



ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

Biometeorološki uticaj na kardiovaskularni mortalitet
 Biometeorological influence on cardiovascular mortality

strana / page 3

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

Primena implantata kod pacijenata sa rascepom nepca
 Dental implant treatment for patient with cleft lip and palate

strana / page 26

SEMINAR / SEMINAR

Mehanizam fiziološke adaptacije na trening izdržljivosti
 Mechanisms of physiological adaptation to endurance training

strana / page 30

IZVEŠTAJ SA SKUPA / CONFERENCE REPORT

Prvi kongres nefrologa Srbije	1 st Serbian Congress of Nephrology
----------------------------------	---

strana / page 35

KOMENATRI / COMMENTS

Otkriven ključni protein koji omogućuje regeneraciju nervne ćelije	Key Protein Discovered That Allows Nerve Cells to Repair Themselves
---	---

strana / page 34





Pobeda u tri poteza

Hemomycin
azithromycin

250 mg
6 kapsula

500 mg
3 tablete

20ml (100mg/5ml)
sirup

20ml (200mg/5ml)
sirup

ATC J01FA10



- visoka efikasnost
- komforno doziranje
- odsustvo interakcija

svako dobro  **Hemofarm**
član STADA grupe

OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia

IZDAVAČI / PUBLISHERS

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Podružnica Srpskog lekarskog društva, Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije",
Kragujevac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia
Regional Section of Serbian Medical Society,
Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",
Kragujevac, Serbia

GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Dr sc. med. Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR

Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS

Prof. dr Isidor Jevtović, Čačak (SRB)
Prof. dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)
Dr Slobodan Gajić, Čuprija (SRB)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Rade Babić, Beograd (SRB)
Prof. dr Vlasta Damjanov, Beograd (SRB)
Prof. dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof. dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)
Prof. dr Milija Pavićević, Podgorica (MNE)
Prof. dr Branislav Petrović, Niš (SRB)
Prof. dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Branislav Todorović, Niš (SRB)
Prof. dr Dragan Velimirović, Beograd (SRB)
Doc. dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Doc. dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)
Doc. dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Doc. dr Vesna Škodrić Trifunović, Beograd (SRB)
Doc. dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Prim dr Miomir Pušac, Banja Luka (BIH)
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Dr Jovan Delić, Čuprija, (SRB)
Dr Predrag Drenovaković, Čuprija (SRB)
Dr Petar Vuković, Split (HRV)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Inž Sao. Miroslav Pešić, Čuprija (SRB)
Dr Dragan Bogdanović, Despotovac (SRB)
Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)
Ecc Vladan Arsić, Jagodina (SRB)
Prof. dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Prof Dr Snježana Pejičić, Banja Luka (RS)
Steven Hall, Ph.D., Cheshire (GBR)

REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF

Dr Ivica Jocić
Mr sc. med. dr Vladan Vlaković
Inž El. Vladimir Tomić
Sanja Mihajlović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN I TEHNIČKA OBRADA / DESIGN

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

ŠTAMPARIJA / PRESS

Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION

Izlazi tromesečno / Published quarterly
Za pravna lica 4000,00 dinara
Za fizička lica 2000,00 dinara
Foreign Countries 50,00 Euros

ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
PONS Medicinski časopis
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
PONS Medical Journal
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia

TELEFON / PHONE

+381 (0)35/847-00-36, +381 (0)35/847-32-89

FAX

+381 (0)35/847-05-59

E-MAIL

redakcija@ponsjournal.info

SAJT / HOME PAGE

www.ponsjournal.info

INDEXED / ABSTRACTED

SCIndeks, Index Copernicus

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- Biometeorološki uticaj na kardiovaskularni mortalitet / Biometeorological influence on cardiovascular mortality
Vladimir Gajić, Dragan Milojević, Jasminka Smailagić, Nela Đonović, Sanja Gajić 3
- Risperidon solucija za oralnu primenu u terapiji akutne faze shizofrenije: naturalistička studija
/Risperidone oral solution in the treatment of the acute phase of schizophrenia:naturalistic study
Irena Popović, Vojin Popović, Snežana Vladejić 10

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

- Potrošnja lekova u apoteci države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji
/Drug utilization in the community pharmacy of a Balkan country in socioeconomic transition
Muho Muratović 14

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Klinički značaj blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema u sprečavanju progresije hronične bolesti bubrega / The clinical significance of blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in the prevention of chronic kidney disease progression
Dejan Petrović, Dragan Milovanović, Aleksandra Nikolić, Vladimir Miloradović, Aleksandar Đukić 18

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Primena implantata kod pacijenata sa rascepom nepca/Dental implant treatment for patient with cleft lip and palate
Marija Bubalo, Radomir Milović, Zoran Lazić 26

SEMINAR / SEMINAR

- Mehanizam fiziološke adaptacije na trening izdržljivosti /Mechanisms of physiological adaptation to endurance training
Kosta Arsić, Dragan Radovanović, Dragutin Arsić 30

KOMENTARI / COMMENTS

- Novi lek može da umanja napade epilepsije / New drug may reduce seizures in epilepsy
American Academy of Neurology (2011, April 13). New drug may reduce seizures in epilepsy.
ScienceDaily. Retrieved April 14, 2011,
<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/04/110413161244.htm> 34
- Palmino ulje nije zdrava zamena za trans masne kiseline, tvrdi studija / Palm oil not a healthy substitute for trans fats, study finds
USDA/Agricultural Research Service (2009, May 11). Palm oil not a healthy substitute for trans fats, study finds.
ScienceDaily. Retrieved April 14, 2011,
<http://www.sciencedaily.com/releases/2009/05/090502084827.htm> 34

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

- Drugi kongres lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem / The second congress of congress of the general medicine doctors of Serbia with international participation
Srpsko lekarsko društvo 35

IZVEŠTAJ IZ UDRUŽENJA / REPORT FROM THE ASSOCIATION

- Skupština Srpskog lekarskog društva (SLD) / Skupština Srpskog lekarskog društva (SLD)
Dragutin Arsić 35

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

- Karcinomi kože glave i vrata / Skin cancers of the head and neck
Goran Videnović, Dragan Krasić, Danica Vukićević, Ilija Tripković 36

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts 37
-

Biometeorološki uticaj na kardiovaskularni mortalitet

Vladimir Gajić¹, Dragan Milojević¹, Jasminka Smailagić², Nela Đonović³, Sanja Gajić⁴

¹Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Kragujevac / Institute for Emergency Medical Care, Kragujevac, Serbia

²Republički Hidrometeorološki Zavod Srbije, Beograd / Republic Hydrometeorological Service of Serbia, Belgrade, Serbia

³Institut za javno zdravlje, Kragujevac / Institution for public health, Kragujevac, Serbia

⁴Dom zdravlja Kragujevac / Health Center, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 20.12.2010

PRIHVACEN / ACCEPTED 22.02.2011

APSTRAKT

Cilj. Cilj našeg rada je bio ispitivanje biometeorološkog uticaja na stopu vanhospitalnog mortaliteta kod kardiovaskularnih bolesti.

Metod. Uporedna analiza svakodnevnih biometeoroloških faza za grad Kragujevac određenih od strane RHMZ Srbije i izdatih potvrda o smrtima nastalih u ambulatnoj praksi, u Kragujevcu, tokom 2007. godine.

Rezultati. Obuhvaćeno je 1088 potvrda (86,01% od izdatih u 2007.godini). Kardiovaskularne bolesti kao osnovni uzrok smrti su nađene kod 631 lica (58%). Muškarci čine 43%, a žene 57%. Najviše muškaraca (117) i žena (209) je preko 80 godina starosti (petina muškaraca i trećina žena). Prosečna starost umrlih je 70,61 godina za muškarce i 76,91 za žene. Najviše je oženjenih, n=150 (55% muškaraca) i udovica, n=241 (dve trećine žena). U gradskoj sredini je tri petine svih smrti. Najviše smrti je bilo u februaru i novembru (65 i 63), a najmanje u junu i julu (37 i 41). Najviše preminulih je bilo u periodu od 10-11 sati (41), a najmanje od 01-02 sat (14). Najviše smrtnih slučajeva je bilo u biometeorološkoj fazi 4 (195 ili 30,90%) i fazi 9 (135 ili 21,39%). Osim osnovnog uzroka smrti, svaki četvrti muškarac i treća žena su imali hipertenziju, a svaki sedmi muškarac i šesta žena dijabetes.

Zaključak. Potrebna je sveobuhvatna analiza uticaja koji kauzalno utiču na kardiovaskularni mortalitet u ambulantnim uslovima kako bi se moglo prevenirati i uticati na aktuelne negativne trendove. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na bitnu povezanost biometeoroloških faza i mortaliteta.

Ključne reči: kardiovaskularne bolesti; mortalitet; faktori rizika; klimatski procesi; meteorološki koncepti.

Biometeorological influence on cardiovascular mortality

ABSTRACT

Objective. The aim of our work was the investigation of biometeorological influence on outpatient mortality death rate of cardiovascular diseases.

Method. Analysis of everyday biometeorological phases for the city of Kragujevac determined by RHMS of Serbia and death certificates for the outpatients, in Kragujevac, during 2007.

Results. We explored 1088 death certificates (86.01% of all certificates delivered in 2007). Cardiovascular diseases as primary cause of death were found at 631 persons (58% of deceased). Men make 43%, women 57%. Most of men (117) and women (209) were over 80 years old (one fifth of men and one third of women). Average age was 70.61 years for men and 76.91 for women. Most of them were married men, n=150 (55%) and widowed women, n=241 (two thirds). Three fifths of deaths were in urban area. The most of deaths were in February and November (65.63), the least ones in June and July (37.41). Most of the deceased were in the period from 10-11 hours (41), the least ones from 01-02 hour (14). Most deaths were in biometeorological phases 4 (195 or 30.90%), and 9 (135 or 21.39%). Together with primary cause of death, every 4th man and 3rd woman had hypertension, and every 7th man and 6th woman had diabetes.

Conclusion. There is a need for complete analysis of all factors which contribute causally to cardiovascular mortality, so we can prevent of and influence on the actual negative trends. Results of this investigation point to important correlation of biometeorological phases and mortality.

Key words: cardiovascular diseases; mortality; risk factors; climatic processes; meteorological concepts.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Vladimir Gajić, Zavod za hitnu medicinsku pomoć Kragujevac, Lole Ribara 19, 34000 Kragujevac, Tel. 0641561938, E-mail: drgaja@sbb.rs

Vladimir Gajić, MD, Institute for Emergency Medical Care Kragujevac, Lole Ribara 19, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone **381641561938, E-mail: drgaja@sbb.rs

UVOD

Dvadesetivekće u istoriji srpskog naroda najverovatnije bitu pamćen kao vek osipanja i postepenog nestajanja. Mortalitet je jedini populacioni parametar koji se tradicionalno pratio na nacionalnom nivou. U Srbiji koja ima umereno niski mortalitet i skoro nulti natalitet, pažnja ljudi koji se bave zdravstvom i socijalnom politikom se sve više koncentriše na starijoj populaciji. Tokom poslednjeg decenije zdravstveno stanje stanovništva Srbije bilo je pod nepovoljnim uticajem brojnih činilaca. Opšta stopa mortaliteta u Srbiji lagano je rasla i povećavala se sa 10,3 promila 1991. godine, na 10,4 promila u 1993. godini, sa daljim trendom povećavanja¹. Od sredine šezdesetih godina novo obeležje populacionog kretanja Srbije pokazuje konstantno povećanje broja umrlih. U centralnoj Srbiji broj umrlih se povećao sa 43.989 u 1962. godini na 72.173 u 1999. godini. Za razliku od stope nataliteta koja rapidno pada, stopa mortaliteta neumoljivo raste^{2,3}. Analiza „Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji“ govori da je ishemijska bolest srca na prvom mestu kao uzrok smrti kod muškaraca i na drugom mestu kod žena. Očekivano trajanje života na rođenju u Srbiji 2000. godine kod muškaraca je bilo 69,0 godina za muškarce i 74,5 godina za žene³. Najveći porast očekivanog trajanja života nastao bi eliminacijom ishemijskih bolesti srca kod muškaraca i to za 2,4 godine i cerebrovaskularnih bolesti (prvi uzrok smrti) za žene i to za 2,1 godinu³. U Srbiji kod osoba starijih od 65 godina na kardiovaskularne bolesti otpada više od polovina godina izgubljenog života (YLL- years life lost), dok je za osobe 45-65 godina starosti ovaj broj godina skoro izjednačen sa malignitetima³.

Uticaj sezonskih i meteoroloških prilika na fizičko i mentalno zdravlje ljudi je izučavan još 400 godina pre hrista od strane Hipokrata, koji je zapisao:

„Ko god želi da pravilno izučava medicinu treba prvo da uzme u obzir: Na prvom mestu da uzme u obzir godišnja doba i koje efekte svako od njih produkuje“⁴.

Pri promeni vremena istovremeno se menjaju atmosferske prilike – kao što su atmosferski pritisak, temperatura i vlažnost vazduha, brzina i pravac vetra, intenzitet elektromagnetskog polja i koncentracija jona u atmosferskom vazduhu. Tada se ljudski organizam u relativno kratkom vremenu mora prilagoditi celom nizu novonastalih uslova. [5] Sposobnost organizma da se prilagodi novim uslovima individualna je i u mnogome zavisi od zdravstvenog stanja pojedinca. Tako neki ljudi bez ikakvih problema podnose nagle vremenske promene i nepovoljne vremenske uslove (poput velikih vrućina ili hladnoća), dok su drugi, koje nazivamo meteoropatama, na njih posebno osetljivi⁵.

Osnovna ideja tokom analiziranja uticaja biometeoroloških faza na spontani pneumotoraks jeste da se odredi neki optimalni broj tipova vremena, ali tako da se s jedne strane klasifikacija ne pojednostavljuje suviše, a sa druge strane da se ne pretera u detaljisanju koje bi predstavljalo teškoću pri neposrednoj klasifikaciji (određivanju tipova) pri čemu je primenom multivarijacione statističke metode hijerarhijskog klasifikovanja (klaster analiza) ova klasifikacija proverena i utvrđen je međusobni hijerarhijski odnos pojedinih tipova vremena. Ova klasifikacija ima i vremensku (hronološku) dimenziju^{6,7}.

Razvoj vremena u nekom mestu u idealnom slučaju, hronološki se odvija od prvog ili ciklon – toplo - suvo (CTS) do poslednjeg ili anticiklon – toplo - vlažno (ATV) tipa vremena. Većina vremenskih tipova javlja se u toku čitave godine. Izuzetak čine vremenski tip anticiklon – hladno - vlažno (AHV), koji se javlja u hladnom delu godine, i ATV tip, koji se javlja u toplom delu godine. [8-10] Trajanje pojedinih vremenskih tipova iznad nekog mesta uslovljeno je pre svega opštom sinoptičkom situacijom i razvojem vremena iznad većih oblasti, regiona ili neke druge geografske celine. Trajanje vremenskih tipova je reda veličine jednog dana, sa izuzetkom toplog i hladnog fronta, čije je trajanje reda veličine jednog sata. Prelazak iz postojećeg u sledeći vremenski tip uglavnom je jasno prepoznatljiv, mada može da bude i neprimetan. U zavisnosti od razvoja vremena u sinoptičkim razmerama pojedini vremenski tipovi mogu da se održavaju duže vreme, a neki da budu bukvalno preskočeni. Klasifikacija biometeoroloških faza odnosi se prvenstveno na šire područje Beograda (u geografskom pogledu to je područje koje se nalazi na južnom obodu Panonske nizije, između Karpata i Dinarida)⁸⁻¹⁰.

Determinisane biometeorološke faze su:

1. Ciklon, Toplo, Suvo- CTS: Postoji priliv toplog ili veoma toplog vazduha. Preovlađuje sunčano vreme, ali razvoj vremena odvija se u pravcu naoblacenja i pojačanja vetra iz južnog kvadranta (fen, topla košava). Pritisak opada, temperatura i relativna vlažnost rastu.

2. Ciklon, toplo, vlažno- CTV: Glavna osobina ovog tipa vremena su padavine iz kompaktne, slojaste oblačnosti. Relativno je toplo, duva vetar iz južnog kvadranta, pritisak opada, temperatura raste ili stagnira zbog padavina, relativna vlažnost raste.

3. Ciklon, topli front- CTF: Nekoliko sati pre i posle prolaska toplog fronta vreme je oblačno s padavinama, a pri samom prolasku fronta uočava se nagla promena pravca vetra, temperatura i dalje raste, pogotovo kada padavine upozadine fronta oslabe ili prestanu, relativna vlažnost raste ili stag-

nira. Neposredno ispred fronta pritisak izrazito opada. Bliže centru ciklona oblačno vreme sa padavinama produžava se i u topli sektor, a idući ka periferiji padavine relativno brzo prestaju i delimično se razvedrava.

4. Ciklon, hladni front- CHF: U zoni hladnog fronta odvijaju se najburniji vremenski procesi u troposferi. Sa prodorom hladne vazdušne mase u zadnjem delu ciklona u zoni dodira sa toplom vazdušnom masom javlja se izraženi diskontinuitet u polju meteoroloških parametara i intezivne pojave. U zoni fronta javlja se jak vertikalni razvoj oblačnosti praćen pljuskovima, grmljavinom i jakim (olujnim) vetrom, temperatura naglo opada, pritisak izrazito raste, relativna vlažnost zbog padavina raste, ali u globalu stagnira, a zatim sa prestankom padavina brzo opada. Vetar naglo menja smer i pojačava mu se intenzitet.

5. Ciklon, hladno, vlažno- CHV: U pozadini hladnog fronta, na zadnjoj strani ciklona, postoji advekcija hladne i nestabilne vazdušne mase. Ukoliko ima dovoljno vlage dolazi do konvektivnog razvoja oblačnosti sa pljuskovima i grmljavinom. Bliže centru ciklona preovlađuje slojasta oblačnost sa dugotrajnim padavinama. Pritisak raste, temperatura opada ili stagnira, vlažnost se ne menja mnogo, a opada po prestanku padavina. Vetar je pojačan i duva iz severnog kvadranta (severni tip vremena).

6. Ciklon, hladno, suvo- CHS: U zadnjem delu ciklona, po prestanku padavina, zadržava se hladno i vetrovito vreme. U prizemlju se zbog porasta atmosferskog pritiska uspostavlja polje visokog pritiska, ali pošto na visini egzistira ciklonska cirkulacija preovlađuje oblačno vreme. Padavina može da bude, ali samo kratkotrajnih i malih količina. Dakle, glavna karakteristika ovog tipa vremena je oblačno, nepadavinsko i hladno vreme, ali uz tendenciju razvedravanja.

7. Anticiklon, hladno, suvo- AHS: Pri ovom tipu vremena dominira prostran anticiklon, preovlađuje vedro vreme, vetar je iz severnog kvadranta uglavnom slabog intenziteta, leti je sveže, a u zimskoj polovini godine hladno (izuzetno hladno kada ima snežnog pokrivača). Pritisak, temperatura i vlažnost se ne menjaju mnogo. Zbog podudarnosti u osnovnim karakteristikama u ovaj tip vremena svrstano je vreme kada duva hladna košava.

8. Anticiklon, hladno, vlažno- AHV: Pri anticiklonalnom i mirnom vremenu noću i ujutru počinju da se javljaju magle, naročito u zimskoj polovini godine. U zavisnosti od debljine inverznog sloja magla može da se zadrži čitav dan i često da se izdigne u nisku stratusnu oblačnost. Ukoliko se iznad inverznog sloja uspostavi advekcija toplog vazduha dolazi do pojačanja postojećeg inverznog sloja,

a iz magle i niske slojaste oblačnosti počinje izlučivanje kondenzovane vodene pare (rosulja). Dakle, osnovna karakteristika ovog tipa je maglovito, tmurno i hladno vreme u oblasti anticiklona.

9. Anticiklon, toplo, suvo- ATS: Vedro i mirno vreme su osnovne karakteristike ovog tipa vremena. Anticiklon i dalje dominira, temperatura vazduha se skoro ne menja ili je iz dana u dan u manjem porastu. Počinje transport malo toplijeg vazduha sa manjih geografskih širina, počinju da duvaju vetrovi slabog intenziteta iz južnog kvadranta (južni tip).

10. Anticiklon, toplo, vlažno- ATV: U oslabljenom anticiklonu, na periferiji anticiklona, u situaciji kada se uspostavi transport tople i nestabilne vazdušne mase, uz povećanu vlažnost (sparno vreme), usled dnevnog zagrevanja prizemnog sloja vazduha javlja se konvektivni razvoj oblačnosti sa pljuskovima i grmljavinom. Ovaj tip vremena javlja se u toplom delu godine. Izvan zona sa pojačanom konvekcijom preovlađuje sunčano i toplo vreme.

Cilj rada je ispitivanje biometeoroloških uticaja na stopu mortaliteta u vanbolničkim uslovima kod kojih je primarni uzrok smrti bila kardiovaskularna bolest.

