosljedu navođenja u tekstu. Naslov tabele prikazuje njen sadržaj i kuca se iznad tabele. Korištene skraćenice u tabeli obavezno objasniti u legendi tabele. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table-Insert-Table uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele.

Slike (fotografije). Priložiti samo kvalitetno uređene fotografije u crno-bijeloj tehnici i to u originalu i odštampanu na posebnom listu kao prilog. Na poleđini svake slike napisati redni broj slike, imena autora i označiti strelicom vrh slike. Naslov slike otkucati na posebnom listu. Slike obavezno dostaviti i na CD-u.

Crteži (šeme, grafikoni). Priložiti samo kvalitetno urađene crteže na bijelom papiru, uz obavezno dostavljanje podataka na osnovu kojih su urađeni. Grafikoni treba da budu urađeni u programu Excel, a zatim linkovani u Word-ov dokument gdje se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosljedu navođenja u tekstu. Naslove grafikona i legendu za svaki crtež napisati na posebnom listu.

Literatura. Kuca se na posebnoj stranici, s dvostrukim proredom, sa arapskim brojevima prema redosljedu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u preglednom radu u kome je dozvoljeno da ih bude do 50. Reference se citiraju prema tzv. Vankuverskim pravilima (Vankuverski stil). Koristiti skraćene nazive časopisa po ugledu na „Index Medicus”.

Navode se imena najviše šest autora, a ako ih je više, iza trećeg se dodaje „i sar”, odnosno „et al.” ukoliko je referenca napisana na engleskom jeziku.

Primjeri citiranja:

Članak u časopisu:

Jasselon J, Kuser BY, Wier MR. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. Am J Kidney Dis 1987;9(6):456-61.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: Mc-Graw-Hill; 2002. p. 93-113.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Članak s kongresa ili sastanka:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem 32. Dani preventivne medicine. Niš, 1998. Zbornik rezimea. Institut za zaštitu zdravlja, Niš, 1998; 51-64.

Disertacija:

Radosavljević V. Faktori rizika za nastanak malignih tumora mokraćne bešike. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 1999.

Članak za časopis u elektronskom formatu:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Web stranica na internetu:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal, *Biomedicinska istraživanja*, publishes original scientific papers, previous and short communications, review and area-oriented articles, literature review, history of medicine pieces, book reviews, scientific and professional conference reports, news and letters in medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

Editorial Board will send all manuscripts to experts for peer review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief. Authors will be informed about the acceptance or refusal of their papers within eight weeks after submitting the manuscripts.

Published manuscripts are not feed, and publishing rights are reserved by the publisher. Manuscripts are not returned. Reproduction or republishing of certain parts of the papers published in *Biomedicinska istraživanja* can be made only with the approval of the publisher.

Papers are printed in Serbian or English with short abstracts in both Serbian and English.

Send three copies of the manuscript with the CD noting the version of the programme used to:

Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo

Biomedicinska istraživanja Editorial Office

5 Studentska St., 73 300 Foča

e-mail: urednistvo@biomedicinskaistrazivanja.rs.ba

fax: +387 58 210 007

General Guidelines

The text of articles should be typed succinctly in Serbian Latin or in English. Abbreviations should be used only exceptionally and for very long names of chemical substances or for names with known abbreviations such as AIDS, DNA etc. The names of symptoms and signs cannot be shortened as well as the names of diseases with anatomical or histological specificity. Use metric units (SI) and generic medicine names, and the appliances should be marked by trade names while the name and place of the manufacturer should be in the brackets.

The text should be typed in Word on double-spaced paper, font *Times New Roman* with 12 letter size, size A4 with 2.5 cm margins and with left alignment and each paragraph should be 10mm indented, without division of words. Pagination begins from the title page on the bottom margin. Cited bibliographical references are to be marked with Arabic numerals in square brackets e.g. [3,4] in their order of appearance in the text.