MATERIJAL I METOD

Ovo je retrospektivna, neinterventna studija po tipu serije slučajeva. Za uporednu analizu su korišćeni podaci o biometeorološkim fazama za grad Kragujevac odredjenih od strane svakodnevnih kvalifikovanog biometeorologa iz Republičkog Hidrometeorološkog Zavoda Srbije i potvrđama o smrti van zdravstvene ustanove izdatih od strane 6 lekara mrtvozornika na području grada Kragujevca, u periodu 01.01.- 31.12.2007. godine.

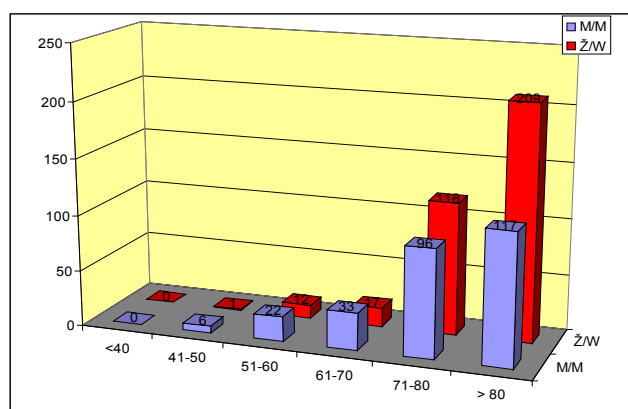
Za statističku obradu podataka koristili smo objektivne matematičko-statističke metode, adekvatno primenjene vrsti i tipu podata i statističkom testu. Koristili smo metode deskriptivne statistike: tabeliranje, grafičko prikazivanje, apsolutne i relativne frekvencije i metode neparametarskih statističkih testova- χ^2 -test.

REZULTATI

U ovom periodu dogodilo je evidentirano 1265 smrti na području grada Kragujevca, pri čemu je u našem uzorku obrađeno 1088 potvrda o smrti nastalih van zdravstvene ustanove, utvrđenih od strane 6 lekara mrtvozornika, što čini 86,01% svih preminulih u 2007. godini. Kardiovaskularne bolesti su kao primarni uzrok smrti pronađene kod 631 preminulog ili 58% svih preminulih.

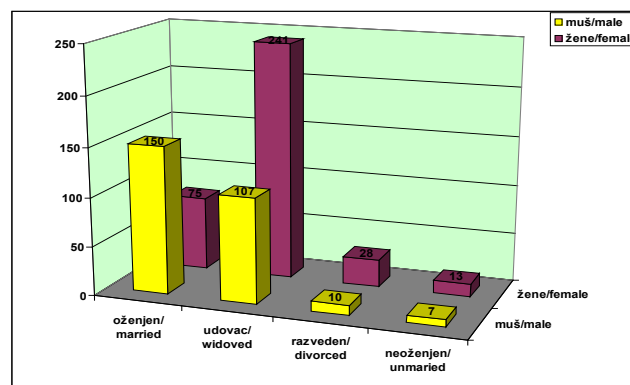
U posmatranom uzorku utvrđeno je 274 muškaraca (43,42%) i 357 žena (56,58%). Statističkom analizom nalazimo ($\chi^2 = 10,93$; $DF=1$, $p<0,05$) da postoji statistički značajna razlika između broja preminulih muškaraca i žena u posmatranom uzorku.

Analizom polno starosne distribucije preminulih nalazimo da je najviše muškaraca (117 ili 42,7%) i žena (209 ili 58,54% svih žena) starosti preko 80 godina. Tri četvrtine muškaraca i devet desetina žena su preko 70 godina. Statističkim testom ($\chi^2 = 42,15$; $DF=5$, $p<0,01$) je utvrđeno da postoji visoko statistički značajna razlika između dobrih grupa preminulih muškaraca i žena (Slika 1).



Slika 1. Polno starosna distribucija preminulih od kardiovaskularnih bolesti.

Analizom bračnog statusa preminulih nalazimo da je najviše žena udovica (241) koje čine 67,51% svih žena, dok je najviše oženjenih muškaraca (150), koji čine 54,74% i udovaca (107) koji čine 43,32% muškaraca. Najmanje je neženjenih (7) i neudatih (13). Statistički nalazimo ($\chi^2 = 24,18$; $DF=3$, $p<0,01$) da postoji statistički visoko značajna razlika između pojedinih grupa preminulih muškaraca i žena prema posmatranom prema bračnom statusu (Slika 2)



Slika 2. Bračni status preminulih.

Analizom podataka o mestu stanovanja nalazimo da je 386 slučajeva bilo u gradskoj sredini (61,17%) dok je 245 slučajeva u seoskoj (38,83%). Statistički je utvrđeno ($\chi^2 = 31,55$; $DF=1$, $p<0,01$) da postoji statistički visoko značajna razlika između preminulih u urbanom i ruralnom okruženju. Ako znamo da po popisu iz 2002.godine gradsko stanovništvo čini 81% to dolazimo do zaključka da je seosko stanovništvo dvostruko više od očekivanog.

Posmatrano po mesecima najviše preminulih je bilo u februaru i novembru (65 i 63), što čini 20% više od proseka, a najmanje u junu i julu (37 i 41) što čini 20% manje od proseka (52,58). Statističkom analizom je utvrđeno ($\chi^2 = 1,52$; $DF=11$, $p>0,05$) da ne postoji statistički značajna razlika broja preminulih u pojedinim mesecima posmatranog perioda (Tabela 1).

Tabela 1. Mesečna distribucija smrti od kardiovaskularnih bolesti.

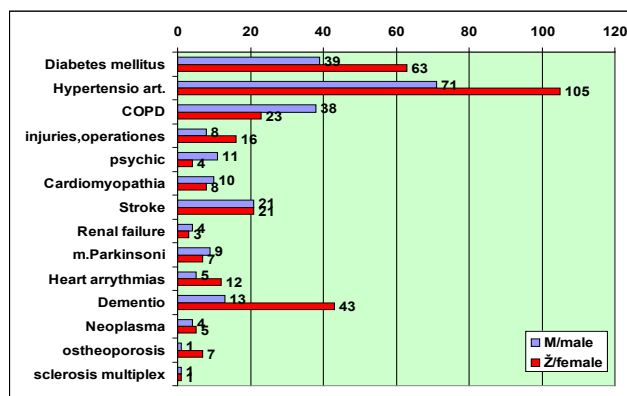
Meseci/Month	Broj smrti/No. of deaths
Januar	53
Februar	65
Mart	50
April	48
Maj	57
Jun	37
Jul	41
Avgust	51
Septembar	56
Oktobar	52
Novembar	63
Decembar	58

Posmatrajući satne intervale u kojima su se desile smrti nalazimo da je najviše preminulih između 10-11 časova (41 ili 56% više od proseka), a najmanje između 01-02 (13 ili 50% manje od proseka). Nakon statističke obrade nalazimo da ($\chi^2 = 18,25$; $DF=23$, $p<0,01$) da postoji statistički visoko značajna razlika u umiranju između pojedinih satnih intervala u posmatranom periodu (Tabela 2).

Tabela 2. Satna distribucija smrti od kardiovaskularnih bolesti.

Sati/Hours	Br.smrti/No. of deaths	Sati/Hours	Br.smrti/No. of deaths
00-01h	14	12-13h	29
01-02h	13	13-14h	33
02-03h	24	14-15h	26
03-04h	18	15-16h	27
04-05h	21	16-17h	28
05-06h	37	17-18h	29
06-07h	32	18-19h	22
07-08h	31	19-20h	23
08-09h	30	20-21h	22
09-10h	30	21-22h	20
10-11h	41	22-23h	25
11-12h	33	23-24h	23

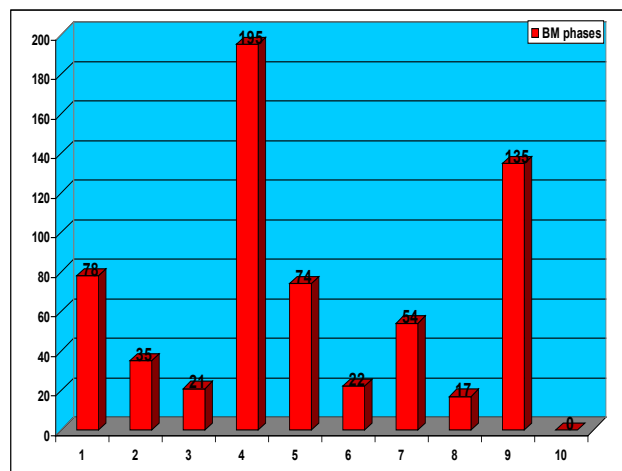
Osim osnovnog uzroka smrti posmatrali smo i komorbiditetne bolesti koje udružene sa osnovnim uzrokom smrti, mogu bitno doprineti letalnom ishodu kod pacijanata. Na prvom mestu nalazi se hipertenzija od koje je bolovala svaka treća žena i svaki četvrti muškarac (105 i 71), a na drugom mestu je šećerna bolest koju nalazimo kod svake šeste žene i kod svakog sedmog muškarca (63 i 39). Za njima sledi hronična obstruktivna bolest pluća od koje su bolovali svaki sedmi muškarac i svaka jedanaesta žena (38 i 23). Broj muškaraca i žena sa komorbiditetom cerebrovaskularnih bolesti je identičan (21). Statističkim testiranjem ($\chi^2 = 22,56$; $DF=13$, $p<0,01$) je utvrđeno da postoji statistički visoko značajna razlika između pojedinih komorbiditetnih bolesti kod muškaraca i žena, koje su doprinele osnovnom uzroku smrti u posmatranom periodu (Slika 3).



Slika 3. Komorbiditet preminulih od kardiovaskularnih bolesti.

Analizom umiranja po biometeorološkim fazama, nalazimo da je najviše preminulih u fazi 4 (195), odnosno 30,90% svih preminulih. Na drugom mestu po apsolutnom broju je faza 9 (246) u kojoj je petina (21,39%) svih preminulih od kardiovaskularnih bolesti. Slede faza 1 i faza 5 (78 i 74) koje čine po osminu evidentiranih slučajeva.

Statističkom analizom je utvrđeno ($\chi^2 = 37,41$; $DF=9$, $p<0,01$) što govori da postoji statistički visoko značajna razlika između broja konstatovanih smrti u posmatranim biometeorološkim fazama ovog perioda (Slika 4).



Slika 4. Broj preminulih po biometeorološkim fazama.

Analizom frekvencije javljanja pojedinih determinisanih biometeoroloških faza za posmatrani period, nalazimo da se najviše smrti od ishemijskih bolesti srca prosečno po danu dešava u fazi 4 (2,03 na dan) i fazi 3 (1,91 na dan). Najmanja frekvencija umiranja od ishemijske bolesti srca je u fazi 6 (1,22 na dan) (Tabela 3).

Tabela 3. Prosečni broj kardiovaskularnih smrti na dan po biometeorološkim fazama.

Biometeorološke faze/ Biometeorologic phases	Prosek (na dan)/ Average(per day)
1	1,77
2	1,84
3	1,91
4	2,03
5	1,57
6	1,22
7	1,69
8	1,55
9	1,55
10	0

DISKUSIJA

Prilikom istraživanja je korišćen respektabilan uzorak od 86% svih izdatih potvrda. Između preminulih muškaraca i žena od kardiovaskularnih bolesti postoji razlika koja nije statistički značajna. Samo 14,42% preminulog stanovništva je mlađe od 70 godina starosti, što odgovara novijim studijama^{11,12}. Dve trećine preminulih žena čine udovice, a oko polovine je oženjenih muškaraca. Iako se dve petine svih smrti desila u ruralnoj sredini po zadnjem popisu, ovo stanovništvo čini petinu populacije,

što govori o postepenom izumiranju sela. Iako je najviše smrti u mesecu februaru i novembru, tj. u zimskim mesecima, a najmanje u junu i julu, tj. u letnjim mesecima, biometeorološke faze se smenjuju u toku cele godine, pa korelativnost treba tražiti u sezonskoj frekvenciji faza^{13,14}. Satna distribucija umiranja odgovara dnevno-noćnom cirkadijalnom ritmu stanovništva i njihovih normalnih aktivnosti. Kauzalitet obrađenih uzroka smrti u potpunosti odgovara ranijim studijama na nivou cele republike Srbije³. U ranije sprovedenim istraživanjima došli smo do podataka da je kod populacije do 30 godina starosti vodeći uzrok smrti nasilna smrt. Kod radno sposobne populacije od 30-60 godina kao vodeći uzrok smrti dominiraju maligniteti, dok tek kod starije populacije-preko 60 godina koja čini preko 85% vodeći uzrok smrti su kardiovaskularne bolesti³. Osim osnovnog uzroka smrti posmatrali smo i komorbiditetne bolesti koje udružene sa osnovnim uzrokom smrti, mogu bitno doprineti letalnom ishodu kod pacijanata. Prva je hipertenzija kod koje nalazimo 30% više žena od muškaraca (105:71), a na drugom mestu je šećerna bolest kod kojih je takođe veći broj žena, što govori da su pored osnovnog uzroka smrti svaki petnaesti muškarac i deseta žena bolovali su od hipertenzije, a svaki trideseti muškarac i dvadeseta žena su imali dijabetes. Takvi rezultati su već ranije evaluirani u raznim studijama.¹⁵ Najviše smrti je registrovano u biometeorološkoj fazi 4 -30,90% koju karakteriše jak vertikalni razvoj oblačnosti praćen pljuskovima, grmljavinom i jakim (olujnim) vetrom, temperatura naglo opada, pritisak izrazito raste. Na drugom mestu je biometeorološka faza 9 sa jednom petinom registrovanih kardiovaskularnih smrti koji karakteriše vedro i mirno vreme. Biometeorološke faze u kojima se desio najveći broj smrtnih slučajeva su najviše zastupljene po danima u godini (faze 4 i 9 čine polovinu dana u godini). Međutim procenom prosečnog broja smrti po danu od ishemijske bolesti srca, nalazimo da se najviše slučajeva javlja u fazama 2 i 3 koje se karakterišu obilnim padavinama, uz porast relativne vlažnosti vazduha i promenu temperature vazduha tako da temperatura češće raste, ređe opada, zavisno od prolaska ciklona. Vetar često menja pravac pri prolasku ciklona. Ovakvi nalazi nisu karakteristični za druge studije¹¹⁻¹⁶. Najmanje smrtnih slučajeva po danu se javlja u fazi 6 za koju je karakteristično oblačno, nepadavinsko i hladno vreme sa tendencijom razvedravanja posle pljuskova i porastom atmosferskog pritiska. Ovi nalazi se podudaraju sa prethodnim istraživanjima¹⁷⁻²⁰.

Godine života pod jakim stresom i u traumatičnoj sredini dovele su do opšte depresije i nebrige stanovništva prema zdravlju. Precizni podaci o moratlitetu, njegovim uzrocima i trendovima, neophodni su više nego ikada kako bi zdravstvena politika u Srbiji bila zasnovana na

dokazima, a preventiva usmerena ciljano ka određenim grupacijama stanovništva. Zbog toga bi trebalo na osnovu rezultata ove studije poraditi na zdravstvenoj strategiji koja bi dugoročno dovela do smanjenja mortaliteta i poboljšanja opšteg zdravlja stanovništva. Od izuzetnog značaja je razvoj primarne prevencije koja bi u danima sa povišenim rizikom od kardiovaskularnog umiranja davala posebna saopštenja i upozorenja hroničnim bolesnicima, sa naglaskom na savetima i merama kojih se treba pridržavati u datim vremenskim okolnostima

Na osnovu istraživanja konstatujemo da je između opšteg javljanja ispitivanih biometeoroloških faza u posmatranom periodu i vremena kardiovaskularnih smrti nađena značajna korelacija. Ovim se skreće pažnja na potrebu razvoja meteoroprofilakse koja bi uz stručan i obučen kadar adekvatno reagovala u napred navedenim uslovima. Meteorološka služba sa svojim bio-prognozama je bitan faktor u lancu prevencije i smanjenja mortaliteta od ishemijske bolesti srca.

LITERATURA

1. Spasić BS. Zašto Srbi nestaju?. Kragujevac: Grafostil, 2007.
2. Međusektorski savet za izradu i praćenje lokalnog plana akcije za decu: analiza situacije u Kragujevcu. Kragujevac: Grad Kragujevac, 2004.
3. Atanasković Marković, Z, Bjegović V, Janković, S, i dr. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003.
4. Hippocrates. Wikipedia - The Free Encyclopedia. San Francisco: Wikimedia Foundation Inc., 2010. (Accessed in Dec 2010 at <http://en.wikipedia.org/wiki/Hipocrates>).
5. Jevtić M, Rosić I, Jovašević L, Veljković M. Balneoklimatologija - za ekonomiste. Kraljevo: Komino Trade, 2005
6. Biometeorologija. Beograd: Republički Hidrometeorološki Zavod Srbije. (pristup 12. Decembar 2010 preko http://www.hidmet.gov.rs/ciril/meteorologija/klimatologija_biometeorologija.php)
7. Todorović N, Paskota M. Primena diskriminacione analize u meteorologiji. Zbornik radova. SYM-OP-IS '95, XXII Yugoslav Symposium of Operational Research. Donji Milanovac, Octobar 3-7, 1995.
8. Paskota M. Hijerarhijska klasifikacija meteoroloških podataka i klima u Beogradu. U: Zbornik radova, SYM-OP-IS '94, XXI Yugoslav Symposium on Operations Research. Kotor, Octobar 4-7, 1994.
9. Paskota M. Mogućnosti primene diskriminacione analize u klimatologiji. Majski skup sekcije za klasifikaciju SSDJ, Sirogojno - Analiza grupisanja. Beograd: Savezni zavod za statistiku, 1995: 79-91.
10. Paskota M, Todorović N. Klasifikacija vremenskih tipova: Zbornik radova. SYM-OP-IS '96, XXIII Yugoslav Symposium on Operations Research. Zlatibor, Oktobar 1996.
11. Kalkstein LS, Davis RE. Weather and human mortality: an evaluation of demographic and interregional responses in the United States. *Ann Ass Am Geographers* 1989; 79(1): 44-64.
12. Kalkstein LS. A new approach to evaluate the impact of climate on human mortality. *Environ Health Perspect* 1991; 96: 145-50.
13. Braga F, Alfesio L, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology* 2001; 12(6): 662-7.
14. Davis RE, Knappenberger PC, Novicoff WM, Michaels PJ. Decadal changes in heat-related human mortality in the eastern United States. *Clim Res* 2002; 22: 175-84.
15. Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E. Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2010; 59(Suppl 2): S37-S41. (in French).
16. Leung WM, Leung YK, Mok HY. Impact of weather on human health. Guangdong-Hong Kong-Macau Seminar on Meteorological Science and Technology, Zhongshan, China, 2008. (Accessed in July 2010 at <http://gb.weather.gov.hk/publica/reprint/r747e.pdf>).
17. Saez M, Sunyer J, Castellsague J, Murillo C, Anto JM. Relationship between weather temperature and mortality: a time series analysis approach in Barcelona. *Int J Epidemiol* 1995; 24(3): 576-82.
18. Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; 24(2):190-202.
19. Kunst AE, Looman CWN, Mackenbach JP. Outdoor air temperature and mortality in the netherlands: a time-series analysis. *Am J Epidemiol* 1993; 137(3): 331-41.
20. Laschewski G, Jendritzky G. Effects of the thermal environment on human health: an investigation of 30 years of daily mortality data from SW Germany. *Climate Research* 2002; 21: 91-103.

Risperidon solucija za oralnu primenu u terapiji akutne faze shizofrenije: naturalistička studija

Irena Popović, Vojin Popović, Snežana Vladejić

Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Gornja Toponica", Gornja Toponica /
Specialized Psychiatric Hospital "Gornja Toponica", Gornja Toponica, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 05.12.2010
PRIHVAĆEN / ACCEPTED 22.02.2011

APSTRAKT

Cilj. Studija je imala za cilj da ispita efikasnost risperidon solucije u kupiranju psihotičnih simptoma tokom akutne faze šizofrenije (prva psihotična epizoda, ponovljena epizoda bolesti, egzacerbacije).

Metod. Studija je imala naturalistički dizajn i njom je bilo obuhvaćeno 28 pacijenata muškog pola lečenih u Specijalnoj psihijatrijskoj bolnici u Gornjoj Toponici tokom 2009. godine, starosti od 23 do 52 godine (prosečno 32.3) sa akutnim psihotičnim poremećajima. Kliničko poboljšanje mereno je PANSS skalom, dok je pojava neželjenih ekstrapiramidalnih efekata praćena Klawans skalom. Pacijenti su praćeni tokom 4 nedelje od prijema na odeljenje, u četiri posete (1., 7., 14. i 21. dan). Statistička analiza je uključila t-test za vezane uzorke, pri $p < 0.05$.

Rezultati. Prosečna terapijska doza risperidon solucije za oralnu primenu je iznosila 6 ± 2 mg na dan. Evidentirano je značajno poboljšanje (mereno PANSS skalom) već nakon 7. dana lečenja, što se posebno ogledalo u redukciji psihosomatskog nemira, hostilnosti, halucinatorne aktivnosti i nekoperativnosti. Posle 4. nedelje lečenja na kraju studije, redukcija ukupnog skora na PANSS-u od 37% smatrala se značajnim kliničkim poboljšanjem, što je i statistički visoko značajna razlika između početnih vrednosti i vrednosti nakon primenjene terapije ($t=21.15$, $df=27$, $p<0.005$). Neželjeni ekstrapiramidalni efekti nađeni su kod 50% pacijenata u drugoj nedelji terapije a svega 25% na kraju posmatranog perioda.

Zaključak. Risperidon rastvor za oralnu primenu je efikasan i dobro podnošljiv u tretmanu akutne faze šizofrenije, sa niskom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma, dobrom terapijskom komplijansom i prihvatanjem leka za dalji tretman.

Ključne reči: šizofrenija; terapija; antipsihotični lekovi; risperidon; farmaceutski rastvor.

Risperidone oral solution in the treatment of the acute phase of schizophrenia: naturalistic study

ABSTRACT

Objective. Aim of this study was to investigate the efficacy of risperidone oral solution in suppression of psychotic symptoms in the acute phase of schizophrenia (first psychotic episode, recurrent episode of illness, exacerbation).

Method. The study had naturalistic design and included 28 male patients treated at the Special psychiatric hospital in Gornja Toponica in year 2009, aged from 23 to 52 (average 32.3 years). Clinical improvement was measured by the PANSS scale, while the emergence of extrapyramidal side effects observed with Klawans scale. Patients were followed for 4 weeks from admission to the department, in four visits (day 1st, 7th, 14th, 21st). Statistics included matched-pairs t-test, at $p < 0.05$.

Results. Average daily dose of risperidone oral solution was 6 ± 2 mg. A significant improvement (measured by the PANSS scale) was recorded after 7 days treatment which is particularly reflected in reduction of psychosomatic disturbances, hostility, hallucination and impulse control. After 4 weeks of treatment (the study end) the reduction of the total score on PANSS-scale of 37% was considered a significant improvement, which was a statistically significant difference between the initial values and values upon restoration of therapy ($t=21.15$, $df=27$, $p<0.005$). Extrapyramidal side effects were found in 50% of patients in the second week of therapy and only 25% at the end of the observed period.

Conclusion. The risperidone solution was effective and well tolerated in the treatment of acute phase of schizophrenia with low incidence of extrapyramidal symptoms, good therapeutic compliance and acceptance of the drug for further treatment.

Key words: schizophrenia; therapeutics; antipsychotic agents; risperidone; pharmaceutical solutions.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Irena Popović, Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Gornja Toponica", 18202 Gornja Toponica, Tel. 0184601070 lokal 195 Fax 0184601699, E-mail: ipopovic69@yahoo.com

Irena Popovic, MD, Specialized Psychiatric Hospital "Gornja Toponica", 18202 Gornja Toponica, Serbia, Phone *381 18 4601070 Ext 195 Fax *38 11 84601699, E-mail: ipopovic69@yahoo.com

UVOD

Od Risperidona, kao snažnog antagoniste serotonin-skih 5-HT₂ receptora, kao i dopaminskih D₂ receptora, očekuje se značajan antipsihotični efekat. U tretmanu akutno psihotičnih pacijenata, posebno je pogodan oblik Risperidon solucije, što je aplikovano kao pandan ampuliranom Haloperidolu, koji se inače koristi u terapiji ovakvih stanja. Brojne placebo-kontrolisane studije su pokazale da je Risperidon dobro podnošljiv i da ima mnoge prednosti, uključujući brzo kupiranje kako pozitivnih, tako i negativnih shizofrenih simptoma, isto tako i niži rizik od pojave ekstrapiramidnih simptoma, poređeno sa terapijom klasičnim antipsihoticima kao što je Haloperidol¹.

U kliničkoj praksi ustaljena je primena ampuliranih antipsihotika kao što su Haloperidol i Levomepromazin pacijentima u akutnoj fazi shizofrenije, u svrhu brzog kupiranja psihomotornog nemira, te halucinatorne aktivnosti². Međutim, intramuskularna primena ima i neke nedostatke: na primer, ampulirani lekovi se doživljavaju od strane pacijenta kao prisila, tako da se u dužem tretmanu narušava terapijska komplijansa; češća pojava ekstrapiramidalnih neželjenih efekata takođe negativno utiče na uspostavljanje terapijske komplijanse³.

U skladu sa gore iznesenim činjenicama, ideja o administraciji Risperidon solucije, kao pandan intramuskularnoj primeni klasičnih antipsihotika, u tretmanu akutne faze shizofrenije predstavlja dobro rešenje za kliničkog psihijatra, jer administracija leka u obliku solucije je daleko prihvatljivija za samog pacijenta, čime se u startu stvara uslov za dobru terapijsku komplijansu, a sa druge strane resorpcija je olakšana, titracija je jednostavnija, što predstavlja prednost u odnosu na tablete.

BOLESNICI I METOD

Studijom je obuhvaćeno 28 pacijenata, muškog pola starosti 23 - 52 godine (prosečno 32,3 godine) lečenih tokom 2009. god. na Prijemnom odeljenju Specijalne psihijatrijske bolnice u Gornjoj Toponici. U pitanju su bili akutno psihotični pacijenti, bilo da se radi o prvoj psihotičnoj epizodi sa shizofrenim simptomima, ili egzacerbaciji psihoze iz grupe shizofrenija, odn. shizoafektivni poremećaj (kriterijumi po ICD 10 Međunarodnoj klasifikaciji bolesti). Risperidon solucija je aplikovana od samog prijema pacijenta na lečenje, a efekat leka praćen je tokom četiri nedelje. Terapijski efekti praćeni su PANSS skalom⁴ u četiri posete (1. dan, 7. dan, 14. dan, 30. dan). Eventualna pojava neželjenih ekstrapiramidnih simptoma merena je Klawans skalom⁵.

REZULTATI

Najzastupljenija dijagnostička kategorija bili pacijenti sa paranoidnim tipom shizofrenije - 53,6% (Tabela 1).

Tabela 1. Struktura uzorka po dijagnozi.

Dijagnoza ICD-10	Broj pacijenata (N)
Akutna psihotična epizoda sa simptomima shizofrenije (F 23.1)	N= 6 (21,42%)
Paranoidna shizofrenija u egzacerbaciji (F20.0)	N= 15 (53,57%)
Hebefrena shizofrenija u egzacerbaciji (F 20.1)	N= 4 (14,29%)
Shizoafektivni poremećaj, manični tip (F25.0)	N=3 (10,71%)

Terapijske doze Risperidon solucije sa prosečnom najvišim primenjenim dozama leka u drugoj nedelji tretmana od 6 ± 2 ml(mg) pd. (Tabela 2), što je bilo optimalno za kupiranje floridne psihotične simptomatologije kod pacijenata obuhvaćenih ovom studijom, a u skladu sa preporučenim terapijskim dozama Risperidona koja karakteriše akutnu fazu odn. fazu egzacerbacije shizofrenije⁶.

Tabela 2. Terapijske doze rispolept solucije (1ml= 1mg).

NEDELJA TERAPIJE	DOZA RISPOLEPT SOLUCIJE	PROSEČNA DOZA
1. nedelja	4- 6 ml p.d.	5 ± 1 ml
2. nedelja	4- 8 ml p.d.	6 ± 2 ml
3. nedelja	4- 6 ml p.d.	5 ± 1 ml
4. nedelja	4- 6 ml p.d.	5 ± 1 ml
SREDNJA VREDNOST	4- 8 ml p.d.	6 ml p.d.

Što se tiče prateće medikacije koristili smo anksiolitik Lorazepam u ampuliranom odn. tabletnom obliku. Isti je korišćen u svrhu sedacije pacijenata i kupiranja psihomotornog nemira, ukoliko je to bilo potrebno. Prosečne doze iznosile su od 2,5- 5 mg p.d. za tabletni on od 2,5- 4 mg p.d. za ampulirani oblik. U prvoj nedelji terapije 71,43% iziskivalo je primenu ampuliranog oblika Lorazepama, u drugoj nedelji taj procenat bio je gotovo dvostruko manji- 39,29%. U 3. i 4. nedelji terapije nije bilo potrebe za ovom formom leka. Lorazepam u tabletnoj formi iziskivalo je 64,28% pacijenata trećoj, odn. 53,57% pacijenata u četvrtoj nedelji tretmana (Tabela 3).

Tabela 3. Prateća medikacija.

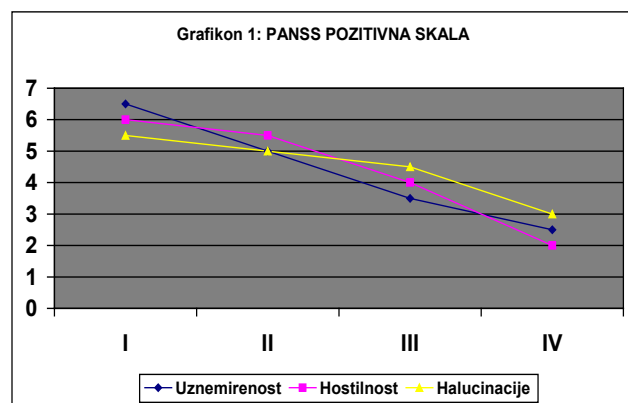
NEDELJA TERAPIJE	Amp. Lorazepam (2- 4 mg pd.)	Tbl. Lorazepam (2,5 - 5 mg pd.)	Bez terapije Lorazepamom	UKUPNO
1. nedelja	N = 20 (71,43%)	N = 7 (25%)	N=1 (3,57%)	100%
2. nedelja	N = 11 (39,29%)	N = 12 (42,85%)	N=5 (17,86%)	100%
3. nedelja	N = 0	N = 18 (64,28%)	N=10 (35,72%)	100%
4. nedelja	N = 0	N = 15 (53,57%)	N=13 (46,43%)	100%

Klinički efekti Risperidon solucije praćeni PANSS slalom za shizofreniju pokazuju progresivno opadanje ukupnog PANSS skora sa protokom vremena, tako da na kraju tretmana imamo signifikantno kliničko poboljšanje sa redukcijom od 37% na ukunom PANSS skoru (Tabela 4). Grafikon 1 prikazuje redukciju pozitivne PANSS skale tokom posmatranog perioda.

Tabela 4. PANSS SKOR-ukupni.

POSETA	PANSS SKOR UKUPNI - srednja vrednost	REDUKCIJA SIMPTOMA (%)	Standardna devijacija (SD)	Koeficijent varijacije (CV)	t - test
I poseta-1.dan	112	-	10,93	9,76%	-
II poseta-7.dan	98	↓ 12,5%	-	-	-
III poseta-14.dan	80	↓ 29%	-	-	-
IV poseta-30.dan	71	↓ 37%	10,23	14,40%	21,15*

*p<0,005 DF 27



Slika 1. PANSS pozitivna skala.

Provera efikasnosti primenjene terapije izvršena je primenom deskriptivnih statističkih metoda za opis skupova (aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije), kao i metoda statističke analize (Studentovim t – testom za procenu statističke značajnosti razlike). Upoređivane su vrednosti skorova na PANSS skali prilikom prve i četvrte posete, te je nađeno da je aritmetička sredina na PANSS-u 112 na početku istraživanja, a 71 nakon jednomesečne terapije. Primena deskriptivnih metoda pokazuje da se radi o homogenim vrednostima na PANSS-u sa standradnom devijacijom od 10,93, a koeficijentom varijacije 9,76% prilikom prve posete, odnosno, 10,23 i 14,40% prilikom zadnje posete, što je omogućilo i primenu parametarskog analitičkog metoda – Studentovog t-testa za procenu značajnosti razlike. Empirijski dobijene vrednosti ovog testa (te) iznose 21,15 za DF 27, što pokazuje statistički visoko značajnu razliku između početnih vrednosti i vrednosti nakon primenjene terapije, za p 0,005 (Tt za DF 27 je 2,771).

Od neželjenih efekta - ekstrapiramidalnih simptoma, u 2. nedelji tretmana kada su oni i bili najizraženiji, po ajtemima na KLAWANS skali u najvećem procentu javljali su se rigidnost, tremor i bradikinezija (Tabela 5).

Tabela 5. Skala za procenu ekstrapiramidnih simptoma (KLAWANS) (II poseta).

Simptom	Skor (srednja vrednost)	N (%)
Rigidnost	2	15 (53,6%)
Tremor	3	18 (64,3%)
Bradikinezija	2	10 (35,7%)
Hod	1	7 (25%)
Položaj	1	3 (10,7%)
Stabilnost	0	0 (0%)

Ovakvi nuzefekti iziskivali su primenu korektivne terapije Triheksifenidilom, i to nije prelazilo dozu od 2 mg p.d. Najveći broj pacijenata (50%) iziskivao je ovu terapiju u 2. nedelji tretmana, kada je i prosečna terapijska doza Risperidona bila najviša (Tabela 6).

Tabela 6. Korektivna antiholinergička terapija (Triheksifenidil).

Poseta	N (%)	Triheksifenidil doza p.d.	Risperidon sol. doza p.d.
I	-	-	5±1 ml
II	50%	2mg	6±2 ml
III	33%	2mg	5±1 ml
IV	25%	2mg	5±1 ml

DISKUSIJA

Primarni cilj ove studije bio je da potvrdi da je Risperidon solucija (u kombinaciji sa Lorazepamom kod nekih pacijenata) efikasna i dobro podnošljiva za kupiranje prevashodno pozitivnih psihotičnih simptoma kao što su uznemirenje, hostilnost, slaba kontrola impulsa, halucinatorno ponašanje, a koji se sreću kod pacijenata u akutnoj fazi shizofrenije. Risperidon solucija u kombinaciji sa Lorazepamom pokazala se efikasnom u tretmanu psihomotorne agitacije kod urgentnih stanja u psihijatriji⁷. Pokazano je da administracija Risperidon solucije i oralnog Lorazepama signifikantno smanjila psihomotornu agitaciju unutar 30 do 60 minuta, što je bilo jednako efektu intramuskularno administriranog Haloperidola i Lorazepama.

Naša studija je pokazala da se već nakon sedam dana evidentira pad na PANSS skali, kako na PANSS pozitivnom, tako i PANSS-total skoru, uz observaciju da je više od 50% pacijenata imalo u terapiji ampulirani Lorazepam u dozi do

4 mg pd. Redukcija u ukupnom PANSS skoru na kraju 4. nedelje od 37% je klinički i statistički značajna obzirom da i u literaturi smanjenje PANSS skorova više od 30% autori smatraju signifikantnim za kliničku observaciju⁸. I studija naših autora iz 2005. god. na grupi od 81 shizofrenog pacijenta u akutnoj fazi takođe pokazuje kliničku efikasnost Risperidon solucije i preporučuje i za nastavak lečenja ovaj oblik leka kao prihvatljiviji od strane samih pacijenata⁹. Meta-analiza 6 duplo-slepih komparativnih studija takođe u trajanju od četiri nedelje (Risperidon vs. Haloperidol) pokazuje signifikantno viši terapijski odgovor a i značajno manju upotrebu prateće antiholinergičke medikacije u korist Risperidona¹⁰. U tom smislu su i naši rezultati vezano za konkomitantnu potrebu za terapijom Triheksifenidilom, koja ukazuje na nižu incidencu pojave ekstrapiramidalnih neželjenih efekata: 50% pacijenata u drugoj nedelji tretmana je zahtevalo korektivnu terapiju Triheksifenidilom u dozi od 2 mg pd, pri prosečnoj terapijskoj dozi Risperidon solucije od 6 ± 2 ml p.d.; u četvrtoj nedelji ispitivanja svega 25% pacijenata je zahtevalo istu korektivnu terapiju, uz dnevnu terapijsku dozu od 5 ± 1 ml Risperidon solucije. Slična zapažanja o nižoj incidenci ekstrapiramidalnih neželjenih efekata na terapiji Risperidonom u akutnoj fazi shizofrenije u odnosu na klasične antipsihotike saopštava Raedler sa saradnicima 2004.¹¹

Bitno je napomenuti da se ovakav terapijski pristup sa primenom samo jednog antipsihotika i eventualno pratećeg anksiolitika u našoj studiji pokazao efikasnim u kupiranju akutne faze shizofrenije, dok empirijska znanja i studije drugih autora potvrđuju primenu polifarmacije koja više košta i daje više neželjenih efekata¹².

Csernansky i sar. 2002. potenciraju dugoročne efekte Risperidona u prevenciji novih epizoda egzacerbacije u shizofreniji, obzirom na zadovoljavajuću terapijsku komplijansu - prihvatanje od strane pacijenata¹³.

Rispolept solucija je izuzetno terapijsko rešenje u tretmanu akutne faze shizofrenije. Terapijski efekti nakon 30 dana tretmana rezultuju signifikantnim smanjenjem ukupnog PANSS skora, te niskom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma pri prosečnim terapijskim dozama od 6 mg p.d. Primena antiholinergičkog leka u niskim dozama kod samo 25% pacijenata na kraju tretmana rezultuje dobrom terapijskom komplijansom i prihvatanjem leka za dalji tretman.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Autori izjavljuju da nema konflikta interesa.

LITERATURA

1. Yoshimura R. An open study of risperidone liquid in acute phase of schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 32: 244-51.
2. Schooler M. Risperidone and haloperidol in first episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 64: 335-8.
3. Lasser RA, Bossie CA, Zhu Y, Locklear JC, Kane JM. Long-acting risperidone in young adults with early schizophrenia or schizoaffective illness. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19 (2): 65-71.
4. Kay SR, Fizbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
5. Timotijevic I, Paunovic V. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Naučna knjiga: Beograd, 1992.
6. Pajonk FG. Risperidone in acute and long-term therapy of schizophrenia- a clinical profile. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 15-23.
7. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 153-7.
8. Muller HJ. Long-acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia: clinical perspectives. *Drugs* 2007; 67 (11): 1541-66.
9. Jasović-Gasić M, Marić N, Damjanović A. Risperidone liquid in psychotic disorders—efficacy and attitudes. *Psychiatr Danub*. 2005; 17(3-4): 191-6.
10. Davies A, Adena MA, Keks NA, et al. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clin Ther* 1998; 20: 58-71.
11. Raedler TJ, Schreiner A, Naber D, Wiedermann K. Risperidone in the treatment of acute schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 335-8.
12. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z. Comparison of cost, dosage and clinical preference for Risperidone and Olanzapine. *Schizophrenia Research* 2000; 46: 91-6.
13. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002; 346: 16-22.

Potrošnja lekova u apoteci države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji

Muho Muratović

Hitna medicinska pomoć, Berane, Crna Gora / Emergency Medical Service, Berane, Montenegro

PRIMLJEN / RECEIVED 10.09.2010

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 22.02.2011

APSTRAKT

Cilj. Ova farmakoepidemiološka studija analizira potrošnju lekova tokom jedne godine u jednoj apoteci u Beranama, Crna Gora i identifikuje lekove i grupe lekova za koje se prave najveći materijalni troškovi.

Metod. Potrošnja lekova je praćena u državnoj apoteci u Beranama tokom jedne godine i izražena je kao broj definisanih dnevnih doza (DDD) upotrebljenih na 1000 stanovnika. Prilikom izračunavanja potrošnje lekova po grupama primenjena je Anatomsko-terapijsko-hemijska-klasifikacija (ATC).

Rezultati. U posmatranom jednogodišnjem periodu potrošnja lekova u analiziranoj apoteci u Beranama je bila 364.47 DDD/1000 stanovnika. Najveću potrošnju su imali metamazol-natrijum (66.59/1000 stanovnika), propifenazon (60.68 DDD/1000 stanovnika) i diklofenak (32.75 DDD/1000 stanovnika). Najviše finansijskih sredstava tokom jedne godine utrošeno je na nabavku amoksicilina (31358.02 Evra), cefiksima (29943.78 Evra) i humanog insulina (22498.64 Evra). Po ATC grupama grupama najveću potrošnju imaju lekovi grupe N i C.

Zaključak. Potrošnja lekova u analiziranoj apoteci je relativno velika jer se svakoj osobi svakoga dana izda po skoro 4 DDD. Potrošnja lekova je sigurno veća od izračunate zbog rada desetak privatnih apoteka koje nisu obuhvaćene ovim radom, a takođe ovom studijom nije obuhvaćena potrošnja lekova koji se koriste u bolničkim uslovima.

Ključne reči: farmakoepidemiologija; upotreba lekova; ambulantne farmaceutske usluge; empirijska istraživanja; Crna Gora.

Drug utilization in the community pharmacy of a Balkan country in socioeconomic transition

ABSTRACT

Objective. This pharmacoepidemiological study analyzed the drug consumption in a year period of time in a community pharmacy in Berane town, Montenegro, and identified drug groups that constitute the greatest financial cost.