Use standard graphic programmes for Windows, Microsoft Office (Excel), to design graphic attachments. Avoid colouring and shading of the background in computer graph design.

A written full statement should be enclosed with the manuscript, signed by every participating author, that the article has not been published previously and that is not currently being considered for publication elsewhere.

The Length of Papers

The length of papers (excluding the abstract and references) must not exceed 12 pages for review articles, 10 pages original scientific papers, 8 pages for area-oriented articles and history of medicine pieces, 4 pages for previous communications, and 2 pages for reports, book reviews and letters.

The Structure of Papers

The structure of papers: title page, contents with key words, text, references, attachments (tables, graphs, pictures).

Original scientific papers and area-oriented articles must include the introduction, the aim, methods, results, discussion, conclusion and references.

Review article must include introduction, appropriate headlines, conclusion and references. Review article has to include at least 5 articles of the author in the same field.

Preparations of the Papers

The papers should be prepared in accordance with the Vancouver agreement (V Edition, review from

1997) which was initiated by the International Committee of Medical Journals Editors.

The Title Page

The title page of the manuscript should include:

- A title of the paper without abbreviations
- Full names and surnames of the authors without titles indexed by numbers
- Official name of the institutions where the authors work and the place in order which matches indexed numbers of the authors
- Name and surname of the author responsible for correspondence, his address, telephone numbers and e-mail address should be at the bottom of the page
- If the author wishes so, this page may include sources of support and acknowledgements.

Abstract and Key Words

Original scientific articles, short communication, review and area- oriented papers and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract should state the objectives of the paper, its methods, main findings (if possible, state specific data and their statistical significance) and principal conclusions. In the end, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided.

Title of the Paper, Full Names and Surnames of the Authors, Names of Institutions, Abstract and Key Words in English

Abstract in English

On a separate sheet, print the title of the paper, full names and surnames of the authors, names of institutions, abstract and key words in English if the paper is written in Serbian. (For papers written in English, it is necessary to provide an abstract in Serbian besides the abstract in English).

Tables

Each table should be printed on a separate sheet. They are to be numbered in Arabic numerals in their order of appearance in the text. The title of a table should show its contents and be printed above the table. Abbreviations used in the tables must be explained in the footnotes. The tables should be made exclusively in Word via the menu Table-Insert-Table using the Instructions to authors for defining the exact number of columns and rows which will comprise the table.

Figures (Photographs)

Submit only original high-quality black-and-white photographs printed on a separate sheet of paper as an attachment. Paste a label on the back of each photograph or figure containing its sequence number and name of the author and marked page top. The title should be printed on a separate sheet of paper. The photographs should be submitted on a CD as well.

Drawings (Diagrams, Graphs)

Submit only high-quality drawings on a white sheet of paper and data used in graphs and diagrams must be provided. Graphs should be made in Excel and then integrated into Word document where graphs are indexed by Arabic numerals in order of their appearance in the text. The titles of the graphs and footnotes for each drawing should be written on a separate sheet of paper.

References

It is printed on a separate sheet of paper, double-spaced, in Arabic numerals in order of their appearance in the text. The number of references should not exceed 30 except in review article where up to 50 is allowed. References are cited according to so-called Vancouver rules (Vancouver style). Use abbreviated names of journals according to Index Medicus.

The names of first six authors are to be listed. When there are more than six only the first three should be given followed by 'et al.' or 'i sar.'

Citation Examples

Journals article:

Jasselon J, Kuser BY, Wier MR. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. *Am J Kidney Dis* 1987;9(6):456-61.

Chapters in a book:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; p.93-113.

Books:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Articles from a congress or meeting:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem 32. *Dani preventivne medicine*. Niš, 1998. Zbornik rezimea. Institut za zaštitu zdravlja, Niš, 1998; 51-64.

Dissertations:

Radosavljević V. Faktori rizika za nastanak malignih tumora mokraćne bežike. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 1999.

Journal articles in electronic format:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Web pages on the Internet:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.