Method. Drug consumption was monitored in the public pharmacy in Berane for one year period of time, and was expressed as a number of defined daily doses (DDD) used in 1000 inhabitants. For drug consumption calculation of drug groups the method based on Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) system was used.

Results. During observed period, consumption of medicines in public pharmacy in Berane was 364.47 DDD/1000 inhabitants. Metamazole sodium (66.59 DDD/1000 inhabitants), propyphenazone (60.68 DDD/1000 inhabitants) and diclofenac (32.75 DDD/1000 inhabitants) have the largest utilization among all medicines observed. Most of finances during the year were spent on dispensing of amoxicillin (31,358.02 Euros), cefixime (29,943.78 Euros) and human insulin (22,498.64 Euro). ATC groups which had the highest drug consumption were groups N and C.

Conclusion. Drug consumption in analyzed community pharmacy was relatively high because every person, every day, was dispensed with almost 4 DDD. Consumption of drugs is probably much higher than calculated because of exclusion of drug utilization analysis in a dozen of private retail pharmacies in a hospital setting.

Key words: pharmacoepidemiology; drug utilization; community pharmacy services; empirical research; Montenegro.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Muho Muratović, Dušana Vujoševića bb, 84300 Berane, Crna Gora, Tel. *38251233267 Fax *38267504170, E-mail: muho.muratovicgt-com.me

Muho Muratovic, MD, Dusana Vujosevica bb, 84300 Berane, Montenegro, Phone *38251233267 Fax *38267504170, E-mail: muho.muratovicgt-com.me

UVOD

Studije koje analiziraju potrošnju lekova sve su češće u stručnoj literaturi, i pružaju puno korisnih informacija kako o zdravstvenom stanju stanovništva tako i o ekonomskoj moći zdravstvenog sistema. Prikupljene informacije se mogu dalje upotrebiti u svrhu racionalnijeg propisivanja lekova i efikasnijeg lečenja pacijenata. Novac koji se u svakoj državi izdvaja za lekove čini veliki deo ukupnih troškova zdravstvene zaštite, a iznos materijalnih sredstava zavisi od stepena razvijenosti zemlje.¹

Najčešće su sprovedene studije o potrošnji antibiotika zbog problema infekcija i razvoja rezistencije mikroorganizama prema različitim antibioticima.^{2,3} Ipak, zbog uvođenja novih lekova, kao i izmena u terapijskim protokolima potrebno je permanentno praćenje obima propisivanja lekova kao i materijalnih troškova za njihovu nabavku.⁴

Budući da je malo raspoloživih podataka o potrošnji lekova u Crnoj Gori svaka farmakoepidemiološka studija na ovu temu je korisna. Naročito kada se uzme u obzir socio-ekonomska tranzicija kroz koju prolaze sve zemlje u regionu, a koja diktira ograničen budžet koji se odvaja u ove svrhe. Cilj ove studije je da se izračuna ukupna potrošnja lekova u državnoj apoteci u Beranama tokom jedne godine.

MATERIJAL I METOD

Upotreba lekova je praćena u vremenskom trajanju od 12 meseci (tokom 2008/2009.) u jedinoj državnoj apoteci u Beranama, Apoteci Montefarm "Hipokrat", a prema listingu izdatih lekova. Opština Berane ima 38900 stanovnika, a sam grad Berane ima 23600 stanovnika i 6000 izbeglih lica.

Za svaki lek pojedinačno izračunata je ukupna potrošnja (u mg, g ili l, u zavisnosti od konkretnog leka) za godinu dana. Taj broj je podeljen sa Definisanom dnevnom dozom (DDD) za svaki pojedinačni lek, tako da je dobijena vrednost Definisanih dnevnih doza utrošenih tokom perioda od godinu dana za svaki lek. Prilikom izračunavanja potrošnje lekova klasifikacija lekova je vršena prema Anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji (ATC). Vrednosti DDD za pojedinačne lekove, kao i sama klasifikacija, su definisani od strane Kolaborativnog centra za metodologiju statistike lekova SZO u Oslu.⁵ Ažuriranje ATC kodova i DDD doza (zbog mogućih periodičnih izmena) po potrebi je vršeno prema podacima na zvaničnoj internet prezentaciji pomenutog Centra (<http://www.whocc.no>). U statističkoj analizi, primenjen je deskriptivno-analički metod i retrospektivna analiza dobijenih podataka.⁶

REZULTATI

Deset lekova sa najvećom potrošnjom u DDD u državnoj apoteci u Beranama tokom jednogodišnjeg perioda prikazani su u tabeli 1. Među njima u celom posmatranom periodu dominiraju metamizol-natrijum, propifenazon i diklofenak.

Tabela 1. Deset lekova sa najvećom potrošnjom u državnoj apoteci u Beranama tokom jedne godine. Potrošnja lekova je izražena kao broj DDD/1000 stanovnika.

Naziv leka	ATC klasifikacija	DDD
Metamizol-natrijum	N02BB02	66,59
Propyphenazone	N02BB74	60,68
Diklofenak	M01AB05	32,75
Indapamid	C03BA11	28,01
Paracetamol	N02BE01	17,43
Gliklazid	A10BB09	14,29
Lorazepam	N05BA06	13,89
Fero-protein sukcinat	B03AE10	10,25
Amoksicilin	J01CA04	10,0
Lizinopril	C09AA03	8,96
UKUPNO		262,85

U tabeli 2 prikazano je deset lekova za čiju nabavku je utrošeno najviše novčanih sredstava.

Tabela 2. Deset lekova na čiju nabavku su utrošeno najviše novca u apoteci u Beranama.

Naziv leka	ATC klasifikacija	DDD
Amoksicilin	J01CA04	31358,02 Eur
Cefiksim	J01DD08	29943,78 Eur
Insulin humani	A10AD01	22498,64 Eur
Lizinopril	C09BA03	15256,89 Eur
Valproinska kiselina	N03AG01	14454,61 Eur
Diklofenak	M01AB05	12694,08 Eur
Acetilsalicilna kiselina	N02BA01	10836,96 Eur
Ibandronat	M05BA06	10153,71 Eur
Fentanil	N02AB03	8458,84 Eur
Ibuprofen	M01AE01	7930,38 Eur
UKUPNO		163585,9 Eur

Tabela 3 prikazuje potrošnju lekova po ATC grupama u državnoj apoteci u Beranama tokom posmatranog perioda (potrošnja je prikazana u DDD/1000 stanovnika).

Tabela 3. Potrošnja lekova po ATC grupama u Beranama.

ATC grupe lekova	DDD
A- Lekovi za lečenje digestivnog trakta i metabolizma	27.99
B- Lekovi za lečenje poremećaja krvi i krvotvornih organa	19.02
C- Lekovi za lečenje kardiovaskularnog sistema	62.87
D- Dermatološki lekovi	0.37
G- Lekovi za lečenje genito-urinarog sistema i polni hormoni	2.42
H- Hormoni za sistemsku upotrebu (bez polnih hormona)	7.26
J- Antiinfektivni lekovi za sistemsku upotrebu	19.33
L- Citostatici i imunomodulatori	0.18
M- Lekovi za mišićno-koštani sistem	51.89
N- Lekovi koji deluju na nervni sistem	170.22
P- Lekovi protiv parazita	-
R- Lekovi za lečenje bolesti respiratornog sistema	2.39
S- Lekovi za bolesti oka i uva	0.53
V- Ostali lekovi	-
U K U P N O	364.47

Utrošak pojedinih lekova iz određenih terapijskih grupa tokom posmatranog perioda prikazuje tabela 4. Potrošnja je prikazana u DDD/1000 stanovnika.

SKRAĆENICE

ATC –Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija / Anatomical therapeutic chemical classification

DDD –Definisana Dnevna Doza / Defined Daily Dose

BD –bolesnički dan / Bed day

DDD/100BD –Definisana dnevna doza na 100 bolesničkih dana / Defined daily doses per 100 bed days

ZC/MC –Zdravstveni centar / Medical center

Tabela 4. Utrošak pojedinih lekova iz određenih grupa u jednoj državnoj apoteci u Beranama tokom jednogodišnjeg perioda.

IME LEKA	DDD	IME LEKA	DDD
1. Antacidi		14. Terapija bolesti tireoidee	
Ranitidin	8,15	Propiltiouracil	0,43
Famotidin	4,21	Tiamazol	6,40
2. Antidiabetici		15. Antibiotici za sistemsku primenu	
Insulini	3,69	Doksiciklin	0,4
Gliklazid	14,29	Tetraciklin	0,05
Glibenklamid	0,06	Ampicilin	0,39
3. Vitamini		Amoksicilin	10,0
Pantotenol	0,45	Amoksicilin, klavulan-ska kis.	4,71
4. Antikoagulansi		Cefiksime	1,46
Varfarin	0,13	Sulfametoksazol-trimetoprim	0,0005
Acetilsalicilna kiselina	7,94	Eritromicin	2,18
5. Antihemoragici		Norfloksacin	0,09
Etamsilat	0,06	Metronidazol	0,05
6. Antianemici		16. Antiinflamatorni i antireumatični lekovi	
Fero-sulfat	0,64	Diklofenak	36,64
Fero-protein sukcinat	10,25	Ibuprofen	9,06
7. Lekovi za lečenje srčanih oboljenja		Naproksen	5,95
Pentaeritritoltetranitrat	7,7	17. Analgetici	
Molsidomin	0,07	Tramadol	0,04
8. Antihipertenzivi		Acetilsalicilna kis.	1,20
Doksazosin	1,13	Metamizol	66,59
9. Diuretici		Popifenazon	60,68
Indapamid	28,01	Paracetamol	17,43
Furosemid	0,72	18. Psiholeptici	
Amilorid, metiklotiazid	2,20	Diazepam	3,01
10. Beta adrenergički blokatori		Hlordiazepoksid	0,04
Propranolol	0,02	Lorazepam	13,89
Atenolol	1,4	Bromazepam	1,5
Karvedilol	0,61	19. Psihoanaleptici	
11. Blokatori kalcijum-skih kanala		Amitriptilin	0,005
Amlodipin	6,67	Paroksetin	0,6
Nisoldipin	0,02	Mitrazepin	0,017
12. ACE inhibitori		Vinpocetin	4,08
Lizinopril	8,96	20. Antiastmatici	
Ramipril	1,26	Budesonid	0,19
13. Kortikosteroidi za sistemsku primenu		Aminofilin	1,53
Deksametazon	0,1	21. Antihistaminici za sistemsku primenu	
Kortizolon natrijum-sukcionat	0,07	Dimenhidrinat	0,025
		Tietilperazin	0,06

DISKUSIJA

Deset lekova sa najvećom potrošnjom u jednogodišnjem periodu u državnoj apoteci u Beranama prikazani su u tabeli 1. Vidi se da je najveća potrošnja metamizol-natrijuma (66,59 DDD/1000 stanovnika), propifenazona (60,68 DDD/1000 stanovnika) i diklofenaka (32,75 DDD/1000 stanovnika). Iz tabele vidimo da se u prvih deset lekova po potrošnji nalazi 4 leka iz ATC grupe N.

U tabeli 2 vidimo da je najviše materijalnih sredstava tokom jedne godine utrošeno na nabavku amoksicilina (31.358,02 Eur) što čini skoro 20% od ukupnih sredstava utrošenih na deset najprodavanijih lekova (163.585,9 Eur).

Što se tiče potrošnje po ATC grupama (tabela 3), vidimo da lekovi koji deluju na nervni sistem, grupa N, čine skoro 50% ukupne potrošnje (170,22 DDD/1000 stanovnika). Posle njih dolaze lekovi iz grupe C (62,87 DDD/1000 stanovnika) i M (51,89 DDD/1000 stanovnika). Podaci govore da svaki pacijent svakog dana prima po 1.7 lekova iz grupe N, a 0.6 lekova iz grupe C i 0,5 lekova iz grupe M.

Ukupna potrošnja lekova u jedinoj državnoj apoteci u gradu Berane je relativno visoka i iznosi 364,47 DDD/1000 stanovnika, jer svaki pacijent koji je podigao lekove uzima istovremeno skoro 4 različita leka.

Malo je podataka o upotrebi lekova u Crnoj Gori koji su publikovani u časopisima dostupnim široj naučnoj i stručnoj javnosti. Neke studije se tiču politike upravljanja lekovima^{7,8} a druge su iz perioda zajedničke države.^{9,10}

Potrošnja lekova je sigurno daleko veća od izračunate zbog rada desetak privatnih apoteka koje nisu obuhvaćene ovom analizom, a takođe ovom studijom nije obuhvaćena potrošnja lekova koji se koriste u bolničkim uslovima.

LITERATURA

1. Introduction to drug utilization research/WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services, 2003.

2. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 953-8.

3. Pesic G, Jovic Z, Vasic K. Application of the ATC/ DDD methodology to compare antibiotic utilization in two university hospital surgical departments. *Facta universitatis - series: Medicine and Biology* 2005; 12(3): 174-8.

4. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 149-53.

5. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2010. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009.

6. Jevtović IM. Medicinska statistika. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2002.

7. Duborija-Kovacević N. Antibiotic prescribing policy of the Republic Health Insurance Fund of Montenegro in the period 2000 - 2004: effects of drug utilization reform strategy. *Med Pregl* 2006; 59(5-6): 235-40. (in Serbian).

8. Duborija-Kovacević N, Tomić Z. Did a reform strategy in drug management improve doctors' prescribing habits in Montenegro: the example for the cardiovascular drugs. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(5): 451-6. (in Serbian).

9. Divac N, Toševski DL, Babić D, Djurić D, Prostran M, Samardžić R. Trends in consumption of psychiatric drugs in Serbia and Montenegro 2000-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(11): 835-8.

10. Šipčić M, Janković SV, Janković SM. Drug utilization patterns in Žabljak municipality, Serbia and Montenegro. *SA Fam Pract* 2007; 49(1): 16.

Klinički značaj blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema u sprečavanju progresije hronične bolesti bubrega

Dejan Petrović¹, Dragan Milovanović², Aleksandra

Nikolić³, Vladimir Miloradović³, Aleksandar Đukić⁴

1. Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC "Kragujevac", Kragujevac / Center of Nephrology and Dialysis, Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

2. Služba za kliničku farmakologiju, KC "Kragujevac", Kragujevac / Department of Clinical Pharmacology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

3. Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac / Clinic of Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

4. Centar za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac / Center of Endocrinology, Clinic of Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 01.12.2010

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 22.02.2011

APSTRAKT

Rad je imao za cilj da utvrdi patogenetske mehanizme uticaja renin-angiotenzin-aldosteron sistema na progresiju hronične bolesti bubrega i da ukaže na klinički značaj blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Ovaj sistem ima značajnu ulogu u razvoju glomeruloskleroze i ožiljavanju tubulointersticijuma. Analizirani su publikovani radovi i kliničke studije koje se bave renin-angiotenzin-aldosteron sistemom, progresijom hronične bolesti bubrega i lekovima koji blokiraju aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron. Podaci publikovanih studija ukazuju da, pored sistemskog cirkulišućeg RAAS-a, u bubregu je aktivan i lokalni tkivni RAAS. Renin deluje na angiotenzinogen pri čemu nastaje angiotenzin I; međutim, renin svoje dejstvo ostvaruje i preko receptora za (pro)renin-(P)RR, čije je prisustvo dokazano na mezangijumskim ćelijama podocitima. Renin se vezuje za receptor i aktivira mezangijumske ćelije dovodeći do aktivacije MPAK (mitogen-activated protein kinase)-ERK („extracellular signal regulated“ kinaze) puta, povećanog stvaranja i oslobađanja proožiljnih medijatora, uključujući transformišući faktor rasta beta 1 (TGFβ1), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1) i komponente vanćeliskog matriksa (fibronektin i kolagen-1). U podocitima stimulacija (pro)renin receptora dovodi do aktivacije MAPK-ERK puta i povećanog intracelularnog stvaranja angiotenzina II, koji svojim hemodinamskim i drugim dejstvima doprinosi ožiljavanju parenhima bubrega. Blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema smanjuje proteinuriju i usporava progresiju hronične bolesti bubrega.

Ključne reči: renin-angiotenzin sistem; nefroskleroza; inhibitori angiotenzin-kovertirajućeg sistema.

The clinical significance of blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in the prevention of chronic kidney disease progression

APSTRAKT

Renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the development of glomerulosclerosis and tubulointerstitial scarring. The paper was designed to describe the pathogenic mechanisms of influence of the renin-angiotensin-aldosterone in the progression of chronic kidney disease and to show the clinical significance of blocking the renin-angiotensin-aldosterone system. The published research and the clinical studies were analyzed, dealing with the renin-angiotensin-aldosterone, the progression of chronic kidney disease and drugs that block the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. The data of published studies indicate that, in addition to systemic circulating RAAS, there is an active local-tissue RAAS in the kidney too. Renin acts on angiotensinogen, after which angiotensin I appears, however, renin acts on its own receptors called (pro)renin-(P)PR, whose presence was proved on mesangial cells and podocytes. Renin binds to receptor and activates mesangial cells, resulting in activation of MPAK (mitogen-activated protein kinase)-ERK (extracellular signal-regulated transforming and release of pro-scarring mediators, including transforming growth factor beta 1 (TGFβ1), plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and components of extracellular matrix (fibronectin and collagen-1). Within podocytes the stimulation of (pro)renin receptors leads to activation of MAPK-ERK pathway and increased intracellular synthesis of angiotensin II, which, through its hemodynamic and other effects, contributes to scarring of kidney parenchyma. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system decreases proteinuria and slows the progression of chronic kidney disease.

Key words: renin-angiotensin system; nephrosclerosis; angiotensin-converting enzyme inhibitors.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Doc. dr Dejan Petrović, Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Tel: 034-370-302, Faks: 034-300-380, E-mail: aca96@eunet.rs

Assistant prof. Dejan Petrović, MD, PhD, Center of Nephrology and Dialysis, Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia Phone: *38134370302, Fax *38134300380, E-mail: aca96@eunet.rs

UVOD

Hronična bolest bubrega se definiše kao progresivno i nepovratno smanjenje jačine glomerulske filtracije.^{1,2,3} Povećan arterijski krvni pritisak, povećan gubitak belančevina putem mokraće, poremećaj metabolizma glukoze i poremećaj metabolizma lipida su najznačajniji faktori rizika za napredovanje hronične bolesti bubrega.^{1,2,3} Renin-angiotenzin-aldosteronsistem ima značajnu ulogu u povećanju arterijskog krvnog pritiska, gubitku belančevina putem mokraće, razvoju glomeruloskleroze i ožiljavanju tubulointersticijuma.^{1,2,3}

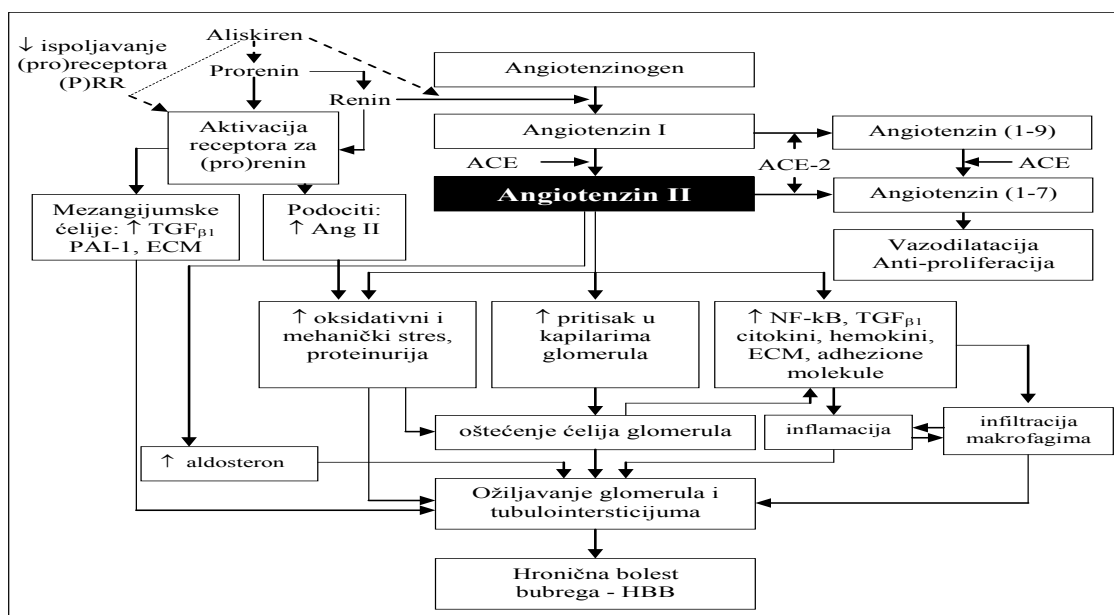
RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SISTEM

Sistemi (cirkulišući) renin-angiotenzin-aldosteron sistem

Angiotenzinogen, stvoren u jetri, pod dejstvom renina iz jukstaglomerulskih ćelija bubrega pretvara se u angiotenzin I. Angiotenzin I se pretvara u angiotenzin II, pod dejstvom enzima konvertaze angiotenzina I (ACE) iz endotela kapilara pluća. Angiotenzin II se vezuje za površinu ćelija nadbubrega i stimuliše stvaranje i oslobađanje aldosterona.^{1,2,3} Opisane su tri konvertaze angiotenzina I: ACE, ACE-2 i ACE-3.^{4,5} Konvertaza angiotenzina I tip 2 je prisutna u četkastom pokrovu epitelnih ćelija proksimalnih i distalnih tubula, u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula, u glatko-mišićnim ćelijama interlobarnih arterija bubrega, a u glomerulima prisutna je u podocitima i u manjoj količini u mezangijumskim ćelijama.^{4,5} Ispoljavanje ACE-2 je 100 puta veće u tubulima u odnosu na glomerule. Dokazano je da ACE-2 pretvara angiotenzin I u angiotenzin (1-9), koji se pod dejstvom ACE pretvara u angiotenzin (1-7). Angiotenzin (1-7) može da nastane i direktnim dejstvom ACE-2 na angiotenzin I.^{4,5} Svoje dejstvo angiotenzin (1-7) ostvaruje preko Mas (mas oncogene product) receptora, a ono je u većini slučajeva suprostavljeno dejstvu angiotenzina II i ogleda se u vazodilaciji aferentne arteriole, blokiranju fosforilacije MAP kinaza (Mitogen Activated Protein Kinases) i blokiranju stvaranja TGF- β_1 u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula.^{4,5} Sve ovo ukazuje da aktivacija ACE-2 za posledicu ima nefroprotektivno dejstvo.^{4,5} Blokatori konvertaze angiotenzina I i blokatori receptora za angiotenzin II dovode do povećanog ispoljavanja ACE-2 u parenhimu bubrega.^{4,5} Pored konvertaze angiotenzin I (ACE) i drugi enzimi (tonins, serin protease chymase) dovode do stvaranja angiotenzina II iz angiotenzina I, a blokatori konvertaze angiotenzina I ne smanjuju aktivnost ovih enzima (chymase).^{4,5} Cirkulišući RAAS je endokrini sistem koji ima ulogu u primarnoj kontroli i održavanju volumena ekstracelularne tečnosti i regulaciji arterijskog krvnog pritiska.^{4,5}

Lokalni (tkivni) renin-angiotenzin-aldosteron sistem

Pored sistemskog cirkulišućeg RAS-a u bubregu je aktivan i lokalni/tkivni RAAS.^{4,5,6} Taj lokalni RAAS, nezavisno od cirkulišućeg RAAS-a, svojim autokrinim/parakrinim dejstvom reguliše funkciju organa, rast i proliferaciju ćelija, i uključen je u patološke procese povezane sa završnim oštećenjem organa.^{4,5,6} U epitelnim ćelijama proksimalnih tubula dokazane su sve komponente RAAS-a. Hiperglikemija i proteinurija stimulišu epitelne ćelije proksimalnih tubula da stvaraju angiotenzin II, nezavisno od sistemskog RAAS-a.^{4,5,6} Intrarenalni RAAS se aktivira u ranom stadijumu dijabetesne nefropatije. Povećan nivo glukoze u krvi stimuliše oslobađanje prorenina i renina iz jukstaglomerulskih ćelija bubrega. Prorenin je neaktivni prekursor renina, a renin deluje na angiotenzinogen pri čemu nastaje angiotenzin I. Međutim, in vitro i in vivo ispitivanja pokazuju da prorenin i renin svoja dejstva mogu ostvariti i preko receptora za (pro)renin - (P)RR, čije je prisustvo dokazano na mezangijumskim ćelijama i podocitima.^{6,7,8,9,10,11,12} Vezivanjem (pro)renina za receptor dolazi do aktivacije mezangijumskih ćelija, do aktivacije MPAK (mitogen-activated protein kinase)-ERK (extracellular signal regulated kinase) puta, povećanog stvaranja i oslobađanja proožiljnih medijatora, uključujući transformišući faktor rasta beta-1 (TGF- β_1), inhibitor aktivatora plazminogena-PAI-1 i komponente vanćelijskog matriksa (fibronektin i kolagen-1), shema 1.^{6,7,8,9,10,11,12} (Pro)renin - (P)RR receptor je dokazan i u podocitima. U ovim ćelijama aktivacija receptora dovodi do aktivacije MAPK-ERK puta i povećanog intracelularnog stvaranja angiotenzina II, koji svojim hemodinamskim i nehemodinamskim dejstvima doprinosi ožiljavanju parenhima bubrega.^{6,7,8,9,10,11,12} Lokalni ili intrarenalni RAAS ima značajnu ulogu u progresivnom oštećenju bubrega, nezavisno od sistemskog (cirkulišućeg) RAAS-a.^{6,7,8,9,10,11,12}



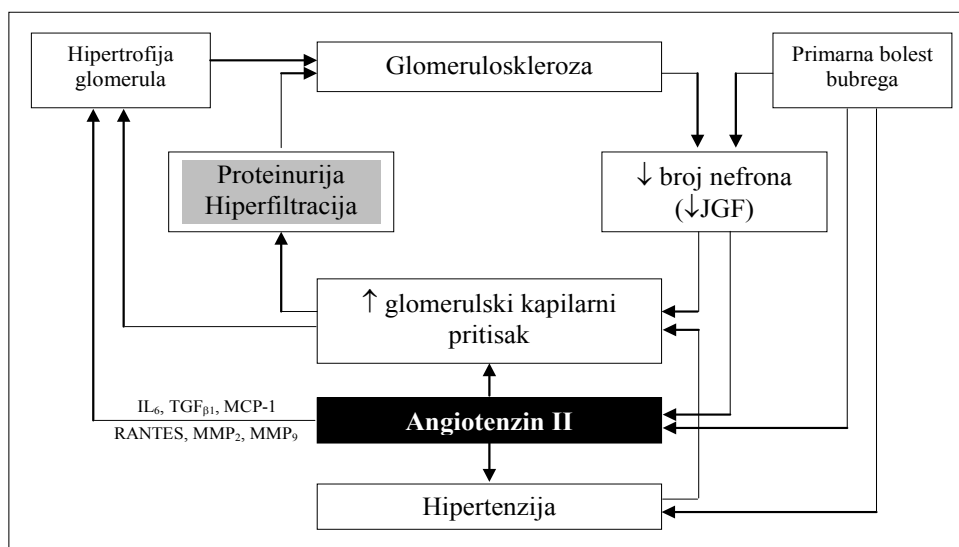
Slika 1. Uloga RAAS-a u patogenezi hronične bolesti bubrega. TGF β_1 -transformišući faktor rasta beta-1, PAI-1-inhibitor plazminogen aktivatora, ECM-ekstracelularni matriks, NFkB-nuklearni faktor, Ang II-angiotenzin II, ACE-konvertaza angiotenzina I.

UTICAJ RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SISTEMA NA OŠTEĆENJE BUBREGA

Uticaj renin-angiotenzin-aldosteron sistema na razvoj glomeruloskleroze

Zbog primarnog oštećenja bubrega smanjuje se broj nefrona, a u preostalim neoštećenim nefronima, pod dejstvom angiotenzina II dolazi do povećanja hidrostatskog pritiska i razvoja glomerulske hipertenzije, shema 2.^{13,14,15,16,17} Povećan hidrostatski pritisak u kapilarima glomerula pojačano utiskuje proteine plazme u mezangijumu, aktivirajući mezangijumske ćelije, povećava filtraciju proteina plazme i njihovo

nakupljanje u visceralnim epitelnim ćelijama glomerula-podocitima. Povećano nakupljanje proteina u podocitima menja fenotipske karakteristike ovih ćelija, usled čega dolazi do preuređivanja citoskeletona, gubitka stopalastih produžetaka podocita i odvajanja podocita od bazalne membrane glomerula, a sam angiotenzin II oštećuje i opnu stopalastih produžetaka podocita (smanjuje ispoljavanje iRNA za nefrin). Sve to za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i povećanu filtraciju i nakupljanje proteina plazme u lumenu proksimalnih tubula, shema 1.^{13,14,15,16,17}



Slika 2. Uloga renin-angiotenzin sistema u progresiji primarnih bolesti bubrega. GF-jačina glomerulske filtracije, IL6-interleukin-6, TGF β_1 -transformišući faktor rasta beta-1, RANTES-Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted, MCP-1-monocitni hemotaksični protein-1.

Upotreba blokatora konvertaze angiotenzinal

Blokatori konvertaze angiotenzina I smanjuju stvaranje angiotenzina II, dok antagonisti receptora za angiotenzin II direktno blokiraju vezivanje angiotenzina II za AT-1 receptor.^{22,23} Pored angiotenzina II, iz angiotenzina I nastaju i drugi biološki aktivni peptidi, koji se stvaraju putevima koji ne zavise od konvertaze angiotenzina I („ne-ACE putevi“), kao što su angiotenzin (1-7), angiotenzin (2-8), angiotenzin (3-8) ili angiotenzin IV.^{22,23} Angiotenzin IV preko AT-4 receptora stimuliše stvaranje i oslobađanje PAI-I i ožiljavanje tubulointercijuma.^{22,23} Nivo angiotenzina IV se smanjuje posle primene ACE inhibitora, a povećava posle primene blokatora receptora za angiotenzin II.^{22,23} Još jedna prednost upotrebe ACE inhibitora jeste povećanje koncentracije bradikina, koji su odgovorni za smanjenje arterijskog krvnog pritiska (smanjenje arterijskog krvnog pritiska za 30-50% nastaje kao posledica bradikina), kao odgovor na primenu ACE inhibitora.^{22,23} Jedan od nedostataka upotrebe blokatora konvertaze angiotenzinal je nemogućnost blokiranja intrarenalnog stvaranja angiotenzina II, putevima koji ne zavise od ACE.²⁴

Upotreba blokatora receptora za angiotenzin II

Antagonisti receptora za angiotenzin II selektivno blokiraju vezivanje angiotenzina II za AT-1 receptore, ali ne i za AT-2 receptore.²⁵ Blokatori receptora za angiotenzin II - ARB imaju bolje zaštitno dejstvo na parenhim bubrega u odnosu na blokatore konvertaze angiotenzina I - ACE I. Blokada AT-1 receptora dovodi do povećanja nivoa angiotenzina II u cirkulaciji, koji stimuliše AT-2 receptore. Stimulacija AT-2 receptora u bubregu reguliše pritisak-natriurezu, i stimuliše stvaranje azotnog oksida-NO, bradikina ili epxyeicosatrien kiseline, a sve to za posledicu ima vazodilataciju. Dodatno, približno 40% angiotenzina I se konvertuje/pretvara u angiotenzin II putevima koji ne zavise od konvertaze angiotenzina I (ACE), pretežno u bubregu kod dijabetesne nefropatije. Dejstva tako stvorenog angiotenzina II (angiotenzina II stvorenog putevima koji ne zavise od ACE) se sprečavaju vezivanjem antagonista angiotenzin II receptora za AT-1 receptor.^{22,23,24,25} Klinička ispitivanja pokazuju da su antagonisti AT-1 receptora bolji za očuvanje bubrežnog protoka krvizatoštoneutrališu/antagonizuju dejstvo angiotenzina II stvorenog ne samo „ACE putem“, već i „ne-ACE putem“, dejstvom chymase („chymase“ put).^{22,23} Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom antagonisti AT-1 receptora imaju manji rizik za razvoj hiperkalemije u odnosu na blokatore konvertaze angiotenzinal.^{22,23} Prema preporukama ADA (American Diabetes Association guidelines) antagoniste receptora za angiotenzin II treba koristiti kao lekove prve linije kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip-2, hipertenzijom i mikroalbuminurijom ili kliničkom albuminurijom.²⁵

Kombinovana primena blokatora konvertaze angiotenzina I i blokatora receptora za angiotenzin II

Opravanost za primenu kombinovane terapije ogleda se u: blokiranju dejstva angiotenzina II koji nastaje alternativnim putem (ARB antagonisti AT-1 receptora), razgradnji bradikina čime se smanjuju njihova neželjena dejstva (ACE I), povećanjem angiotenzina (1-7) čime se ispoljava vazodilatacija (ACE I + ARB), stimulacijom AT-2 receptora ispoljavase zaštitno dejstvo na progresiju oštećenja bubrega (ARB), veći stepen blokade klasičnog RAS (ACE I + ARB).²² Glavno neželjeno dejstvo kombinovane terapije jeste hiperkalemija. Klinička ispitivanja pokazuju da kombinovana terapija dovodi do statistički značajnog smanjenja proteinurije u odnosu na monoterapiju.^{22,23} Kombinovana terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima AT-1-R pruža bolje nefroprotektivno dejstvo, ali dovodi i do značajnog povećanja plazma-reninske aktivnosti usled prekidanja negativnog feedback mehanizma, koji je posredovan AT-1-R na nivou ćelija jukstaglomerulskog aparata.^{22,23}

Upotreba blokatora receptora za aldosteron

Kod bolesnika koji su lečeni ACE I ili ARBs dolazi do povećanja koncentracije aldosterona u poređenju sa vrednostima izmerenim pre započinjanja lečenja. Izmicanje aldosterona („aldosterone escape“) ili napredak aldosterona („breakthrough“) je fenomen koji opravdava upotrebu blokatora receptora za mineralokortikoide-MRBs (spironolakton 25 mg na dan ili eplerenon 50 mg na dan), kao dodatak ACE inhibitorima ili ARBs.^{26,27} Klinička ispitivanja pokazuju da 45-50% bolesnika koji su lečeni blokatorima konvertaze angiotenzina I i 25% bolesnika lečenih blokatorima receptora za angiotenzin II ima povećanu koncentraciju aldosterona.²⁷ Hiperkalemija je najozbiljnija komplikacija upotrebe antagonista aldosterona.^{26,27,28} Prema podacima kliničke studije RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) ozbiljna hiperkalemija (koncentracija K⁺ ≥ 6.0 mmol/l) se javlja u 2% bolesnika koji su lečeni spironolaktonom.²⁸ U faktore rizika za razvoj hiperkalemije posle upotrebe antagonista aldosterona spadaju: odmakle godine starosti, velike doze antagonista aldosterona/blokatora receptora za mineralokortikoide - ARAs/MRBs, dijabetesna nefropatija, hronična bolest bubrega (JGF < 60 ml/min), upotreba diuretika koji štede kalijum, istovremena dvostruka (ACE I, ARB) ili trostruka (ACE I, ARB, DRI) blokada RAAS-a.^{26,27,28} U faktore koji doprinose nastanku hiperkalemije spadaju i neodgovarajući izbor bolesnika za primenu ovog leka i nepotpuni monitoring kalijuma u serumu kod ovih bolesnika.^{26,27,28} Postojeće preporuke za primenu antagonista receptora za aldosteron ukazuju da ove lekove treba primeniti kod bolesnika kod kojih je koncentracija K⁺ u serumu

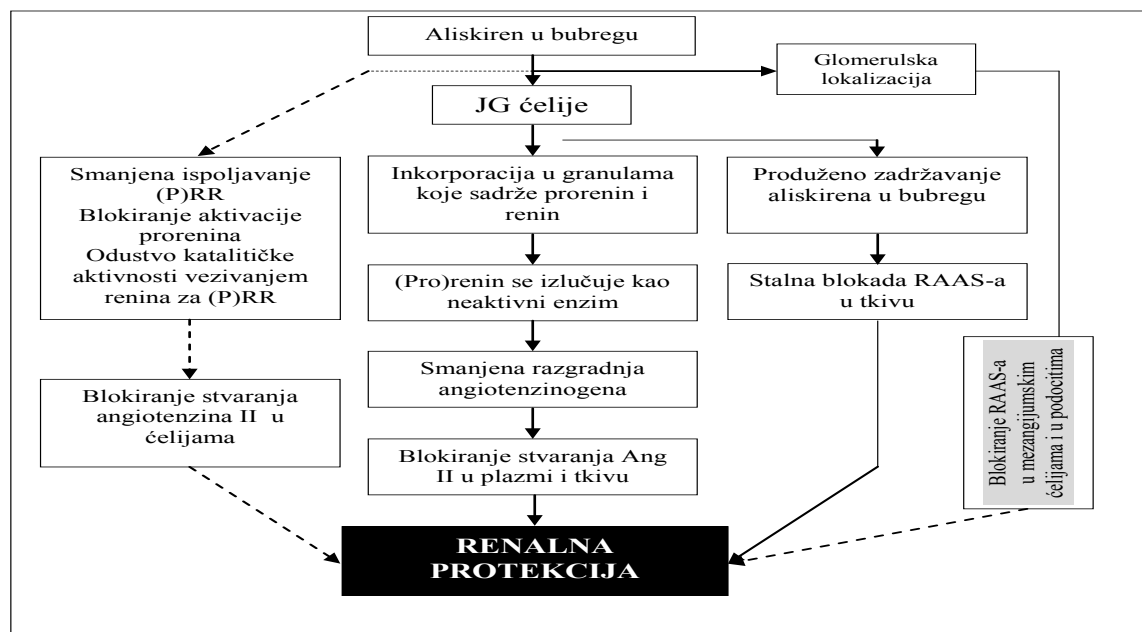
manja od 5,0 mmol/l, a koncentracija kreatinina $\leq 2,5$ mg/dl za muškarce i $\leq 2,0$ mg/dl za žene.²⁸ Koncentracija kalijuma i kreatinina se određuju posle 4 nedelje od započinjanja lečenja ili posle prve nedelje kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik za tešku hiperkaliemiju ($K^+ \geq 6,0$ mmol/l), kao što su bolesnici sa dijabetesom ili bolesnici sa smanjenom jačinom glomerulske filtracije < 60 ml/min.²⁸ Kod bolesnika koji boluju od dijabetesne nefropatije, antagonist aldosterona u dnevnoj dozi od 25 mg nadan spironolaktona ili 50 mg na dan eplerenona u kombinaciji sa blokatorima RAS ne treba primenjivati ukoliko je klirens kreatinina ≤ 45 ml/min, a bazalna koncentracija kalijuma u serumu $\geq 4,5$ mmol/l.^{26,27,28} Preporuke za smanjenje neželjenih dejstava antagonista aldosterona kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega (JGF = 30-60 ml/min/1,73m²) uključuju: izbegavanje upotrebu antagonista aldosterona kod bolesnika sa klirensom manjim od 60 ml/min/1,73m², ne započinjati upotrebu antagonista aldosterona kod bolesnika kod kojih je početna koncentracija kalijuma veća od 5,0 mmol/l, lečenje započeti sa malim dozama antagonista aldosterona, oprezna primena antagonista aldosterona u kombinaciji sa još jednim blokatorom RAAS-a (ACE I/ARB), ili sa još jednim agensom koji blokira ili stimuliše sekreciju renina iz jukstaglomerulskih ćelija (beta blokatori, direktni inhibitori renina, inhibitori kalcineurina, agonisti receptora za vitamin D), istovremena upotreba diuretika henleove petlje može popraviti kontrolu kalijuma u serumu ($K^+ > 4,5$ mmol/l) kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega, ako se koncentracija kalijuma povećá preko 5,0 mmol/l, smanjiti dozu antagonista aldosterona za 50%, a ukoliko je koncentracija K veća od 5,5 mmol/l, prekinuti upotrebu antagonista aldosterona i smanjiti dijetetski unos kalijuma.^{26,27,28,29} Koncentraciju kalijuma u serumu odrediti jednom nedeljno nakon započinjanja lečenja antagonista aldosterona ili nakon promene doze.^{26,27,28,29} Antagonisti aldosterona su kontraindikovani kod bolesnika sa odmaklim oštećenjem bubrega kod kojih je klirens endogenog kreatinina < 30 ml/min/1,73m² i kod bolesnika kod kojih je koncentracija kalijuma u serumu $\geq 5,5$ mmol/l.^{26,27,28,29}

Upotreba direktnih inhibitora renina

Ispitivanja pokazuju da dugotrajna primena blokatora konvertaze angiotenzina I i/ili blokatora receptora za angiotenzin II (posle 6 meseci primene) može biti praćena povećanjem koncentracije renina u plazmi i povećanjem plazma-reninske aktivnosti - PRA (plasma renin activity), kao i vraćanjem koncentracije angiotenzina II i aldosterona na normalan, pa čak i povišen nivo u krvi. Do povećanja koncentracije angiotenzina II i aldosterona kod bolesnika koji uzimaju blokatore konvertaze angiotenzina I i/ili blokatore receptora za angiotenzin II dolazi zbog prekidanja feedback mehanizma, a ovaj fenomen se u literaturi

označava još i kao fenomen „izmicanja angiotenzina II“ („angiotensine II escape“).^{7,21,24} Podaci iz brojnih kliničkih studija ukazuju da blokada renin-angiotenzin aldosteron sistema ima značajnu ulogu u sprečavanju napredovanja bolesti bubrega.⁶ Blokatori konvertaze angiotenzina I (ACE I) i blokatori receptora za angiotenzin II (ARB) sprečavaju ubrzani gubitak funkcije bubrega kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega. Međutim, dosadašnja primena ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II ne pruža zadovoljavajući nivo zaštite od napredovanja bolesti bubrega, jer kod jednog značajnog broja bolesnika dolazi do napredovanja bolesti do završnog stadijuma.^{6,21} Nova strategija lečenja sastoji se u povećanju blokade RAAS-a i uključuje visoke doze ACE I ili ARB, kombinovano lečenje ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II i direktno blokiranje renina, shema 4.^{6,9,21}

Direktni blokatori renina sprečavaju pretvaranje angiotenzinogena u angiotenzin I, a prvi aktivni blokator renina za per os primenu je aliskiren. Primenuje se u dozi od 300 mg na dan, kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom i proteinurijom, pojedinačno ili u kombinaciji sa blokatorima receptora za angiotenzin II.^{6,21,30} Direktni inhibitor renina uzrokuje značajno smanjenje plazma-reninske aktivnosti, angiotenzina I, angiotenzina II i aldosterona.²¹ On blokira reaktivaciju angiotenzina II i aldosterona, čime se izbegava njihovo nakupljanje i posledično dejstvo na progresiju oštećenja bubrega.²¹ Povećan arterijski krvni pritisak, hiperglikemija i smanjena koncentracija vitamina D stimulišu oslobađanje renina, i dovode do aktivacije intrarenalnog RAAS-a, koji doprinosi opadanju funkcije bubrega i razvoju završnog stadijuma bolesti bubrega.^{6,21} U kliničkoj studiji AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 i imaju proteinuriju, upotreba aliskirena (dodavanje aliskirena bolesnicima koji primaju maksimalnu dozu losartana od 100 mg na dan) dovodi do smanjenja izlučivanja albumina putem urina za 20%, u odnosu na placebo grupu bolesnika (grupa bolesnika koji su primali samo blokator receptora za angiotenzin II (losartan 100 mg na dan)).^{10,31} Od strane US FDA kombinovana primena aliskirena i blokatora receptora za angiotenzin II - Aliskiren/valsartan, u pojedinačnim dnevnim dozama od 150/160 mg i 300/320 mg, preporučuje se za lečenje hipertenzije kod bolesnika kod kojih monoterapija aliskirenom ili ARB nije dovela do optimalne kontrole arterijskog krvnog pritiska, kao i kod bolesnika kod kojih je za regulisanje arterijskog krvnog pritiska potreban veći broj lekova.³¹ Kombinacija aliskiren/valsartan obezbeđuje bolju kontrolu RAAS-a u odnosu na monoterapiju sa valsartanom, zato što aliskiren neutrališe reaktivno oslobađanje renina uzrokovano valsartanom i ima veći potencijal zaštite oštećenih ciljnih organa (srce/bubreg).³¹



Slika 4. Renoprotektivna dejstva aliskirena. (P)RR-(pro)renin receptor, JG-jukstaglomerulske ćelije, RAAS-renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Modifikovano prema referenci 9.

NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA KOJI BLOKIRAJU RAAS

Blokatori RAAS-a, kao što su blokatori konvertaze angiotenzina I-ACE I, blokatori receptora za angiotenzin II-ARBs, antagonisti receptora za aldosteron-ARAs, i direktni inhibitori renina-DRI povezani su sa povećanim rizikom od hiperkalemije (hiperkalemija se definiše kao koncentracija kalijuma u serumu $> 5,5$ mmol/l).³² ACE Is, ARBs, ARAs i DRIs imaju različita dejstva na homeostazu kalijuma. Ukoliko se koriste blokatori RAAS-a kao monoterapija incidencija hiperkalemije je niska ($\leq 2,0\%$), a za dvostruku blokadu RAAS-a incidencija hiperkalemije iznosi približno $5,0\%$ ($5,5\%$). Bolesnici sa dijabetesom, hroničnom slabošću bubrega i kongestivnom srčanom slabošću imaju povećan rizik za hiperkalemiju ($5-10\%$) u odnosu na druge bolesnike.³² I brojni drugi lekovi mogu da uzrokuju hiperkalemiju: nestereoidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL, beta blokatori, heparin i inhibitori kalcineurina.³² Kod bolesnika sa odmaklim stadijumom hronične bolesti bubrega (klirens endogenog kreatinina manji od 30 ml/min) - JGF ≤ 30 ml/min, ili kod onih koji imaju renalnu tubulsku acidozu tip IV (mnogo češće kod bolesnika koji bopluju od dijabetesa) postoji povećan rizik od hiperkalemije, tako da kod ovih bolesnika ne treba primenjivati antagoniste aldosterona i kombinovanu blokadu renin-angiotenzin-aldosteronsistema.³²

ZAKLJUČAK

Blokada renin-angiotenzin-aldosteronsistema smanjuje proteinuriju i usporava progresiju hronične bolesti bubrega.

LITERATURA

1. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. Chronic renal disease: renoprotective benefits of Renin-Angiotensin-System Inhibition. *Ann Intern Med* 2001; 136(8): 604-15.
2. Lederer E, Ouseph R. Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 162-71.
3. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Uloga reninangiotenzin-aldosteron sistema u progresiji hronične slabosti bubrega. *Medicinski Časopis* 2008; 42(2): 13-21.
4. Danilczuk U, Penninger JM. Angiotensin-Converting Enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res* 2006; 98(4): 463-71.
5. Soler MJ, Wysocki J, Batlle D. Angiotensin-converting enzyme2 and the kidney. *Exp Physiol* 2008; 93(5): 549-56.
6. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 31(6): 541-50.
7. Wiggins KJ, Kelly DJ. Aliskiren: a novel renoprotective agent or simply an alternative to ACE inhibitors? *Kidney Int* 2009; 76(1): 23-31.
8. Mende CW. Application of direct renin inhibition to chronic kidney disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24(2): 139-49.
9. Feldman DL. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease. *Hypertension Research* 2010; 33(4): 279-87.
10. Hollenberg NK. Direct renin inhibition and the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(1): 49-55.
11. Campbell D. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008; 51(5): 1259-64.
12. Sihn G, Rousselle A, Vilianovitch L, Burckle C, Bader M. Physiology of the (pro)renin receptor: Wnt of change? *Kidney Int* 2010; 78(3): 246-56.
13. Petrović D, Stojimirović B. Uticaj proteinurije na oštećenje tubulointersticijuma. *Med Pregl* 2003; 56(7-8): 351-4.
14. Petrović D, Stojimirović B. Proteinuria as a risk factor for progression of chronic renal disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 552-8.
15. Ferrari P. Prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 2(1): 81-9.
16. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 99): 57-65.
17. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2): 288-96.
18. Ruster C, Wolf G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 2985-91.
19. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 1984-92.
20. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1132-40.
21. Segall L, Covic A, Goldsmith DJA. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2435-9.
22. Weinberg MS, Weinberg AJ, Zappe DH. Effectively targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease: rationale for using angiotensin II receptor blockers in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *JRAAS* 2000; 1(3): 217-33.
23. Hilgers KF, Mann JFE. ACE Inhibitors versus AT1 receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4): 1100-8.
24. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the Renin-Angiotensin System for cardiorenal protection: an update. *Am J Kidney Dis* 2010; 53(2): 332-45.
25. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt1): 720-30.
26. Jain G, Campbell RC, Warnock DG. Mineralocorticoid receptor blockers and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(10): 1685-91.
27. Nagase M, Fujita T. Aldosterone and glomerular podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(4): 233-42.
28. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation* 2010; 121(7): 934-9.

Primena implantata kod pacijenata sa rascepom nepca

Marija Bubalo, Radomir Milović, Zoran Lazić

Odeljenje za implantologiju Klinike za maksilofacijalnu, oralnu hirurgiju i implantologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd / Department of Implantology, Clinic for Maxillofacial, Oral Surgery and Implantology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 25.12.2010
PRIHVAĆEN / ACCEPTED 22.02.2011

APSTRAKT

Pacijenti sa rascepom usne i nepca ne sreću se često u svakodnevnoj stomatološkoj praksi, premda je to jedna od najčešćih kongenitalnih anomalija orofacijalnog područja. Osobe sa kongenitalnim i kraniofacijalnim defektom su jedinstvene i svaki od ovih pacijenata treba da se posmatra i leči individualno da bi došlo do što boljeg rezultata. Cilj ovog rada je da prikaže rehabilitaciju pacijentkinje sa rascepom nepca primenom dentalnih implantata. Pacijentkinji staroj 24 godine sa jednostranim rascepom nepca ugrađena su četiri implantata. Zbog izrazito smanjenih dimenzija grebena donje ivice, primenjena je kombinacija cilindričnih i mini dentalnih implantata. Nakon četiri meseca pacijentkinji je urađena gornja skeletirana proteza retinirana prečkama i kuglastim dodacima na mini implantatima. Dobro planirana protetska, periodontalna i hiruška terapija može da rezultuje zadovoljavajućom funkcijom i estetikom i ublaži deformitet. Terapija implantatima je sigurna procedura i ima mnogo prednosti u odnosu na protetska rešenja.

Ključne reči: rascep usne; rascep nepca; dentalni implantat; dentalna proteza, implantom-podržana; rehabilitacija.

Dental implant treatment for patient with cleft lip and palate

ABSTRACT

Patients with cleft lip and palate are not presented often in routine clinical practice, although this is one of the most common congenital anomalies of the orofacial area. People with congenital and craniofacial defects are unique and each of these patients should be considered and treated individually in order to reach as well as possible result. The aim of this paper is to present the rehabilitation of a patient with cleft palate using dental implants. A female, 24 years old, with unilateral cleft palate have been embedded with four implants. Due to the extremely reduced dimensions of the crest of maxilla, a combination of cylindrical and mini dental implants was used. After four months the patient underwent upper denture implantation with retained bars and spherical attachments to mini-implants. Well planned prosthetic, periodontal and surgical therapy can result in satisfactory function and aesthetics, and mitigate the deformity. Implant treatment is a safe procedure and has many advantages over prosthetic solutions.

Key words: cleft lip; cleft palate; dental implants; dental prosthesis, implant-supported; rehabilitation.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Marija Bubalo, Odeljenje za implantologiju Klinike za maksilofacijalnu, oralnu hirurgiju i implantologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, 11000 Beograd, Tel: 0641404448, E-mail: bubalom@sezampro.rs

Marija Bubalo, Department of Implantology, Clinic for Maxillofacial, Oral Surgery and Implantology, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia, Phone: +381641404448, E-mail: bubalom@sezampro.rs

UVOD

Rascepi usne i nepca su najčešća kongenitalna anomalija orofacijalnog područja. Učestalost rascjepa iznosi 1 na 500 do 700 novorođene dece. Od ukupnog broja rascjepa usana i nepca, izolovani rascepi usne su zastupljeni sa 25%, jednostrani rascepi usne i nepca sa 40%, obostrani rascepi usne i nepca sa 10%, a izolovani rascepi usne i nepca sa 25%.¹

Etiologija rascjepa nije u potpunosti razjašnjena. Nastanak ove anomalije se dovodi u vezu sa uticajem raznih činilaca od kojih pored nasleđa (genetski faktor), značajnu ulogu imaju i egzogeni faktori.¹

Pored vidljive anomalije sa kojom novorođeno dođe na svet, rascjep usne i nepca uzrokuje niz poremećaja u vezi sa unošenjem hrane, razvojem zuba, razvojem gornje vilice i nosa, glasom i govorom, sluhom, disanjem, fizičkim i psihičkim razvojem.^{1,2}

Rascepi alveolarnog nastavka često uzrokuju poremećaje razvoja mlečnih i stalnih zuba, a takođe i gornje vilice. Od poremećaja razvoja zuba najčešće se zapaža nedostatak pojedinih ili pojava prekobrojnih zuba. Rascjep se najčešće nalazi između lateralnog sekutića i očnjaka. Ova dva zuba mogu nedostajati. Ako postoje, oni mogu biti nepravilnog položaja često sa kruničnim delom u pukotini rascjepa. Takođe mogu biti morfološki deformisani ili hipomineralizovani. Prekobrojni zubi su česti, a nalaze se oko pukotine rascjepa.^{1,2,3}

Kod pacijenata sa rascjepima, naročito sa rascjepima nepca, postoji velika razlika u veličini, obliku i položaju vilica. Malokluzija III klase se javlja kod većine slučajeva. Najčešće postoji pseudoprogenija čiji je uzrok hipoplazija maksile. Nedostatak ili pojava prekobrojnih zuba takođe doprinosi malokluziji. Zaostajanje u razvoju maksile je najčešći uzrok malokluzije. Takva maksila može biti deficitarna u sve tri ravni, što se manifestuje retruzijom, konstrikcijom i vertikalnom nerazvijenosti.^{1,4}

Postoje različite terapijske rešenja i tretman pacijenata sa rascjepom. Kombinacija primene koštanog grafta sa implantatno nošenim fiksnim ili mobilnim protetskim radovima spada u agresivnija rešenja. Konzervativniji tretman bi podrazumevao konvencionalni fiksni ili mobilni protetski rad za pacijente koji ne žele hiruršku intervenciju. Mobilni protetski radovi su posebno indikovani kod pacijenata sa nedostatkom tkiva, fistulama, disfunkcijom mekog nepca i nekoordinisanom funkcijom nazofaringealnog sfinktera koji uzrokuje hipernazalni govor.^{4,5}

Cilj rada je da prikaže primenu dentalnih implantata u rehabilitaciji pacijenata sa rođenim jednostranim rascjepom

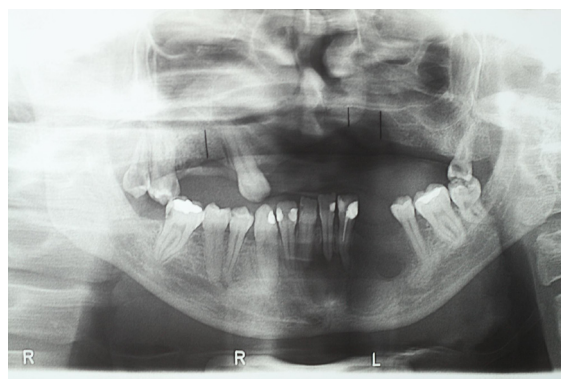
pom nepca (slika 1).



Slika 1. Izgled usne duplje pre početka terapije.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 24 godine sa jednostranim rascjepom nepca, alveolarnog nastavka i usne sa leve strane javila se u Odeljenje implantologije Klinike za maksilofacijalnu, oralnu hirurgiju i implantologiju VMA radi protetskog zbrinjavanja. U detinjstvu je bila podvrgnuta operacijama heilioplastike i palatoplastike pomoću kojih je zavorena fistula. Kliničkim pregledom ustanovljena je parcijalna bezubost gornje i donje vilice sa izrazito lošom oralnom higijenom i nesaniranim preostalim zubima. Uočena je izrazita asimetrija grebena gornje vilice, uzak greben gornje vilice naročito u frontalnim segmentima i progenerativni odnos u frontalnim i lateralnim segmentima do regije molara (ukršten zagrižaj). Uzeti su otisci za studijske modele i pacijentkinja je upućena da uradi Rtg snimke i tomografska merenja kosti u regijama moguće ugradnje implantata: 15, 23, 24 i 26 (slike 2 i 3).



Slika 2. Početni ortopantografski snimak.



Slika 3. Progeni odnos vilica.

Analizom Rtg snimka i tomografskih merenja kosti ustanovljena je smanjena visina alveolarnog grebena u regijama 15 i 26 (visina 7,71mm, širina 3,63mm), a izrazito smanjena širina u regijama 23 i 24 (visina 8,74, širina 2,61mm). Na osnovu tomografskih merenja i kliničkog pregleda, donesen je plan hirurške i protetske terapije uzimajući u obzir i želju pacijentkinje da se poboljša njeno postojeće stanje i u estetskom i u funkcionalnom pogledu.

U prvoj fazi terapije, pacijentkinji su ugrađena dva cilindrična enosalna implantata u regijama 15 i 26 promera 3,5 mm i dužine 9 mm, a zbog smanjene širine u regijama 23 i 24 ugrađena su dva mini dental o-ball implantata, promera 2,1 mm i dužine 10 mm (slika 4).



Slika 4. Ortopantomografski snimak sa ugrađenim implantatima.

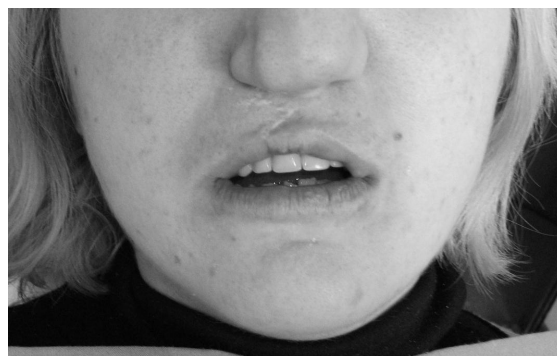
U drugoj fazi, nakon četiri meseca započeta je protetska rehabilitacija. Iz estetskih razloga (podupranje usne) i funkcionalnih (uspostavljanje okluzije), odlučili smo se za izradu hibridnog rada mešovito nošenog sa primenom kombinovane retencije (kuglasti atečmeni i jahači s prečkom). Retencija i stabilizacija postignuta je primenom dve vrste retencionih elemenata i većim brojem istih. Zubi u gornjoj vilici su konzervativno sanirani, na njima su izrađene namenske krune, cilindrični implantati i krune povezani su prečkom i urađena je gornja skeletirana proteza retinirana prečkama i kuglastim atečmenima na mini implantatima (slike 5, 6 i 7).



Slika 5. Namenske krune i implantati povezani prečkom.



Slika 6. Izgled protetslog rada.



Slika 7. Izgled pacijentkinje nakon rehabilitacije.

DISKUSIJA

Dentalna rehabilitacija pacijenata sa rascepom nepca puna je izazova. Implantatno nošeni fiksni i mobilni protetski radovi mogu da obezbede normalniji izgled kontura lica, da poboljšaju liniju osmeha, odnos između viličnih lukova i poboljšaju funkciju, naročito kod mlađih pacijenata sa facijalnim defektima. Implantatno nošene proteze mogu da povećaju stabilnost, retenciju, funkciju i prezervaciju kosti. Mnogi autori su zapazili da se pacijenti sa kraniofacijalnim defektima često osećaju mnogo pozitivnije nakon protetskog tretmana. A intervencije u ranijem periodu mogu biti ekstremno korisne za opšte dobro takvih pacijenata.⁶

Maksilofacijalni protetski tretman, kombinacija fiksnog, implantatno nošenog rada i pokretne proteze zajedno sa ostalom stomatološkom i medicinskom terapijom smatra se neophodnom da bi se dobio što idealniji funkcionalni i estetski ishod za pacijenta.

Primena samo fiksnog protetskog rada može da dovede do brojnih problema poput onih kod izgovaranja pojedinih glasova, uklanjanje čvrstog zubnog tkiva više nego što je potrebno, teškoće u održavanju oralne higijene zbog nedostataka zdravog gingivalnog i periodontalnog tkiva. Zbog toga se preporučuje da se dva podupirača, odnosno nosača postave sa svake strane rascepa.⁷

Dobro planirana protetska, periodontalna i hirurška terapija može da rezultuje zadovoljavajućom funkcijom i estetikom i ublaži deformitet.

Mobilna zubna proteza može da se primenjuje privremeno. Iako može da obezbedi dobru estetiku, deo proteze se mora oslanjati na meka tkiva nepca i na taj način uzrokovati iritacije. Kao definitivno protetsko rešenje primenjuje se kada nedostaje veliki broj zuba i kada je bezubo sedlo preveliko da bi se premostilo fiksnim radom. Kod pacijenata sa nedostatkom tkiva u tim regijama, takođe se primenjuje mobilni protetski rad zbog toga što fiksni rad može da oteža govor. Pozicije implantata moraju biti protetski modifikovane. Time je omogućeno ne samo da se proveri implantat, opterećenje i izgled mukoze, nego se na taj način stimuliše nedovoljna količina čvrstog i mekog tkiva u oralnoj šupljini.⁸⁻¹¹

Dentalna rehabilitacija primenom implantata je postepeno postala rutina u tretmanu pacijenata sa heilognatopalatošizom.¹² Lilja i sar. su 1998. g. prikazali studiju u kojoj je kod 16 pacijenata sa rascepom ugrađen 31 implantat sa stopom preživljavanja od 93%. Period praćenja je bio 6 godina i 3 meseca, a srednje vreme opservacije kod opterećenih implantata bilo je 5 godina i 6 meseci. I posle 10 godina svi implantati su aktivni i integrisani.¹³

Terapija dentalnim implantatima je sigurna procedura i ima mnogo prednosti u odnosu na ranija tradicionalna protetska rešenja.¹⁴ Preporuka je da se koriste kao rutinski tretman kod pacijenata sa rascepom kad se zatvaranje luka ne može postići ortodontskim sredstvima.^{15,16}

Implantatno nošeni fiksni i mobilni protetski radovi mogu da obezbede normalne konture lica, poboljšaju liniju osmeha, međuvilične odnose i bolju funkciju žvakanja pacijenata sa facijalnim defektom. Pacijenti sa urođenim kraniofacijalnim defektima su vrlo često manje motivisani da održavaju dobru oralnu higijenu, što dovodi do povećanog gubitka zuba i destrukcije oralnih tkiva. Zbog toga je neophodna edukacija pacijenata. Rane intervencije i protetska

terapija može u značajnoj meri da doprinese opštem blagostanju ovih pacijenata.^{2,9}

LITERATURA

1. Pišćević A, Gavrić M, Sjerobabin I. Maksilofacijalna hirurgija. Beograd: Draganić, 1995.
2. Reisberg DJ. Prosthetic habilitation of patients with clefts. *Clin Plast Surg* 2004; 31: 353–60.
3. Hochman N, Yaff A, Brin I, Zilberman Y, Ehrlich J. Functional and esthetic rehabilitation of an adolescent cleft lip and palate patient. *Quintessence Int* 1991; 22: 401–4.
4. Mese A, Ozdemir E. Removable partial denture in a cleft lip and palate patient: a case report. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 924–7.
5. Hickey AJ, Salter M. Prosthodontic and psychological factors in treating patients with congenital and craniofacial defect. *J Prosthet Dent* 2006; 95: 392–6.
6. Turner SR, Rumsey N, Sandy JR. Psychological aspects of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 1998; 20: 407–15.
7. Randow K, Glantz PO, Zoger B. Technical failures and some related clinical complications in extensive fixed prosthodontics. An epidemiological study of long term clinical quality. *Acta Odontologica Scandinavica* 1986; 44 (4): 241–55.
8. Bumer J, Curtis TA, Marunick TM. Maxillofacial rehabilitation: prosthodontic and surgical considerations. St. Louis: Elsevier, 1996.
9. Reisberg DJ. Dental and prosthodontic care for patients with cleft or craniofacial conditions. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37 (6): 534–7.
10. Tung SH, Pakkan G, Keyf F. A method for positioning the premaxilla during impression making for a patient with bilateral cleft lip and palate: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2006; 96 (4): 233–6.
11. Dostalova T, Holkovsky J, Bartonova M, Seydlova M, Šmahel Z. Reconstruction of cleft palate using implants – case report. *Quintessenz* 2007; 16(9).
12. Verdi FJ, Landi GL, Cohen SR. Use of Branemark implants in the cleft palate patients. *Cleft Palate J* 1991; 28: 301–3.
13. Ljilja J, Yontehev E, Friede H, Elander A. Use of titanium dental implants as an integrated part of a CLP – protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998; 32: 213–9.
14. Cune MS, Meijer GJ, Koole R. Anterior tooth replacement with implants in grafted alveolar cleft site: a case series. *Clin Oral Impl Res* 2004; 15: 616–24.
15. Ljilja J. Cleft lip and palate surgery. *Scand J Surg* 2003; 92: 269–73.
16. Fukida M, Takahashi T, Yamaguchi T, et al. Dental rehabilitation using endosseous implants and orthognathic surgery in patient with cleft lip and palate: report of two cases. *J Oral Rehabil* 2000; 27: 546–51.

Mehanizam fiziološke adaptacije na trening izdržljivosti

Kosta Arsić¹, Dragan Radovanović², Dragutin Arsić³

1. Visoka medicinska škola "Luj Paster", Novi Sad / College of Health Studies "Luj Paster", Novi Sad, Serbia

2. Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Niš / Faculty of Sport and Physical Education, Nis, Serbia

3. Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje", Čuprija / Institut for Public Health Cuprija "Pomoravlje", Cuprija, Serbia

PRIMLJEN / RECIVED 20.12.2010

APSTRAKT

Sportski trening dovodi do strukturalnih i metaboličkih adaptacija što povećava funkcionalne sposobnosti organizma. Poboljšanje izdržljivosti koje je praćeno redovnim aerobnim treningom rezultat je brojnih adaptacija na trenažni stimulans. Neki adaptivni procesi dešavaju se unutar samih mišića obezbeđujući efikasniji transport i korišćenje kiseonika i energetskih supstrata. Druge važne promene dešavaju se u kardiovaskularnom sistemu poboljšavajući cirkulaciju do, i u samim mišićima. Uvećanje dimezija leve srčane komore, smanjen periferni otpor u krvnim sudovima i veća količina krvi su adaptivne promene koje omogućavaju povećanje vrednosti udarnog volumena srca tokom maksimalne i submaksimalnih fizičkih aktivnosti, kao i u mirovanju. Protok krvi u mišićima je povećan sa treningom izdržljivosti usled povećanja kapilarne mreže, efikasnije distribucije protoka krvi i povećanja količinom krvi. Povećanje količine krvi je uzrokovano uvećanjem zapremine krvne plazme, pri čemu se smanjuje viskoznost i olakšava cirkulacija i dopremanje kiseonika. Treening izdržljivosti rezultuje sniženjem vrednosti krvnog pritiska tokom submaksimalnog intenziteta fizičke aktivnosti, dok je pri maksimalnom intenzitetu fizičke aktivnosti sistolni pritisak povišen, a dijastolni pritisak snižen u poređenju sa vrednostima pre treninga. Treening izdržljivosti dovodi do povećanja broja i veličine mitohondrija u mišićnim vlaknima. Aktivnost mnogih oksidativnih enzima je pojačana kao posledica adaptacije na ovakvu vrstu treninga. Ove promene koje se dešavaju u mišićima, kombinovane sa adaptacijom transportnog sistema kiseonika, povećavaju kapacitet oksidativnog metabolizma i kardiorespiratornu izdržljivost. Adaptirani skeletni mišić sadrži znatno više glikogena u poređenju sa neadaptiranim mišićem. Takođe u adaptiranim mišićima je veći sadržaj triglicerida. Aktivnost mnogih enzima uključenih u β -oksidaciju masti raste sa treningom, što rezultira povećanjem nivoa slobodnih masnih kiselina.

Ključne reči: tolerancija na napor; adaptacija, fiziološka; sportska medicina.

Mechanisms of physiological adaptation to endurance training

ABSTRACT

Sports training leads to structural and metabolic adaptations, which increases body functional ability. Endurance improvement consequent to regular aerobic training is result of numerous adaptations to training stimulus. Some adaptive processes occur within muscles themselves providing efficient transport and use of oxygen and energy substrates. Other important changes occur in cardiovascular system improving circulation to and within muscles. Enlargement of left ventricle, decreased peripheral vascular resistance and increased blood volume are adaptive changes increasing stroke volume during maximal and sub-maximal physical activity, as well as at the resting time. Endurance training increases muscle blood flow due to enlargement of capillary network, more efficient blood distribution and increased blood volume. Increased blood volume is caused by increased plasma volume, resulting in reduced blood viscosity and facilitated circulation and oxygen delivery. Sub-maximal intensity endurance training results in lowering blood pressure, while maximum intensity physical activity results in elevated systolic and lower diastolic pressure compared with pretraining values. Endurance training results in increase of mitochondria number and size in muscle fibers. Activity of many oxidative enzymes is enhanced as a result of adaptation to this type of training. These changes occurring in muscles, combined with oxygen transport system adaptation, increase the capacity of oxidative metabolism as well as the cardiorespiratory endurance. Adapted skeletal muscle contains significantly more glycogen in comparison to unadapted muscle. The quantity of triglycerides is also larger in adapted muscles. Activity of many enzymes involved in β -oxidation of fat increases with training, resulting in increased level of free fatty acids.

Key words: exercise tolerance; adaptation, physiological; sports medicine.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Kosta Arsić, Jastrebačka 45/2, 35230 Čuprija, Srbija, Tel. 0656545000, E-mail: kostalakosta@yahoo.com

Kosta Arsic, Jastrebacka 45/2, 35230 Cuprija, Serbia, Phone +381656545000, E-mail: kostalakosta@yahoo.com

UVOD

Homeostaza označava održavanje stalnih, nepromenjenih uslova unutrašnje sredine. Homeostaza je bazični princip fiziologije. Homeostaza je stanje dinamičke ravnoteže u živom organizmu u pogledu različitih funkcija tkiva, organa i sistema organa, kao i u pogledu zapremine i sastava telesnih tečnosti. Postoji veliki broj regulišućih mehanizama, koji su zaduženi da održavaju unutrašnju sredinu organizma relativno konstantnom. Mehanizam negativne povratne sprege (negative feedback) reguliše većinu bioloških funkcija u organizmu.¹ Ukoliko neki faktor ili parametar postane preterano veliki ili suviše mali, započinje mehanizam negativne povratne sprege, koji se sastoji od niza promena koje vraćaju taj činitelj prema određenoj srednjoj vrednosti i tako se održava homeostaza. Pozitivna povratna sprega, još se naziva i vrtinsko kolo (circulus vitiosus), karakteriše se time da početni stimulus stalno potencira isti efekat.² Zbog ovakvog mehanizma delovanja pozitivna sprega ne vodi ka stabilnosti, već ka nestabilnosti i disfunkciji. Karakteristika svih živih bića je reakcija na trenutne (akutne) nadražaje i adaptacija ili prilagođavanje na dugotrajne (hronične) nadražaje. Adaptacijom na dugotrajne uticaje (promenjene zahteve) organizam obezbeđuje opstanak i funkcionisanje u promenjenim uslovima sredine. Sportski trening, kroz ponavljanje određenih aktivnosti, dovodi do strukturalnih i metaboličkih adaptacija što povećava funkcionalnu sposobnost organizma.

MEHANIZMI FIZIOLOŠKE ADAPTACIJE NA TRENING IZDRŽLJIVOSTI

Poboljšanje izdržljivosti koje je praćeno redovnim aerobnim treningom rezultat je brojnih adaptacija na trenažni stimulans. Neki adaptivni procesi dešavaju se unutar samih mišića obezbeđujući efikasniji transport i korišćenje kiseonika i energetskih supstrata. Druge važne promene dešavaju se u kardiovaskularnom sistemu poboljšavajući cirkulaciju do, i u samim mišićima. Uvećanje dimezija leve srčane komore, smanjen periferni otpor u krvnim sudovima i veća količina krvi su adaptivne promene u organizmu tokom treninga izdržljivosti koje omogućavaju povećanje vrednosti udarnog volumena srca tokom maksimalne i submaksimalnih fizičkih aktivnosti, kao i u mirovanju. Protok krvi u mišićima je povećan sa treningom izdržljivosti usled povećanja kapilarne mreže (stvaranjem novih i otvaranjem postojećih kapilara), efikasnije distribucije protoka krvi i povećanja količinom krvi. Povećanje količine krvi je uzrokovano uvećanjem zapremine krvne plazme, pri čemu se smanjuje viskoznost i olakšava cirkulacija i dopremanje kiseonika. Trening izdržljivosti rezultuje sniženjem vrednosti krvnog pritiska tokom submaksimalnog intenziteta fizičke aktivnosti, dok je pri maksimalnom intenzitetu fizičke ak-

tivnosti sistolni pritisak je povišen, a dijastolni pritisak snižen u poređenju sa vrednostima pretreninga. Trening izdržljivosti dovodi do povećanja broja i veličine mitohondrija u mišićnim vlaknima. Aktivnost mnogih oksidativnih enzima je pojačana kao posledica adaptacija na ovakvu vrstu treninga.³ Ove promene koje se dešavaju u mišićima, kombinovane sa adaptacijom transportnog sistema kiseonika, povećavaju kapacitet oksidativnog metabolizma i povećavaju kardiorespiratornu izdržljivost. Adaptirani skeletni mišić sadrži znatno više glikogena u poređenju sa neadaptiranim mišićima. Takođe u adaptiranim mišićima je veći sadržaj masti (triglicerida). Aktivnost mnogih enzima uključenih u β oksidaciju masti raste sa treningom, što rezultira povećanjem nivoa slobodnih masnih kiselina. Navedene promene rezultuju povećanom upotrebom masti kao izvora energije, uštedom glikogena i na taj način stvaranjem uslova za duže obavljanje određene fizičke aktivnosti bez pojave zamora. Poboljšanja u izdržljivosti koja prate svakodnevni aerobni trening, kao što su trčanje ili plivanje, proizilaze iz različitih adaptacija na trenažne podsticaje. Neke adaptacije javljaju se unutar mišića i uključuju promene u energetskim sistemima. Pored toga javljaju se promene u kardiovaskularnom sistemu što poboljšavajući cirkulaciju do, i unutar mišića. Najveći deo energije za funkciju mišića (mišićnu kontrakciju) stvara se od unetih ugljenih hidrata. Aerobni proces čine oksidativne reakcije materija unetih hranom, koje se odvijaju u mitohondrijama ćelija.⁴ Svaki povećani fizički i psihički napor dovodi do povećanog i ubrzanog srčanog rada, odnosno javlja se reakcija kardiovaskularnog sistema što povećava cirkulaciju preko bržeg srčanog rada i porasta pritiska. Zagrevanje sportiste pred start, nije ništa drugo do priprema krvotoka za brže snabdevanje mišića sa krvlju. Sa treningom se ovo vrlo brzo i potpunije postiže. Promene koje se najlakše mogu uočiti kod aerobnog treninga jesu povećanje mogućnosti dužeg izvođenja vežbi submaksimalnog intenziteta i povećanje maksimalne potrošnje kiseonika (VO_{2max}) pojedinaca. Zabeleženo je da postoje široke varijacije u stepenu poboljšanja submaksimalne izdržljivosti i VO_{2max} sa različitim trening programima. Dok neki pojedinac može dostići poboljšanje VO_{2max} od 20-30% kao posledice intenzivne vožnje bicikla, neka druga osoba može da oseti male promene (manje od 5%) kao rezultat istog trening programa. Naravno, fizička sposobnost pojedinca na početku trening programa imaće uticaja na veličinu poboljšanja zapaženu tokom programa. Pojedinci koji su već u dobroj kondiciji mogu da osete manje promene u aerobnoj snazi u odnosu na one koji su vodili "sedeći život" (sedatne osobe). Uopšteno gledano, prosečno povećanje VO_{2max} na osnovu istraživanja u kojima je učestvovalo veliki broj subjekata, varira između 15-20%. Takođe, javlja se gornja granica do koje pojedinac može da poboljša svoju aerobnu granicu kao posledicu treninga. Kako se obim treninga povećava javlja se i proporcijalno povećanje VO_{2max} .

2max. Najzad, povećavanjem inteziteta ili trajanja treninga po jednoj trening sezoni smanjuje se poboljšanje aerobne snage, nasuprot dužim i intenzivnijim trening sezonama.⁵ Faktori koji utiču na "gornju granicu" nisu sasvim jasni, ali mogubitipovezanasagenetskimuticajimakojiomogućavaju pojedincima da dostignu ekstremno visoke vrednosti (80 mL.kg⁻¹.min.⁻¹), dok su drugi ograničeni na 50 mL.kg⁻¹.min.⁻¹ uprkos jednakom rigoroznom treningu.

ADAPTACIJA SKELETNIH MIŠIĆA

Stalno angažovanje skeletnomišićnih vlakana dovodi do promena u njihovoj strukturi i funkciji. Aerobni trening dovodi do promena u :

1. Tipu mišićnog vlakna
2. Kapilarnoj mreži
3. Sadržaju mioglobina
4. Funkciji mitohondrija
5. Oksidativnim enzimima

1. Promene tipa mišićnog vlakna

Postoje dve vrste motornih jedinica brze i spore. Spore motorne jedinice se sastoje iz crvenih mišićnih vlakana bogatih mitohondrijama i oksidoreduktivnim enzimima. One razvijaju slabu snagu, sporo se kontrahuju, ostvaruju dugotrajan rad umerene snage, praktično nezamisljive.

Brze motorne jedinice se dele na lako zamorljive i otporne na zamor. Lako zamorljive jedinice sačinjene su od belih mišićnih vlakana, kontrahuju se velikom brzinom, razvijaju veliku snagu, ali se brzo zamaraju, ostvarujući kratkotrajni veliki rad. Jedinice otporne na zamor ostvaruju brze i jake kontrakcije u toku dužeg vremena.¹ Aerobne aktivnosti, niskog do umerenog intenziteta (džoging, vožnja bicikla) znatno se oslanjaju na sporo kontrahujuća vlakna-SK. Kao rezultat treninga, ova vlakna postaju za 7-22% veća nego odgovarajuća brzo kontrahujuća vlakna-BK. Veličina vlakna znatno varira kod različitih sportista. Neki imaju neobično velika SK vlakna, dok drugi imaju velika BK vlakna. Ovo zapažanje može biti od značaja za naučna istraživanja, jer veličina mišićnih vlakana kod utreniranih sportista nema puno veze sa aerobnim mogućnostima sportiste. Veličina vlakana može da bude značajna kod sportova koji zahtevaju veću snagu i izdržljivost, kao što su sprintersko trčanje ili dizanje tegova, gde veća BK vlakna imaju blagotvoran uticaj. Većina istraživanja pokazala su da aerobni trening nemanja procenat SK i BK vlakna. Rezultati skorašnjih istraživanja naginju takođe ka ovom stavu, ali neke neznatne promene

su zapažene kod nekih podtipova BKb vlakna. BKb vlakna su očigledno ređe korišćena nego BKa vlakna i iz tog razloga imaju manji aerobni kapacitet.⁵ Dugotrajne vežbe mogu, očigledno, angažovati ova vlakna navodeći ih da se ponašaju na način koji se može normalno očekivati od BKa vlakna. Nedavna istraživanja pokazuju da dugogodišnji aerobni treninzi mogu prouzrokovati da se BK vlakna tipa b ponašaju, odnosno dobiju karakteristike BK vlakna tipa a koja su bogatija kiseonikom. Slične promene u prelasku BKa u BKb mogu se zapaziti nakon raznih tipova brzog trčanja (sprinta). Ni uzrok ni posledica ovakvih promena nisu poznati. Ova jedva primetna promena konverzije BKb u BKa vlakna može se odraziti na bolju iskorišćenost BK vlakna tokom dugih, iscrpljujućih treninga.

2. Promene u kapilarnoj mreži

Kapilari su najmanji krvni sudovi. Dužina im je od 0,5mm, dok ukupna dužina svih kapilara iznosi i do 100.000 km, pola telesne težine otpada na njih. Preko zida kapilara ostvaruje se razmena materija između krvi i tkivne tečnosti, odnosno ćelija. Jedno od najvažnijih prilagođavanja na aerobni trening jeste povećanje broja kapilara koji okružuju svako mišićno vlakno. Istraživanja su dokazala da utreniran muškarac može imati od 5-10% više kapilara u nožnim mišićima nego onaj koji je vodio "sedeći život".³ Sa dužim periodoma aerobnog vežbanja broj kapilara pokazuje porast od 15%. Veći broj kapilara omogućava bolju razmenu gasova, toplote, hranljivih materija kao i štetnih materija između krvi i radnog mišićnog vlakna. Ovo održava dobru sredinu za proizvodnju energije i ponavljajuće mišićne kontrakcije. Znatno povećanje broja mišićnih kapilara dešava se u toku prvih nekoliko nedelja ili meseci treniranja. Međutim, nema dovoljno objavljenih istraživanja kojima bi se objasnilo kako se promene dešavaju u kapilarima sa dužim periodima treniranja.

3. Promene u sadržaju mioglobina

Kada kiseonik uđe u mišićno vlakno, vezuje se za mioglobin, protein sličan hemoglobinu. Ovaj protein koji sadrži gvožđe odvodi molekule kiseonika iz ćelijske membrane do mitohondrija. SK vlakna sadrže visok nivo mioglobina koji daje ovim vlaknima crvenu boju (mioglobin je pigment koji pocrveni kada dođe u dodir sa kiseonikom).² BK vlakna, sa druge strane, su visoko glukozna i sadrže malo mioglobina što im daje belu boju. Još važnije je da njihova ograničena snabdevenost mioglobinom ograničava njihov kiseonični kapacitet, što rezultira u slaboj aerobnoj izdržljivosti ovih vlakana. Mioglobin vezuje kiseonik i otpušta ga do mitohondrija kada one ostanu bez njega tokom mišićne aktivnosti. Ove rezerve kiseonika se iskorišćavaju tokom naglog prelaza iz odmora u stanje fizičke aktivnosti, obezbeđujući kis-

eonik mitohondrijama tokom zaostajanja između početka fizičke aktivnosti i povećane snabdevenosti kardiovaskularnog sistema kiseonikom. Doprinos mioglobina snabdevenosti kiseonikom još uvek nije potpuno shvaćen, ali se pokazalo da aerobni trening povećava koločinu mioglobina u mišićima za 75-80%. Ovakva adaptacija može se očekivati jedino ako se poveća vrednost mišićnog kapaciteta.^{6,7}

4. Promene u funkciji mitohondrija

Mitohondrije predstavljaju ćelijske energetske centrale. Sve ćelije imaju mitohondrije, ali u različitom broju. Same mitohondrije imaju različitu strukturu ali jedno im je zajedničko da iz hranljivih materija ćeliji stvore preko potreban ATP. Mitohondrije imaju mogućnost da se samoreplikuju i da stvaraju nove mitohondrije. Proizvodnja aerobne energije vrši se u mitohondrijama.^{1,2} Prema tome, nije iznenađujuće što aerobni trening dovodi do promena u funkciji mitohondrija koje poboljšavaju kapacitet mišićnih vlakana da proizvode ATP. Sposobnost korišćenja kiseonika u proizvodnji ATP preko oksidacije zavisi od broja, veličine i efikasnosti mišićnih mitohondrija. Sve ove napred navedene osobine poboljšavaju se aerobnim treningom.

Tokom studije koja je uključila trening izdržljivosti kod pacova, stvaran broj mitohondrija rastao je približno 15% tokom 27 nedelja treninga. U isto vreme prosečna veličina mitohondrija je takođe porasla za oko 35% tokom celog perioda. Zaključeno je da se paralelno sa povećanjem obima aerobnog treninga povećava i broj i veličina mitohondrija.

5. Promene u oksidativnim enzimima

Redovni treninzi izdržljivosti dovode do znatnih promena u skeletnim mišićima, uključujući povećanje broja i veličine mišićnih mitohondrija, kao što smo već razmotrili. Ove promene se dalje nastavljaju povećanjem efikasnosti mitohondrija. Aerobni trening povećava aktivnost oksidativnih enzima. Kao posledica takve vrste treninga dolazi do smanjenog narušavanja homeostaze. Postoje oprečna mišljenja o tome koji faktor doprinosi povećanju VO₂max tokom aerobnog treninga. Jedno od njih je da navedene promene u mitohondrijama imaju presudni uticaj na VO₂max, dok drugi smatraju da je glavna posledica promene u metabolizmu usled aerobnog treninga sporije trošenje mišićnog glikogena i smanjena proizvodnja laktata tokom fizičke aktivnosti određenog intenziteta.

Istraživanja su pokazala da dolazi do promene u aktivnosti sukcinat dehidrogenaze (SDH), jednog od ključnih oksidativnih enzima u mišićima, tokom 7 meseci postepenog povećanja intenziteta plivanja. Interesantno je da iako aktivnost SDH nastavlja da raste kroz nastavak peri-

oda treninga, promene VO₂max, tokom zadnjih 6 nedelja treninga, su male. Ovo ukazuje na to da VO₂max možda više zavisi od sposobnosti da se putem cirkulacije transportuje kiseonik nego od oksidativnih potencijala mišića. Treningom izazvanopovećanje aktivnosti oksidativnih enzima dovodi do povećanja broja i veličine mišićnih mitohondrija, kao i do poboljšanja kapaciteta za produkciju ATPa.⁶ Upočetku aktivnost enzima raste paralelno sa poboljšanjem VO₂max pojedinaca. Međutim ne sme se tvrditi da postoji uzročno-posledični odnos. Ne zna se mnogo o tome zašto trening povećava aktivnost oksidativnih enzima unutar skel-etnih mišića. Ove promene mogu se smatrati važnim bilo za snabdevanje tkiva kiseonikom tokom fizičke aktivnosti, bilo za izazivanje efekta očuvanja glikogena. Svaki od navedenih efekata doprinosi povećanju izdržljivosti. Postoji slaba veza između aktivnosti mišićnih oksidativnih enzima i povećanje VO₂max. Međutim, povećanje enzima kiseonika do koga dolazi usled aerobnog treninga poboljšava sposobnost da se izdrži veći intenzitet fizičke aktivnosti kao što je održavanje bržeg ritma trke na 10 km.⁷

LITERATURA

1. Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology. Physiological bases of exercise. 4th ed. Champaign: Human Kinetics, 2003.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 11. izd. Beograd: Savremena administracija, 2008.
3. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
4. Powers SK, Howley ET. Exercise physiology. 4th edition. New York: McGraw-Hill, 2001.
5. Radovanović D. Praktikum iz fiziologije za studente Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja. Niš: Sven, 2007.
6. Wilmore JH, Costill DL, Kenney LW. Physiology of sport and exercise. 4th ed. Champaign: Human Kinetics, 2008.
7. Whaley MH, Brubaker PH, Otto RM. American College of Sports Medicine Guidelines for exercise testing and prescription. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Novi lek može da umanji napade epilepsije

New Drug May Reduce Seizures in Epilepsy

American Academy of Neurology (2011, April 13). New drug may reduce seizures in epilepsy. ScienceDaily. Retrieved April 14, 2011, from <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/04/110413161244.htm>.

Na godišnjem Susretu Američke Akademije za Neurologiju, koji se po 63. put održava od 09-16.04.2011. godine, ovoga puta u Honoluluu, biće predstavljeno istraživanje dr Jacqueline French sa Univerziteta Njujork, u Njujorku, u kome je ona ispitala dejstvo novog leka – perampanela na rezistentnu epilepsiju. Po navodima studije, jedna trećina obolelih od epilepsije uzimalekovetkoji ilinezaustavljajunapadeiisu njihovineželjeniefekti nepodnošljivi. Istraživanje je obavljeno u Sjedinjenim Američkim Državama i Latinskoj Americi na 387 pacijenata sa rezistentnom epilepsijom koji su lečeni sa jednim do tri antiepileptika. Na njihovu osnovnu terapiju dodat je perampanel (8 mg ili 12 mg) i placebo, a ispitivanje je trajalo 19 nedelja.

Prema podacima studije, kod pacijenata koji su dobijali 12 mg perampanela dnevno došlo je do redukcije napada za 14% tokom perioda od 28 dana, u odnosu na grupu koja je primala placebo. Grupa pacijenata koja je dobijala 8 mg perampanela dnevno smanjila je broj napada za 6% u odnosu na grupu koja je dobijala placebo. Kao i ostali lekovi i perampanel ima sporedne efekte a najčešći su bili vrtoglavica, pospanost, razdražljivost, glavobolja, padovi i ataksija koji su posledica nedostatka mišićne koordinacije.

Ovaj lek još nije ušao u upotrebu ali se planira prijavljivanje kod FDA (Food and Drug Administration) u toku ove godine. Sama studija je doprinos potvrdi efektivnosti i bezbednosti perampanela kao dodatnog načina lečenja u cilju smanjenja epileptičnih napada.

Palmino ulje nije zdrava zamena za trans masne kiseline, tvrdi studija

Palm Oil Not A Healthy Substitute For Trans Fats, Study Finds

USDA/Agricultural Research Service (2009, May 11). Palm Oil Not A Healthy Substitute For Trans Fats, Study Finds. ScienceDaily. Retrieved April 14, 2011, from <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/05/090502084827.htm>

USAD-u su proizvođači hrane obavezani da na deklaracijama pakovanja hrane naznače vrednosti prisutnih trans masnih kiselina tj. hidrogenizovanih masti. Poznato je da su i tzv. trans masti i zasićene masne kiseline povezane sa povećanim rizikom od bolesti srca. Tim naučnika na čelu sa Alice H. Lichtenstein sa Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging na Tufts Univerzitetu u Bostonu, Masačusets, je sproveo istraživanje na 15 odraslih dobrovoljaca oba pola, a studija je dizajnirana da uporedi efekte četiri različita ulja koja se uobičajeno koriste u ishrani, na rizik od oboljevanja od bolesti srca. Ispitanici su imali 50 ili više godina a pre početka istraživanja utvrđen im je nivo LDL holesterola, koji je bio umereno povišen. Svako od njih je koristio svaku od četiri dijeta koje su trajale po 35 dana, a tokom kojih je korišćeno delimično hidrogenizovano sojino ulje, palmino ulje, ulje uljane repice i sojino ulje. Delimično hidrogenizovano sojino ulje ima umerenu

količinu trans masti, palmino ulje je bogato zasićenim masnim, ulje uljane repice je bogato mononezasićenim masnim kiselinama, a sojino ulje je bogato kako polinezasićenim tako i mononezasićenim masnim kiselinama. Trans masne kiseline inače nastaju u procesu hidrogenizacije, tj. u procesu očvršćavanja ulja i stvaranja solidnih oblika masti, koje su neophodne u pekarskoj industriji. Istraživanje je pokazalo da dijeta sa palminim i delimično hidrogenizovanim sojinim uljem rezultuje povećanim nivoom neželjenog LDL holesterola i apolipoproteina B u odnosu na dijetu koje su koristile ulje uljane repice i sojino ulje.

Ovo istraživanje je značajno jer u stanovništvu postoji tendencija zamene uobičajenih vrsta ulja palminim uljem u pripremi hrane. Iako palmino ulje ima funkcionalne karakteristike slične trans mastima, ono nije dobra zamena za delimično hidrogenizovano ulje u industriji hrane.

Drugi kongres lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem, Srpsko lekarsko društvo, Kopaonik, 23-26.09.2011.

Sekcija za opštu medicinu Srpskog lekarskog društva organizuje Drugi kongres lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem u hotelima Grand i Anđela na Kopaoniku. Kongres će biti prilika da se prikažu najrazličitiji rezultati profesionalnog delovanja u opštoj medicini, iskustva, saznanja i dostignuća.

Za drugi Kongres predviđene su zanimljive i za praksu vrlo važne teme:

1. Informacioni sistem u radu lekara opšte medicine
2. Uticaj životne sredine na zdravlje ljudi
3. Promocija zdravih stilova života
4. Komunikacije i komunikacijske veštine u opštoj medicini
5. Slobodne teme

The Second Congress of the General Medicine Doctors of Serbia with International Participation, Serbian Medical Society, Kopaonik, 23- 26.09.2011., Serbia

Prijem sažetaka radova je do 30.04.2011.god. isključivo preko sajta www.opstamedicina.org na elektronskom obrascu.

Dodatne informacije:

Sekretarijat Kongresa:

Srpsko lekarsko društvo, Sekcija opšte medicine

11000 Beograd, Džordža Vašingtona 1

tel. +381 11 32 34 26

ompm@bvcom.net

www.opstamedicina.org

IZVEŠTAJ IZ UDRUŽENJA / REPORT FROM THE ASSOCIATION

Izveštaj sa skupštine Srpskog lekarskog društva

Na sednici Skupštine Srpskog lekarskog društva (SLD) koja je održana 17. decembra 2010. godine usvojen je novi Statut Srpskog lekarskog društva i predat Agenciji za privredne registre radi usklađivanja, a sve u skladu sa Zakonom o udruženjima (Sl. Glasnik br.51/2009). Agencija je dala par primedbi na Statut koje su prihvaćene i korigovane. Pema njima Podružnice SLD-a koje su do sada imale svojstvo pravnog lica, znači bile upisane u neki od registara društvenih organa i udruženja mogu u skladu sa novim zakonom o Udrženjima da zadrže svojstvo pravnog lica. Da bi zadržala svojstvo pravnog lica Podružnica je dužna da na osnovu Zakona o udruženjima i Statuta Srpskog lekarskog društva usvoji svoj Statut i isti preda u agenciju za privredne registre u Beogradu ili u organizacionoj jedinici i to najkasnije do 22. aprila 2011. godine. Pored dva primerka Statuta, potpisanog i overenog agenciji se mora dostaviti i:

- Popunjena prijava za usklađivanje,
- Odluka o izboru uastupnika Podružnice,
- Fotokopija lične karte izabranog zastupnika,
- Rešenje o ranijem upisu u Registar društvenih organizacija i udruženja građana.

Svi podaci i potrebni formulari nalaze se na sajtu Agencije za privredne registre www.apr.gov.rs, u rubrici UDRUŽENJA podrubrika OBRASCI.

Na istoj sednici doneta je i odluka da članarina za 2011. godinu ostane nepromenjena tj. 3.600,00. dinara. Na sednici Predsedništva SLD doneće se odluka o rasporedu članarine (o procentu za sekciju, podružnice i SLD).

Članovi skupštine obavešteni su i o tradiciji obeležavanja godišnjice osnivanja SLD, 6.maj, kojom prilikom će biti dodeljene godišnje nagrade i priznanja SLD za 2010. godinu.

Godišnje nagrade se dodeljuju članovima SLD za proteklu kalendarsku godinu, a nagrade su sledeće :

The Report from the Assembly of Serbian Medical Society

1. Veliki pečat - dodeljuje se samo jedna nagrada za dugogodišnji i predani lekarski, pedagoški i naučni rad kojim se nastavlja tradicija i potvrđuju vrednosti negovane dugi niz godina u okviru društva.

2. Nagrada za životno delo - dodeljuju se dve nagrade i to: jedinstvomatologu, jednamedicinaruzavrhunskerezultate u dugogodišnjem - kontinuiranom radu.

3. Nagrada za naučno-istraživački rad - dodeljuju se dve nagrade lekarima, aktivnim članovima Društva i to za izuzetne rezultate postignute u oblasti naučno-istraživačke delatnosti kao i za objavljene publikacije.

4. Nagrada za organizaciju zdravstvene službe - dodeljuju se dve nagrade lekarima, aktivnim članovima Društva za vrhunske uspehe u praktičnoj primeni novih medicinskih dostignuća, kao i za izvanredne uspehe u organizaciji i sprovođenju zdravstvene zaštite a takođe i u stručnom usavršavanju zdravstvenih radnika.

5. Nagrada za primarnu zdravstvenu zaštitu - dodeljuju se dve nagrade lekarima, aktivnim članovima Društva za izuzetnu organizaciju redovne zdravstvene kontrole, kao i postignut uspeh u prevenciji narušavanja zdravlja stanovništva.

Pedlozi za neku od navedenih nagrada mogu se dostaviti Društvu najkasnije do 01. Aprila 2011. godine, vodeći računa da se predlažu samo oni članovi koji su postigli vrhunske rezultate u domenu za koji se nagrada predlaže.

Na kraju sednice članovi su obavešteni da će se poslednja sednica starog saziva Predsedništva Društva održati u aprilu mesecu kada će biti doneta odluka o sprovođenju izbora na svim nivoima (Sekcije, Podružnice, Intersekcijski odbori i Društvo).

Karcinomi kože glave i vrata

Skin Cancers of the Head and Neck

Goran Videnović, Dragan Krasić, Danica Vukićević, Ilija Trpković

Valjevo: Edukativni centar Zdravstvenog centra Valjevo, 2011: 112.

ISBN: 978-86-910501-6-0, CIP 616.5-006.6/8

Monografija "Karcinomi kože glave i vrata" je prva knjiga ove vrste na našim prostorima. Podeljena je na 7 poglavlja koja obuhvataju sve aspekte karcinoma kože glave i vrata: epidemiologiju, etiološke faktore, kliničko-patološke karakteristike, metode dijagnostike i lečenja sa prevencijom. Monografija je napisana jednostavnim jezikom, jasno, sa objašnjenjima u slikama, shemama i tabelama i čini jedinstvenu celinu praktičnog i teorijskog znanja i veština autora na tom polju.

U prvom poglavlju "Epidemiološke karakteristike karcinoma kože" autori skreću pažnju na dramatično povećanje incidence ovog maligniteta kod belerace u poslednjih osamdeset godina.

U drugom poglavlju koje nosi naziv "Etiološki faktori u nastanku kožnih karcinoma" sistematizovani su etiološki faktori prema značaju koji zauzimaju u razvoju karcinoma kože. Poseban deo u ovom poglavlju posvećen je ultravioletoj radijaciji kao najznačajnijem faktoru odgovornom za nastanak nemelaninskih karcinoma kože.

Treće poglavlje "Kliničke karakteristike karcinoma kože" je podeljeno u dva podpoglavlja u kojima su posebno opisane kliničke karakteristike bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože. Deo koji se odnosi na bazocelularne karcinome upozna čitaoca sa kliničkim oblicima bazocelularnog karcinoma, kako onih čestih tako i retkih oblika. Sindromska stanja koja u svom sastavu imaju bazocelularne karcinome takodje su bila predmet ineresovanja autora. Pored polimorfizma kliničke prezentacije svamocelularnog karcinoma kože dat je i osvrt na osobine koje mogu uticati na prognozu ovog karcinoma.

Posebno poglavlje, četvrto po redu, predstavljeno kao "Patohistološke karakteristike karcinoma kože" obuhvata najpoznatije histopatološke klasifikacije bazocelularnog karcinoma. Autori analiziraju navedene klasifikacije i zaključuju da postoji neslaganje u svetskoj literaturi u pogledu sistematizacije histopatoloških tipova bazocelularnog karcinoma. Ovakav dispartitet smanjuje mogućnost tačne reprodukcije morfoloških nalaza i onemogućava kvalitetno upoređivanje sa kliničkim nalazom i terapijskim rezultatima među raznim autorima.

U petom poglavlju "Dijagnoza karcinoma kože" s pravom je naglašena važnost i značaj ranog postavljanja dijagnoze jer odlaganje pravovremenog i adekvatnog lečenja vodi do nastanka inavazivih karcinoma koji predstavljaju mučan izazov za lečenje i koji imaju mnogo manje izgleda za siguran ishod.

Poglavlje "Lečenje karcinoma kože" zauzima centralno mesto u monografiji. Veoma studiozno autori su obradili gotovo sve tretmanske modalitete koji se koriste u lečenju ove malignosti, od Mosove mikrografske hirurgije, kao najsavremenije metode lečenja do manje znanih, eksperimentalnih modaliteta (interalezionalni ili topični 5-fluorouracil, tangencijalne ekscizije i fotodinamička terapija). Osim ove metode lečenja opisana je i Breunigerova operativna tehnika ekscizije i patohistološke kontrole radikalnosti kožnih karcinoma. U sadržinu ove tehnike utkano je višegodišnje stručno iskustvo autora jer je tehnika korišćena u istraživanju koje je krunisano odbranjenom disertacijom i publikovanim radovima. Ostale metode lečenja karcinoma (kriohirurgija, elektrohirurgija, radijaciona terapija, karbon-dioksid laser, eksperimentalni modaliteti) autori objašnjavaju i analiziraju korišćenjem savremene literature. U ovom poglavlju su komentarisane dileme i izveden zaključak sa najnovijim koncepcijama o lečenju karcinoma kože.

Sedmo, poslednje ali jako važno poglavlje nosi naziv "Značaj ranog otkrivanja i prevencije karcinoma kože". U ovom poglavlju autori ukazuju na ulogu zdravstvenih radnika u ranom prepoznavanju i prevenciji malignosti kože. Kako karcinome kože uglavnom ne prate subjektivne tegobe i samim tim izostaje pažnja od strane pacijenata u logu zdravstvenih radnika je ključna u prevenciji. Kroz strategije primarne, sekundarne i tercijalne prevencije, koje autori navode i komentarišu, moguće smanjiti morbiditet i mortalitet od ove vrste karcinoma.

Monografija "Karcinomi kože glave i vrata" grupe autora Gorana Videnovića, Dragana Krasića, Danice Vukićević i Ilije Trpkovića obrađuje problem najrasprostranjenije maligne bolesti u svetu koji je aktuelan i u našoj sredini. Karakteristika ove monografije je da je objedinila aktuelna saznanja iz različitih domena medicinskih nauka sa naučnim podacima i praktičnim edukativnim pristupom. Izvorni materijal je bogata svetska i domaća literatura, kao i podaci iz sopstvenog istraživanja autora.

Sazadovoljstvo preporučujem čitanje ove monografije, koja će doprineti obogaćivanju naše medicinske literature. Mišljenja smo da stilom pisanja, sveobuhvatnošću i zastupljenim temama može biti od velike koristi kako studentima tako i lekarima koji žele da dopune ili obnove znanja iz ove oblasti onkologije.

Prof dr Isidor Jevtović

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenata. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGA NOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Radovi se mogu dostaviti i elektronskim putem na e-mail adresu redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivan, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (www.nauka.gov.rs) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzenata.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keyboard language"), dvostruki prored ("double space"),

PONS Medical Journal publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVIĆA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Papers can be delivered electronically via e-mail address: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia (www.nauka.gov.rs) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beloj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOV. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresu autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

METOD. U delu ispitanici i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu

rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

METHOD. In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

RESULTS. Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers

i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, pomogću štampu u štorenomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojevima u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spiskuliterature referencese označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Zameretrebada se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprintsa publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleđa. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

Additional Notes. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,
UDK 61

ISSN 1820-2411
COBISS.SR/ID 115713804

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.
Published quarterly, the no.0 came 3rd June
2004.

Tiraž 200 primeraka



www.hemofarm.com



Znamo

da je ljudski život neprocenljiv;
vrednost zdravlja i koliko je važno
sačuvati ga; svoj posao - već pola
veka posvećeni smo vašem zdravlju;
da su svi naši ciljevi podređeni
najvažnijem - cilju humanosti.

Znamo da nas prvih 50 godina
obavezuje da u budućnosti
budemo još bolji!

svako dobro



Hemofarm

član STADA grupe



MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO