

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

YU ISSN 0352-4825

ЧАСОПИС ПОДРУЖНИЦЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У ЛЕСКОВЦУ



ГЛАВНИ И ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Прим. др Вукадин Ристић

УРЕДНИШТВО

Прим. др Бисенија Станковић

Прим. др Веселин Петровић

Прим. др Властимир Перић

Др Драган Јовановић

Прим. др Милан Леви

Прим. др Милорад Соколовић

Прим. др Нинослав Златановић

Прим. др Синиша Стаменковић

Прим. др Томислав Стојичић

РЕДАКЦИОНИ ОДБОР

Проф. др Александар Паруновић (Београд)

Академик проф. др Војин Шуловић (Београд)

Проф. др Владимир Поповић (Ниш)

Проф. др Властимир Младеновић (Београд)

Проф. др Димитрије Миловановић (Београд)

Проф. др Љубомир Хаци-Пешић (Ниш)

Проф. др Милан Вишњић (Ниш)

Проф. др Миодраг Станковић (Ниш)

Проф. др Мирослав Антонијевић (Београд)

Проф. др Мирослав Стојиљковић (Ниш)

Проф. др Обрад Костић (Ниш)

Проф. др Радослав Живић (Ниш)

Проф. др Србољуб Ђорђевић (Ниш)

Проф. др Срђко Пандуровић (Београд)

Проф. др Томислав Тасић (Ниш)

Издавач

ПОДРУЖНИЦА СРПСКОГ

ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У ЛЕСКОВЦУ

Председник подружнице СЛД Лесковац

Прим. др Властимир Перић

Секретар подружнице

Прим. др Нинослав Златановић

Лектори за српски језик

Никола Јовановић, проф.

Ирена Цолић, проф.

Лектори за енглески језик

Mitić Michèle

Др Драган Јовановић

Технички уредник

Иван Ристић и

Миодраг Стојановић, граф. инж.

Коректор

Јелена Ђорђевић

Часопис излази једном или два пута годишње

Компјутерска обрада:

Иван Ристић и

Јелена Ђорђевић

Тираж: 300 примерака

Штампа: "Напредак" - Лесковац

РЕЧ УРЕДНИКА	3
Вукадин РИСТИЋ	
ИЗВОДИ ИЗ ПРЕДСТАВЉАЊА БИБЛИОГРАФИЈЕ РАДОВА ПОДРУЖНИЦЕ СЛД У ЛЕСКОВЦУ	5
Војин ШУЛОВИЋ	
35 ГОДИНА ОРГАНИЗОВАНЕ ЗАШТИТЕ ДИАБЕТИЧАРА У ЛЕСКОВЦУ	7
Властимир ПЕРИЋ	
ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ДИЈАБЕТЕСНОГ СТОПАЛА	9
Мирослав СТОЈИЉКОВИЋ	
СПЕЦИФИЧНИ РЕЦЕПТОРИ ЗА ХОРМОНЕ И МЕДИЈАТОРЕ	15
Обрад КОСТИЋ	
ИНТЕРМИТЕНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ	19
Милан БОКИЋ	
ХРОНИЧНА ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА (ХОБП) КОД ИНДУСТРИЈСКИХ РАДНИКА	23
Владимир ПОПОВИЋ, А. ПОПОВИЋ, М. АРАНЂЕЛОВИЋ	
АНГИОТЕНЗИН II РЕЦЕПТОР-АНТАГОНИСТИ У ЛЕЧЕЊУ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ	32
Видојко ЂОРЂЕВИЋ	
УЧЕСТАЛОСТ УЛТРАСОНОГРАФСКИХ ПРОМЕНА ЈЕТРЕ И СЛЕЗИНЕ КОД АНТИ-НСВ ПОЗИТИВНИХ ПАЦИЈЕНАТА НА ХРОНИЧНОМ ПРОГРАМУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ	37
Миомир ПРОКОПОВИЋ, С. ДАВИНИЋ, С. ГЛОГОВАЦ, З. СТАНКОВИЋ, С. СТОЈКОВИЋ	
ПРОСТАГЛАНДИНИ У ТЕРАПИЈИ	39
Стеван ГЛОГОВАЦ, Ј. ТОМИН, С. ДАВИНИЋ, М. ПРОКОПОВИЋ	
ХЕПАРИН ИНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА	45
Слободан ДАВИНИЋ, С. ГЛОГОВАЦ, М. ПРОКОПОВИЋ	
КАДА АКУШЕР САВЕТУЈЕ ЖЕНИ ДА НЕ ЗАЧНЕ ИЛИ ДА ПРЕКИНЕ ВЕЋ ЗАПОЧЕТУ ТРУДНОЋУ У ИНТЕРЕСУ СОПСТВЕНОГ ЗДРАВЉА - ЕТИЧКИ АСПЕКТ	48
Мила МИЛОСАВЉЕВИЋ, С. ШЉИВИЋ, П. ВУКОМАНОВИЋ, Р. КУТЛЕШИЋ, М. ВУКЕЛИЋ	
ВЕНТРИКУЛАРНА ФИБРИЛАЦИЈА У АКУТНОМ ИНФАРКТУ МИОКАРДА	51
Миодраг ДАМЈАНОВИЋ	
МОДИФИКАЦИЈА ОШТЕЋЕНЕ МОТОРНЕ ФУНКЦИЈЕ ШАКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ЛЕЗИЈОМ GMN	56
Стеван ЈОВИЋ, А. СТЕФАНОВИЋ, Д. ЋУРЧИЋ, Б. ЉЕШЕВИЋ, С. ЕРЕШ, Р. ВУЧИЋ, П. АРЕЖИНА, М. ПОПОВИЋ	
ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ ПРИМЕНЕ СПЕЦИЈАЛНЕ ТЕХНИКЕ ОСЦИЛАТОРНИХ КЛИЗАЈУЋИХ ПАСИВНИХ ПОКРЕТА КОД ФУНКЦИОНАЛНОГ ПОРЕМЕЋАЈА ЗГЛОБА КОЛЕНА НАКОН ПОВРЕДЕ ЕКСТРЕМИТЕТА	59
Александар ПАВЛОВИЋ, С. ЈОВИЋ	
ЛЕЧЕЊЕ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ ТИП II	61
Владимир ЦОЛИЋ	
ИЗВЕШТАЈ О РАДУ ПОДРУЖНИЦЕ СЛД У ЛЕСКОВЦУ ЗА 1996., 1997. И 1998. ГОДИНУ	66
Властимир ПЕРИЋ	

WORD OF EDITOR	3
Vukadin RISTIĆ	
CHAPTER FROM BIBLIOGRAPHY OF PAPERS OF SERBIAN DOCTORS ORGANISATION IN LESKOVAC	5
Vojin ŠULOVIĆ	
35 YEARS OF ORGANIZED DIABETIC CARE IN LESKOVAC	7
Vlastimir PERIĆ	
SURGICAL TREATMENT OF DIABETIC FOOT	9
Miroslav STOJILJKOVIĆ	
SPECIAL RECEPTORS FOR HORMONES AND MEDIATORS	15
Obiad KOSTIĆ	
INTERMITTENT HORMONAL THERAPY FOR PROSTATE CANCER	19
Milan ĐOKIĆ	
CRONIC OBSTRUCIVE DISEASE (COPD) IN INDUSTRIAL WORKERS	23
Vladimir POPOVIĆ, A. POPOVIĆ, M. ARANDELOVIĆ	
ANGIOTENSIN II RECEPTOR INTREATMENT HYPERTENSION	32
Vidojko ĐORĐEVIĆ	
THE FREQUENCY OF ULTRASONOGRAFY OF THE LIVER AND THE SPLEEN CHANGES IN ANTI HCV CHRONIC DIALYZED PATIENTS	37
Miomir PROKOPOVIĆ, S. DAVINIĆ, S. GLOGOVAC, Z. STANKOVIĆ, S. STOJKOVIĆ	
PROSTAGLANDINES IN THE THERAPY	39
Stevan GLOGOVAC, J. TOMIN, S. DAVINIĆ M. PROKOPOVIĆ	
HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA	45
Slobodan DAVINIĆ, S. GLOGOVAC, M. PROKOPOVIĆ	
WHEN OBSTRETICIAN ADVISE WOMAN NOT TO CONCEIVE OR TO TERMINATE PREGNANCY HER OWN HEALTH INTEREST - ETHICAL ASPECTS	48
Mila MILOSAVLJEVIĆ, S. ŠLJIVIĆ, P. VUKOMANOVIĆ, R. KUTLEŠIĆ, M. VUKELIĆ	
VENTRICULAR FIBRILLATION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	51
Miodrag DAMJANOVIĆ	
MODIFICATION OF DAMAGED MOTORIC FUNCTION OF HAND IN PATIENTS WITH UPPER MOTORIC NEURONE LESIONS	56
Stevan JOVIĆ, A. STEFANOVIĆ, D. ĆURČIĆ, B. LJESJEVIĆ, S. EREŠ, R. VUČIĆ, P. AREŽINA, M. POPOVIĆ	
THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF PRIMARY SPECIAL TECHIQUE OF OSCILATORY SLIDING PASSIVE MOVE- MENT IN FUNCTIONAL DISSORDERS OF THE KNEE JOINT AFTER INJURY OF EXTREMITIES	59
Aleksandar PAVLOVIĆ, S. JOVIĆ	
TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE II	61
Vladimir COLIĆ	

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOCIUSIURANDUM ET HANC CONTESTATIO-
NEM PRO VIRIBUS ET IUDICIO MEO INTEGRÉ
SERVATURUM ESSE:

PRAECEPTOREM, QUI ME HANC EDOCUIT AR-
TEM, PARENTUM LOCO HABITURUM VITAM
COMMUNICATURUM EAQUE, QUIBUS OPUS
HABUERIT, IMPERTITURUM; EOS ITEM QUI
EX EO NATI SUNT, PRO FRATRIBUS MASCULIS
IUDICATURUM ARTEMQUE HANC SI DISCERE
VOLUERINT, ABSQUE MERCEDE ET PACTO
EDOCTURUM PRAECEPTIONUM AC AUDITIO-
NUM RELIQUAEQUE TOTIUS DISCIPLINAE
PARTICIPES FACTURUM, TUM MEOS, TUM
PRAECEPTORIS MEI FILIOS, IMMO ET DISCI-
PULOS, QUI MIHI SCRIPTO CAVERINT ET ME-
DICO IUREIURANDO ADDICTI FUERINT,
ALIUM VERO PRAETER HOS HULLUM.

CETERUM QUOD AD AEGROS ATTINET SANAN-
DOS, DIAETAM IPSIS CONSTITUAM PRO FA-
CULTATE ET IUDICIO MEO COMMODAM, OM-
NEQUE DETRIMENTUM ET INIURIAM AB EIS
PROHIBEBO.

NEQUE VERO ULLIUS PRECES APUD ME ADEO
VALIDAE ERUNT, UT CUIPIAM VENENUM SIM
PROPINATURUS NEQUE ETIAM AB HANC REM
CONSILIUM DABO.

PORRO CASTE ET SANCTE VITAM ET ARTEM
MEAM CONSERVABO.

NEC VERO CALCULO LABORANTES SECABO,
SED VIRIS CHIRURGIAE OPERARIIS EIUS REI
FACIENDAE LOCUM DABO.

IN QUASCUMQUE AUTEM DOMUS INGREDIAR,
OB UTILITATEM AEGROTANTIUM INTRABO, AB
OMNIQUE INIURIA VOLUNTARIA INFERENDA
ET CORRUPTIONE CUM ALIA, TUM PRAESER-
TIM OPERUM VENERIORUM ABSTINEBO.

QUAECUMQUE VERO INTER CURANDUM VI-
DERO AUT AUDIVERO, IMMO ETIAM AD MEDI-
CANDUM NON ABHIBITUS IN COMMUNI HO-
MINUM VITA COGNOVERO, EA SIQUIDEM EF-
FERE NON CONTULERIT, TACEBO ET TAM-
QUAM ARCANAE APUD ME CONTINEBO.

HOC IGITUR IUSIURANDUM MIHI INTEGRÉ
SERVANTI ET NON CONFUNDENTI CONTINGAT
ET VITA ET ARTE FELICITER FRUI ET APUD OM-
NES HOMINES IN PERPETUUM GLORIAM ME-
AM CELEBRARI. TRANSGREDIENTI AUTEM ET
PEIERANTI HIS CONTRARIA EVENIANT.

АПОЛОНОМ ЛЕКАРОМ И ЕСКУЛАПОМ,
ХИГИЈОМ И ПАНАКЕЈОМ СЕ ЗАКЛИЊЕМ
И ПРИЗИВАМ ЗА СВЕДОКЕ СВЕ БОГОВЕ И
БОГИЊЕ ДА ЋУ ОВУ ЗАКЛЕТВУ И ОВО
ПРИЗИВАЊЕ, ПРЕМА СВОЈИМ МОЋИМА
И СВОМЕ РАСУЂИВАЊУ, У ПОТПУНОСТИ
ОЧУВАТИ.

УЧИТЕЉА КОЈИ МЕ ЈЕ НАУЧИО ОВОЈ
ВЕШТИНИ СМАТРАЋУ ГА КАО РОДИТЕЉА,
ОБЕЗБЕДИЋУ МУ СРЕДСТВА ЗА ЖИВОТ И
СВЕ ШТО МУ БУДЕ БИЛО ПОТРЕБНО; ЊЕ-
ГОВЕ СИНОВЕ СМАТРАЋУ КАО БРАЋУ И,
АКО БУДУ ХТЕЛИ ДА УЧЕ ОВУ ВЕШТИНУ,
НАУЧИЋУ ИХ ПРОПИСИМА И ТЕОРИЈИ И
СВОЈ ОСТАЛОЈ НАУЦИ, БЕЗ НАГРАДЕ И
УГОВОРА; КАКО СВОЈЕ ТАКО И СИНОВЕ
СВОГА УЧИТЕЉА, ШТА ВИШЕ, И УЧЕНИКЕ
КОЈИ МИ СЕ БУДУ ОБАВЕЗАЛИ ПИСМЕ-
НИМ УГОВОРОМ И ЛЕКАРСКОМ ЗАКЛЕТ-
ВОМ, НАУЧИЋУ; ОСИМ ОВИХ, НИКОГА
ВИШЕ.

ИНАЧЕ, ШТО СЕ ТИЧЕ ОЗДРАВЉЕЊА БО-
ЛЕСНИКА, ДИЈЕТУ ЋУ ИМ ОДРЕДИТИ ПО-
ДЕСНУ, ПРЕМА СВОЈОЈ УМЕШНОСТИ И
МИШЉЕЊУ, И ОТКЛАЊАЋУ ОД ЊИХ СВА-
КУ ШТЕТУ И НЕПРАВДУ, НИТИ ЋЕ ИЧИЈА
МОЉБА УТИЦАТИ НА МЕНЕ ДА, БИЛО КО-
МЕ, ДАМ ОТРОВ, НИТИ САВЕТ О ОВОМЕ.
ДАЉЕ, ОСТАЋУ ЧИСТ И ПОБОЖАН У СВО-
МЕ ЖИВОТУ И РАДУ.

БОЛЕСНИКЕ КОЈИ БОЛУЈУ ОД КАМЕНА
НЕЋУ СЕЋИ, ВЕЋ ЋУ ПРЕПУСТИТИ ОНИ-
МА КОЈИ СЕ БАВЕ ХИРУРГИЈОМ ДА ТО
УЧИНЕ, У КОЈУ ГОД КУЋУ БУДЕМ УШАО,
УЋИ ЋУ НА КОРИСТ БОЛЕСНИКА, КЛО-
НИЋУ СЕ ДА НЕ НАНЕСЕМ НАМЕРНУ НЕ-
ПРАВДУ, НИТИ ДА УЧЕСТВУЈЕМ С НЕКИМ
У НЕПРАВДИ, КАО И ОД СЛАДОСТРАШЋА.
О СВЕМУ ШТОГОД ЗА ВРЕМЕ ЛЕЧЕЊА БУ-
ДЕМ ВИДЕО ИЛИ ЧУО, АКО БУДЕМ САЗ-
НАО ЗА НЕКО СРЕДСТВО ЗА ЛЕЧЕЊЕ КОЈЕ
ЈОШ НИЈЕ ИЗАШЛО ПРЕД ЈАВНОСТ, АКО
НИЈЕ ДОЗВОЉЕНО ИЗНЕТИ, ЋУТАЋУ И
ЧУВАЋУ КАО ТАЈНУ.

НЕКА ОВУ ЗАКЛЕТВУ У ПОТПУНОСТИ
ОДРЖИМ НЕПОКОЛЕБАН И СРЕЊНО
УЖИВАМ У СВОМЕ ЖИВОТУ И РАДУ И НЕ-
КА МЕ ЗА ВЕЧИТА ВРЕМЕНА СЛАВИ ЦЕО
СВЕТ.

ПРЕСТУПНИКУ И КРВОКЛЕТНИКУ НЕКА
СЕ ДОГОДИ СУПРОТНО.

ИЗВОД ИЗ ПРЕДСТАВЉАЊА БИБЛИОГРАФИЈЕ РАДОВА ПОДРУЖНИЦЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У ЛЕСКОВЦУ

Београд, 1994.

У сали Дома младих у Лесковцу, Ахилејина премој др Божан Шуловић је 10. 12. 1993. године представљао БИБЛИОГРАФИЈУ радова чланова Подружнице СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА у Лесковцу од 1947-1997. аутори: д-р Вукадин Ристић и д-р Никола Златкович.

Бата, жена је жала била да изајаште из себе нешто више него што је била лична потреба за постепеном дијагнозом, да одржите термину, да погледате како ће бити прогноза али да премисирате болест. Ви сте имали употребу да се изајаште из начина који ће бити због тога, да тамо где личност, да показате неке интегритете али да се задржите у овим условима, у развоју медицине у овом времену, у времену који је обележен стањем медицинског

РЕЧ УРЕДНИКА

Пред нама је 18-ти број **Apollinem medicum et Aesculapium**- часопис Подружнице Српског лекарског друштва у Лесковцу.

Везивањем (име часописа) за Хипократову заклетву и њену етичност, хтели смо да изразимо уверење да безобзира на изузетан напредак медицинске науке, хуманост, саосећање и љубав, јесу конкретне, непосредне, свакодневне обавезе у испуњавању њене суштвености.

Први број часописа изашао је 1984. године, као наставак предходно објављених Зборника радова Подружнице, са промењеном концепцијом, обликом и именом.

Овај број часописа обележава мали јубилеј, 15-тогодишњицу његовог излажења. Пређени временски период не представља неки респективни временски интервал, али за нашу Подружницу је важан и прогресиван, јер карактерише рад Подружнице која се континуирано и свеобухватно бавила проблемима медицинске науке. Од првог до последњег броја странице су испуњене текстовима научне и практичне медицине, и здравственог просвећивања народа.

У протеклом раздобљу у нашем часопису је објављено 357 наслова наших познатих и еминентних професора и лекара са медицинских факултета: Београда, Новог Сада, Ниша, Приштине, Крагујевца, Здравствених центара Србије и чланова наше Подружнице.

Уз ову реч, позивам све колегинице и колеге на будућу сарадњу са нашим и Вашим часописом и уједно захваљујем свима који су својим радовима до сада дали веома квалитетан садржај.

Прим. др Вукадин Ристић

ИЗВОД ИЗ ПРЕДСТАВЉАЊА БИБЛИОГРАФИЈЕ РАДОВА ПОДРУЖНИЦЕ СЛД У ЛЕСКОВЦУ

Војин ШУЛОВИЋ

У сали Дома младих у Лесковцу, Академик проф. др Војин Шуловић је 10. 12. 1998. године представио БИБЛИОГРАФИЈУ радова чланова Подружнице СЛД у Лесковцу од 1947-1997. аутора прим. др Вукадина Ристића и прим. др Нинослава Златановића.

Износимо изводе из говора Академика Војина Шуловића:

Поносан сам да могу да изложим један изузетан интелектуални и људски напор који су уложили моје колеге, да издају једно овакво дело. А те колеге су др Вукадин Ристић, Нинослав Златановић, и то су уредници Дејан Јањић, Миливоје Стојановић, Властимир Перић и Милан Леви. Приступити једном оваквом чину је велики догађај. Велики догађај и тежак догађај. У свету постоји наука која се посебно бави истраживањем и објављивањем библиографија. У Српској академији наука и уметности то је посао веома компетентних личности који издају и годинама се припремају да издају библиографију сваког академика, који је прихваћен од наше Академије за њеног члана.

Пре но што изразим своје лично мишљење и своје лично одушевљење, и пре него што покушам да вам представим значај овога дела, ја сам слободан да парафразирам неке од ставова које сам изнео у предговору. Као председник СЛД, мислим као почасни председник СЛД, сада а у времену када је ово почело да се припрема као актуелни председник, мислим да није било могуће на бољи начин, на начин прихватљивији, на начин космополитски, представити и прославити педесет година од оснивања нашег СЛД подружнице у Лесковцу, него што је то учињено у овој књизи. Давне 1872. године, петнаест лекара, међу којима су само петорица били Срби, они су пришли да оснују СЛД, и наши духовни оци су били претече, чија мисао водила је индукована и данас у све наше чланове. Када сваки професионалац и човек ван струке погледа ову књигу, не мора да је само лекар, он је задивљен пред огромним интелектуалним и стваралачким напором који су уложили лекари подружнице СЛД у Лесковцу, у жељи да изразе, и за потомство оставе трагове свога рада, који се некад одвијао у веома тешким условима. Ваш пут није био присут само цвећем и ружама, он је био присут трњем, али шта

ћете, ваша је жеља била да искажете из себе нешто више него што је била дневна потреба да поставите дијагнозу, да одредите терапију, да погледате каква ће бити прогноза или да превенирате болест. Ви сте имали потребу да се искажете на начин који ће бити значајан, не само као личности, да покажете део интегритета ваше личности, већ и да забележе под каквим условима и шта је радила медицина у датом времену, у времену који је обележен стањем медицинске науке на начин како је то прихватила наша медицинска школа. Наше колеге у Лесковцу су на очигледан начин показали да данас не постоји медицинска провинција, да медицина не почиње и не завршава се на београдској трошарини, на трошаринама градова у којима постоје медицински факултети, да се медицина развија свуда тамо где има ентузијаста, хуманиста, где има људи који су спремни на жртвовање. Медицина тражи и жртвовање. Медицина није праћена само похвалама, уколико се помогне болесном човеку. Медицина јесте и патња заједно са тим болесним човеком. И у граници могућег, ви сте, што се види из ове библиографије у свим тренуцима покушали и успевали да дате максимум онога чиме је медицинска наука у датом тренутку располагала.

Мада бројке не морају да буду саме за себе нешто што представља аутентичност, али су бројке које је малопре господин водитељ изнео веома аутентичне и оне поред њиховога нумеричнога смисла имају и други, дубоки, садржајни смисао.

У књизи је заступљено дванаест специјалности медицинске струке. Могу само да кажем и то да сте овим својим чином, са 2760 наслова из свих области медицине, из превентивне медицине, из куративне медицине, дали велики допринос. Али ви сте као људи, поготову Вукадин Ристић и Нинослав Златановић и сви уредници показали да нисте претенциозни, да ви ово дело нисте урадили да би сте своју личну промоцију осигурали, ви сте ово дело урадили да би сте показали шта сте у временском периоду од педесет година постигли, шта оставили за вама. Покољења која ће вас следити после педесет, сто и више година, верујте биће запањена пред овим вашим стваралаштвом. У библиографији од анестезиологије која почиње са А сте све сврстали по азбучном реду, не желећи

да дате предност било ком појединцу. Ви сте у оквиру тих наших специјалности, опет по азбучном реду, сврстали све људе без обзира да ли имају пет или шест публикација, или педесет, шесдесет и више публикација. То директан доказ вашег часног прилаза овоме раду. А ја себи као човек, професионалац и многим од Вас учитељ

могу рећи: Моје колеге Подружнице СЛД-Лесковац на најбољи начин враћају дуг својим породицама, школи и народу и показаше "да не можеш постати ако ниси и не можеш престати ако јеси"

Академик проф. др Војин ШУЛОВИЋ

35

ГОДИНА ОРГАНИЗОВАНЕ ЗАШТИТЕ ДИЈАБЕТИЧАРА У ЛЕСКОВЦУ

35

YEARS OF ORGANIZED DIABETIC CARE IN LESKOVAC



др Данило Стојиљковић

Почетком децембра, давне 1963. године, тада, малобројни стручни колегијум Интерног одељења на челу са др Данилом Стојиљковићем, начелником и лекарском легендом овог краја, донео је одлуку да отвори Саветовалиште за дијабетичаре, по угледу на неколико већ отворених у ондашњој СР Србији. Тако је на данашњи дан, 16.12. 1963. године др Томислав Стаменковић, тада лекар на специјализацији из интерне медицине, отворио је картон дијабетичног болесника број 1. Догодило се то у малој просторији у приземљу тадашњег грудног одељења, одвојено од матичне службе, која је била смештена у тзв. Томиној кући, где је сада Историјски архив града Лесковца.

Био је то почетак организоване здравствене заштите дијабетичних болесника. Пуних шест година др Стаменковић, најпре као лекар на специјализацији, а потом и као специјалиста-интерниста окупљао је оболеле од шећерне болести, упознавао их са природом, током и основним карактеристикама обољења, са дијетом и њеним значајем за успешно лечење. Радио је то максимално озбиљно, педантно и стручно, о чему најбоље сведочи картотека коју је водио о сваком болеснику. Картон је препун података, од идентификације, преко анамнезе, објективног налаза, трагања за ранијим обољењима, наслеђем, појавом хроничних компликација, а на следећој страни је евидентиран налаз при контролним прегледима: телесна тежина, гликемија, преглед урина на шећер и ацетон, преглед очног дна, дијете са бројем калорија и тежином намерница у грамама. Оваквим радом је врло брзо задобијено поверење оболелих, а Саветовалиште је стекло пуну афирмацију, поготову када је после две године пресељено у просторијама на спрату Здравствене станице бр.3 где су услови за рад били знатно бољи.

Настављено је са несмањени ентузијазмом и са истом методологијом рада. Саветовалиште је радило свакодневно по неколико сати, најчешће са почетком у 12, са техничарем Драганом Јовићем који је био добро едукован за рад са дијабетичним болесником.

Одласком др Стаменковића за Београд, а потом и др Марјановића, малобројни интернистички колегијум је чинио огромне напоре да настави континуитет рада овог дела службе. Проблем је решен на тај начин што су се рада у Саветовалишту прихватили лекари на специјализацији из Интерне медицине. Тако су др М. Грбић, др А. Спасић, др И. Луковић после обављених послова тамо настављали рад. Није било лекара у служби који није учествовао у раду Саветовалишта за дијабетичаре. Мењали су селекари, али је спровођена доктрина и методологија рада какву су налагала савремена достигнућа из области дијабетологије. Посебно је вођено рачуна о едукацији, правилном лечењу, упозорењу на озбиљност компликација и њиховој превенцији. Трајало је то двадесетак година.

У међувремену Интерно одељење је 1973. године усељено у зграду нове болнице и проширило капацитет на више од 100 постеља. Саветовалиште и специјалистичка амбуланта су 1982. године усељени у нову зграду Дома здравља, а интернистички колегијум се бројчано увећао.

Радећи посао у Саветовалишту, почетком 90-их се издвојила једна група лекара који су исказали посебно интересовање и афинитет за рад са дијабетичним болесницима, па су се и после завршене специјализације из интерне медицине, уз остале послове, прихватили рада у Саветовалишту, које по систематизацији из 1994. године прераста у Диспансер за дијабетес и друге ендокрине болести. То су Прим. др Ј. Павловић, др Гордана



др Томислав Стаменковић

Матић-Милошевић, др М. Живковић. Они су више пута били учесници на курсевима "Иновације знања из дијабетологије" које у неколико узастопних година организује Републичка комисија за дијабетолошку заштиту Србије и Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма КЦ Србије. Њима у рад од недавно помаже др Ивица Николић за сада лекар опште медицине.

Један број лекара ондашњег Медицинског центра завршио је 1984. године једнедељни семинар из дијабетологије за лекаре Југоисточне Србије који је на Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма у Нишу организовао Проф. др Стојадин Антић, а потом су у својим Домовима здравља отворили Амбуланте за дијабетичаре. Таквих амбуланти има у Домовима здравља у Власотинцу, Лебану и Вучју, и у њима се контролише и лечи један број болесника.

Следећи савремене трендове и потребу, на иницијативу Интернистичке службе основано је 1985. године Друштво за борбу против шећерне болести СО Лесковац, са циљем да се организованим редом помаже дијабетичарима. Непосредно по конституисању Друштво почиње са организовањем едукативних предавања за своје чланове, успостаља сарадњу са Друштвима у Београду, Нишу, Новом Саду, Панчеву, Подгорици. Набављена је литература, обезбеђена претплата на часописе и публикације других Друштава. Просторије Друштва су у приземљу зграде тзв. Старог уреда а сарадња са Диспанзером и Интернистичком службом је изванредна од оснивања до данас. Данас у Диспанзеру за дијабетес има регистрованих преко 4.000

болесника, међутим, само 2.885 њих је у последње три године редовно долазило на контролне прегледе. Од овог броја 470 болесника има инсулин зависну шећерну болест и лечи се инзулином, а 2415 има тип 2 шећерну болест, и од њих 1/3 се задовољавајуће регулише дијетом, а остали су на пероралној терапији. У Диспанзеру се годишње обави више од 12.000 контролних прегледа. Последњих година се годишње региструје и обради више од 200 нових болесника. Диспанзер за дијабетес је данас веома важан и значајан део Интернистичке службе. Због огромног значаја који дијабетес има у савременој медицини као здравствени и социјални проблем овај посао настојимо да унапредимо и да се држимо савремених принципа и достигнућа у збрињавању оболелих од шећерне болести.

Ово је и прилика да истакнемо и наше потребе и планове, како би још успешније могли да се боримо са овом све учесталијом болешћу хроничног, прогресивног тока. Неопходно је Диспанзер за дијабетес опремити компјутером и укључити се у Diab Care програм националне заштите који се већ спроводи у неким центрима и установама. Потребно је створити услове за бољу дијагностику и евалуацију болести (одређивање инзулинемије, С-пептида, гликолизованог хемоглобина микроалбуминурије). Наравно, подразумева се и даље перманентно иновирање знања из ове области и учешће на стручним скуповима, али и сарадња са референтним и специјализованим установама и Републичком комисијом за дијабетолошку заштиту Србије.

Прим. др Властимир Перић

ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ДИЈАБЕТЕСНОГ СТОПАЛА

Мирослав СТОЈИЉКОВИЋ
Хирушка клиника, КЦ Ниш

SURGICAL TREATMENT OF DIABETIC FOOT

Miroslav STOJILJKOVIĆ
Surgical Clinic, CC Niš

Са преваленцом од 1-2% (преко 50 милиона оболелих у свету), дијабетес је болест савремене цивилизације.

Узрок већег морбидитета, инвалидности и смртности дијабетесних болесника данас су хроничне компликације ове болести. Оне настају код великог броја дијабетесних болесника након дужег трајања болести и њене лоше регулације. Јављају се у облику генерализоване болести крвних судова (ангиопатије), периферних нерава (неуропатије) и специфичних инфекција. У великој и растућој популацији дијабетесних болесника суочених са секвелама хроничних компликација у облику нефропатије, ретинопатије, кардиоваскуларних болести итд., налази се и група болесника са компликацијама на стопалима.

На стопалима ових дијабетесних болесника јављају се разноврсна и комплексна патолошка стања и лезије исхемичне, неуротрофичне и/или инфекцијске природе, које су последица и еволуције периферне и дијабетесне ангиопатије, неуропатије и специфичне инфекције којима су стопала склона због својих анатомских, физиолошких и микробиолошких особина. Она су означена термином синдром дијабетесног стопала (diabetic foot syndrom)- СДС. Синдром дијабетесног стопала је актуелан и значајан проблем савремене медицине из следећих разлога:

1. Честа је и тешка компликација дијабетеса, најчешће удружен са сличним компликацијама на очима, срцу и бубрезима.

2. Узрок је честих и дуготрајних хоспитализација (око 25% свих хоспитализација дијабетесних болесника).

3. Прати га велика и тешка инвалидност 50-60% од свих нетраумацких масивних ампуција екстремитета уради се код дијабетесних болесника, често су обостране ампуције а рехабилитациони потенцијал дијабетесних ампутираца је мали.

4. Код 2/3 дијабетесних болесника старијих од 60 година масивне гангрене и ампуције екстремитета су директни или индиректни узрок смрти.

5. Узрок је великих финансиских издатака (500 милиона долара у САД).

На последње две конференције о Синдрому дијабетесног стопала које су одржане 1989 у St. Vincent-у и 1994 у Malven-у закључено је да је проблем Синдрома дијабетесног стопала присутан у свим земљама Европе али да, нажалост, није адекватно решаван, с обзиром на медицински и социјални значај. Као главни разлог оваквог стања истакнута је недовољна примена нових сазнања из његове профилаксе и терапије у свакодневной клиничкој пракси. (стопала дијабетесних болесника су занемарена од стране болесника и њихових лекара). У апелу декларације конференције тражи се хитна примена свих расположивих мера да би се овај проблем успешније решавао, а што би се манифестовало смањењем броја ампуција за 40-50%. *Conditio sine qua non* за остваривање овог циља је широка примена савремене мултидисциплинарне терапије кроз тимски рад у специјализованим установама.

Савремене мултидисциплинарне терапије, заснована на патогенези Синдрома дијабетесног стопала састоји се из профилаксе, конзервативне и хирушке терапије са рехабилитацијом. Оптималне резултате постиже у специјализованим установама *diabetic foot care clinics*. Основу тимова треба да чине интернисти (дијабетолози), хирурзи (васкуларни), физијатри, протетичари, лекари опште праксе, а од користи је проширење тимова и другим специјалистима који учествују у лечењу дијабетесних болесника.

Патогенеза СДС-а

Предуслов за успешну примену мултидисциплинарне терапије, чија је важна карика и хирушка терапија, је добро познавање комплексне патогенезе СДС.

У комлетној патогенези СДС учествује већи број патогенетских фактора који имају синергистичко дејство коме доприносе специфичне анатомске, физиолошке и микробиолошке особине стопала: највећу удаљеност од срца и мозга (неповољни

хемодинамски и инервациони услови), стални контакт са тлом и богата мешовита бактеријска и гљивична флора. Патогенетску триаду СДС-а чине дијабетесна ангиопатија, неуропатија и специфична инфекција, јављајући се код различитих болесника у изолованим или, много чешће, у удруженим облицима.

Периферна дијабетесна ангиопатија у макро и микроангиопатском облику је патогенетски фактор одговоран за драматична збивања на стопалима која су резултат настанка исхемичних патолошких стања и лезија.

Периферна дијабетесна макроангиопатија има главну улогу у настанку исхемије. Њен представник је периферна атеросклеротична болест (атеросклеротични облитеративни ендартеритис артерија доњих екстремитета) која због специфичних особина код дијабетесних болесника је означена овим термином.

Ове специфичне особине које су последице стања дијабетеса (дијабетес је један од главних фактора ризика атеросклерозе, а дијабетесни болесници се сматрају јединственим моделом атеросклерозе) су: већа учесталост за 2-4 пута, раније јављање за 10-15 год., дифузна локализација оклузивних атеросклеротичних лезија, бржа еволуција са чешћим тромботичним компликацијама и предилекција за локализацију на дисталним сегментима (поплитеални и потколени). Због ових особина дијабетесне макроангиопатије хемодинамски поремећаји су тежи и доводе најчешће до настанка критичних облика артеријске инсуфицијенције и исхемије у облику исхемичних болова у миру, улцерација и гангрена (често влажних и билатералних).

Дијабетесна микроангиопатија је за дијабетес специфична болест најмањих крвних судова (артериола, капилара и венула) чија карактеристична морфолошка промена задебљања базалне мембране капилара. Њена улога у патогенези СДС-а била је предмет контраверзних мишљења. Најновија експериментална испитивања и клиничка искуства (добри резултати хируршких интервенција на артеријама дијабетесних болесника) показала су да је она без већег значаја за настанак исхемије на стопалима. Већи значај даје се инсуфицијенцији микроциркулације која настаје код нерегулисаних облика и стања дијабетеса (хипергликемије). Она настаје услед дејства већег броја фактора. Најзначајнији су: повећање количине гликолизираног хемоглобина, смањене концентрације 2-3 дифосфоглицерола у еритроцитима, повећане вискозности крви, атхезивности и агрегације тромбоцита.

Периферна дијабетесна неуропатија је други патогенетски фактор СДС-а одговоран за " под-

мукли" настанак највећег броја тешких проблема на стопалима. Са аспекта патогенезе нај-значајнији њен представник је симетрична дистална полинеуропатија прогресивног типа која оштећује сензитивна моторна и вегетативна влакна мешовитих нерава доњих екстремитета. Оштећењем сензитивних нервних влакана за додир, бол и температуру, она десензибилише стопала и лишава их драгоценог протективног сензибилитета. Оваква стопала изложена су незапаженом дејству механичких (најчешће), термичких и хемијских трауматских агенаса и настанку одговарајућих траума. Поред незапажених повреда (најчешћих услед ношења неадекватне обуће или кућног лечења промена на стопалима) услед понављаних незапажених трума при кретању и ношењу тежине тела настају тешке деформације стопала услед дијабетесне остеоартикулопатије и настанка Charcot-ових зглобова. Из истих разлога на најпроминентнијим деловима стопала која су изложена дејству тежине тела (најчешће на плантарном делу стопала) настају неуротрофичне улцерације. Оштећење моторних влакана доводи до атрофије иртеросеалних мишића и настанка деформација стопала, као што су чекићасти прсти и подигнуто стопало. На деформисаним стопалима настају нова места за неуротрофичне улцерације. Оштећењем вегетативних нервних влакана долази до "аутосимпатекомје" са топлотом-сувом кожом стопала склоној настанку фисура и улцерација. Безболне повреде и неуротрофичне улцерације су отворена врата за продор бактерија и настанак инфекција.

Специфичне инфекције су трећи патогенетски фактор који доводи до погоршања и ширења исхемичних и неуротрофичних лезија уз погоршање стања дијабетеса и општег стања болесника. У присуству секвела ангиопатије и/или инфекције она поприма специфичне особине у односу на проузроковаче и ткивну запаљењску реакцију. У присуству макроангиопатије и исхемије (на "хладним" стопалима) као проузроковачи инфекције преобладају анаеробне бактерије а инфекција је, као и сама исхемија, рефрактерна на хируршко лечење све док се не изврши реваскуларизација стопала одговарајућим хируршким артеријским интервенцијама. У присуству неуропатије и инсуфицијенције микроциркулације уз пролазне магистралне артерије екстремитета, што се утврђује постојањем артеријских пулзација на стопалима (топлим), настала инфекција се шири као "пожар у шуму" процесом артеријске тромботичне облитерације крвних судова проузрокованих бактеријским и ткивним токсинима у дубоке просторе стопала. У процесу ширења инфекције доприноси губитак протективног сензибилитета

због чега болесници настављају да се крећу "утискујући" инфекцију у друге пределе стопала потколенице и па и бутину. Последица овакве еволуције инфекције су масивне инфекцијске гангрене у присуству издашних пулзација (пролазних магистралних артерија).

Улазна врата бактерија су разноврсне повреде стопала, неуротрофичне и исхемијске улцерације. Проузроковач је мешовита аеробно-анаеробна бактеријска флора, најчешће састављена од 3-4 бактеријских врста. Најчешће бактеријске врсте су стрептококе и стафилококе, *E. coli*, бакте-роидеси и клостридије. Инфекција се на стопа-лима јавља у лакшим облицима као што су паранохије или инфекције интер-дигиталних простора које некада, неочекивано и веома брзо, могу да прогредирају према најтежим облицима као што су некротизирајући целулити и фацити, гасне флегмоне и гангрене које угрожавају како сама стопала болесника тако и њихове животе настанком сепсе и септичног шока. Теже инфекције погоршавају стање дијабетеса и доводе до резистенције на егзогени инсулин.

Зависно од преминације патогенетских фактора болесници са СДС-ом могу се поделити у три групе:

У првој групи се налазе болесници са "ангиопатским стопалима". Доминантни патогенетски фактор је дијабетесна макроангиопатија са консеквентном исхемијом. Ову групу чине углавном стари болесници са адултним дијабетесом. (инсулин-независним-тип 2).

У другој групи се налазе болесници са "неуропатским стопалима". Преминантни патогенетски фактор је симетрична дистална прогресивна полинеуропатија са пратећим безболним неуротрофичним лезијама (неуротрофични улкуси, остеоартропатија итд.). Ову групу болесника чине углавном млађи дијабетични болесници са инсулино-зависним дијабетесом-тип 2.

У трећој групи се налазе болесници са мешовитим облицима где су присутне и ангиопатија и неуропатија као патогенетски фактори. Јасно је да се у овој групи налазе најтежа патолошка стања и лезије СДС-а.

Инфекција је значајан патогенетски фактор код све три групе болесника јер погоршава њихово стање као и дијабетес и опште стање болесника.

Хирушка терапија СДС-а

У савременој мултидисциплинарној терапији СДС-а и поред значајног напретка у профилакси и

конзервативној терапији, хирушка терапија још увек има најважнију улогу у решавању најтежих проблема. Од хирурга се тражи помоћ после неуспелих или непредузетних покушаја да се профилаксом и конзервативном терапијом заустави еволуција СДС-а према терминалним стадијумима који у облику критичне исхемије, индолентних неуротрофичних улкуса или фулминантних инфекција угрожавају екстремитете и животе болесника. Могућности хирушке терапије до не тако давно, биле су веома ограничене, и сводиле су се на масивне ампулације екстремитета без наде у могућност успешне рехабилитације и враћања самосталне покретљивости болесника.

Захваљујући новим сазнањима из патогенезе и напретка у дијагностици, антибиотској терапији, лечењу отворених и контаминираних рана, бољој реанимацији, сигурној анестезији и изнад свега напретку реконструктивне хирургије на артеријама доњих екстремитета, хирургија има данас велике терапијске могућности за успешно решавање и најтежих проблема СДС-а. Њени напори усмерени су данас према реконструктивно ревакуларизационим артеријским интервенцијама и локалним хирушким интервенцијама на стопалима ради њиховог спашавања и очувања самосталне покретљивости болесника, за њих од животне важности за даљу прогнозу. На жалост, још увек недозвољиво често, због многобројних неповољних локалних и системских фактора (често и због дијагностичких и терапијских грешака) масивне ампулације екстремитета су једини могући облик хирушке терапије. У савременој хирушкој терапији СДС-а се сматрају првим кораком према успешној рехабилитацији протезама и враћању покретљивости болесника. Из ових разлога приоритет имају дисталне ампулације са очувањем колена због већих рехабилитационих могућности.

Основни концепт хирушке терапије СДС-а

Он се заснива на патогенези. Успешно се примењује на основу тачне и благовремене дијагнозе комплексних патолошких стања СДС-а. Састоји се из следећих чињеница:

1. Стопала дијабетесних болесника у одсуству СДС-а не разликује се од стопала других људи у локалној реакцији на трауму, хирушке интервенције и инфекцију.

2. У присуству критичне исхемије која је последица дијабетесне макроангиопатије контраиндиковане су хирушке интервенције све до ревакуларизације стопала јер не зарастају и погоршавају исхемију.

3. У одсуству дијабетесне макроангиопатије и исхемије локалне хируршке интервенције на стопалу у облику инцизија, дренажа, дебридмана и ампутација делова стопала су ефикасне интервенције за лечење неуртрофичних и инфекцијских лезија уколико преостали делови стопала омогућавају самосталну покретљивост.

4. Све гнојне колекције захтевају ургентне инцизије и дренаже, мировање, парентералну антибиотску терапију и потребне мере реанимације.

5. У присуству некоректибилних артеријских лезија, тешких инсуфицијенција виталних органа, генерализованих инфекција и патолошким процесима разорених стопала, масивне ампутације су једина могућност за прекидање патњи и спасавању живота болесника.

Реконструктивне реваскуларизационе хируршке интервенције на артеријама

Спектакуларни напредак реконструктивне хирургије периферних артерија доњих екстремитета изменио је судбину великог броја болесника са СДС-ом. Модерне артеријске реваскуларизационе технике почеле су да се шире примењују у терапији дијабетесних болесника са СДС-ом код којих је доминантни патогенетски фактор дијабетесна макроангиопатија, тек од скора. Разлог за то било је одбацивање ранијег концепта да су оклузивне микроангиопатске лезије значајан разлог у настанку исхемије стопала и да су зато препреке успешних реваскуларизација, као и уочавању особине дијабетесне макроангиопатије да поштеђују од својих оклузивних лезија артерије стопала, нарочито а. dorsalis pedis.

Поред тога што се у хируршкој терапији ових болесника примењују све данас познате артеријске хируршке интервенције они се издвајају у посебну, "тешку" групу због низа неповољних фактора који проистичу из особине дијабетесне макроангиопатије, СДС-а и стања дијабетеса, са комплексним метаболичко-хормоналним поремећајима и других хроничних компликацијама у организму болесника. Најважнији су: -артеросклеротичне оклузивне лезије код дијабетесне макроангиопатије. Дифузније, мултисегментално и билатерално се локализује, показујући предиспозицију према дисталним сегментима. Из ових разлога реконструктивне интервенције су теже, графтови су дужи, анастомозе се праве на малим артеријама потколенице и стопала, постоји диспропорција између графтова и донаторних и реципијентних артерија где је мали и спор проток. Чешће су инфекције и тромботичне компликације као и извођење операција на већем броју сегмената на једном или оба екстремитета.

-Због честог присуства неуропатије и инфекцијских компликација локалне лезије на стопалима су екстензивније. Само стање дијабетеса и присуство њених многобројних компликација, најчешће на виталним органима, разлог је што су ови болесници оптерећени великим оперативним ризиком.

Поред свих ових неповољних фактора критична исхемија која прети губитком екстремитета је апсолутна индикација за његову реваскуларизацију неком од реконструктивних артеријских интервенција уколико не постоји опште или локалне контраиндикације. Због наведених особина дијабетесне макроангиопатије, највећи број хируршких интервенција врши се испод Рoupart-овог лигамента. Морталитет ових операција уз добар периоперативни мониторинг кардиоваскуларних функција није већи од морталитета масивних ампутација, док је цена неупоредиво мања. За избор одговарајуће врсте хируршке интервенције неопходна је детаљна артериографија од бифуркације аорте до аркуса стопала применом DSA. Због већ поменутих особина дијабетесне макроангиопатије избор артеријских хируршких интервенција је специфичан, чешће се примењују поступци bypass-а на потколеним артеријама као и на артеријама стопала при чему се графтови избора аутовенски (reversed или in situ) графови због мање учесталости тромботичних и инфекцијских компликација. Најновија саопштења указују на одличне резултате са аутовенским bypassom на а. dorsalis pedis, која је пролазна код 98% болесника, са трогодишњом пролазношћу од 87% и стопом спасавања стопала од 92% (Lo Gorfo и Gibson).

Код малог броја селективних болесника РТА са или без апликације стентова може бити корисна алтернатива или додатна мера за успешну реваскуларизацију. Најбоље резултате даје на проксималним сегментима и кратким стенозним лезијама. Како дијабетесна ангиопатија поштеђује аорто-илијачни сегмент ретко се примењују поступци екстраанатомског bypass-а. Лумбална симпактeктомija не примењује се у лечењу ових болесника, између осталог и због "аутосимпактeктомije".

Хируршке интервенције на стопалима

Инцизија, дренажа, дебридмани и ампутације прстију и дисталних делова стопала код болесника са СДС-ом до не тако давно биле су само припрема за масивне ампутације. У савременој хируршкој терапији СДС-а оне се сматрају ефикасним дефинитивним интервенцијама којима се може спасити велики број стопала. За остваривање овога циља неопходно је да се изводе по тачно

одређеним индикацијама, од стране хирурга који добро познаје анатомију стопала, природу лезије и поседују знања за примену хируршке технике рада на ткивима са маргиналном циркулацијом, оштећеном инервацијом и присутном инфекцијом.

Апсолутна контраиндикација за њихово извођење, сем инцизије и дренаже гнојних колекција, су ангиопатска исхемична стопала. Успешна реваскуларизација стопала омогућава њихово извођење обично после 3-7 дана, када долази до демаркације некротичног ткива. Индикације за њихово извођење су лезије на неуропатским стопалима са или без присуства компликујуће инфекције уколико локализација и екстензивност дозвољавају да након зарастања (обично продуженог) преостали делови стопала омогућавају покретљивост.

Терапија неуротрофичног улкуса

Неуротрофичне улцерације на стопалима, без обзира на локализацију и величину су улазна врата инфекције. Због тога је потребно благовремена и адекватна хируршка терапија. На основу тачне дијагнозе (клиничког прегледа са сондажом и Rtg стопала). Хируршка терапија се састоји из дебридмана којим се одстрањују прво остаци калуса на ивицама улкуса а затим и свих некротичних ткива. Код дубоких улкуса треба odstranити и некротичне делове плантарне фасције, тетива и мишића. После дебридмана нека отворене ране врши се апликацијом сувих или влажних газа уз честу контролу. Мишљења о локалној употреби асептичних раствора су контраверзна. Постоји мишљење да успоравају процес зарастања ране због цитотоксичног дејства. Још увек нема убедљивих доказа о ефикасности примене биолошких агенаса (Fibrolan, Solcoseryl), факторе раста и ксенографтова. Слободни кожни трансплантанти су од користи за брзо зарастање, уколико су гранулације честе. Пред услов за успешно зарастање улкуса након дебридмана је елиминација притиска и понављаних механичких траума на најпроминентнијим деловима стопала (најчешће на планетарном пределу) где се улкуси и налазе. Ово се постиже или потпуним мировањем у постељи или знатно чешће ношењем специјално направљених уложака код површних улкуса или апликацијом Brand-овог тоталног контактнoг гипса који се мења дневно прва два дана а затим недељно. До зарастања долази обично после 8-10 недеља. За спречавање рецидива улкуса некада су потребне корективне операције које се изводе дорзалним приступом (ван улкуса) при чему се најчешће одстрањују главица или цела метатарзална кост. По затварању улкуса неопходна је едукација болесника о доживотној нези стопала и

ношењу специјалне обуће. За болеснике без већих деформација стопала довољне су тениске чарапе и патике. За болеснике са тешким деформацијама стопала неопходне су специјалне ципеле са улошцима направљене по мери, најбоље на основу плантограма.

Терапија инфекције

Улазна врата инфекције су безболне ране и улцерације. На инфекцију улцерација указује локално запаљење, присуство гнојног садржаја, постојање синуса и крепитације. Тежина инфекције варира од лакших инфекција до тешких инфекција које угрожавају екстремитет. Чега је изненадна прогресија лакших облика инфекције према тешким. Хипергликемија је чест знак тешких инфекција која угрожавају стопала и животе. Леукоцитоза, повишена температура и грозница су важни знаци али могу недостајати код две трећине болесника са инфекцијама које угрожавају екстремитете. Лакше површне инфекције које су најчешће око ноктију или у интердигиталном простору, могу се лечити амбулантно, површним дебридманима, превизањем и пероралном антибиотском терапијом уз мировање и обавезно антибиотско праћење. Проузроковачи ових инфекција су стрепто и стафилококе а антибиотици избора су орални цефалоспорини и синтетски пеницилин. Тешке (дубоке) инфекције стопала су полимикробне и прозроковане су аеробним анаеробним бактеријама. Јављају се у облику некротизирајућих целулита фасциита, гас флегмона и неклостридијалних гас гангрена, као и у облику апцеса централних и латералних компартмента стопала. Ове инфекције захтевају обавезну хоспитализацију, строго мировање болесника интензивну парентералну антибиотску терапију, која се састоји из комбинације цефалоспорина са klindamicinom или metronidazolom или imipenemacilastina. Циљана терапија на бази културе и антибиограма узорака узетих приликом дебридмана из дубљих слојева, замењује емпиријску терапију, уколико је она без ефеката.

Хитни агресивни и радикални дебридман са дренажом или отворени дебридман ампутације једног или већег броја прстију или дисталних делова стопала (трансметатарзалне ампутације), којима се одстрањује сво некротично ткиво (кожа, фасције, тетиве, мишићи и кости) је пресудна за повољан исход. Често је потребно понављање дебридмана. У постоперативном периоду отворене ране се третирају на начин о коме је било речи код терапије неуротрофичних улкуса. Антибиотска терапија се примењује 2-3 недеље. Након зарастања рана потребна је одговарајућа заштита стопала. Исто, тако за успешно зарастање ране и санирање инфекције

неопходна је добра контрола гликемије, због чега је присутно искусног дијабетолога свакодневно потребно.

Масивне ампутације

Поред несумњивог напретка у профилакси, конзервативној и хируршкој терапији СДС-а масивне ампутације су, на жалост, још увек честе хируршке интервенције којима се решавају на други начин нерешива патолошка стања која доводе до непокретности и патњи или угрожавају живот. Како се у савременој хируршкој терапији СДС-а оне сматрају првим кораком ка успешној рехабилитацији протезама, приоритет имају дисталне ампутације (потколоне). Индикације за масивне ампутације екстремитета су: 1. екстензивне гангрене (инфекцијске или исхемијске) које су у потпуности разориле стопало. 2. Тешке генерализоване инфекције које угрожавају живот болесника сепсом и септичним шоком. 3. Критични облици исхемије који се не могу отклонити због некоректибилних артеријских лезија реконструктивним артеријским интервенцијама и 4. Неуспели покушаји ревакуларизације или неуспеле локалне интервенције на стопалима.

Односу на врсте ампутација апсолутни приоритет имају потколоне ампутације. Контраиндикације за њихово извођење су: патолошка стања која су разорила стопала и прошириле се на подколеницу, изражени исхемијски ригор мишића потколенице, иреверзибилне контрактуре колена, непокретност болесника због хемиплегије парализације итд.

Како је за правилан избор места ампутације пресудно стање циркулације коже које је пресудно за зарастање а уз то је индикатор стања циркулације других ткива у употреби је низ метода за ову процену. Апсолутно поуздана метода међутим, не постоји. Најчешће су у примени: мерење кожне температуре, клиренс радиоактивног ксенона 133, трнскутана оксиметрија, мерење систолног притиска доплером, итд.

Најпоузданији начин је ипак клиничка интраоперативна процена стања ткива: одсуство отока, цијанозе, некротичних делова коже ригора мишића и добро крварење код инцизије. Примена

савршене хируршке технике од стране искусног хирурга је од пресудног значаја за успешан исход потколених ампутација.

Ургентна гиљотинска супрамалеоларна ампутација је често од драгоцене користи за спасавање живота болесника угроженог "септичним стопалом" сепсом и ендотоксичним шоком.

Остале мере неопходне за успех хируршке терапије

- Анестезија и реанимација-

За остваривање оптималних терапијских резултата хируршке терапије неопходна су безбедна анестезија и ефикасна реанимација, имајући у виду да су дијабетесни болесници, болесници са високим ризиком. Овакву анестезију и реанимацију хирургу обезбеђује анестезиолог и дијабетелог кроз непосредну тимску сарадњу.

- Рехабилитација-

Дијабетесни ампутирци након ампутације једног или оба екстремитета су тежак проблем са аспекта рехабилитације због низа неповољних локалних и општих фактора. Најзначајнији су: фрактури и вулнерабилни утрљци, лоше стање преосталог екстремитета, оштећење вида, болести срца, бубрега, мозга итд. Међутим и поред несумњиво лошег положаја дијабетесних ампутираца применом савремених рехабилитационих метода и протеза од стране верзираних физијатра и протетичара упознатих са проблемима СДС-а сваки даном се рехабилитује све већи број ових тешких инвалида.

- Превентивна и конзервативна терапија-

Да би успешни резултати хируршке терапије били што дуготрајни неопходна је постоперативна примена профилаксе и конзервативне терапије уз помоћ дијабетолога и лекара опште праксе. Као најзначајнија општа профилактичка мера је трајно успешна регулација дијабетеса данас расположивим мерама. Од не мањег значаја је и примена локалних профилактичних мера које се састоје из едукације болесника о свакодневной нези својих стопала и ношења одговарајуће обуће.

Аутор: проф. др Мирослав СТОИЉКОВИЋ
Хируршка клиника, УКЦ Ниш

СПЕЦИФИЧНИ РЕЦЕПТОРИ ЗА ХОРМОНЕ И МЕДИЈАТОРЕ

Обрад КОСТИЋ
Институт за физиологију, Медицински факултет Ниш

SPECIAL RECEPTORS FOR HORMONES AND MEDIATORS

Obrad KOSTIĆ
Institute for physiology, Medicine facultet Niš

Увод

У оквиру текућих истраживања механизма међућелијске комуникације, прегледом литературе, која се односи на фундаменталне физиолошке процесе, који се одигравају на нивоу ћелије и на молекуларним нивоима издвајају се експериментална истраживања цитокина, фактора раста, апоптозе, улоге ендотела (ендотелина и EDRF - азотног оксида), интерлеукина и других бројних биолошких активних метаболита, као што су секундарни гласници, оксидациони радикали, пептиди (ендогени опиоиди, ANP, и др.), метаболити арахидонске киселине и фосфолипида ћелијске мембране (1-14). Заједничка карактеристика свих ових процеса је преношење поруке посредством ових материја са једне на другу ћелију тако што се везују за специфична места циљне ћелије која се називају рецепторима. Одавно је већ истакнуто да је то један од најзначајнијих механизма деловања хормона и медијатора (15).

Рецептори (R) за хормоне (H), медијаторе (M) и биолошки активне материје, укључујући и неке лекове су специјализоване молекуларне групе преко којих хормон или медијатор испољава своје деловање на ћелију.

Да би се одређена места у ћелији означила као хормонски рецептор неопходно је да:

1. поседује висок афинитет за везивање датог хормона и то знатно већи него за друге лиганде, и
2. да ово везивање доводи до одређеног биолошког одговора.

Ова дефиниција важи за хормоне и медијаторе, међутим други лиганди могу давати сличне ефекте хормонима али и блокирати рецепторе за деловање хормона.

ХЕМИЈСКА ПРИРОДА РЕЦЕПТОРА: R за H и M су протеинске природе. У склопу своје молекуле могу садржавати липидне и угљенохидратне групе. Поседују место или места за која се H односно M везује. Везивањем за R H и M мењају конфигурацију рецептора и тиме омогућују преношење информације у ћелију.

ПОДЕЛА ХОРМОНСКИХ РЕЦЕПТОРА: подела, називи и номенклатура R још није у потпуности усаглашена. У литератури се срећу две поделе: -према врсти H или M и -према локализацији у самој ћелији. Према овој другој подели R се деле у три групе:

1. R који се налазе на површини ћелије (ту спадају R за протеинске, односно пептидне H, R рилизинг фактора и R биогених амина),
2. R за тироидне H који су лоцирани у једру одговарајућих ћелија и
3. R за стероидне хормоне који су лоцирани у цитоплазми или у једру.

СПЕЦИФИЧНОСТ H И R: Постоји мања или већа специфичност R за дате H и M. Она се може односити на везивање-интеракцију хормон-рецептор и на ефекте које тај H односно M изазива у ћелији.

Ако постоји већи број H или M других хемијских супстанци-лиганада које изазивају сличне ефекте у ћелији везујући се за R онда их називамо агонистима. Међутим, ако нека материја окупацијом R спречава везивање H или M и тако спречава испољавање њихових ефеката она се назива антагонистом или чешће је уобичајен назив "блокатор".

1. РЕЦЕПТОРИ НА ПОВРШИНИ ЋЕЛИЈСКЕ МЕМБРАНЕ: Када се јавила идеја о концепцији хормон-рецептор дуго се веровало да је мембрана рецепторско подручје и да је препаратацијом довољно издвојити ћелијску мембрану и доказати кинетику H-R реакције. Међутим, развојем методологије рада и истраживањем показало се да то ни издалека није тако једноставно.

Већ је пре двадесетак година уочено да циљна ћелија поседује способност да реагује на промене концентрације лиганада у медијуму утичући на број и/или афинитет њених површинских рецептора. Тада је већ сматрано неуобичајним одсуство регулације рецептора на нивоу ћелије. Отуда је ова концепција дала савремену подлогу физиолошких принципа терапије.

Хемијска структура R још није сасвим разјашњена. У мембрани постоје бројни рецептори за

бројне Н и М, и многи показују веће или мање сличности и разлике. Тешко је уопштено дефинисати мембрански R. То се нарочито уочава када се проучавају рецептори за поједине врсте протеинских хормона и/или медијатора. У основи мембрански рецептор се састоји од рецепторске и каталитичке субјединице, са или без уметнутих мембранских молекуларних група чије је присуство за деловање Н односно М неопходна. Развојем концепције-теорија о деловању секундарног гласника, сагледано је да рецепторска субјединица може имати више реактивних места за сродне али и хемијски различите супстанције са крајње синергичким деловањем, као што је случај са системом аденилне циклазе у регулацији гликогенолизе у јетру контролисане са епинефрином и глутагоном.

2. РЕЦЕПТОРИ У ЦИТОСОЛУ ЋЕЛИЈЕ: данас је идентификован велики број интрацелуларних рецептора протеинске структуре за стероидне hormone и неке друге биолошки врло активне материје. У тзв. немој фази активности ћелије не констатују се овим протеини (на пример за естрогене у препубертетском периоду) али се појављују у присуству одговарајућих Н. Њихова разноврсност и специфичност захтевају посебно проучавање за сваку врсту Н односно медијатора.

3. РЕЦЕПТОРИ У ЈЕДРУ ЋЕЛИЈЕ: лоцирани су у подручју оперона или регулаторног гена и комплексом са Н или медијатором играју важну улогу у регулацији процеса репликације и транскрипције. Такав је случај са R за тироидне Н као и неке стероидне, код којих се R-Н комплекс транслонира у ниво једра где испољава метаболичке и регулационе ефекте.

Регулација продукције садржаја и активности рецептора

Постојање и присуство R у ћелији је генетски регулисано. Отуда ове ћелије називамо таргет или циљне ћелије. генетски аспект регулације односи се на могућност присуства датих R, међутим, продукција, број и активност рецептора стоје под контролом бројних фактора, који делују механизмима повратног спрега.

Регулација садржаја и активности R може бити:

1. генска
2. ауторегулација: усходна и нисходна
3. у смислу промене афинитета према Н и
4. у смислу промене на нивоу HR комплекса и даљих биолошких збивања у присуству повећане концентрације Н у амбијенту и др.

Ад 1.-Генска контрола: садржаја и активности рецептора за hormone и медијаторе.

Познато је да све соматске ћелије поседују хромозоме родитеља са истом генетском подло-

гом. Међутим, диференцирањем само одређене ћелије поседују гене који се могу активирати у продукцији R. На пример, Leidigova жлезда продукује R за FSH или оваријумске ћелије (фоликула или жутог тела) продукује R за FSH и LH, док се ендометријалне ћелије продукују рецепторе за естрогене и прогестерон, тиреоидеје за TSH итд. Под одређеним експерименталним условима могу се и друге ћелије индуковати да продукују специфичне R. Тако је на пр. случај са индукцијом перманентног еструса код женки пацова, када се прва три дана од рођења администрира тестостерон младим женкама пацова. Зашто ћелије панкреаса продукују инсулин, тиреоидеје тироксин, медуле надбубрега адреналин итд. још увек није сасвим сагледано, али се зна да је одређено диференцирањем ћелија и ткива и да стоји под контролом гена.

Ад 2.- ауторегулација: усходна и нисходна садржаја броја R у комплексу HR односи се на број и размештај рецептора у ћелији и њеној мембрани. Она је најчешће условљена (изазвана) комплексом лиганд-рецептор. Ауторегулација може да буде усходна (up regulation) са повећањем броја или афинитета односно активности и нисходна (down regulation) са смањивањем броја или афинитета односно активности R.

Усходна регулација подразумева појаву повећања броја рецепторских места при повећању концентрације Н у медијуму. Она се среће ређе од појаве нисходне. Описана је код рецептора за ангиотензин II у област зоне гломерулозе везане за продукцију минералокортикоида; за пролактин у млечној жлезди, као и код дуготрајног третмана пропранололом (бета блокатор) повећава се број бета адренергичких рецептора у миокарду и гмћ крвних судова, или после симпатетомije повећава се осетљивост крвних судова на катехоламин. Такође, у присуству естрогена код младих женки појављује се и повећава садржај естрогенских рецептора у млечној жлезди и ендометријуму и др. Као што се из наведених примера види, до усходне регулације долази и у случају када је са антагонистом блокирано рецепторско место за везивање са агонистом. Ова чињеница је од великог терапијског значаја.

Нисходна регулација, у ужем смислу речи могла би да се односи на смањење броја рецепторских места на површини рецептора у присуству повећаних концентрација хормона у амбијенту, али исто тако и на смањивање афинитета Н према R и њихове активности у присуству концентрација Н у медијуму. Док је код таргет ткива често присутна усходна, у осталим ћелијама се јавља нисходна регулација. Смањење броја рецепторских места одиграва се уз појаву интернализације комплекса HR. Тако је на пр. електрономикрос-

копски показано за инсулин да интернализација комплекса хормон-рецептор предходи појава формирања гроздића (cluster) на одређеним површинама ћелије. Блокада ензима гамаглутамил-трисферице спречена је интернализација што указује на значај овог ензима.

Ад 3. -промена афинитета према рецептору. Предпоставимо само две могућности: да се на поршини рецептора налази већи број рецепторских места и-да се налази више рецептора са различитим афинитетом

У првом случају можемо применити закон о дејству активних маса, слично као за везивање O_2 за хемоглобин, такав је случај са деловањем инсулина, паратхормона и неких других,

У другом случају имамо више класа рецептора, као што је са алфа- и бета-андромрецепторима, ако предходно блокирамо бета промениће се однос тј. афинитет за алфа рецепторе и обратно.

Ад 4.-Изазвана збивања на нивоу ћелије. Под дејством интеракције Н-Р механизмом негатив-ног спрега изазива продукцију метаболита који мењају реактивност R односно ћелије на повећани ниво Н у амбијенту. У овај механизам спада феномен тахифилаксије или десензитизације.

Кинетика везивања HR и начин одређивања броја рецептора

Молекуларни ниво реакције хормон-рецептор експериментално ин витро се добија квантитатив-ном хемијском методом изазивања спајања Н и R у комплекс HR у присуству маркираног радиолиган-да и конструкцијом Скатцхардове криве. Афини-тет хормона и рецептора поједностављено се може приказати:

$$(H) + (R) \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} (HR) \quad (1.),$$
 где k_1 означава брзину реакције спајања, односно

$$(HR) \xrightleftharpoons[k_1]{k_2} (H) + (R) \quad (2.),$$
 где k_2 означава брзину реакције раздвајања.

Када се (H), (R), и (HR) нађу у равнотежи онда су k_1 и k_2 једнаке, из чега произилази да је:

$k_1 x(H)x(R) = k_2 x(HR) \quad (3.),$ а из овога следи

$$\frac{x(H)x(R)}{x(HR)} = \frac{k_2}{k_1} = K_d \quad (4.);$$
 где K_d представља конста-нту равнотеже дисоцијаци-је, а обрнут однос.

$$\frac{k_1}{k_2} = K_a \quad (4a.);$$
 где K_a представља константу равно-теже асоцијације.

Ако се за једначину (4.) узме да је $(R) = (HR)$, он-да је $1/2$ рецептора везана за хормон, и тада се добија да је:

$(H) = K_d \quad (5.)$ из чега следи да је укупан број рецепторских веза N_{max} :

$N_{max} = (HR) + (R) \quad (6.);$ односно $(R) = (N_{max}) - (HR) \quad (6)$

Заменом (HR) са (B); и (H) са (F), где (B) означава везане рецепторе за хормон а (F) слобод-ни хормон у медијуму, онда се трансформацијом једначине (4.) уз остварени услов једначине (6.) добија:

$$\frac{x(H)x(R)}{x(HR)} = K_d \quad y = \frac{x(R)}{1 - x(R)} = \frac{K_d}{1 - x(R)},$$
 односно

$$\frac{x(R)}{1 - x(R)} = \frac{K_d}{1 - x(R)},$$
 или:

$$\frac{x(R)}{K_d} = \frac{x(B)}{1 - x(B)},$$
 и трансформацијом ове је-дначине добија се следећи облик:

$$\frac{x(B)}{K_d} = \frac{N_{max} - x(B)}{1 - x(B)},$$
 односно
$$\frac{x(B)}{K_d} = \frac{N_{max}}{1 - x(B)} - 1 \quad (7.)$$

У једначини (7.) K_d и N_{max} су константе, па према томе ова једначина описује праву линију (линија регресије) којој одговара:

$y = Ax + b$ и за њену примену потребна су два параметра:

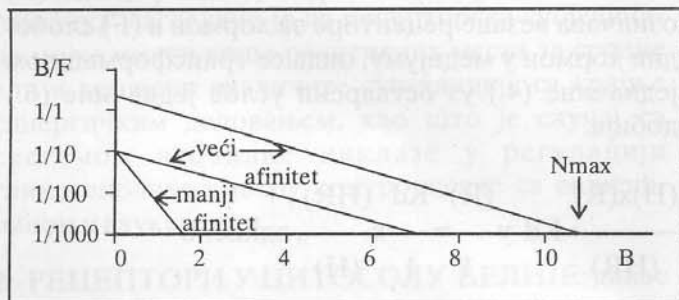
рецепторски афинитет. $A = \frac{-1}{K_d}$, и концентрације K_d рецептора.

Афинитет приказан као K_d је негативна ин-верзија нагиба линије регресије ($A = -1/K_d$, према томе $K_d = -1/A$). При неограничено великим концентрацијама хормона у медијуму сви су рецептори окупиран, тако да се B/F приближава нули (тј $B/F = y = 0$) линија регресије сече x осу.

Према томе на Scathardовој кривуљи, укупна концентрација рецептора екстраполирана је тачком пресека ове линије на x оси.

Поред специфичног, постоји и неспецифично и нерепторско везивање хормона, који се експерименталном процедуром могу раздвојити.

Scathard кривуља везивања хормона за рецептор (шематски приказ). Потрбни подаци су: 1.-график односа везаног радиоактивног H у присуству различитих (познатих концентрација немаркираног H ; и 2.- B/F ; ако се за B узме да је 1 онда је $B/F = (1/F)$, приказано на у оси графикона. Детаље видети на биохемији, (refer. Baxter J.D. i Funder J. W, Hormone receptors. The New Engl. J. Med. 301/21; 1149-1161, 1979.).



Физиолошки процеси индукованих H - R комплексом

Приказани су током ранијих предавања. Овде се наводи неколико примера:

- адреналин и бета рецептор, активација циклазе - секундарни гласник $cAMP$

- ацетил холин и мускарински рецептор, систем гванилне циклазе и $cGMP$

- АТФ и његови метаболити; пуринергички рецептори, регулација прерасподеле крви, тонууса $gmс$ и др.

- механизми активације гена (дерепресија); репликација транскрипција и трнслација- мембрански фосфолипиди; диацилглицерол, метаболити арахидонске киселине (PGs) и др.

Судбина: елиминација и метаболизирање H - R комплекса

Такође, проучени су током предавања о регулацији процеса, ендокринологији и неурофизиологији. На пр. ацетилхолин бива подвргнут хидролизаци од дејством ацетил холин естеразе; катехоламини бивају преузети од стране ткива ($uptake$) или оксидисани под дејством MAO односно катехол- O -метил трнсферазе; протеински хормони подлежу дејству протеазе и др.

Табела: Важнији H и M , рецептори, агонисти и антагонисти

H или M	R	агонисти	антагонисти
адреналин	α -рецептори β -рецептори	норадреналин изопреналин	фентоламин пропранолол
ацетилхолин	мускарински R . никотински R .	мускарин	атропин курарин, декаметонијум
енкефалини	μ -рецептори	морфин	налорфин

Напомена : постоји велики број хормона и медијатора, њихових агониста и антагониста, са већим или мањим афинитетом, специфичношћу или конкуренцијом о којима лекар мора да води рачуна приликом одређивања терапијског поступка, дијагностике и лечења болесника.

Литература

1. Irvin E. R. Natriuretic peptide C-receptor more than a clearance receptor. Amer. J. Physiol. 1993, 264: E493-499.
2. Suga S., Nakao K., Ogawa Y. et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family. Atrial natriuretic peptide, Brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. Endocrinology, 1992, 130: 229-239.
3. Rubin R and Baserga R. Insulin-like Growth Factor-I Receptor. Lab. Invest. 1995, 73: 311-331.
4. Tanga D. and Porter A. T. Apoptosis: A current Molecular analysis. Pathol. onc. res. 2: 117-131.
5. Weir M.L. Pang S.C. i Flynn T.G.: Characterization of binding sites in rat for A, B and C-type natriuretic peptides. Regul. Pept. 1993, 47(3): 291-305.
6. Kishimoto I., Nakao K., Suga S., Hosoda K., Yoshimasa T., Itoh H. i Imura H.: Down-regulation of C-receptor by natriuretic peptides via ANP-B receptor in vascular smooth muscle cells. Am. J. Physiol., 1993, 265(4 Pt 2): H 1373-9.
7. Douglas-SA; Meek-TD; Ohlstein-EH: Novel receptor antagonists welcome a new era in endothelin biology.; Trends-Pharmacol-Sci., 1994, 15(9): 313-6.
8. Bennet-T; Gardiner-SM: Recent development in endothelin research.; J-Human-Hypertens. 1994, 8(8): 587-92.
9. Thomas-KA; Vascular endothelial growth factor, a protent and selective angiogenic agent. J-Biol-Chem. 1996; 271(2): 603-6.
10. Carraway-KL; Burden-SJ: Neuregulins and their receptors. Curr-Opin-Neurobiol, 1995, 5(5): 606-12.
11. Soler-C; Baulida-L; Sorkin-A. Interaction of signaling and trafficking proteins with the carboxyterminus of the epidermal growth factor receptor. Carpenter-G; Ann-N-Y-Acad-Sci, 1995; 766: 44-51.
12. Doerr-ME., Jones JI: The roles of integrins and extracellular matrix proteins in the insulin-like growth factor I-stimulated chemotaxis of human breast cancer cells. J-Biol-Chem. 1996, 271(5): 2443-7.
13. Benguria-A., Martin-Nieto-J., Benaim-G., Villalobo-A: Regulatory interaction between calmodulin and the epidermal growth factor receptor. Ann-N-Y-Acad-Sci. 1995: 766: 472-6.
14. Benedetti-A., Di-Sario-A, Svegliati-Baroni-G., Jezequel-AM: Transforming growth factor beta 1 increases the number of apoptotic bodies and decreases intracellular pH in isolated periportal and perivenular rat hepatocytes. Hepatology. 1995, 22(5): 1488-98.
15. Baxter J.D. i Funder J.W, Hormone receptors. The New Engl. J. Med. 1979, 301/21; 1149-1161.

Аутор: Проф. др Обрад КОСТИЋ
Институт за физиологију, Медицински факултет Ниш

ИНТЕРМИТЕНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Милан БОКИЋ

Клинички центар Србије, Уролошка клиника, Институт за урологију и нефрологију

САЖЕТАК

Од 1993. године до данас праћено је 10 болесника са аденокарциномом простате у стадијуму C2, D1 и D2, код којих је после учињене хирушке билатарне орхиектомије и терапије антиандрогенима, обустављено давање антиандрогена после нормализације простате специфичног антигена (PSA) у серуму. Понови пораст PSA за више од 50% изнад нормалних вредности индиковао је поновно укључење антиандрогена у терапију. Оваква, интермитентна примена антиандрогена, дала је добре резултате код већине болесника (8), док је код два болесника била нужна промена терапије. Обзиром да се ради о новом поступку хормонског лечења одмаклог аденокарцинома простате, разумљив је за сада мали број обсервираних болесника, а у раду су представљени први, прелиминарни, резултати ..

INTERMITTENT HORMONAL THERAPY FOR PROSTATE CANCER

Milan ĐOKIĆ

Clinic center Srbije, Urology clinic, Institute for urology and nephrology

ABSTRACT

From 1993. to today, 10 patients with prostatic adenocarcinomas in stage C2, D1 and D2 are followed up. After bilateral orchidectomy and administration of antiandrogens, antiandrogens were stopped when achieved normal level of serum prostate specific antigen /PSA/. Increasing of PSA for more than 50% than normal level, indicated new administration of antiandrogens. This intermittent administration of antiandrogens occurred good results in most of patients /8/. In 2 patients we have to change therapy. Because of new way of hormonal therapy in advanced prostatic adenocarcinomas, small group of patients is reasonable, and in this paper are presented only the first, preliminary results.

Увод

Хормонска терапија је најчешћи начин лечења карцинома простате. У метастичким формама њена примена је неспорна, а може се примењивати и код лакално узнапредовалог карцинома простате, у комбинацији са другим видовима лечења, или код локализованог карцинома, као неoadјувантна терапија пре радикалне простатектомије или зрачне терапије, а некад и после операције и зрачења, када постоји рецидив, или дисеминација тумора.

Објаснивши андрогену зависност простате и најчешћег карцинома у њој, аденокарцинома, Huggins и Hodges (1941) су поставили основу хормонске терапије карцинома простате. Стварањем анадрогеног миљеа у организму, и/или у простати, долази до регресије хормонски зависног карцинома. Међутим, у око 20% болесника, карцином од почетка показује хормонску несензитивност, те под терапијом долази чак до његове прогресије. Код осталих 80% болесника настаје значајна регресија неоплазме, али је ефекат, нажалост, пролазан. Наиме, временом, у току хормонске терапије, долази до развијања такозване секундарне хормонске резистенције, што следи прогресија неоплазме. Код тумора вишег степена малигнитета, који су дијагностиковани у вишем стадијуму

развија, период до појаве хормонске резистенције је краћи. У анандрогеним условима који настају под хормонском терапијом, долази до селекције клонова ћелија тумора који су неосетљиви на недостатак андрогена, те у трнутку када овакве ћелије надмаше хормоно сензитивне ћелије, испољава се и хормонска резистенција тумора. Због ове појаве, да би се што више продужио период доброг ефекта хормонске терапије, данас се предлаже интермитентна хормонска терапија: примена хормонске терапије до постизања ремисије болести, укидање ове терапије док се не јаве знаци прогресије или прогресије неоплазме (Akakura 1993). Оваква терапија за сада нема потпуну клиничку потврду, али је доста радова који побуђују наду да ће она продужити период ремисије код болесника са одмаклим стадијумом карцинома простате.

Материјал и метод

Од 1993. године до данас (1998) праћена је група од 10 болесника са аденокарциномом простате код којих је примењена интермитентна хормонска терапија. Средње животно доба било је 64,8 година. Код свих болесника дијагноза карцинома и степен малигнитета су утврђени перинеалном биопсијом простате, а стадијум развија дозором туморских маркера, ехо прегледом простате, карличних жлезда и абдоминалних органа, као и

испитивањем потенцијалних места метастаза, ренгенографијом плућа и скинтиграфијом скелета.

Хормонска терапија је провођена као тотална андрогена блокада (ТАВ) која је подразумевала хирушку обострану орхиектомију и примену антиандрогена. После субјективног побољшања, нормализације маркера, првенствено простатичног, специфичног антигена у серуму (PSA), обустављана је примена антиандрогена. Налаз повишења PSA на контроли, за 50% изнад нормале у серуму (прко 7 нг/мл), индиковало је поновну примену антиандрогена. Дакле терапија се састојала од интермитентне примене антиандрогена, који блокирају искоришћење андрогена коре надбубрежних жлезда у простати , уз стални кастрациски ниво андрогена у организму. Време праћења болесника у овом тренутку је од 8 месеци до 5 година.

Резултати

Дистрибуција наших болесника према клиничком стадијуму развића неоплазме и степену малигнитета дата је на Табели 1.

Табела 1: Дистрибуција болесника према стадијуму и степену малигнитета карцинома простате

Број болесника	Стадијум	Степен малигнитета		
		G1	G2	G3
2	C2	-	2	-
2	D1	-	1	1
6	D2	1	2	3

Највећи број болесника (6) био је у терминалном стадијуму неоплазме D2, са хематогеним метастазама и/или лимфогеним метастазама изнад бифуркације аорте. Код половине болесника карцином је био средњег степена малигнитета, а само код једног нађен је низак степен малигнитета.

Код свих болесника учињена је хирушки обострана орхиектомија и дати антиандрогени. Врста и доза антиандрогена приказани су на Табели 2.

Најчешће је даван Ciproteron acetat (Androcur), стероидни антиандроген, код половине лечених, а Nilutamid и Flucinom, нестероидни антиандроген, код друге половине болесника. Избор антиандрогена најчешће је, нажалост, био директан са могућношћу набавке појединих антиандрогена.

Време до ремисије болести, где је кључни параметар био нормализација PSA у серуму, био је од месец дана до четири месеца, просечно око три месеца.

Табела 2: Дистрибуција болесника са карциномом простате према врсти примњених антиандрогена

Број болесника	Антиандроген	Доза
5	Androcur	2x2 tbl a 50mg
3	Nilutamid	2x3 tbl a 50mg
2	Flucinom	3x1 tbl a 250mg

Тада се обустављало давање антиандрогена и спроводиле контроле болесника на три месеца. Код три болесника који су праћени 8 месеци, 3 године и 5 година и даље је стање стабилно, без потребе за новим увођењем терапије. Код 5 болесника у периоду од 6 месеци до годину дана, због пораста PSA у серуму, враћен је у терапију антиандроген, што је довело до поновне стабилизације болести, а код 2 болесника враћање антиандрогена у терапију било је неефикасно, те је дата комбинована терапија Citostatika и estrogena. Резистенција на хормонску терапију код ова два болесника јавила се после 16 месеци од почетка лечења. У посматраном периоду ни један болесник није умро.

Интересантно је запажање да по укидању антиандрогена код већине болесника долази до даљег пада PSA у серуму. Болесници тада имају кастрациски ниво андрогена у организму, а простата је под утицајем андрогена коре надбубрежних жлезда, који нису супримирани антиандрогеном.

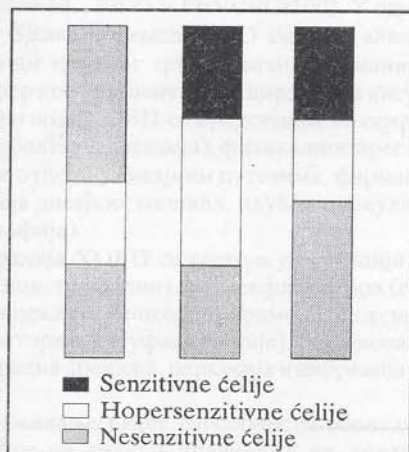
Дискусија

Сазнање да хормонска терапија код метастатичког карцинома простате има палијативни ефекат, без битног, или икаквог, утицаја на дужину преживљавања болесника, навела је Withomora (1990), да луцидно постави дилему „ Да ли је лечење потребно када је могуће? „ и, Да ли је лечење могуће када је неопходно? „ Наиме, у 80% болесника почетак лечења је праћен одличним одговором, а касније, када се развије хормонска резистентност тумора, болесник запада у тешко стање са минималним могућностима хормонске терапије. Зато су се јавили предлози да се са хормонском терапијом сачека до појаве значајнијих тегоба, не би ли се њена ефикасност сачувала за касније, тежу, фазу болести. Међутим, данас се већина аутора слаже да рана примена хормонске терапије ипак пролонгира појаву тешке симптоматологије болести, те се саветује примена ове терапије одмах по постављању дијагнозе и код болесника који су у добром стању.

У погледу избора хормонског третмана нема

сагласности. По некима је довољна само орхиектомија, хирушка или медикаметозна, а по другима се поред постизања кастрациског нивоа андрогена мора спречити и деловање андрогена коре надбубрежних жлезда у простати, односно, треба дати антиандроген од Labri-a (1982). Запажање Crafford-a (1995) и Klotz-a (1996) говоре да ТАВ има најбољи ефекат кад се примени код болесника са минималним метастазама, односно код оних који имају најмању укупну туморску масу.

Размишљања о врсти хормонског третмана морају се базирати на сазнањима о хетерогености карцинома простате у ћелијском и ткивном саставу. Тумор је неуниформан, истовремено постоје ћелије ниског и високог малигнитета, са различитом осетљивошћу на хормоне. Шематски се хормонска осетљивост тумора, заснована на сензитивности његових ћелија, може графички приказати у облику три стубичаста дијаграма, где сваки представља један од могућих модела. (Графикон 1).



Тамо где доминирају хормонски сензитивне ћелије, доћи ће до добре регресије тумора и само на орхиектомију, где су доминантне хиперсензитивне ћелије, потребна је и примена антиандрогена, а где су у највећој мери налазе хормонски несензитивне ћелије, тумор ће показивати хормонску резистентност.

Како је однос појединих ћелија у динамичкој равнотежи и мења се временом, посебно под хормонском терапијом, разумљива је и промена хормонске осетљивости тумора. Хормонски осетљиви тумори постају неосетљиви.

Примећен је и још један феном који утиче на хормонску резистенцију тумора. Сматра се да долази до мутације андрогених рецептора ћелија тумора, те веза андрогеног рецептора и антиандрогена која у почетку блокира утицај андрогена, постаје, напротив, стимулативна за раст ћелија и њену деобу. У случају да је ово разлог хормонске резистенције, обустављање антиандро-

гена у терапију даће ремисију болести. Оваква појава уочена је код 30% болесника (Elmajin 1997), и наша запажања о даљем снижењу PSA у серуму после укидања антиандрогена могу бити у вези са овим феноменом.

Интермитентна хормонска терапија мотивисана је тежњом да се максимално продужи време хормонске осетљивости карцинома. Интермитентна хормонска терапија у апсолутном смислу подразумева повремено потпуно искључење хормонских утицаја, што наравно није лако изводљиво код хирушке орхиектомије, која је иреверзибилан поступак. Код коришћења LHRH аналога, или естрогена, у циљу постизања ефекта медикаметозне кастрације, могуће је простим обустављањем ове терапије вратити нормални ниво андрогена у организму. Поборници интермитентне хормонске терапије зато предлажу примену LHRH аналога за постизање кастрациског нивоа андрогена у организму.

У нашој серији болесника код свих је примењена хирушка орхиектомија као брзи начин постизања кастрациског нивоа андрогена у организму, са мало нежељених ефеката и нижом ценом у односу медикаментозну кастрацију. Оваквом избору поступка доприноси и повремено тешка набавка LHRH аналога код нас. Тако се интермитентност терапије у нашој серији односила само на примену антиандрогена, стероидних и нестероидних. У погледу ефикасности и нежељених ефеката стероидних и нестероидних антиандрогена нисмо уочили значајне разлике, истина на малој серији болесника. Налаз, да је само код два болесника (20%) дошло до такве прогресије неоплазме, после 16 месеци од почетка лечења, која више није реаговала на хормонске утицаје, односно постала хормонски резистентна, а да је код 80% сачувана хормонска сензитивност у просечном периоду од 8 месеци до 5 година, оправдава, по нашем мишљењу, овај вид хормонске терапије.

ПРЕЛИМИНАРНИ РЕЗУЛТАТИ БУДЕ НАДУ О БОЉОЈ ЕФИКАСНОСТИ ИНТЕРМИТЕНТНЕ ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ ПРЕМА КОНТИНУИРАНОЈ, али ће тек укључивање нових болесника у дужем праћењу, потврдити или негирати оправданост њене примене. Повремена примена хормонске терапије, не само да треба да одложи појаву секундарне хормонске резистенције тумора, већи да смањи и нежељене, често и врло опасне, ефекте хормонске терапије.

Закључак

Да би се превазишли или ублажили недостаци хормонског лечења карцинома простате: секундарна хормонска резистенција и нежељени

ефекти хормонске терапије, покушава се са интермитентном хормонском терапијом. Наша прва запажања дају наду да ће ова терапија бити могућа као алтернатива, бољи, начин хормонског лечења. Код свих лечених, и после изостављања антиандрогена у терапији, одржавала се ремисија болести од 6 месеци до 5 година. Само код два болесника, после 16 месеци од почетка лечења, развила се хормонска резистенција и морала је да се примени друга терапија.

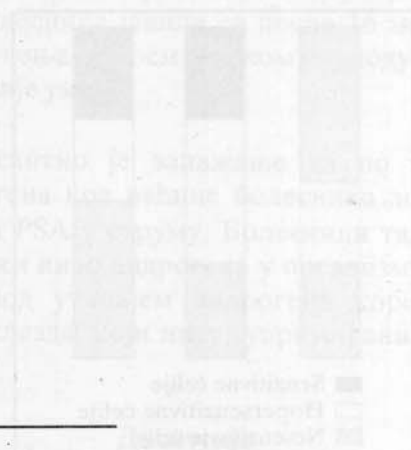
Литература

1. Akakura K., Bruchovsky N., Goldenberg S.L., Rennie P.S., Buckley A.P., Sullivan L.D.: Effect of intermittent androgen suppression on androgen dependent tumors, Apoptosis and serum prostate specific antigen, Cancer, 71(9), 2782-2790, 1993.

2. Crawford E.D., De Antonio E.P., Labrie F., Schroder F.H., Geller J.: Endocrine therapy of prostate cancer: Optimal form and appropriate timing, Journal of Clin. Endocr. and Metabol., 4, 1062-1066, 1995.
3. Elmajani D.A., Agha A.A., Culin D.J.: Metastatic Prostate Cancer: an update, Hospital Medicine 33(8), 48-52, 1997.
4. Huggins C., Stevens R.E. Jr, Hodges C.V.: Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland, Arch. Surg. 43, 209-223, 1941.
5. Klotz L.H., Newman N.T.: Total androgen blockade for metastatic prostate cancer: history and analysis of the PCTCG overview, The Canadian Journal of Urology, 3, supp. 1, 102-105, 1996.
6. Labrie F., Dupon A., Belanger A., Cusan L., Lacourciere Y., Monfette G., Laberge J.G., Emond J.P., Fazekas A.T.A., Raynaud J.P., Husson J.M.: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment an LHRH agonist and an antiandrogen. Clin. Invest. Med. 3, 267, 1982.
7. Withmore W.F. Jr: Histoire naturelle du cancer de la pro-state, Symposium Ipsen Biotech, Abstract book, 9-11, 1990.

Аутор: проф. др Милан БОКИЋ

Клинички центар Србије, Уролошка клиника, Институт за урологију и нефрологију



ХРОНИЧНА ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА (ХОБП) КОД ИНДУСТРИЈСКИХ РАДНИКА

Владимир ПОПОВИЋ, А. ПОПОВИЋ, М. АРАНЂЕЛОВИЋ
Институт за медицину рада, КБЦ Ниш

САЖЕТАК

Хронична опструктивна болест плућа је обољење које се одликује смањењем максималног експираторног протока и успореним форсираним пражњењем плућа, који се не мењају битно током више месеци. Смањење протока углавном прогредира споро и иреверзибилно, а настаје због обољења дисајних путева и емфизема. Према најновијем консензусу који је донешен од стране Европског респираторног центра договорено је да ХОБП обухвати хронични бронхитис, емфизем и болест малих дисајних путева.

Фактори ризика за настајање ХОБП (потврђени, вероватни и могући), подељени су на оне који зависе од самог организма и оне који долазе из животне и радне средине. Поред дуванског дима и мањка 1-антитрипсина, у сигурне чиниоце за развој ХОБП плућа убрајају се и неке професионалне ноксе: прашина од угља, цемента, папира и памука, житарице, силицијум диоксид, азотни оксиди и кадмијум. Предпоставља се да и друге професионалне ноксе, нарочито удружене са дуванским димом, могу утицати на настанак и развој ХОБП. У последње време се све више придаје значај и бактеријама које насељавају примарно оштећене дисајне путеве.

Патолошке промене код ове болести се могу поделити на лезије великих дисајних путева (увећање мукозних жлезди, хиперплазија мишића, задебљање зидова бронха и инфламација), лезије малих дисајних путева (инфламација, фиброза, увећање масе мишића, метаплазија пехарастих ћелија, слузни чепови, губитак алвеолних веза, сузажавање бронхиола и облитерација бронхиола) и лезија ацинуса.

У основи патогенезе ХОБП лежи инфламација, односно интерреакција инфлаторних и имунокомпетентних ћелија које су одговорне за инфламацију. Узрок инфламације је пораст активности Т лимфоцита удружен с појавом макрофага. Утврђено је да неутрофилни леукоцити са својим медијаторима могу изазвати оштећења епитела и перибронхиалну фиброзу.

Функционалне поремећаје у раној фази ХОБП карактерише смањени проток ваздуха кроз дисајне путеве (смањене вредности VC, FEV₁ и FEV₁/VCx100). У одмаклој фази болести, ако доминира бронхитис, региструје се увећање вредности Raw и SRaw, поремећај V/Q односа, алвеолна хиповентилација, артеријска хипоксемија, плућна хипертензија и развој хроничног плућног срца. Уколико доминира емфизем долази до повећања FRC, RV, TLC, смањења трансфер фактора, трансфер коефицијента и респираторне инсуфицијенције.

Дијагноза ХОБП се представља на основу: анамнезе (пушење, аеро загађење, професионални фактори, кашаљ, акутне плућне болести, диспнеја), физикалног прегледа, лабораторијских испитивања (спирометрија пре и после бронходилататора, мерење отпора у дисајним путевима, фармакодинамски тестови, трансфер фактор за CO, гасне анализе, растељивост плућа, функција дисајних мишића, плућна циркулација) и радиолошких испитивања (рандгенографија плућа и компјутеризована томографија).

Терапија ХОБП се састоји у едукацији оболелог (прекид пушења), примени бронходилататора (B₂ агонисти, антихолинергици, теофилин), антиинфламатора (гlikоcортикоида), муколитика, антибиотика и респираторних стимуланса. Осим тога, понекад је неопходно применити оксигенотерапију (као акутна терапија у егзацербацији болести када дође до развоја респираторне инсуфицијенције), кардиоваскуларну терапију (хронично плућно срце) и респираторну рехабилитацију (постурална дренажа, перкусија и вибрација грудног коша и подстицање кашља). Начин лечења се одређује на основу тежине ХОБП.

Оцењивање радне способности оболелих од ове болести се заснива на основу познавања законских прописа у вези с заштитом на раду и правилима из инвалидско-пензионог осигурања, познавање радног места, сагледавање степена морфолошких оштећења респираторног система и испитивања функционалног капацитета респираторног система.

У Институту за медицину рада обављена су испитивања утицаја неких професионалних нокси (прашина мрког угља, текстилна прашина, дуванска прашина, штетности присутне у металопераћивачкој индустрији и електронској индустрији) на стање респираторног система (примена респираторног упитника, клинички преглед, испитивање респираторне функције, рендгенографија плућа, имунолошка испитивања и преглед спутума). Добијени резултати испитивања које је трајало 25 година, показали су да наведене професионалне ноксе доводе до значајно чешће појаве диспнеје, кашља, патолошког аускултаторног налаза и поремећаја вентилације плућа опструктивног типа код радника експонираних овим ноксама у односу на контролну групу, делујући на респираторни систем иритативно и алергогено. На основу ових и других истраживања, хронични бронхитис је увршћен у Листу професионалних болести под следећим условима: да радник ради најмање 10 година на пословима где се ствара иритативна прашина, да је концентрација прашине изнад MDK, да су присутни анамнестички подаци о кашљу и искашљавању највећи број дана у току три месеца, најмање две године, да постоји патолошки налаз на плућима, да се поседује нормалан спирометријски налаз при запослењу, да постоји поремећај вентилације плућа тешког степена (FEV₁ 50%), да постоји доказ о оштећењу плућне функције током рада, најмање последњих 5 година (континуирани пад вредности FEV₁) и да постоји доказ да је оболела особа увек била непушач.

CRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) IN INDUSTRIAL WORKERS

Vladimir POPOVIĆ, A. POPOVIĆ, M. ARANĐELOVIĆ

ABSTRACT

Cronic Obstructive Pulmonary Disease is disease with decreased maximal expiratory flow and lowed forced pulmonary expiration, without important changes during several months. Flow decrease mostly has slow and irreversible pregression and begins due to airways disturbance or emphysema. According to the latest consensus established by European Respiratory Center the agreement is made that COPD incloses chronic bronchitis, emphysema and small disease.

Risk factors for COPD (confirmative, probable, possible) are divided in those which depend of organism itself and those which came from life and working environment. Besides tobacco smoke and alpha-1-antitrypsin deficit, confirmative factors COPD development are also some occupational noxae: coal, cement, paper and cotton dust, cereals, silicon dioxide, nitrogen oxides, cadmium. There is a presumption that other occupational noxae spatially associated with tobacco smoke could influence COPD origin and development. Recently, bacteria colonizing primary damaged airways also became important.

Pathological changes in this disease could be divided into the lesions of large airways (mucous glands, increase, muscles, hyperplasia, bronchus walls enlargement and inflammation), small airways lesions (inflammation, fibrosis, muscle mass increase, goblet cells metaplasia, loss of alveolar link, narrowing and obliteration of bronchioles and acinus lesion).

The base of COPD pathogenesis is inflammation i.e. interaction of inflammatory and immunocompetent cells which are responsible for inflammation. The cause of inflammation is T-Lymphocyte activity increase associated with macrophages appearance. It is established that neutrophile leukocytes with their mediators could cause epithelium damages and peribronchial fibrosis.

Functional disturbance in COPD early stage is characterized by reduced airways flow (decreased values of VC, FEV₁, FEV₁/VC x 100). In later stage of disease when chronic bronchitis is dominant, increased Raw and SRaw values, V/Q ratio disturbance, alveolar hypoventilation, arterial hypoxemia, pulmonary hypertension and development of cor pulmonale are registered. If an emphysema is dominant, FVC, RV, TLC increase, transfer factor coefficient decrease and respiratory failure will appear.

COPD therapy is constitute of education (no smoking), bronchodilator usage (beta-2-agonists, anticholinergis drugs, theophylline) antiinflammatories (glucocorticoids) mucolytik drugs, antibiotics and respiratory stimulants.

Beside, occasionally is necessary to use oxygenation, cardiovascular therapy (for pulmonale chronicum) and respiratory rehabilitation (postural drainage, chest percussio and vibration and cough stimulation). Therapeutic procedure is determined on the basis of the COPD severity.

The working ability estimation of patients with COPD is established on the basis legislative regulation about occupational safety and regulations from disability-pension insurance, work place monitoring, establishment a level of respiratory system functional capacity.

In institute of Occupational Health the influence of some occupational noxae (brown coal, textile and tobacco dust, noxae from metalworking and electroindustry) on the respiratory system status were explored (usage of respiratory questionnaire, clinical examination, pulmonary function test, chest x-ray, immunological researches and sputum analysis). The obtained results from this research which has been lasted for 25 years, showed that above mentioned occupational noxae caused significantly frequent appearance of dyspnoea, cough, pathologic auscultatory finding and obstructive pattern of ventilatory disturbance in workers exposed to these noxae with irritative and allergic influence on respiratory system compared to the control group. Upon these and others research chronic bronchitis is inserted in List of Occupational Diseases under following conditions: no less than 10 years of working experience on jobs where irritative dust occurs, dust concentrations above MAC, positive anamnestic data about cough and expectoration in the majority of days during three months, no less than two years, pathologic auscultatory finding, normal spirometric results at the employment, ventilatory disturbance of severe degree (FEV₁ < 50%), evidence of respiratory function disturbance during last five years (continual decrease of FEV₁ values) and

I. Увод

Заједничка карактеристика хроничне опструктивне болести плућа је опструкција дисајних путева који настаје као последица патолошких промена које доводе до повећања отпора протока ваздуха кроз дисајне путеве, нарочито у експиријуму. Опструкција може настати у великим (централним) дисајним путевима, малим (периферним) бронхијама и бронхиолама. Разлози опструкције могу бити:

- затварање лумена дисајних путева мукусом,
- задебљање зидова и смањење пречника дисајних путева,
- контракције глатких мишића,
- губитак алвеоларних преграда.

Генерализована опструкција струјању ваздуха у дисајним путевима доводи до настајања тзв. опструктивног синдрома плућа (диспнеја, кашаљ и искашљавање) који је заједничка карактеристика хроничних опструктивних болести плућа.

До скоро, у групу хронички опструктивних болести су убрајана следећа обољења: хронични бронхитис, емфизем плућа и астма. Задњих година све више преовладава мишљење, посебно у

Западној Европи и Америци (САД), да астму треба изузети из ове групе и уврстити "болест малих дисајних путева". Међутим, у земљама где доминира Гронингенска школа (Данска, Холандија) влада мишљење да све ове болести имају сличну генетску основу, па их треба уврстити у исту групу (Поповић, 1996). По ATS критеријуму (1987) хронична опструктивна болест плућа (хронични опструктивни бронхитис, емфизем плућа и "болест малих дисајних путева") и астма чине два одвојена клиничка ентитета (American Thoracic Society, 1987).

Дефиниције

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је обољење које се одликује смањењем максималног протока и успореним форсираним пражњењем плућа, који се не мењају приметно више месеци. Смањење протока углавном прогредира споро и иреверзибилно, а настаје због обољења дисајних путева и емфизема (Siafakas, 1995).

Хронични бронхитис је обољење које одликује хронични или повремени пораст бронхијалне секреције довољне да проузрокује искашљавање највећи број дана у току три месеца, најмање две узастопне године, које не потиче од других пл-

ућних и срчаних обољења (Medical Research Council, 1965).

Ова хиперсекреција може бити присутна и у одсуству смањења ваздушног протока.

Класификација облика хроничног бронхитиса се поставља на основу појаве или изостанка инфекције и опструкције у дисајним путевима. Према овим критеријумима постоје следећи облици:

а) *Bronchitis chronica simplex* (обичан, мукоидан), који се најчешће јавља код пушача ("пушачки бронхитис") и представља почетну фазу болести,

б) *Bronchitis chronica mucopurulenta* (инфективни, мукопурулентни) који се одликује повременим или трајним кашљом и искашљавањем гнојавог садржаја (жутозелени) под условом да није изазван неким локализованим гнојним обољењем дисајних органа (бронхиектазија, абсцес плућа и сл.),

ц) *Bronchitis chronica obstructiva* (обструктивни хронични бронхитис) је патолошко стање праћено хроничном опструкцијом дисајних путева, хиперсекрецијом, кашљем са искашљавањем и гушењем са свирањем у грудима. Ове промене су у почетку реверзибилне, с повременим побољшањем, да би се касније јавили иреверзибилни поремећаји плућне функције.

Емфизем се с анатомског аспекта дефинише као деструктивно трајно, прекомерно повећање алвеолних простора дистално од терминалних бронхиола с разарањем алвеоларних зидова и капиlara и без видљиве фиброзе (Snider, 1985).

Израз "**болест малих дисајних путева**" подразумева појаву патолошких промена у периферним дисајним путевима (пречник лумена мањи од 2мм), односно у терминалним и респираторним бронхиолама.

Још увек постоји дилема да ли је болест малих дисајних путева посебан клинички ентитет или се, што је много вероватније, ради о раној или преклиничкој фази ХОБП (Стевановић, 1994), док се неки аутори апсолутно противе употреби овог назива (American Thoracic Society, 1986).

II. Епидемиологија

У многим земљама Европе не постоје поуздани статистички подаци о морбидитету за ХОБП. Због чињенице да се ове болести често дијагностикују касно, пошто пацијенти могу бити без симптома чак и при смањеном форсираном експираторном, региструје се само око 25% случајева у целокупној популацији. Највећа преваленца хроничних болести плућа, нарочито хроничног бронхитиса, је регистрована у Енглеској и САД и

креће се од 15-45% код особа између 20 до 50 година живота, а достиже чак 60% у шестојдеценији живота. Слично је и у другим развијеним земљама. Тако у Аустралији око 10-15% одраслог становништва болује од ХОБП (Thurlbeck, 1990). Међутим, висока преваленција ХОБП је присутна и у индустријски неразвијеним земљама: Нова Гвинеја, Малезија, Египат, Индија (Crofton, 1975). Морбидитет од ХОБП је много већи код мушкараца него код жена и расте постепено с годинама старости (Higgins, 1989).

Стопа морталитета код ХОБП варира зависно од земље. И ако се ова разлика тумачи као последица различите изложености факторима ризика, већи проблем представља начин попуњавања смртнице односно обележавања узрока смрти које није хомогено у свим Европским земљама.

Тако стопа смртности од ХОБП у Енглеској износи за мушкарце 10 а за жене 62. У Немачкој за мушкарце 17 а за жене 11, у САД за мушкарце 3, а за жене 2, у Мађарској 41,4 за мушкарце, у Грчкој 2,3 за мушкарце на 100000 становника (Putov, 1984; American Thoracic Society, 1987).

III. Етиологија

Етиологија ХОБП плућа још није довољно позната, али се издвајају два најчешћа гледишта. Према једном, који заступају енглески истраживачи, за настанак овог обољења се окривљује спољни фактори: неспецифични, физички или хемијски иритативни фактори, професионалне штетности, социо-економски и инфекција бронхија. Према другима (холандски аутори, тзв. Гронингенска школа), сматра се да значајну улогу у настајању овог обољења имају фактори од стране организма: мањак алфа 1-АТ, атопија, дечје инфекције и генетска предодређеност.

Фактори ризика за настајање ХОБП се могу поделити на потврђене, вероватне и могуће а могу долазити из животне средине и потицати од самог организма (Lenfant, 1990; Петровић-Бошњак, 1996).

У потврђене факторе околине спадају пушење цигарета и професионалне штетности (угљена прашина, цемент, папир, житарице и памук), а од стране организма дефицит алфа 1 антитрипсина.

У вероватне факторе ризика који потичу из околине убрајају се: аерозагађење, низак социо-економски статус, алкохолизам, пасивно пушење у детињству и друге професионалне штетности, а од стране организма: дечје инфекције, атопија, бронхијална хиперреактивност и породично наслеђе.

У могуће факторе ризика који потичу из околине спадају аденовируси и недостатак витамина С у исхрани, а од стране организма генетска предодређеност, крвна група А и постојања секреторног IgA.

Настајање ХОБП превасходно се тумачи деловањем дуванског дима (Fletcher, 1970; Нагорни, 1994) који садржи честице никотина, катрана и воде (10%) а остало чини CO, CO₂, алдехиди, кетони и друге супстанце. Дим дувана изазива повећање мукоидне секреције, инхибицију цилијарне активности и ретенцију секрета, хигроскопне ефекте на бронхијалну слузницу и промену ацидитета, инхибицију антибактеријског фагоцитног дејства плућних макрофага, стимулацију субмукозно смештених рецептора и путем вагуса контракцију глатких мишића бронхија, прекомерно ослобађање протеолитичких ензима (трипсин, химотрипсин, плазмин, неутрална еластоаза) и инхибицију деловања антипротеазе што доводи до разарања везивног ткива у плућима. Дувански дим најпре оштећује периферне дисајне путеве али се ефекти не појављују код свих пушача. Најбољи показатељ дејства дуванског дима је праћење FEV₁ (његово смањење за више од 50 мл годишње указује на лошу прогнозу). Пасивно пушење представља основ за развој хиперреактивности дисајних путева.

IV. Патолошке одлике ХОБП

Патолошке промене код ХОБП се дешавају у нивоу великих дисајних путева, малих дисајних путева и ацинуса.

У великим дисајним путевима доминира присуство великих количина слузи, увећање трахеобронхијалних слузних жлезди у субепителном слоју и хиперплазија пехарастих ћелија и мења се однос мукусних и серозних жлезди у прилог првих (Fielding, 1985.). Ова чињеница је од изузетног значаја јер мукусне жлезде садрже високомолекуларне гликопротеине који доприносе гел фази слузи, док серозне жлезде имају мешавину молекула који имају антибактеријска и антипротеазна дејства (нпр. лизозми, лактоферин, секреторне компоненте IgA). Због тога се стварају услови за развој бактерија и јавља протеолитичко оштећење дисајних путева. Осим ових промена, долази до увећања глатке мишићне масе у зиду бронхија (одржава хиперреактивност дисајних путева), метаплазије плочастих ћелија (упозорава на малигну алтерацију) и поремећаја и лезије цилијарних структура (нарочито код хроничних пушача).

У малим дисајним путевима доминира: инфламација (Девалија, 1994; Стевановић, 1979; Calley,

1970), нарочито код пушача, праћена хиперсекрецијом, затим метаплазија пехарастих ћелија (последича директног деловања дуванског дима), деструкција интраалвеоларних преграда, фиброза, сужавање и облитерација бронхиола (Calley, 1970; Laurell, 1963).

Оштећење ацинуса код овог обољења може бити униформно (панацинусни емфизем), да буде претежно захваћен средишњи део ацинуса (центроацинусни емфизем) и да лезија буде дуж лобулусних преграда (Дудварски-Илић, 1994).

Основа патогенетског механизма ХОБП је инфламација (као и код астме што отежава диференцијалну дијагнозу), односно интер-реакцију имфламаторних и имунокомпетентних ћелија које су одговорне за инфламацију. Код оболелих од ове болести долази до пораста активности Т-лимфоцита удружено с појавом макрофага.

V. Патофизиолошке одлике ХОБП

У почетној фази ХОБП доминира опструкција у малим дисајним путевима. С напредовањем болести смањује се експираторски проток ваздуха, а укупни отпор у дисајним путевима при нормалном дисању расте (Raw).

У одмаклој фази болести, због неравномерне вентилације различитих алвеоларних предела као последица неравномерног распореда бронхијалне опструкције, јавља се поремећај дистрибуције вентилације плућа што доводи до поремећаја односно вентилације (V) и перфузије (Q) који нормално износи 0,8. Као последица измене овог односа долази до поремећаја размене гасова (пад вредности кисеоника и пораст вредности угљендиоксида), односно до респираторне-инсуфицијенције. У циљу корекције V/Q односа и његовог довођења до нормале, болесник хипервентилише при чему долази до повећања притиска кисеоника и снижавања притиска угљендиоксида. Уколико су сметње изразите, хипервентилација није довољна за корекцију и компезацију, па се притисак кисеоника даље снижава а притисак угљендиоксида повећава што доводи до респираторне ацидозе. Овако настала ацидоза се метаболички потпуно коригује, па је рН у крви нормалан.

Као последица патолошких промена код емфизема (проширење фенестри у зидовима алвеола, редукција капиларне мреже и смањеност еластичног везива плућа) настају поремећаји плућне функције. Код поодмаклог центроацинусног емфизема плућа настаје повећање укупног отпора струјању ваздуха у дисајним путевима услед су-

жења лумена бронхиола као последица смањење ретрактилности односно еластичности плућа и нагомилавања слузи. Због спајања више респираторних бронхиола у веће просторе, атмосферски ваздух доспева на раздаљину од 7мм од алвеола (нормално ова раздаљина износи око 2мм при мирном дисању). Због овако изразитог увећања раздаљине која се савлађује дифузијом, парцијални притисак кисеоника у алвеолама је нижи од нормалног, што доводи до хипоксемије у артеријској крви. При физичком напору, плућна вентилација се појачава, па удахнути ваздух допире ближе до алвеола, услед чега се хипоксемија смањује или чак исчезава.

Код панацинусног емфизема плућа оштећене су алвеоле и делимично сакулуси, дуктуси и респираторне алвеоле, због чега је вентилација плућа веома поремећена (увећана раздаљина од фронталног дела удахнутог ваздуха до алвеола до на 10мм). Истовремено, настају оштећења крвних судова у зидовима алвеола, па се као последица јавља хипоксемија с хиперкапнијом. При физичком напору, међутим, ови напори се појачавају, јер се никаквом повећаном плућном вентилацијом не може допремити више ваздуха до довољне близине крвних капила. Кроз смањен број крвних капила (услед кидања и деструкције алвеолних зидова) брзина протока крви се веома повећава у току физичког напора, али се трансфер гасова још више смањује.

VI. Дијагноза ХОБП индустријских радника

Дијагноза овог обољења се поставља на основу:

- Радне анамнезе:** технолошки процес рада, врста, концентрација и дужина излагања професионалним штетностима;
- Лична анамнеза:** подаци о прележаним плућним болестима;
- Породичне анамнезе:** откривање херeditарних и конституцијских основа болести;
- Анамнезе болести** односно примене упитника за респираторне болести: појава диспное, кашља и искашљавања, свирање у грудима, хемоптизије, бола у грудима, температуре;
- Навика:** пушење, уживање алкохолних пића, дрога;
- Епидемиолошких података:** подаци о болестима с којима је болесник био у контакту;
- Социјална анамнеза:** подаци о економском ста-

њу, начину исхране, условима становања, о психичким и социјалним траумама;

8. Досадашњих лечења: подаци о врсти употребљаваних лекова, о начину њихове примене, дужини терапије и рехабилитацији;

9. Физичких знакова: налаз клиничких знакова опструкције-звиждање при мирном дисању, продужено време форсираног експиријума;

10. Радиолошких испитивања: знаци хиперинфлације плућа-спуштена и зарављена дијафрагма постероантериорном снимку и повећање ретростералног простора на профилном снимку, појачана просветљеност плућних поља;

11. Компјутеризоване томографије: знаци смањене густине плућног ткива, и откривање була;

12. Тестова плућне функције:

- Спирометрија-смањење односа између форсираног експиријумског волумена у првој секунди (FEV_1) и виталног капацитета (VC) и смањења FEV_1 ;
- Телесна плетизмографија - увећање резидуалног капацитета (FRC), резидуалног волумена (RV) и односа RV према тоталном плућном капацитету (PV/TLC); смањење укупног отпора струјању ваздуха кроз дисајне путеве (R_{aw}) и специфичног отпора (SR_{aw});
- Фармакодинамски тестови:
 - бронходилататорни где се региструје повећање FEV_1 после инхалације симпатиметичких или антихолинергичких лекова, и
 - бронхоконстрикторни, где се после инхалације хистамина или метахолина региструје појачан одговор;
- Испитивање расподеле удахнутог ваздуха у плућима (тест елиминације азота с једном респирацијом, тест испарења азота, тест процене дистрибуције хелијума, капнографска метода) где се утврђује поремећај расподеле гасова у плућима;
- Мерење дифузије гасова у плућима ($Steady-state$ са CO) где се запажа смањен трансфер-фактор за угљен моноксид ($TLCO$) и коефицијент трнсфера (KCO) као најбољи функционални показатељ присуства и тежине емфизема;
- Испитивање измене гасова у плућима (мерење парциалног притиска гасова у артеријској крви- PaO_2 и $PaCO_2$, сатурације хемоглобина кисеоником- CaO_2 , pH и концетрације бикарбоната у миру и при оптерећењу); ова испитивања су потребна само код средње тешког ($FEV_1 < 60\%$) и тешког ($FEV_1 < 50\%$) облика ХОБП ради праћења тока болести.

У појединим стадијумима, у специјализованим установама могу се применити тестови за: испитивање растегљивости плућа, функције дисајних мишића и плућне циркулације.

VII. Диференцијална дијагноза

Код старијих особа са непотпуном реверзибилном опструкцијом дисајних путева услед дуготрајне астме, велики проблем представља раздвојити болеснике са ХОБП од болесника са астмом. На ХОБП указује интензивно пушење цигарета, ренгенолошки налаз емфизема, смањен трнсфер фактор и хронична хипоксемија, а на астму атопија, изразита реверзибилност опструкције на примену бронходилататора и гликокортикоида, хиперреактивност бронхија и знатно варирање вршног протока (PEF).

VIII. Терапија ХОБП

Циљ терапије ХОБП је превенција симптома и ексацербације болести, одржавање плућне функције у највећем могућем степену и побољшање квалитета болесника смањењем опструкције струјању ваздуха кроз дисајне путеве, превенцијом и лечењем компликација болести (Бошњак-Петровић, 1998)

Терапијски подухват обухвата:

- прекид пушења (ако боленик пуши),
- антибиотике (у случају погоршања инфекције),
- примену антиинфламаторних лекова и муколитика,
- кардиоваскуларну терапију (декомпезовано плућно срце) и
- вакцинацију (против грипа).

Према најновијем одговору о лечењу ХОБП, терапија се спроводи према тежини болести која се одређује на основу вредности FEV_1 у односу на предвиђену норму и рангира на следећи начин:

- лака ($FEV_1 \% \geq 70$),
- умерена ($FEV_1 \% 60-69$) и
- тешка ($FEV_1 \% < 50$).

1. Лечење лаке стабилне ХОБП ($FEV_1 \geq 70\%$; $FEV_1/VC < 88\% H$; $< 89\% Ж$). Обојелима од облика ХОБП саветовати прекид пушења, обавезну вакцинацију против грипа сваке године и примену мера заштите на радном месту уколико су изложени деловању професионалних штетности (или промена радног места).

Уколико се јаве симптоми у облику диспное најпре искључити друге узроке, а онда ординирати бронходилататоре: бета-2-агонисте или антихолинергике (ипратропијум бромид) у обли-

ку аеросола, максимално 4x2 инхалације дневно и позвати пацијента на контролу (4-6 недеља). Ако је дошло до побољшања наставити терапију максимално са 4x1 инхалација дневно уз контролу за 6-12 месеци. Уколико нема побољшања ординирати теофилинске препарате и позвати на контролу за 4-6 недеља. Код побољшања симптома елиминисати теофилинске препарате и наставити само инхалаторну терапију 4 пута дневно. Ако нема побољшања, започети физикалну терапију (вежбе дисања, редукција и елиминација секрета код болесника с хиперсекрецијом, корекција исхране и психолошки третман) и заказати контролу 4-6 недеље. Уколико је дошло до побољшања наставити исту терапију, а уколико нема побољшања упутити у болницу.

2. Лечење средње и тешке ХБОП ($FEV_1 < 70\%$; $FEV_1/VC < 88\% M$; односно $< 89\% Ж$; $CaO_2 > 92\%$; $PaO_2 > 8, 0 kPa$; $PaCO_2 < 6, 0 kPa$).

Код свакодневних средње тешких симптома повећати дозу бронходилататора или комбиновати антихолинергике (ипратропијум бромид) и бета-2-агонисте. Ипратропијум бромид се даје у облику дозираног аеросола 2-6 удаха на 6-8 сати, а бета-2-агонист 1-4 удаха по потрби 4 пута дневно. Уколико се не постигне довољан одговор или дође до погоршања симптома додати и теофилин ретардни 200-400 мгр два пута дневно или 400-800 мгр пред спавање. Ако дође до погоршавања симптома и после ове терапије даје се орални стероидни преднизон од 40 мгр дневно 10-14 дана или инхалациони < 2000 мцг 6-8 недеља. Код повећања ефекта смањује се орална доза и прелази на инхалационе облике.

Ако нема побољшања искључују се кортикостероиди и наставља инхалација бронходилататора и физикална терапија.

IX. Оцењивање радне способности од ХОБП

Адекватно оцењивање радне способности болесних од ХОБП захтева:

- познавање законских прописа у вези са заштитом на раду и правилима из инвалидско-пензионог осигурања,

- познавање радног места (интензитет физичког напора, врсту хемијски састав, и концентрацију присутних професионалних нокси, дужину експозиције и мере које се предузимају у циљу заштите радника),

- сагледавање степена морфолошких општења респираторног ситета (на основу анамнестичких

података, клиничког пргледа, рендгенографије плућа и лабораториских анализа) и

-испитивање функционалног капацитета респираторног система.

У начелу може се рећи да је радна способност оболелих особа од хроничног бронхитиса и емфизема плућа смањена за све врсте послова који се обављају у атмосфери где су повишене концентрације респираторних штетности, јер нека од њих могу изазвати бронхоопструкцију мањег или већег степена, стимулишу стварање слузи и надражују рецепторе за кашаљ, док друге делују цитотоксично на ћелије респираторног тракта, инхибишу покрете цилија или разређују плућни сурфактант.

Сваки боравак и рад у оваквим условима довео би до редукције плућне функције.

У односу на физички напор, радна способност ће зависити од степена поремећаја плућне функције, година старости, мишићне снаге, утренираности других чиниоца. Врста рада има одређен значај, при чему оболела особа много теже подноси динамички рад од статичког рада који захтева мању потрошњу кисеоника. У начелу, код оштећене плућне функције лаког степена, ограничење постоји само за врло тешке физичке послове.

Оштећење средњег степена доводи до неспособности за обављање послова са средњим или тешким физичким напором. Особе с оштећењем плућне функције тешког степена неспособне су за све послове које укључују физичке напоре и лаког степена. Уколико се јави хипоксемија при физичком оптерећењу, радник није способан за обављање физичког рада оног интензитета при којем се јавља хипоксемија. Хипоксемија у миру која се погоршава при напору искључује сваки физички напор, односно те особе су способне само за следеће занимање.

Хипоксемија с хиперкапнијом у стању мировања онемогућава било какав рад, па и интелектуални, јер су интелектуалне функције компромитоване високим притисцима угљендиоксида у крви.

Уколико је потребна процена радне способности оболелих особа од овог синдрома код запошљавања, онда су мерила ригорознија, тако да особа слаким поремећајем плућне функције није способна за рад у средини с респираторним иритансима и неповољним микроклиматским условима због опасности од наступања инвалидности већ после рада од 10-15 година.

Х. Резултати истраживања утицаја професионалних штетности на настанак ХОБП

У институту за медицину рада у Нишу задњих 25 година спроведена су истраживања са следећим циљем:

-регистровати професионалне штетности које могу евентуално утицати на стање респираторног система: у руднику мрког угља (Алексиначки рудници), у текстилној индустрији ("Нитекс"), дуванској индустрији ("ДИН"), металопрерађивачкој индустрији ("МИН"), електронској индустрији ("ЕИ") и гумарској индустрији ("Вулкан");

-испитивати да ли ове штетности могу утицати на стање респираторног система експонираних радника,

-утврдити начин деловања професионалних штетности у овим индустријама,

-изнаћи најосетљивије и најспецифичније тестове за откривање функционалних поремећаја респираторног система,

-установити период излагања професионалним штетностима када може доћи до оштећења респираторног система,

-установити да ли професионалне штетности могу утицати на настанак ХОБП, односно дали ово обољење може бити уврштено у Листу професионалних болести и

-предложити најефикасније мере заштите од деловања професионалних штетности на респираторни систем радника.

Ова истраживања су обухватала испитивање радне средине (технолошки процес рада, микроклиматска мерења, хемијске анализе и мерење загађености ваздуха) и испитивања на радницима (примена респираторног упитника, клинички преглед, испитивање респираторне функције, рендгенографију плућа, имунолошка испитивања и преглед спутума). Добијени резултати су упоређивани у односу на важеће норме, у односу на индивидуалне норме и између група (експонирана и контрола) и подгрупе (пушачи и непушачи).

Резултати испитивања су показали:

-У испитиваним индустријама регистроване су респираторне професионалне штетности које су на појединим радним местима биле изнад МДК;

-Нађена је значајно чешћа појава диспнеје и кашља са или без искашљавања код радника експониране групе у односу на раднике контролне групе;

-Констатован је значајно чешћи поремећај вентилације плућа код радника експониране групе у односу на раднике контролне групе.

-Испитивањем плућне функције су најчешће регистровани поремећаји вентилације плућа опструктивног типа код радника експониране групе.

-Код већине експонираних радника доминирале су функционални поремећаји у нивоу малих дисајних путева;

-Најосетљивији тестови за рано откривање функционалних поремећаја су: FEF₂₅₋₇₅, FEF₅₀ и FEF₂₅ а најспецифичнији FEV₁ и FEV₁/VC₁₀₀

-Промене (субјективне, клиничке, функционалне) су биле изразитије код радника изложених неорганском прашином (метало-прерађивачка индустрија, рударство и гумарска индустрија), него код радника изложених органском прашином (дуванска, текстилна индустрија);

-Професионалне ноксе су деловале на респираторни систем иритативно и алергогено (Поповић и сар; 1996).

На основу ових резултата предложили смо да хронични бронхитис уђе у Листу професионалних обољења што је у најновијој Листи и прихваћено. Критеријуми који морају бити испуњени да би се ово обољење прогласило професионалним су следећи:

-да је радник радио на пословима где се ствара прашина, при чему би концентрација била изнад MDK, најмање 10 година;

-да постоје субјективне тегобе карактеристичне за ову болест: кашаљ с искашљавањем највећи број дана у току 3 месеца, најмање две године;

-да се на плућима објективним прегледом региструје налаз који указује на опструкцију у дисајним путевима,

-да се поседује нормалан спирометријски налаз при запослењу или после запошљавања а пре појаве болести (увид у здравствени картон);

-да постоји поремећај вентилације плућа тешког степена (FEV₁<50%);

-да постоји доказ о оштећењу плућне функције то-

ком рада-континуирано смањење ФЕВ₁ током више година, најмање последњих 5 година;

-да постоји доказ да је оболела особа увек била непушач (потврда надлежног лекара, пословође или колеге с посла).

XI. Мере заштите респираторног система

1.1 Техничко - технолошке мере

1.1. Опште техничке мере заштите:

- борба против запрашености,
- обезбеђивање вештачке опште вентилације,
- код великих извора запрашености у технолошком процесу рада уградити локалну вентилацију,
- аутоматизација и херметизација процеса рада.

1.2. Лична техничка заштита

- респиратори са филтерима (заштита од прашине),
- гасне маске са цедилом (заштита од гасова и пара).

2. Медицинске мере заштите

2.1.Предходни прегледи с обавезном применом тестова за испитивање плућне функције с применом бронходилатацијских средстава;

2.2.Периодични прегледи према утврђеним професијским штетностима.

2.3.Контролно-циљани прегледи код радника с измењеним здравственим стањем;

2.4.Успорена рекреација радника и рехабилитација по потреби.

2.5.Епидемиолошко праћење обољења органа за дисање;

3. Хигијенско - организационе мере

3.1.Одржавање опште хигијене радног простора, механизовано апсорпционим поступком и мокрим пребрисавањем подних површина;

3.2.Краткотрајне паузе после фазе рада која даје интензивно аерозагађење;

3.3.Скраћење укупног дневног радног времена;

3.4.Поштовање хигијенских норматива у погледу

површине радног простора у односу на број радника;

4. Законодавно административне мере

4.1.Стриктно спровођење правилника о специфичној заштити радника изложених ризику у смислу строгог поштовања рокова спровођења прегледа (анализа радне средине, обавезни контролно породични прегледи радника, ригорозни први прегледи);

4.2.Благовремено доношење одређених правилника и других аката који се односе на прописе из закона о заштити на раду и законе о радним односима по основу специфичне заштите радника на радним местима с посебним условима рада и њихово стриктно спровођење.

Литература

- 1.Popović V., Arandelović M., Popović A. et al. (1996): Opstruktivni sindrom pluća industrijskih radnika. Niš, Prosveta.
- 2.American Thoracic Society (1987): Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis, 136: 225-44.
- 3.Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. (1995): Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-consensus statement. Eur Respir J, 8: 1398-420.
- 4.Medical Research Council. (1965): Definition and classification of chronic bronchitis, clinical and epidemiological purposes: a report to the Medical Research Council by their committee on the etiology of chronic bronchitis. Lancet, 1: 775-80.

- 5.Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM et al.(1985): The definition of emphysema : report of a National Heart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, workshop. Am Rev Respir Dis, 132: 182-5.
- 6.Stevanović M. (1994): Hronične opstrucijske bolesti pluća i astma, u : Hronične opstrucijske bolesti pluća i astme, Beograd, 8-13.
- 7.American Thoracic Society-Medical section of the Americans lung association (1986): Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma.
- 8.Thurlbeck WM (1990): Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 97(suppl) 2: 6-9.
- 9.Crofton I, Douglas A. (1975): The epidemiology of respiratory disease, Respiratory Diseases, Blackwell, Oxford.
- 10.Higgins MW, Keller JB, (1989): Trends in COPD morbidity and mortality in Tecumseh, Michigan, Am Rev Respir Dis, 140: 42-8.
- 11.Putov VN, Fedoseev BG. (1984): Rukovodstvo p pulmonologii, Leningrad.
- 12.Lenfant C, Hurd S. (1990): National Asthma Education Program. Chest, 98: 226-7.
- 13.Petrović-Bošnjak V, Sekulić S, Mitić-Milkić M. et al. (1996): Smernice za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstrucijske bolesti pluća, Beograd, Medicina Moderna, 9.
- 14.Fletcher CM, Peto R, Speizer FG. et al. (1970): A follow up study of the natural history of obstructive bronchitis, in Bronchitis III Vancorrum, Assen 103.
- 15.Nagorni LJ, Radovanović S, Pošnjak-Petrović V, (1994): Zastupljenost pušačke navike i tepen nikotinske zavisnosti kod obolelih od hronične opstrucijske bolesti pluća i astme. Hronične opstrucijske bolesti pluća i astma, Beograd, 25-6.
- 16.Fielding JE. (1985): Smoking Health effects and control. New Engl J of Med, 313: 491-8.
- 17.Devalia LJ, Rusznak G, Herdman JM et al. (1994): Effect of nitrogen dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. Lancet, 344: 1668-71.
- 18.Stevanović M, Bošnjak V. (1979): Infekcija kao etiološki faktor u opstruktivnom sindromu, Pncumo-konioze i druge hronične profesionalne bronhop-neumopatije, Sokobanja, 110-12.
- 19.Calley JRT. (1970): Urban and domestic factors in childhood ONSLD in England and Wales, Bronchitis III, Vancorrum, Assen.
- 20.Lurell CB, Eriksson S. (1963): The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum alpha-1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest. 15: 132-40.
- 21.Dudvarski-Ilić A, Bošnjak-Petrović V, Stojković A. (1994): Rezultati fenotipizacije alfa-1 antitripsina (alfa-1 AT) u obolelih od hronične opstrucijske bolesti pluća (HOBP). Hronične opstrucijske bolesti pluća i astma, Beograd, 27-9.
- 22.Bošnjak-Petrović V, Sekulić S, Mitić-Milkić M. i sar. (1998): Smernica za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstrucijske bolesti pluća, Beograd.
- 23.Reid LM. (1967): The pathology of emphysema. London. Lloyd-Luke.

Аутор: проф. др Владимир ПОПОВИЋ,
Медицински факултет Ниш

АНГИОТЕНЗИН II РЕЦЕПТОР-АНТАГОНИСТИ У ЛЕЧЕЊУ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

Видојко ЂОРЂЕВИЋ
Институт за нефрологију и хемодијализу,
Клинички центар Ниш

САЖЕТАК

Многи пацијенти са хипертензијом имају повећане вредности ренина и ангиотензина II у циркулацији и оне корелирају са крвним притиском. Блокада ренин-ангиотензин система АЦЕ инхибиторима је ефикасна терапија хипертензије. Данас су на располагању нови непеptидни лекови који још успешније могу блокирати ангиотензин II преко блокаде његових рецептора. Ови нови лекови су ефикасни у лечењу хипертензија и АЦЕ инхибитори, калцијум антагонисти и бета блокатори. Данас су у току клиничке студије које имају за циљ да испитају дуготрајни ефекат ових лекова код болесника са хипертензијом, срчаном инсуфицијенцијом, бибрежним болестима и дијабетичном нефропатијом типа II.

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS IN TREATMENT OF HYPERTENSION

Vidojko ĐORĐEVIĆ
Institute of Nephrology and Haemodialysis,
Clinical Center of Niš

ABSTRACT

Many patients with hypertension exhibit elevated PRA and plasma angiotensin II concentrations that correlate with blood pressure. Blockade of renin-angiotensin system with angiotensin I converting enzyme inhibitors (ACE I) is now recognized as an effective approach to the treatment of hypertension. To day, it is possible to antagonize the effects of angiotensin II more specifically by blocking its receptors by using non peptide receptor antagonists. These new molecules are as effective as ACE-I, calcium antagonists and beta-blockers in lowering blood pressure in hypertensive patients. Large clinical trials are now underway to demonstrate the long-term benefits of the agents in hypertension, heart failure, kidney diseases and type II diabetic nephropathy.

Увод

Антихипертензивна терапија смањује ризик за развој кардиоваскуларних компликација. Резултати недавних студија су показали да кардиоваскуларни морталитет може бити смањен за 20% ако се дијастолни крвни притисак смањи за 5-6mmHg. Добра контрола крвног притиска такође може успорити прогресију хроничних болести бубрега. Међутим, неколико великих студија је показало да пацијенти са добро контролисаним крвним притиском представљају малу групу болесника. За то има неколико објашњења. Прво, болесници не узимају редовно лекове за дуготрајно лечење, и друго, подношење лека и учесталост нус ефеката значајно утичу на обуставу терапије. Данас имамо јасних доказа да се једна група лекова добро подноси а то су ангиотензин-конвертинг ензими (АЦЕ)-инхибитори. Подношење лекова је важна чињеница код развоја нових антихипертензивних лекова.

Задњих година имамо велики напредак у лечењу хипертензије. Фармацеутска индустрија је посебну пажњу посветила развоју нових лекова који делују врло специфично. Повећана специфичност лека може дати ефикаснији ефекат а смањени нус појаве. Добро је познато да су неки рецептори, као на пример за ангиотензин II,

брадикинин, ендотелин и вазопресин, укључни у контролу крвног притиска. Посебно важну улогу у хипертензији има систем ренин-ангиотензин. Данас су на располагању антагонисти рецептора који учествују управо у контроли крвног притиска. Ангиотензин-II рецептор антагонисти, који селективно блокирају везивање ангиотензина II за његове АТ₁ рецепторе, представљају врло специфичну групу лекова која блокира ренин-ангиотензин систем и данас се све више користи за лечење хипертензије, срчане и бубрежне инсуфицијенције.

Циљ овог рада је да прикаже најважније фармаколошке карактеристике и клинички аспект ангиотензин II рецептор антагониста.

Ангиотензин II рецептор антагонисти: нова класа антихипертензива

Први лек из ове групе лекова који је развијен као селективни не-пептидни АТ₁ рецептор-антагонист био је losartan. Од раног развоја losartana до данас су развијена још неколико орално активних ангиотензин II рецептор антагониста чије су фармаколошке карактеристике приказане на табели 1. Развијена су и два нова А II антагониста, eprosartan и telmisartan, али још нису доступни за клиничка испитивања.

Tabela 1: Farmakološke karakteristike Angiotenzin II receptor-antagonista koji se danas klinički primenjuju

Lek	Zaštićeno ime	Aktivni metabolit	Boraspoloživost	Doza mg/dan (h)	PV	Vezivanje za protein
Losartan	Cosar®	DA EXP 3171	33%	50-100 2	98,7% 6-9	99,8%
Valsartan	Diovan®	-	25%	80-160 6	95%	
Irbesartan	Aprovel®	-	60-80%	150-300 11-15	90%	
Candesartan	Atacand®	DA CV-11974	42%	4-6	3-4 3-11	99,5%

Losartan

Losartan je visoko selektivni antagonist sa IC_{50} 20nm u glatkim mišićima krvnih sudova. On nema aфинитет за AT₂ рецепторе и нема парсијални агонистички ефекат. Losartan има главни активни метаболит, EXP 3175, који је 20 пута потентнији од losartan и има дуже трајање дејства (полувреме живота 6 до 9 часа за EXP 3174 и око 2 часа за losartan). На изолованим судовима, losartan доводи до комплетне блокаде контрактилног одговора док EXP 3174 доводи до делимичне блокаде. Клиренс losartana је примарно неренални али се клиренс његових метаболита врши и бубрезима и ван њих. Биорасположивост losartana је 33% а способност везивања за протеине висока (>98%). Храна нема утицаја на апсорпцију лека. Биорасположивост EXP 3174 је врло ниска. На крају, losartana је данас у клиничкој примени али је већина његових ефеката због EXP 3174. Лек ће се ускоро појавити и на нашем тржишту јер је већ регистрован а прва клиничка искуства се стичу у универзитетским центрима.

Valsartan

Valsartan је такође специфични AT₁ рецептор-антагонист који је на располагању за клиничку примену. Он је врло моћан AT₁ антагонист са IC_{50} од 2.7nM на аорти пацова. Код овог лека није потребно метаболчка трансформација за брзо испољавање дејства а излучује се путем жучи (70%) и бубрега (30%). Биорасположивост је око 25% а полуживот од 6-9 часова. Везивање за протеине је велико (95%). Код акутних испитивања показано је да храна смањује апсорпцију лека али у току хроничне примене valsartana нема значајне интеракције са уносом хране. У експерименталним испитивањима "pik" ефекта valsartana се уочава 2-4 часа од примене а антихипертензивни ефекат траје 24 часа. И овај

лек се налази регистрован у нашој земљи под заштићеним именом DIOVAN а примењује се у универзитетским центрима.

Irbesartan

Irbesartan је дуго делујући ангиотензин II рецептор-антагонист са полуживотом у плазми од 11-15 часова. Његов афинитет за AT₁ рецепторе је 1.3nM у јетри пацова; овај лек доводи до делимичне блокаде везивања ангиотензина II за своје рецепторе (AT₁). Насупрот losartanu, а слично valsartanu, он се не трансформише у активне метаболите. Irbesartan има биорасположивост 60-80% а везивање за протеине је око 90%. Храна не утиче на његову апсорпцију из гастроинтестиналног тракта; уклања се углавном преко јетре (78%) и преко бубрега (22%). Овај лек није на располагању у нашој земљи.

Candesartan

Candesartan cilexetil је такође дуго делујући антагонист AT₁ рецептора. Candesartan cilexetil је етерски продукт карбоната који се претвара ин виво у CV 11974. CV 11974 молекула је моћни антагонист ангиотензина II in vitro (IC_{50} за AT₁ рецептор за 28 nM у аорти зеца). Крајњи полуживот лека је око 9 часова. Биорасположивост candersartana је 42%. Везивање за протеине плазме је 98%; излучује се углавном преко мокраће (60%) и жучи (40%). И овај лек није на располагању у нашој земљи.

Антихипертензивно дејство ангиотензин II рецептор-антагониста

Као и код других лекова и код ових лекова су спроведена бројна контролисана клиничка испитивања у циљу испитивања њиховог антихипертензивног дејства. Тако, у плацебо-контролисаној студији, и losartan и valsartan показује ефикасно антихипертензивно дејство.

Међутим, у току клиничког испитивања није јасно показан дозно-зависан одговор. У дупло-слепој плацебо-контролисаној студији и *irbesartan* и *cardesartan* такође испољавају клинички значајан ефекат али је он знатно слабији од ефекта *losartana* и *valsartana*. Са *irbesartanom* дозно-зависни одговор је између 75 и 300 мг а са *kandesartanom*, дозни одговор се постиже са дозом између 4 и 16 мг.

Када се пореде са другим антихипертензивима, ангиотензин II рецептор-антагонисти поседују исту ефикасност као и АС инхибитори, калцијум-антагонисти, бета блокатори, и други антихипертензивни. Мали број студија је поредио антихипертензивну ефикасност два ангиотензин II рецептор-антагониста. У пацијената који су имали благу и умерену хипертензију, *Candesartan cilexetil* у дози од 16 мг има клинички и статички бољи антихипертензивни ефекат од 50 мг *losartana* 24 часа после примене. Међутим, *candesartan* није много ефикаснији од *losartana* у "pik" ефекту. Такође, аутори овог испитивања нису упоредили веће дозе *losartana* са већим дозама *candesartana*. Због тога, наведене разлике могу бити због дозе као и трајања дејства лека. Компаративна ефикасност *irbesartana* и *losartana* у лечењу благе и умерене хипертензије је испитивана у дупло слепој контролисаној студији. Оба лека су дата у фиксној дози, *losartan* 100 мг/дан, *irbesartan* 150 или 300 мг/дан, у току 8 недеља. У току ове студије, *irbesartan* 300 мг али не и 150 мг смањује крвни притисак значајно више него li *losartan* 100 мг/дан. "Pik" ефекти ова два лека су непознати. Резултат ове две студије указују да су дугоделујући ангиотензин II рецептор-антагонисти нешто ефикаснији од *losartana*. Међутим, потребне су додатне студије да би се то потврдило као тачно и процени да ли су такве разлике клинички важне са аспекта морбидитета и морталитета.

Када се блокира систем ренин-ангиотензин, крвни притисак постаје "salt"-сензитиван (зависи од уноса соли). Из тих разлога, диуретици постају логичан избор лека за комбинацију како би се повећала ефикасност АСЕ инхибитора или ангиотензин II рецептор-антагониста. У неколико студија је показано да су ангиотензин II рецептор антагонисти много ефикаснији када се комбинују са истовременом применом хидрохлоротијазида. Антихипертензивна ефикасност ангиотензин II рецептор антагониста је испитивана и код посебних популација болесника. Нису нађене разлике у ефектима на бази старости и пола. Нешто слабији ефекат на снижење крвног притиска је опажен код црнаца са хипертензијом.

Толеранција и нус ефекти ангиотензин II рецептор-антагониста

На појаву нежељених ефеката код нових терапијских средстава треба посебно обраћати пажњу. Посебно добра карактеристика ангиотензин II рецептор антагониста је врло мала учесталост нус-ефекта која је врло слична као у плацебо групи. Студије са *losartanom* и *valsartanom* су јасно показале да ови лекови не доводе до кашља као АСЕ инхибитори. Ово опажање потврђује да је сув кашаљ последица губитка специфичности за ренин-ангиотензин систем АСЕ инхибитора. Сама разлика међу ангиотензин II антагонистима је способност *losartana* да повећа излучивање мокраћне киселине урином и чак снизи њене вредности у плазми. Да ли је овај урикозурични ефекат *losartana*, али не и EXP 3174, предност или је то неуверљиво није јасно. У болесника лечених предходно диуретицима, *losartan* значајно поништава диуретицима-индуковано повећање мокраћне киселине у плазми. У болесника са пресађеним срцем који се лече циклоспорином, *losartan* такође смањује циклоспорином изазваном хиперурикемију. Из тих разлога, у неким клиничким стањима-али не увек-урикозурични ефекат *losartana* може бити пожељан. Стварање калкулуса од мокраћне киселине није компликација терапије *losartanom* јер рН урина тежи да буде нешто алкалнији у току блокаде рецептора ангиотензина II.

Ренални ефекти ангиотензин II рецептор-антагониста и компарација са ефектима АСЕ инхибитора

За разлику од АСЕ инхибитора, ангиотензин II рецептор антагонисти немају утицаја на инхибицију кининазе II или повећања простагландина. Из тих разлога, утицај ангиотензин II рецептор-антагониста на бубрежну хемодинамику и излучивање електролита и способност заштите бубрега може бити различит. Резултати експерименталних и клиничких студија показују да АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецептор антагонисти имају сличан ефекат на бубрег. Наравно, више студија је показало да ангиотензин II антагонисти немају ефекат на гломеруларну филтрацију и повећање протока крви у бубрегу. Овакав хемодинамски одговор на блокаду рецептора за ангиотензин II је нађен у нормотензивних особа као и у хипертензивних болесника. Ангиотензин II антагонисти такође повећавају излучивање натријума мокраћом. Чак се сматрало да је инхибиција метаболизма простагландина одговорна за АСЕ инхибиторима-условљену натриурезу. У једној скорашњој студији је

нађено да indometacin слично мења натриуретички одговор ACE инхибитора и ангиотензин II антагониста у нормотензивних особа. Ово указује да антинатриуретички ефекат нестероидних антиинфламаторних лекова (NSAIL) није класно специфичан. Зато, треба очекивати клинички да NSAIL лекови смањују антихипертензивни ефекат ангиотензин II антагониста онолико колико то чине и код ACE инхибитора и диуретика.

На крају, добро је познато да ACE инхибитори имају заштитни ефекат на функцију бубрега јер смањују протеинурију. Прелиминарни експериментални и клинички подаци указују да ангиотензин II рецептор антагонисти имају исти капацитет за смањење излучивања албумина урином.

Ангиотензин II рецептор-антагонисти и ACE инхибитори: Могу ли се комбиновати и каква је корист од тога?

Акутна инхибиција ACE доводи до изражајног смањења ангиотензина II у плазми чак и до немерљивих вредности. Међутим, то није случај у току хроничне ACE инхибиције. Наравно, и ако се крвни притисак смањује у току хроничне примене ACE инхибитора, вредности ангиотензина II у плазми се још могу измерити. Потпуни губитак ангиотензина II из плазме у току хроничног лечења може се објаснити на више начина. Прво, активност ренина у плазми и вредности ангиотензина I у плазми се значајно повећавају у току ACE инхибиције. Чак је ACE активност ретко комплетно инхибисана па и мали проценат активности може довести до стварања ангиотензина II ако је супстрат, а то је ангиотензин I, присутан у великим количинама. Друго, у току хроничне ACE инхибиције, ангиотензин II може бити створен другим ензимским путем укључујући на пример химазу у срцу. Из тих разлога треба очекивати додатни антихипертензивни ефекат комбинацијом ACE инхибитора са AT1 рецептор-антагонистима. Зато што ови задњи блокирају везивање ангиотензина II за своје рецепторе независно од његовог порекла. Међутим, ако антагонисти ефективно блокирају све ефекте ангиотензина II независно од вредности циркулишућег ангиотензина II, потреба за ACE инхибиторима је онда дупло већа. Вредности ангиотензина II у плазми се повећавају значајно у току хроничне блокаде AT1 рецептора. Повећане вредности ангиотензина II могу се "борити" са антагонистима за своје рецепторе и "удаљити" антагонисте од рецептора. У оваквој ситуацији, додавање ACE инхибитора треба да

спречи пораст ангиотензина II у плазми и наравно повећа антихипертензивну ефикасност ангиотензин II рецептор-антагониста. Да ли је ова хипотеза заиста релевантна у клиничкој хипертензији, или боље речено, да ли су велике вредности циркулишућег ангиотензина II способне да се "боре" са делимично блокираним рецепторима остаје да се испита. Прелиминарна испитивања у нормотензивних добровољаца, који су доведени у стање са мало натријума, показују да примена стандардне појединачне оралне дозе ACE инхибитора уз додатак ангиотензин II рецептор антагониста доводи до додатног снижења крвног притиска и има значајан адитивни ефекат на пораст ренина у плазми. Слични резултати су добијени у трансгеничних пацова са ренин зависном хипертензијом. Међутим, у пацова са 5/6 аблацијом ткива бубрега enalapril losartan или комбинација оба лека има сличан заштитни ефекат на бубреге који је строго у вези са антихипертензивном ефикасношћу, односно смањењем крвног притиска. Потребна су даља испитивања како би се утврдило да ли комбинација ACE инхибитора са AT1 рецептор-антагонистима има додатни или чак синергистички, терапијски ефекат у болесника са хипертензијом, срчаном инсуфицијенцијом, или дијабетичном нефропатијом. У конгестивној срчаној инсуфицијенцији, потребне су често веће дозе ACE инхибитора да блокирају ренин-ангиотензин систем. У овом стању, истовремена примена ACE инхибитора и AT1 рецептор-антагониста изгледа врло атрактивна за укупну блокаду ренин-ангиотензин система. Међутим, предност ове комбинације тек треба процењивати уз пажљиво титрирање дозе сваког лека појединачно, као и примену дугоделујућих AT1 рецептор-антагониста.

Будућност ангиотензин II рецептор-антагониста

Не-пептидни, пер ос активни ангиотензин II рецептор-антагонисти представљају нову важну групу лекова за лечење хипертензије и вероватно хроничне бубрежне инсуфицијенције и конгестивне срчане слабости. Ови лекови су врло ефикасни у снижавању крвног притиска и одлично се подносе. Потребне су додатне студије да се процени њихов утицај на морбидитет и морталитет у болесника са различитим кардиоваскуларним болестима. У току су неколико великих клиничких студија у различитим популацијама болесника. Такозвани LIFE студија (Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension) процењује ефекат losartana на кардиоваскуларни морбидитет и морталитет у болесника са хипертензијом а такозвани RENAAL студија испитује заштитни ефекат losar-

tana на бубреге у болесника са дијабетом типа II. Такозвани ELITE студија (Evaluation of Losartan In the Elderly) компарира подношење и ефикасност losartana и kaptoprila код старих болесника са срчаном инсуфицијенцијом. Први резултати задње студије су показали да је losartan успешан као и kaptopril, и нема разлике у дисфункцији бубрега између ова два лека. Изненађујуће, после годину дана праћења морталитет је значајно нижи код групе са losartanom него у групи са kaptoprilom. Поновна студија (ELITE II) је сада у току да потврди ове обећавајуће прелиминарне резултате. У току су и друге велике студије са осталим лековима из ове групе а посебно са valsartanom. Сви добијени резултати, заједно, помоћи ће да се боље расветли и дефинише будућност ангиотензин II рецептор-антагониста у лечењу болесника са хипертензијом, конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и хроничним нефропатијама. У исто време, они ће помоћи у великој мери да се на бољи начин расветли улога ангиотензина II као узрока кардиоваскуларног и реналног морбидитета и морталитета.

Литература

- Collins R, Peto R, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet*, 225: 827-830, 1990.
- Mancia G, Sega R, et al: Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 349: 454-457, 1997.
- INCDH: 5th Report (INC V). *Arch. Intern. Med.* 153:154-1183, 1993.
- Monane M, Bohn RL, et al: The effects of initial drugs choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance. Results from a population-based study in elderly. *Am J Hypertens.* 10: 697-704, 1997.
- Card JJ: Stepped care for hypertension: are the assumptions valid? *J. Hypertens.* 15 (suppl. 7): S35-S39, 1997.
- Chozell M, Bren V, et al: Pharmacological characterization of losartan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 270: 228-235, 1994.
- Wirth K, Hock FJ, et al: HOE-140, a new potent and long-acting bradykinin antagonist, in vivo. *Studdiess. Br. J. Pharmacol.* 106: 774-777, 1991.
- Ohnishi A, Ko Y et al: Pharmacokinetics, safety, and pharmacologic effects of OPC-21268, a nonpeptide orally active vasopressin V1 receptor antagonist, in humans. *J Clin Pharmacol.* 33: 230-238, 1993.

- Serracell-Lee Gal C, Wagon J, at all: Biochemical and pharmacological properties of SR 49059, a new potent, nonpeptide antagonist of rat and human vasopressin V1 receptors. *J Clin Invest.* 92: 224-231, 1993.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, at all: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.* 45: 205-251, 1993.
- Burnier M, Bruner HR: Angiotensin II receptor antagonists-antihypertensive agents. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 6: 489-500, 1997.
- Weber M: Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin Ther* 19: 299-311, 1997.
- Markham A, Goa KL: Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs.* 54: 299-311, 1997.
- Gills JC, Markham A: Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs.* 54: 885-902, 1997.
- Sever P: Candesartan cilexetil: A new, long-acting, effective angiotensin II type 1 receptor blocker. *J Hum Hypertens.* 11(Suppl 2): S92-S92, 1997.
- Soffer BA, Wright JT, et al: Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension.* 26: 112-117, 1995.
- Lacourciere Y, Brunner H, at all: Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertension* 12: 1387-1393, 1994.
- Benz J, Oshrajn C, et al: Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: A double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 37: 101-107, 1997.
- Burrier M, Rutschman B, at all: Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension.* 22: 339-347, 1993.
- Minghelli G, Seydoux C, at all: Uricosuric effect of losartan in cyclosporin-treated heart transplant recipients. *Transplantation* 66: 268-271, 1998.
- Burnier M, Hagman M, et al: Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension.* 25(part.1): 602-609, 1995.
- Gansevoort RT, Di-Zeeuw D, at all: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system. *Kid Int.* 45: 861-867, 1994.
- Fricker AF, Nussberger J, at all: Effect of indometacin on the renal response to angiotensinogen II receptor blockade in healthy subjects. *Kidney Int.* 54: 2089-2097, 1998.
- Nussberger J, Waeber B, at all: Clinical Pharmacology of ACE inhibition. *Carcinology.* 76(Suppl. 2): 11-22, 1989.
- Nussberger J, Brunner DB, at all: True versus immunoreactive angiotensin II in human plasma. *Hypertension.* 7(suppl.1): 11-17, 1985.
- Mooser V, Nussberger J, at all: Reactive hyperreninemia is a major determinant of plasma angiotensin II during ACE inhibition. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 21S: 276-278, 1990.
- Nishinura H, Hoffmann S, at all: Angiotensin and converting enzyme and clymase in cardiovascular tissues. *Kidney Int.* 54(suppl. 55): S18-S23, 1996.
- Azizi M, Chatellier G, at all: Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 92: 825-834, 1995.
- Risher C, Bruneval P, at all: Additive effects of enalapril and losartan in (mREN-2) 27 transgenic rats. *Hypertension.* 31:692-698, 1998.
- Ots M, MacKenzie HS, at all: Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate progression of renal injury in rats with 5/6n renal mass ablation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9: 224-230, 1998.
- Dahlhof B: Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodelling: A review. *J. Hum. Hypertens.* 9(Suppl.5): S37-S44, 1995.
- Pitt B, Segal R, at all: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). *Lancet* 349: 747-752, 1997.

Аутор: Видојко ЂОРЂЕВИЋ

Институт за нефрологију и хемодијализу, Клинички центар
Ниш

УЧЕСТАЛОСТ УЛТРАСОНОГРАФСКИХ ПРОМЕНА ЈЕТРЕ И СЛЕЗИНЕ КОД АНТИ-НСV ПОЗИТИВНИХ ПАЦИЈЕНАТА НА ХРОНИЧНОМ ПРОГРАМУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ

Миомир ПРОКОПОВИЋ, С. ДАВИНИЋ, С. ГЛОГОВАЦ, З. СТАНКОВИЋ, С. СТОЈКОВИЋ

Здравствени Центар Лесковац

Служба урологије и нефрологије - Центар за хемодијализу

Радиолошка служба

САЖЕТАК

Пораст броја анти HCV позитивних пацијената, то јест ширење вируса хепатита С у центрима за хемодијализу (ХД) представља велики проблем. Биохемијским, серолошким и клиничким испитивањем могуће је пратити појаву и развој болести. Један од дијагностичких метода је и ултрасонографија. У овом раду приказани су резултати испитивања 87 пацијената на хроничном програму хемодијализе (69 анти HCV позитивних и 18 анти негативних). Ултрасонографске промене на јетри и слезини код анти HCV позитивних пацијената су значајно веће у односу на пацијенте који су анти HCV негативни. Појава ултрасонографских промена у групи анти HCV позитивних пацијената без знакова хепатита показује да је ток инфекције и болести хроничног карактера.

THE FREQUENCY OF ULTRASONOGRAPHY OF THE LIVER AND THE SPLEEN CHANGES IN ANTI HCV+ CHRONIC DIALYZED PATIENTS

Miomir PROKOPOVIĆ, S. DAVINIĆ, S. GLOGOVAC, Z. STANKOVIĆ, S. STOJKOVIĆ

Department of urology and nephrology with Center for Hemodialysis

Health center Leskovac

ABSTRACT

The expansion of anti HCV + patients, i.e. Spreading of hepatitis virus is an increasing problem in dialysis centers. Hepatitis can be monitored by several biochemical, serological and clinic methods. Ultrasonography is often used in monitoring liver and spleen changes in anti HCV+patients. In this work, results of liver and spleen changes observed by ultrasonography in 87 dialyzed patients (69 anti HCV positive and 18 anti HCV negative) are given. The liver and the spleen changes detected by ultrasonography in anti HCV+dialyzed patients showed significantly enlargement compared to those in anti HCV-patients. The detected changes in anti HCV+patients with no clinical hepatitis referred to chronic character of infection and disease.

Увод

Код пацијената на хемодијализи постоји повећана предиспозиција за развој вирусних инфекција. Најчешћа и најпроблематичнија инфекција вирусни хепатитис, и то хепатитис С, хепатитис В и хепатитис делта, док се ретко јавља хепатитис А, цитомегаловирусни и Epstein-Barr вирусни хепатитис (Билић, 1989).

Пораст броја анти HCV позитивних пацијената, то јест ширење вируса хепатита С у центрима за хемодијализу представља све већи проблем. Биохемијским, серолошким и клиничким испитивањем је могуће пратити појаву и ток болести (Ђорђевић, 1995).

Ултрасонографија је дијагностичка метода која омогућава праћење промена на јетри и слезини код болесника са акутним или хроничним вирусним хепатитом. Због своје једноставности, конфорности, брзине прегледа и великих могућности диференцијације патолошких промена у јетри и слезини, ултрасонографски пре-

глед је неопходан непосредно након клиничке и лабораторијске обраде (Живковић, Билић, 1990).

Пацијенти и метод рада

Методом ултрасонографије праћене су промене на јетри и слезини код 87 (32 жене и 55 мушкараца, година старости од 24 до 75 година) пацијената на хроничном програму хемодијализе у центру за дијализу у Лесковцу. Дужина дијализирања код пацијената износила је од 1 до 24 година. Ултразвучни преглед обављен је на апарату ALOKA 1100 SSD након друге дијализе у недељи. Узорци крви испитаних пацијената су серолошки (анти HCV) и биохемијски (AST и ALT) анализирани. Сви испитани пацијенти су HBsAg негативни.

Пацијенти су стандардно припремљени за преглед. На основу клиничке слике, серолошких и биохемијских анализа крви, пацијенти су сврстани у три групе:

А - 19 анти HCV позитивних пацијената са клиничким знацима хепатита и повишеним вредностима AST и ALT,

Табела 1

Bolesnici na HD	Broj bolesnika	Uvećana		Laboratoriski rezultati			
		Jetra	slezina	Anti HCV	AST	ALT	HBsAg
		Apsolutne - relativne					
grupa A	19 21,84 %	17 89,47 %	17 89,47 %	+	Povećane	Povećane	0
grupa B	50 57,47 %	41 82 %	14 28 %	+	Normalne vrednosti	Normalne vrednosti	0
grupa C	18 20,69 %	2 11.11 %	1 5.55 %	0	Normalne vrednosti	Normalne vrednosti	0
	87 100 %						

В - 50 анти HCV позитивних пацијената са нормалним вредностима AST и ALT,

С - 18 анти HCV негативних пацијената без клиничких знакова хепатита и са нормалним вредностима AST и ALT.

Резултати рада

Од укупног броја испитаника (87) увећана јетра је пронађена у 58 болесника. У групи А (анти HCV позитивни пацијенти са клиничким знацима болести) било је 17 пацијената са увећаном јетром (89%). У групи В (анти HCV позитивни пацијенти са нормалним вредностима AST и ALT) пронађен је 41 пацијент са увећаном јетром. Табела 1. Што се тиче ултразвучних карактеристика јетре код свих пацијената са увећаном јетром и из групе А и из групе В виђена је нехомогеност и дифузна хиперехогеност. Увећана слезина нађена је код 17 пацијената (89%) из групе А, и код 14 пацијената из групе В (28%). У групи С био је један пацијент са увећаном слезином. Нехомогеност је пронађена код 15 пацијената (22%), а хиперехомогеност код 10 пацијената из групе А.

Дискусија

Клиничка слика и ултразвучни налаз хепатита зависи од патофизиолошког супстрата, то јест од врсте вируса изазивача болести. Хепатоспленомегалија је чест налаз код болесника са вирусним хепатитом. Због накупљања упалних елемената и ексудације јетра се увећава. Проценат болесника са увећаном јетром код акутног хепатита креће се

од 15% до 90%, зависно од врсте хепатита, то јест у зависности од врсте вируса изазивача. Због упалних промена и поремећаја порталне циркулације код више од трећине пацијената среће се увећана слезина (Бенеш-Мирић-Живковић, 1989).

Највећа хепатоспленомегалија регистрована је у прве три недеље акутног вирусног хепатита. Настајање клиничких знакова болести и смањивање трансминаза у крви праћено је смањивањем хепатоспленомегалије.

Хепатоспленомегалија перзиста, такође, код хроничног вирусног хепатита, али проценат мањи у односу на акутне форме.

Закључак

Ултразвучни преглед јетре и других абдоминалних органа треба вршити код болесника на дијализи најмање два пута годишње у циљу раног откривања промена, а код анти HCV позитивних болесника и чешће.

Литература

1. Bilić A. : Atlas ultrazvuka u kliničkoj gastroenterologiji, Medi-cinska kwiga, Beograd-Zagreb, 1989, 4.
2. Đorđević V. : Hemodijaliza, Prosveta, Niš, 1995, 253-261
3. Lukač I., Kovačević N. : Dijagnostički ultrazvuk u gastroenterologiji i nefrologiji, Dunaj, Beograd, 1994, 19-22.
4. Teodorović R. : Gastroenterologija, Dečije novine, G. Milano-vac, 1992, 84-85.
5. Živković R. : Gastroenterološka klinička ultrasonografija, Medi-cinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1988, 251-259.
6. Živković R., Bilić A. : Primena ultrazvuka u kliničkoj hepatologiji i gastroenterologiji, Školska knjiga, Beograd-Zagreb, 1990, 63-99.

Аутор: др Миомир Прокоповић, интерниста
Ул. Сретена Динића 15 16000 Лесковац

ПРОСТАГЛАНДИНИ У ТЕРАПИЈИ

Стеван ГЛОГОВАЦ, Ј. ТОМИН, С. ДАВИНИЋ, М. ПРОКОПОВИЋ
Здравствени центар Лесковац
Служба урологије и нефрологије са центром за хемодијализу
Медицински факултет Ниш

САЖЕТАК

Простагландини су део аутокоидног система, који су укључени у регулацију готово свих биолошких функција. У новије време се ради на лековима који инхибирају тромбоксан-синтетазу и онима који блокирају рецепторе тромбоксана. Ова група лекова уз деривате простаглицлина представљају велику наду и напредак у лечењу различитих кардиоваскуларних, плућних и реналних болести.

PROSTAGLANDINES IN THE THERAPY

Stevan GLOGOVAC, J. TOMIN, S. DAVINIĆ, M. PROKOPOVIĆ
Health center Leskovac
Department of Urology and Nefrology with Centre dialysis

ABSTRACT

Prostaglandines are a part of the autakoid system and are included in regulation of almost all biological functions. Lately it has been worked on thromboxane synthetase inhibitors and thromboxane receptor blockers. This group of medicines together with prostacyclin derivatives, represents a big hope and progress in the treatment of cardiovascular, lung and renal diseases.

Увод

Простагландини (PG) су незасићене оксикиселине са 20 угљеникових (C) атома чији молекули садрже циклопентаново језгро. У организму из незасићених масних киселина настају реакцијом циклизације и оксидације (Петковић, 1995). Представљају део аутокоидног система, кога чине и други еикосаноиди, хистамин, брадикинин, серотонин и фактор активације тромбоцита (Мујовић, 1998).

Биолошки ефект PG су откривени тридесетих година овог века (Kurzrock и Lieb, 1930, Goldblatt, 1933, von Euler, 1934). Ови аутори су показали да екстракт семених кесица и људска семена течност доводе до смањења притиска у пацова, а делују тако што изазивају контракције материце и глатке мускулатуре гастроинтестиналног система.

Сматрајући да сви они потичу из простате, Ulf von Euler (1936) их је назвао простагландинима (Теодосијевић, 1990). Савремена истраживања показују да се PG налазе у скоро свим ткивима и ћелијама, где се не депонују, већ се њихова синтеза и ослобађање тренутни, у моменту стимулације. Учинак настаје локално на месту њиховог стварања (по томе аутокоиди, ауто-властит, сопствени, акос-помоћно средство) (Врховац, 1991).

Прва примена PG у терапији датира од пре 4000 година у Кини, када је због диспептичних тегоба, употребљаван ејакулат и дечији урин. Касније је Плиније употребљавао корални прах, а Paracelsus прах бисера са истим циљем (Ротквић, 1988).

Прва клиничка испитивања PG су била у диригованом порођају и изазивању оправдано индикованих абортуса у каснијим месецима трудноће. Указано је и на обољења која иду са хиперфинкцијом и хипофункцијом PG (Мујовић, Симеуновић, 1980).

Смањена функција је нађена у особама са пептичним улкусом желуца, инфертилних мушкараца, дијабетес мелитусом, есенцијалном хипертензијом, атеросклерозом, прееклампсијом, код старијих, пушача и хипотиреозе. Појачана функција PG је условљена у инфламацијским обољењима, нарочито у реуматоидном артритису, тромбозама, неким малигним обољењима, астми, глаукому, Баттер-овом синдрому.

Биосинтеза простагандина

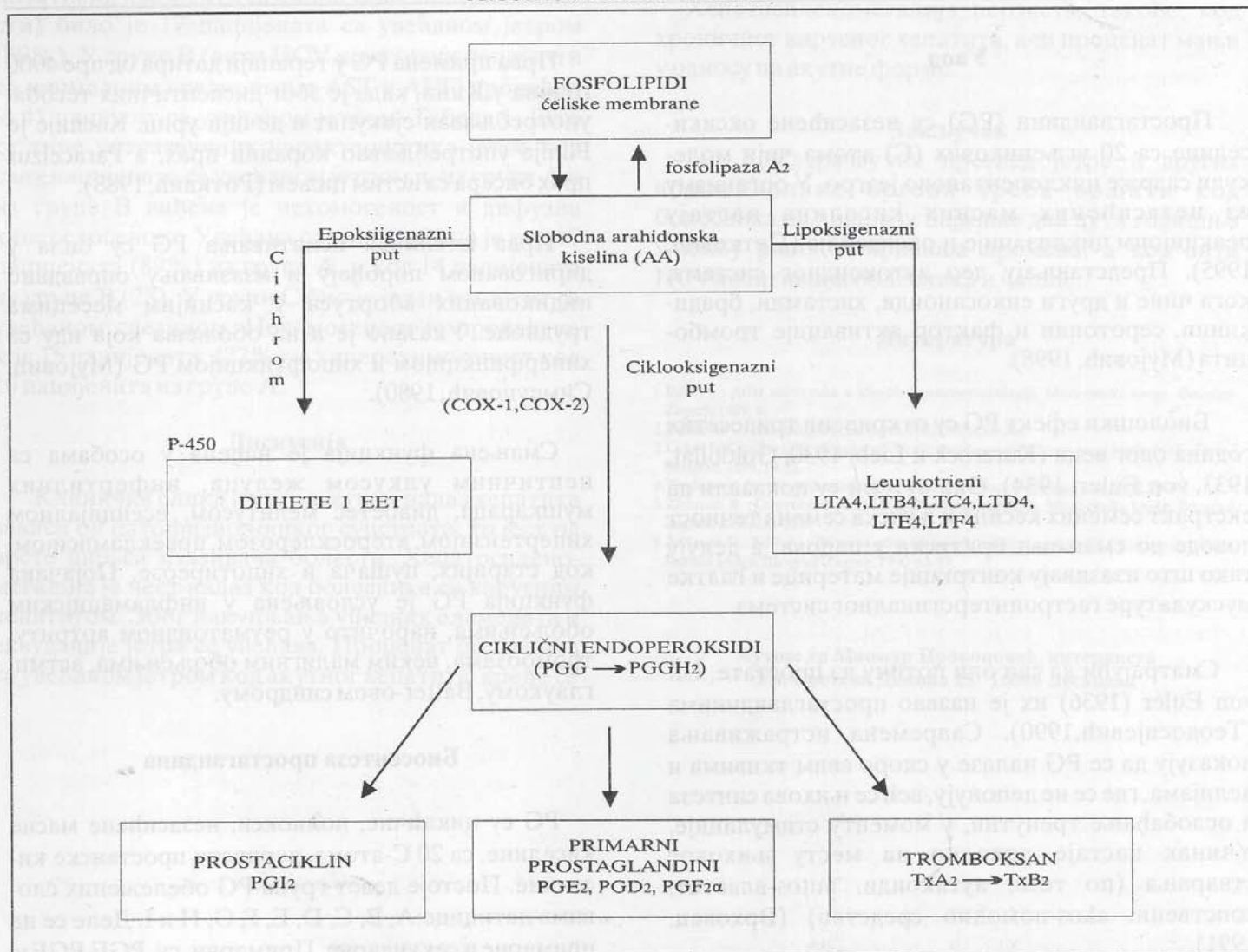
PG су цикличне, полиокси, незасићене масне киселине, са 20 C-атома, деривати простанске киселине. Постоје девет група PG обележених словима латинице: A, B, C, D, E, F, G, H и I. Деле се на примарне и секундарне. Примарни су PGE, PGF и

PGD. Сви остали су секундарни и настају из примарних. Касније су откривене још две специјалне групе PG: простациклин(PGI₂) и тромбаксан(TxA₂).

PG и други еикосаноиди (E) су ендогена биолошки активна једињења настала из фосфолипиди (PL) ћелијске мембране. Заједнички прекурсор E је архидонска киселина(AK) која се ослобађа из PL мембране дејством фосфолипазе A₂(PLA₂) и фосфолипазе C(PLC). Метаболити АК имају заједнички прекурсор и функционалну организацију, па се означавају као еикосаноидни систем, чији назив потиче од грчке речи еикосин (икоси), што значи 20. Биосинтеза примарних PG, PGI₂ и TxA₂ одиграва се скоро у свим ткивима организма. Биосинтетички ензими PLA₂ и PLC и циклооксигеназа (COX) су откривени у скоро свим ћелијама. Формирање нестабилних интермедијалних ендопероксида (EP) је индентично у свим ткивима, али је даља конверзија EP у различите врсте PG зависна од типа ћелија. У јетри, бубрезима и слезини синтетишу се све врсте PG,

док је у тромбоцитима (Tr) више од 90% орјентисана у смислу продукције TxA₂, а у ендотелним ћелијама крвних судова више од 90% биосинтезе PG усмерено ка производњи PGI₂. Стимулуси продукције PG су бројни: нервни, механички, исхемички и промена хормонског миљеа. У првој фази синтезе PG, која је заједничка за све E долази до ослобађања АК активацијом PLA₂ и PLC која је Ca⁺⁺ зависна (Lands, 1985). АК је естерификована, претежно фосфатидил-инозитолом, који чини само 5-10% укупних PL ћелијске мембране. Мала количина АК је слободна, а од тога 10-40% се трансформише у EP, док се остатак реинкорпорира у PL. Друга фаза синтезе PG представља конверзију слободне АК у цикличне EP дејством COX. Постоје две изоформе овог ензима, COX-1, која је нормално присутна и COX-2, која нормално није присутна, али може бити индукована цитокинима и факторима раста. Трећа фаза синтезе PG представља трансформација нестабилних EP (PGG₂, PGH₂) у поједине врсте PG. Дејством PGI₂-синтетазе на EP настаје PGI₂, дејством TxA-синтетазе на EP TxA₂.

PROSTAGLANDIN U TERAPIJI



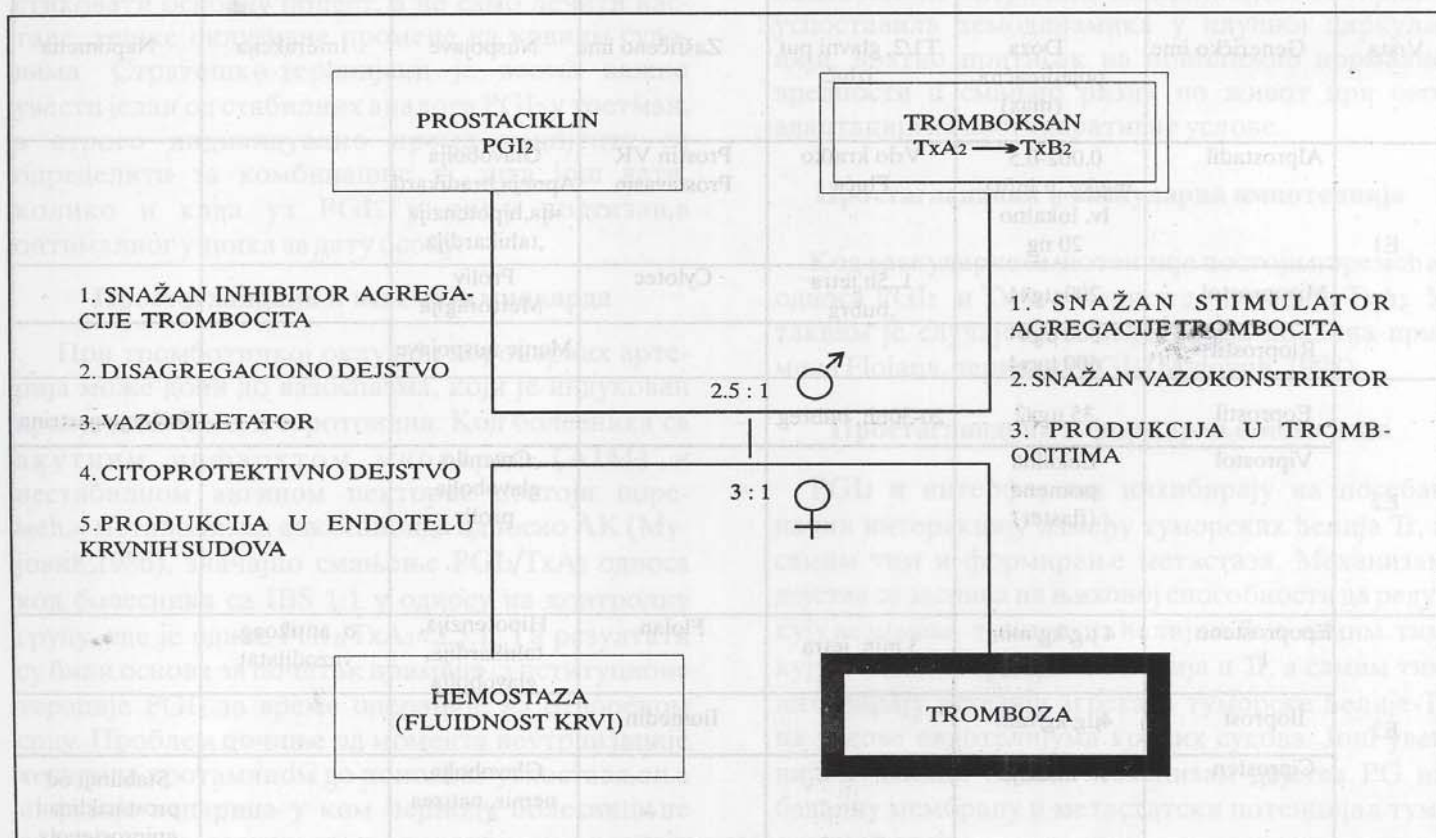
Покренута је читава фармацеутска индустрија производње инхибитора биосинтезе PG. Инхибицијом активности PLA₂ долази до смањеног ослобађања АК, а самим тим и до смањења синтезе PG. Пошто Са⁺⁺ и калмодулин активирају PLA₂, то ће лекови који блокирају калцијумове канале индиректно инхибицати и активност PLA₂. Ендогени гликокортикоиди регулишу експресију COX-2 (Masferrer, 1994). Главни механизам аспирина и њему сличних супстанци (нестероидни антиинфламатори лекови-NSAIL) је инхибиција активности COX (Vane, 1971). Аспирин у већим дозама (1g) има инхибиторно дејство како на COX у васкуларном зиду (биосинтезу PGI₂), тако и на COX у Т_r (биосинтеза ТхА₂). Дат пацијентима у малим дозама (20-40mg/kg/dan) аспирин не доводи до инхибиције ендотела продукције PGI₂ (Wexler, 1983), али значајно инхибитира Т_r-продукцију ТхА₂ (Patrono, 1985). Такође је показано да аспирин у малим дозама скоро једнако селективан за ТхА₂-синтетазу, као и инхибитори ТхА₂-синтетазе. Ови налази по-вољних ефеката квалификују овај лек у превенцији тромбозе, исхемијске болести срца (ИБС) и церебро-васкуларних инzulта.

Осетљивост COX на инхибиторно дејство NSAIL је различита (Smith, 1992). Предност имају они лекови који доводе до селективне инхибиције COX-2, пошто је овај тип ензима укључен у синтезу PG на месту инфламаторног процеса, али не и на другим местима, где нема запаљења. Због

тога селективни инхибитори COX-2 манифестују своје антиинфламаторне ефекте без нуспојава. У новије време се ради на лековима који инхибирају ТхА₂-синтетазу (Dazoxiben и Pirmagrel) и лековима као што је Ридогрел, који поред инхибиције ТхА₂ синтетазе, блокира и рецепторе ТхА₂ (Fiddler and Lumley, 1990). Ови лекови селективно редукују стварање ТхА₂, повећавају продукцију PGI₂. Ова група лекова уз деривате PGI₂ (Epoprostenol и Ilprost) представљају велику наду и напредак у лечењу кардиоваскуларних, плућних и реналних болести, као и у превенцији ране тромбозе у болесника подвргнутих операцијама на отвореном срцу и на хемодијализи.

Однос PGI₂ и ТхА₂ у организму

ТхА₂ је откривен у Т_r (Samuelsson, 1970), а PGI₂ у ендотелу крвних судова (Ванс, 1976). Нормални однос PGI₂/ТхА₂ је 2,5:1 у мушкараца и 3:1 у жена, а у болесника са ИБС 1:1, што је важна научна подлога у стратешко-терапијској примени PGI₂ и деривата (Мујовић, 1986-1988). ТхА₂ је високо потентан вазоконстриктор и стимулатор агрегације Т_r, док PGI₂ балансира дејство ТхА₂ својим снажним вазодилаторним и антиагрегационим ефектима. У том јединству супротности дејства ТхА₂ и PGI₂, успостављена је физиолошка хомеостатска хармонија системске и плућне циркулације, флуидност крви и хемостазе, као и циркулације у органима, укључујући срце, мозак и бубреге.



Индиkације за примену простагандина

Постоје бројне индикације, које су већином експерименталне, засноване на вазодилаторном и/или антиромбоцитном ефекту.

За разлику од антагониста PG, који су донекле истражени, а њихове терапијске могућности су већ увелико користе у свакодневној пракси, агонисти PG се још добрим делом истражују. Они се користе или су потенцијално корисни у кардиоваскуларним, плућним, гастроинтестиналним и опстетичким индикацијама.

Механизам дејства у кардиоваскуларним индикацијама је антиромбоцитни и вазодилаторни. Ductus Botalli је јако осетљив на PGE₁. PGE₁ и PGE₂ релаксирају глатке мишиће бронха и појачавају плућни крвоток. У гастроентеролошким индикацијама PGE₂ има антисекреторни и цитопротективни ефекат.

Лекови, који се користе у лечењу и превенцији гастродуоденоалног улкуса, се примењују орално. Већина других је нестабилна и примењује се интравенски или у виду инфузије. У опстетрицији је могуће локална примена (интравагинално).

Кардиоваскуларне:

- E1 периферна артериопатија
- E2, E2 спречавање затварања Botallieva дуктуса у конгениталним срћним аномалијама
- Raynaudova bolest (активација фибринолизе)
- Primarna плућна хипертензија
- Trombotička тромбоцитопеничка пурпура
- Hemolitičko-uremički синдром
- Cerebovaskularni инзул
- Tromboze
- Refrakterna хипертензивна криза у трудноћи

Гастроентеролошке:

- E2 Превенција (и лечење) гастродуоденоалног улкуса нарочито оних у вези применом NSAIL

Плућне:

- E1 ARDS
- Astma (?)

Опстетичке:

- E2, F2 Изазивање abortusa
- Indukcija порођаја
- Sterilitet

Остале:

- Fulminantni вирусни hepatitis
- Ekstrakorporalna циркулација
- Hemoperfuzija, hemodijaliza
- Impotencija (lokalna примена у corpus cavernosum)
- Kongestija носа
- Sprečavanje ране реакције одбацивања transplantata
- Poremećaji имуног састава (lupus, reumatoidni artritis)
- Antiinflamatorno дејство (E1)

PROSTAGLANDIN U TERAPIJI

Vrsta	Generičko ime	Doza pojedinačna (max)	T1/2, glavni put izluč.	Zaštićeno ime	Nuspojave	Interakcija	Napomena
E1	Alprostadil	0.002-0.5 mg/kg, u infuz. Iv. lokalno 20 ng	Vrlo kratko Pluća	Prostin VR Prostavasin	Glavobolja Apneja, bradikardija, hipotenzija, tahikardija		
	Mizoprostol	200 µgx4	1,5h, jetra, bubreg	Cylotec	Proliv Metroragija		
	Rioprostil	300 µgx4 600 µgx4			Manje nuspojave		
E2	Eoprostil	35 µgx2	20-30hh, bubreg				Sniženje gastrina
	Viprostol	Lokalna primena (flaster)			Crvenilo, glavobolja, proliv		
E3	Epoprostenol	4 µg/kg/min infuzija	3 min. jetra	Flolan	Hipotenzija, tahikardija, glavobolja	o. antikoag. vazodilatator	
	Iloprost	4µg/kg/min		Iiomedin			
	Ciprosten	iv. infuzija			Glavobolja, nemir, nauzea		Stabilniji od prostaciklina i epiprostenola

Простагландини у лечењу улкусне болести

PGE инхибирају гастричну секрецију. Дати орално, инхибирају секрецију која је независна од протонске пумпе и од рецептора паријеталних ћелија. Цитопротективност се огледа у повећању секреције и вискозности слузи, повећању количине бикорбоната у слоју између слузи и површних епителних ћелија и повећању циркулације крви кроз мукозу желуца. Од деривата PGE у терапији улкусне болести место су нашли mizoprostol, alprostadil и enprostil. Проценат излечења пептичног улкуса се не разликује значајно од процента код употребе H₂-блокатора. Њихова примена код болесника који примају NSAIL схвата се као врста супституијске терапије, а нарочито код оних који имају улкусну болест у личној и породичној анамнези са компликацијама, код пушача, код старијих и код оних који поред NSAIL морају узимати и друге потенцијално улцерогене лекове.

Простагландини и болест периферних артерија

У третману пацијената са оклузијом периферних артерија даје се интравенска (iv) инфузија Flolana у дози од око 5 нг/кг/мин. Инфузија може бити континуирана (24-96 сати) или интермитентно (6-12 сати) током неколико дана (Мујовић, 1988). Са применом PGI₂ треба почети раније и што дуже одложити терминалну опструктивну артериосклерозу користећи не само вазодилаторни већ и антиатеросклеротични ефекат PGI₂. Потребно је што пре дијагностиковати основну болест, а не само лечити настале, тешке оклузивне промене на крвним судовима. Стратешко-терапијски је веома важно увести један од стабилних аналога PGI₂ у третман, а строго индивидуално према пацијенту се одредити за комбинације тј. шта још дати, колико и када уз PGI₂ у циљу постизања оптималног учинка за дату особу.

Простагландини и исхемија миокарда

При тромботичкој оклузији коронарних артерија може доћи до вазоспазма, који је индукован присуством TxA₂ и серотонина. Код болесника са акутним инфарктом миокарда (AIM) и нестабилном ангином пекторис постоји поремећај метаболизма еикосаноида односно АК (Мујовић, 1986), значајно смањење PGI₂/TxA₂ односа код болесника са IBS 1:1 у односу на контролну групу, где је однос PGI₂/TxA₂=2,5:1. Ти резултати су били основа за почетак примене супституционе терапије PGI₂ за време операције на отвореном срцу. Проблем почиње од момента неутрилизације хепарина протамином до поновног успостављања инфузије хепарина у ком периоду болесници не добијају антикоагулантну терапију, па постоји

велики ризик од настанка ране тромбозе, односно периоперативног и постоперативног AIM. Инфузиона терапија PGI₂ при крају операције на отвореном срцу и у непосредном постоперационом току има значаја не само у спречавању агрегације Тр и следственом снижењу периоперативног, већ и у спречавању спазма оперисаних коронарних артерија. Показана је успешна рекализација опструктивних артерија интракоронарном инфузијом PGI₂ код пацијента са AIM (Ushida, 1983). Међутим, системском инфузијом PGI₂ код ових пацијената је добијен осредњи или врло мали учинак на стање основне болести (Henriksson, 1985).

Простагландини у изазивању порођаја и абортуса и у третману стерилитета

Примена у изазивању порођаја и абортуса (1 и 2 тромесечије) као и у третману стерилитета iv., интраутерином и интравагиналном применом PGE₂ и PGF₂ алфа, данас је у свету рутина.

Простагландини и плућна хипертензија

PGE₁ (Простин) и PGI₂ спадају у групу вазодилатора крвних судова плућа. Смањују плућну резистенцију. Код пацијената са митралном стенозом и евидентном плућном хипертензијом, инфузија PGI₂ може значајно смањити ризик од хиршког третмана. Поред давања PG пре операције на отвореном срцу и смањења притиска у плућном крвотоку, добро је наставити са давањем лека и после замене митралних залистака, да би се лакше успоставила хемодинамика у плућној циркулацији, вратио притисак на приближно нормалне вредности и смањио ризик по живот при овој адаптацији на постоперативне услове.

Простагландини и васкуларна импотенција

Код васкуларне импотенције постоји поремећај односа PGI₂ и TxA₂ у корист доминације TxA₂. У таквим је случајевима делотворна локална примена Flolana, деривата PGI₂ (Мујовић, 1998).

Простагландини и формирање метастаза

PGI₂ и интерферони инхибирају на посебан начин интеракцију између туморских ћелија Т_г, а самим тим и формирање метастаза. Механизам дејства се заснива на њиховој способности да редукују везивања туморских ћелија и Т_г, а самим тим кују везивања туморских ћелија и Т_г, а самим тим инхибирају адхезију агрегата туморске ћелије-Т_г на зидове ендотелијума крвних судова. Још увек није у целини познат механизам дејства PG на базалну мембрану и метастатски потенцијал туморских ћелија.

Простагландини и остале индикације

У случају тромботичке микроангиопатије у којој су укључене тромботичка тромбоцитопенична пурпура, хемолитички уремични синдром, системски лупус erythematosus и компликације у прееклампсији, треба поред остале терапије размишљати и о инфузији PGI_2 . Оклузија централне вене ретине-превенција касних компликација (6-12 месеци после почетка болести) као што су глауком, атрофија оптичког нерва или неоваскуларизација, може се успешно остварити PGI_2 -третманом. Примена PG у бронхијалној астми је последица хипотезе да је узрок ове болести поремећај односа бронхоконстрикторних (PGF_2 алфа) и бронходилататорних (PGE) PG . Међутим у астми су леукотриени (C и D) много важни. Делотворност у fulminantnon хепатиту није још сасвим сигурна, као ни она у спречавању ране реакције одбацивања трансплатата. Екстракорпорална циркулација-инфузија PGI_2 за време и после операције на отворном срцу доводи до очувања броја и функције T_r , као и до потенцирања антикоагулантног дејства хепарина.

Закључак

Простагландини су део аутокоидног система, чији су биолошки ефекти откривени тридесетих година овог века. Савремена истраживања показују да се PG налазе у скоро свим ћелијама и ткивима, имају низ деловања и укључени су у регулацију готово свих биолошких функција. У новије време се ради на лековима који инхибирају тромбосан-синтазу и онима који блокирају рецепторе TxA_2 . У клиничким студијама је пока-

зано да ови лекови селективно редукују стварање тромбосана а повећавају PGI_2 . Ова група лекова уз деривате PGI_2 представља велику наду и напредак у лечењу различитих кардиоваскуларних, плућних и реналних болести, укључујући Райнаудов синдром, плућну хипертензију, церебрални вазоспазам, хепаторенални синдром, еректилну дисфункцију, респираторни дистрес синдром одраслих, ангину пекторис, а и у превенцији ране тромбозе код болесника подвргнутих операцијама на отвореном срцу и на хемодијализи.

Многе студије PG су у току, а будућност ће сигурно донети нове аналоге са бољом ефикасношћу и мање нуспојава. PG су лекови импресивне прошлости, доказане делотворности у садашњости а собзиром на њихове потенцијале и лекови у којима је нада у будућности.

Литература

1. Fiddler GI and Lumley P (1990): Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blockers: a review. *Circulation*, 81, 169-178.
2. Henriksson P. et al (1985): prostacyclin infusion in patients with myocardial infarction. *Br Heart J*, 53, 173-179.
3. Mujović MV, Simeunović S. (1980): Prostaglandini i kardiovaskularni sistem I. Srce, sistemska i plućna cirkulacija. *Srpski arhiv, Kardiologija* I, 109-125.
4. Mujović MV. (1998): Autakoidni sistem. *Nauka Beograd*, 9-63.
5. Patrono C. (1986): Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase. *Circulation*, 75, 1177-1184.
6. Petković M. (1995): Hemija biomolekula. III izdanje. *Nauka Beograd*, 87-89.
7. Rotkvič I. (1988): Prostaglandines in the treatment of ulcer disease. *Archives of gastroenterology*. *Beograd* vol 7, supp I: 13.
8. Smith WL. (1992): Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. *Am. J. Physiol*, 268, 181-191.
9. Teodosijević MD. (1990): Oroparodontologija, Na-učna knjiga, Beograd, 43-47.
10. Vrhovac B. (1991): Interna medicina, Zagreb, Naprijed, 381-392.

Аутор: др Стеван ГЛОГОВАЦ, интерниста
ул. Обилићев венац 3/II, 18000 Ниш

ХЕПАРИН ИНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА

Слободан ДАВИНИЋ, С. ГЛОГОВАЦ, М. ПРОКОПОВИЋ

Здравствени центар Лесковац

Служба урологије и нефрологије са Центром за хемодијализу

САЖЕТАК

Тромбоцитопенија и тромбоза су озбиљне компликације хепаринске терапије. Хепарин индукована тромбоцитопенија (НИТ) манифестује се кроз три синдрома: а) акутна и реверзибилна форма која се јавља непосредно након интравенске ињекције хепарина, б) имунолошка форма изазвана хепарин-зависним антителима, са одложеним почетком 7-14 дана након старта хепаринске терапије и ц) интермедијарни тип са благом тромбоцитопенијом која се развија само неколико дана од старта терапије. Клиничка слика НИТ карактерише се артеријском и венском тромбозом, тромбоемболизмом, дифузним хеморрагијама и дисеминованом интраваскуларном коагулацијом.

Третман овог синдрома подразумева неодложан прекид хепаринске терапије. У превенцији НИТ користи ацетил-салицину, а стандардни хепарин може се заменити ниско-молекулским хепарином који показује мању имунолошку активност.

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Slobodan DAVINIĆ, S. GLOGOVAC, M. PROKOPOVIĆ

Department of Urology and Nephrology with Center for Hemodialysis

Health Center Leskovac

ABSTRACT

Thrombocytopenia and thrombosis are serious complications of heparin therapy. There are three different syndromes of heparin-induced thrombocytopenia: a) an acute reversible form seen immediately after intravenous bolus injection, b) a delayed-onset antibody-mediated immune form seen several days (7-14) after the initiation of therapy, and c) an intermediate type with mild thrombocytopenia developing just a few days after starting therapy. The clinical picture of HIT approves by arterial and venous thrombosis, thromboembolism, diffuse hemorrhagic disorder and disseminated intravascular coagulation.

Treatment of this syndrome includes the prompt cessation of heparin therapy. In the prevention of HIT has to use acetyl-salicyl acid, while standard heparin may be substitute with low-molecular weight heparin which has less potent immunologic activity.

Увод

ХЕПАРИН је сулфурисани мукополисахарид који се синтетише у јетри и плућима човека. Понаша се као најјача органска киселина, а у раствору показује снажан електронегативни набој. Хепарин се састоји из фракција различитих молекулских маса (високе и ниске молекулске масе) тако да се укупна молекулска маса креће у распону 6000 - 60000 далтона (просечно 15000 - 20000 далтона). Хепарин у крви показује активност једино у присуству алфа-глобулина тј. кофактора хепарина. Антикоагулантно дејство хепарина је комплексно:

1. својим јаким електронегативним набојем хепарин мења електрични набој тромбoplastина и протромбина и тиме антагонизује претварање протромбина у тромбин,
2. антагонизује способност тромбина да претвара фибриноген у фибрин,
3. смањује агрегацију тромбоцита антагонизујући дејство тромбина на тромбоците,
4. инактивира факторе коагулације V и VIII највероватније услед смањене активности тромбина,

5. мале количине хепарина активирају антитромбин III који инактивира тромбин и фактор коагулације X,

6. хепарин има и липолитичко дејство активирајући ензим липопротеин липазу која хидролизује триглицериде у масне киселине, али истовремено и поспешује појаву фибринолизе.

Антагонисти хепарина су разне органске базе, као протамин у облику сулфата, мада и тромбoplastин у великим количинама инактивише хепарин (Богдановић, 1981, Cola и сар., 1990).

Интеракција између хепарина и тромбоцита јавља се и у нормалним условима антикоагулантног учинка хепарина. Хепарин смањује стварање тромбина инхибирајући прелажење тромбoplastина и протромбина у тромбин у присуству јона калцијума. Већ створени тромбин, под дејством хепарина показује снижену активност у поспешивању агрегације тромбоцита тј, хепарин у оквиру својих антикоагулантних активности делује инхибиторно на агрегацију тромбоцита. Међутим, не тако ретко, у току терапеутске хепаринизације може доћи и до парадоксалне реакције на релацији тромбоцит-хепарин која се

тромбоцита под дејством хепарина са падом броја циркулишућих тромбоцита и настанком тромбоцитопеније. Овај синдром познат је под именом хепарин индикована тромбоцитопенија (НІТ), која у последњих 10-15 година заузима значајно место у хематолошким студијама због повећане учесталости и због тежине клиничке слике овог синдрома. Хепарин индикована тромбоцитопенија дели се на три подсиндрома (Cola и сар., 1990):

1) Први тип НІТ карактерише се акутним падом броја тромбоцита након једнократног интравенског давања хепарина. Тромбоцитопенија је реверзибилна и може се брзо сузбити неутрализацијом хепарина. Овај ефекат хепарина на тромбоците сматра се као директна интеракција хепарин-тромбоцит (директно, реверзибилно "везивање" хепарина за тромбоците са секвестрацијом тромбоцита). Ова акутна и реверзибилна тромбоцитопенија испољава се умереном клиничком сликом. Ретко се јавља, осим код болесника на хроничном програму хемодијализе који су хронично подвргнути режиму интрадијализне хепаринизације.

2) Други тип НІТ је одложена, али изражена и перзистентна тромбоцитопенија која се јавља просечно 7-14 дана од почетка терапије хепарином. Ова НІТ карактерише се високом резистенцијом на хепарин, тромбоемболизмом и настанком дисеминоване интраваскуларне коагулације (DІК) код неких болесника. Клиничка слика ове НІТ је озбиљна (број тромбоцита обично мањи од 100000 у мм³, некада и 10000-20000 у мм³). Број тромбоцита се брзо враћа на нормалне вредности када се прекине терапија хепарином. У коштаном сржи се налази нормалан или повећан број мегакариоцита, без примарног дефицита у факторима коагулације, што указује да овај тип НІТ представља периферну и изоловану тромбоцитопенију. Патолошко основа овог синдрома је имунолошки механизам (сензибилизација на хепарин) и стварањем комплекса тромбоцит-хепарин-имуноглобулин. Овај комплекс, уз активацију појединих фракција комплекса, доводи до агрегације и секвестрације тромбоцита када истовремено настаје "реакција ослобађања" тј, активира се секреторна функција тромбоцита и ослобађа се садржај из тромбоцитних гранула (тромбоцитни фактори III и IV, бета-тромбоглобулин, про-агреганти простагландини, тромбоксан). Ослобођени тромбоцитни фактор IV има хепарин-неутралишућу активност и одговоран је за настајак хепаринске резистенције (потреба за хепарином је повећана код ових болесника). Ослобођени тромбоцитни фактор III и тромбоксан започињу ендогени пут коагулације и сти-

мулишу даљу агрегацију тромбоцита са настанком тромбоза, тромбоемболије и DІК. У патогенези НІТ учествује и оштећење ендотела крвних судова, као и поремећај синтезе и активности анти-агрегантних просаиклина. Ова форма тромбоцитопеније може да се развије без обзира на порекло хепарина, пут администрације или употребљене дозе хепарина.

3) Трећи тип НІТ карактерише се умереном тромбоцитопенијом (број тромбоцита 100000-150000 у мм³) која се развија 2-4 дана након почетка апликације хепарином. Број тромбоцита се враћа нормалним вредностима за 1-5 дана и када се терапија хепарином настави. Тромбоемболизам у овој НІТ се ретко јавља.

Тромбоцитопенија код терапијске примене хепарина јавља се код 0.5% - 1.0% третираних болесника. Код неких болести и стања (тромбоемболизам вена ногу, гојазност, особе преко 60 година, орална контрацепција) овај проценат може бити и виши (4% - 6%). Некад аутори у својим студијама саопштавају и знатно вишу инциденцу НІТ (и до 30%).

Настајак, учесталост и тежина НІТ зависе од више фактора (Faivre и сар., 1983):

а) природа и порекло хепарина

Фракције хепарина са високом молекулском масом су одговорне за настајак НІТ. Хепарин изолован из плућа говечета много је потентнији у изазивању тромбоцитопеније од хепарина из двојног из интестиналне мукозе свиње.

б) начин (пут) апликације хепарина

Начин апликације хепарина (интравенски, подкожно) углавном нема утицаја на учесталост НІТ. Интравенска примена хепарина узрокује први тип НІТ са акутним, реверзибилним падом тромбоцита и благом клиничком сликом (директна интеракција хепарин-тромбоцит). Други и трећи тип НІТ јавља се независно од начина апликације хепарина.

ц) доза хепарина

Иницирање тромбоцитопеније мало зависи од коришћене дозе хепарина. Тромбоцитопенија се јавља и у току третмана профилактичким дозама хепарина (1мг/кг ТТ или 5000 и.ј. на 12 сати). Међутим уколико се у присуству НІТ терапија хепарином не прекида, клиничка слика се продубљује са даљим падом броја тромбоцита и масивним тромбоемболијама (директна интеракција хепарин-тромбоцит у зависности од концентрације хепарина у крви).

д) природа болести и употреба других лекова

Учесталост тромбоцитопеније у току лечења тромбоемболиских болести вена ногу хепарином је 4-6%, док је тромбоцитопенија ретка у току хепаринизације код исхемијске болести срца. Употреба других медикамената заједно са хепарином мења инциденцу и тежину клиничке слике НИТ. Деривати нитрата, дипиридамола, ацетил-салицилна киселина и други нестероидни антиреуматици, орални антикоагуланси, ниско молекулски декстран, антагонисти витамина К, имају одређена антиагрегантна својства чиме могу умањити инциденцу и тежину клиничких манифестација НИТ.

Клиничка слика, ток и прогноза НИТ

Клиничко испољавање НИТ је последица изражене интраваскуларне агрегације тромбоцита, тромбозе и тромбоемболије, односно развоја ДИК. Најчешће компликације су: тромбоемболије артерија, погоршање основне болести (тромбофлебитис ногу), исхемијска некроза коже, исхемијске промене на захваћеним органима и ткивима (бол, едем, улцерације, некроза). Хеморагичне манифестације су релативно ретке, у виду кожно-слuzокожних петехија и пурпура, окултног крварења у столицу или мелене (10-20% болесника са НИТ). Важно је уочити разлику у патогенези хеморагичне дијатезе код ХИТ (агрегација тромбоцита и настанак тромбоцитопеније са секундарном потрошном коагулопатијом), у односу на хеморагије узроковане директном активношћу хепарина (преосетљивост на хепарин и/или предозирање хепарина са израженом инхибицијом фактора коагулације).

У око 20% болесника тромбоцитопенија је асимптоматска. Еволуција тромбоцитопеније је скоро увек повољна ако се терапија хепарином прекине одмах (број тромбоцита се нормализује за 1-5 дана). Наставак терапије хепарином у присуству изражене тромбоцитопеније обично коинцидира са настанком ДИК синдрома и/или са појавом тешких тромбоемболија чија прогноза зависи од интезитета процеса и његове локализације (ампутација удова, смртни исход) (Faivre и сар., 1983, Delagardelle и сар., 1990).

У току терапије хепарином, посебно ако се разлије НИТ, неопходна је лабораторијско праћење болести и то: број тромбоцита у периферној крви, време згрушавања и време коагулације, протромбинско и тромбинско време и активирано парцијално тромбопластинско време (АРТТ).

Терапија НИТ

Третман НИТ синдрома подразумева неопходни прекид третмана хепарином, чак и код сумње на тромбоцитопенију изазвану хепарином. Ако је даља антикоагулантна терапија неопходна, морају се употребити алтернативни начини антикоагулације. Орална антикоагулантна терапија захтева неколико дана до постизања ефекта, али у лакшим случајевима НИТ може се користити ацетил-салицилна киселина и/или дипиридимол. Ацетил-салицилна киселина може се употребити и у превенцији НИТ јер инхибира "реакцију ослобађања" медијатора из тромбоцитних гранула и тако спречава агрегацију тромбоцита. Друге опције укључују употребу анти-тромбоцитних (тромбоцитосупресивних) агенаса, аналоге простациклина и декстран ниске молекулске тежине. Терапија насталих тромбоемболија и ДИК спроводи се према одговарајућим протоколима (Cola и сар., 1990).

У последњој деценији, врло су интезивна истраживања везана за употребу фракција хепарина са ниском молекулском тежином. Ове фракције хепарина (АХа ниско-молекулски хепарин, средње молекулске тежине 4500 далтона, Fraxarin) имају слабије изражена антигена својства у односу на стандардни хепарин и могу да обезбеде антикоагулантну активност и у присуству НИТ. Међутим, ове ниско-молекулске фракције хепарина често показују укрштене реакције са стандардним хепарином. Због тога, приступило се синтетизовању хепариноида (синтетизовани препарати хепаринског дејства) са ниском молекулском масом. Ипак, ниједан од ових препарата није униформно ефикасан, тада су даља истраживања у току.

Литература

1. C. Cola, MD, and J. Ansell, MD. Heparin-induced a thrombocytopenia and arterial thrombosis: Alternative therapies American Heart Journal, 1990, 119, 2, 1:368-374.
2. C. Delagardelle, C. Harf, R.F Dondelinger, P. Goff-ette, J. Beissel, C. Pesch et R. Welter. Traitement par thrombolys d'une thrombose arterielle masive par thrombopenie induite par l'heparine. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 1990, 83: 113-115.
3. R. Faivre, Y. Kieffer, J.P. Bassand et J.P. Maurat. Thrombopenies majerues au cours d'un traitement heparinique. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 1983, 76, 10: 1178-1185.
4. S.B. Bogdanović. Farmakologija, Naučna knjiga, Beograd, 1981: 764-765.

Аутор : др Слободан ДАВИНИЋ, интерниста
12. Бригаде 38, 16210 Власотинце

КАДА АКУШЕР САВЕТУЈЕ ЖЕНИ ДА НЕ ЗАЧНЕ ИЛИ ДА ПРЕКИНЕ ВЕЋ ЗАПОЧЕТУ ТРУДНОЋУ У ИНТЕРЕСУ СОПСТВЕНОГ ЗДРАВЉА -ЕТИЧКИ АСПЕКТ

Мила МИЛОСАВЉЕВИЋ, С. ШЉИВИЋ, П. ВУКОМАНОВИЋ, Р. КУТЛЕШИЋ, М. ВУКЕЛИЋ
КЦ Ниш, Гинеколошко-акушерска клиника

САЖЕТАК

Захваљујући развоју медицинске технологије и могућностима савремене дијагностике и терапије, смањује се број обољења која у трудноћи могу жену животно да угрозе, због чега јој се саветује да не зачне, одложи зачеће или прекине већ започету трудноћу. Данас су то-тешка срчана обољења, хроничне болести бубрега са знацима бубрежне инсуфицијенције, хроничне болести јетре, неке ендокринопатије, малигноми гениталних и екстрагениталних органа, нека неуролошка обољења, AIDS.

Болесна жена прихвата или не прихвата савет да избегне жељену трудноћу. Репродуктивну слободу остварује кроз право на слободан избор. прихватање савета да не зачне у колизији је са интересом плода, а не прихватање са њеним здравственим.

Ограничавање рађања у интересу заштите здравља жене праћено је озбиљним проблемима-етничким дилемама.

WHEN OBSTETRICIAN ADVISE WOMAN NOT TO CONCEIVE OR TO TERMINATE PREGNANCY HER OWN HEALTH INTEREST-ETHICAL ASPECTS

Mila MILOSAVLJEVIĆ, S. ŠLJIVIĆ, P. VUKOMANOVIĆ, R. KUTLEŠIĆ, M. VUKELIĆ
Clinical Center Niš, Clinic of gynaecology and obstetrics

ABSTRACT

Thanks to development of medical technology and possibilities of contemporary diagnostics and therapy, there is a decreasing number of disease which could jeopardize the life of pregnant woman and which are reason that woman is advised not to conceive, to delay or to terminate the pregnancy. Nowadays in this group of disease are included: serious cardiovascular diseases, chronic renal diseases with the signs of renal failure, chronic diseases of liver, certain endocrinopathies, genital and extragenital malignancies, some neurological and mental disorders and AIDS.

Woman patient can accept or not to accept the advice to avoid the desired pregnancy. She can realize reproductive freedom through the principle of free choice. Accepting the advice not to conceive is in the collision with fetal interest, and refusing the advice is in the collision with the interest of patient.

Birth restriction for protection of woman health is associated with serious problems and ethical dilemmas.

Захваљујући развоју савремене репродуктивне технологије, последњих година у свету и код нас, значајно је смањен перинатални и матернални морбидитет и морталитет. Све већи број жена са високим здравственим ризиком, из категорије оних које никада нису рађале, остварује материнство. Међутим, без обзира на значајно боље перинаталне резултате и даље је веома актуелно питање међусобног утицаја трудноће, основног обољења труднице, могућег неповољног утицаја дијагностичких поступака и примењене терапије на ток и исход трудноће са једне и здравственог стања, квалитета живота и самог живота труднице са друге стране. Резултати овакво компликованих релација су бројни проблеми и дилеме.

Централно место припада њиховом морално-етичком аспект, који се пре свега односи на свесно угрожавање сопственог, ради доношења на свет новог живота, који је често мање вредан или несавршен. (1,2,3).

Предмет нашег интересовања биће процена и значај остваривања репродуктивне слободе и

колизија интереса мајке и плода у оваквим ситуацијама.

У општој и традиционалној култури деца представљају смисао живота. Скоро сви људи желе да имају потомке. Већина ту жељу и остварује. Изузетак чине они који су стерилни, не желе децу или им је то забрањено у интересу сопственог здравља или здравља њиховог потомства. Жеља за дететом се мења не само од једне до друге особе, већ и код исте особе у различитим фазама живота.

Иако постоје бројне хипотезе, до данас не постоји јединствена теорија о мотивационим снагама у области хумане репродукције.

Родитељство поред задовољења личних интереса представља социјалну категорију, односно потврда је сопствених вредности у породици, социјалном миљеу и широј друштвеној заједници.

Потврђивање сопствених вредности кроз материнство, есенцијално је за ментално здравље здраве, али и болесне жене. (4)

Између мотивације за родитељством и самог родитељства стоји трудноћа и порођај. Трудноћа и порођај стављају организам жене на озбиљну пробу. Ангажовањем физичких, психичких и емотивних потенцијала могу значајно да погоршају већ постојеће обољење. Погоршање основног обољења негативно утиче на матернални и перинатални исход, као и на партнера, породицу и социјални миље пацијента.

Захваљујући развоју медицинске технологије и могућностима савремене дијагностике и терапије, смањује се број обољења која у трудноћи могу жену витално да угрозе, због чега јој се саветује да не зачне, одложи зачеће или прекине већ започету трудноћу. Данас су то:

- тешка срчана обољења
- хроничне болести бубрега са знацима бубрежне инсуфицијенције
- хемодијализа
- хроничне болести јетре
- неке ендокринопатије
- малигноми
- нека неуролошка и ментална обољења
- AIDS

Поставља се питање: **ЗАШТО БОЛЕСНА ЖЕНА, ИАКО ЈЕ ФИЗИЧКИ, ПСИХИЧКИ И ЕМОТИВНО ИСЦРПЉЕНА, УПЛАШЕНА И ПОЉУЉАНОГ САМОПОУЗДАЊА, СА ОСЕЋАЊЕМ КРИВИЦЕ И БЕСПОМОЋНОСТИ, УПРКОС НЕ ИЗВЕСНОГ И НАГОВЕШТЕНОГ ЛОШЕГ ИСХОДА, ИПАК ЖЕЛИ ДА ЗАЧНЕ?**

О својим **МОТИВИМА** она најчешће нерадо говори, даје социјално прихватљиве одговоре модификоване према обичајима средине из које долази, или нема вербално формиран став. Права мотивација залази у најинтимније подручје и одвија се на више психолошких нивоа.

Болесна жена, пре него што зачне, **ТРАЖИ ИЛИ НЕ ТРАЖИ САВЕТ КОМПЕТЕНТНИХ СТРУЧЊАКА У ОДНОСУ НА БУДУЋУ ТРУДНОЋУ**, или што је чешће, **ТРАЖИ САГЛАСНОСТ ЗА НАСТАВЉАЊЕ ВЕЋ ЗАПОЧЕТЕ ТРУДНОЋЕ**. Примарни циљ разговора је заштита аутономности пацијенткиње, односно остваривање њеног **ПРАВА НА СЛОБОДАН ИЗБОР. РЕПРОДУКТИВНА СЛОБОДА ОСТВАРУЈЕ СЕ КРОЗ ОВО ПРАВО.**

Након објективне процене свих околности везаних за конкретан случај лекар појединац или, што је чешће и боље, тим стручњака, на основу података из релевантне литературе и сопствених

искустава даје жени **САВЕТ**, односно предлажу јој оно што је за њу најбоље, у циљу заштите њеног већ нарушеног здравља и очувања квалитета живота. Поменути принцип добротворности раније се сматрао основним, док је данас то принцип аутономности.

Савет мора да буде неутралан, недирективан и јасно дефинисан. Жена мора да буде компетентна да га разуме, у стању да размотри понуђене алтернативе и способна да процени последице своје одлуке. Ако она то није, одлуку уместо ње доноси родитељ или старатељ. Ово је најделикатније подручје перинаталне медицине, јер здравствени радници, као здраве особе, морају да схвате, разумеју и прихвате одлуке болесне особе.

Болесна жена понуђени савет може да прихвати или не прихвати. **АКО ЖЕНА ПРИХВАТИ САВЕТ** у интересу сопственог здравља и живота и одлучи да зачне, одложи зачеће или прекине већ започету трудноћу, онда је њена одлука у колизији са интересом плода. Иако је право на живот основно људско право, његова "релативност" испољава се у свим случајевима када трудноћа угрожава живот мајке и када се да приоритет њеном у односу на живот плода. Хумани плод, иако има право на живот, у нашој средини нема свог заштитника. (5)

АКО ЖЕНА НЕ ПРИХВАТИ САВЕТ да не зачне, одложи зачеће или прекине већ започету трудноћу настаје озбиљан проблем. Одлука жене у колизији је са њеним сопственим интересима, интересима породице и некада интересом друштва. Одлука је често и у колизији и са интересом плода, јер су шансе да буде озбиљно оштећен реалне. У пракси се догађа следеће. Жена се јавља у одмаклој трудноћи решена да истраје, вођена само њој знаним мотивима, свесна или несвесна ризика, не водећи рачуна о рационалном, чак и по цену сопственог живота. На њеном путу је чак и крајњи интерес плода некада у друго плану. Решеност болесне жене да истраје, наилази на помирљив став здравствених радника, нарочито ако се она касно јавила, а предходно није тражила савет.

Питање ограничења рађања је деликатна тема и када је у питању здрава, а готово је драматична када је у питању тешко болесна жена. Као што ни једна административна мера не може поколебати здраву жену да, ако је одлучила, прекине, нежељену трудноћу, тако ни један савет, ма од кога дат, не може одвратити болесну жену да своју жељену трудноћу задржи. Одлука је увек врло озбиљна и укључује размишљање о врло интимним питањима. У страху да не буде спречена у остваривању свог циља, болесна жена иако је у

високом и озбиљном ризику, веома ретко комуницира са одговарајућим здравственим службама или не комуницира уопште.

Време које протекне између давања савета и доношења одлуке обично је ограничено. У таквим ситуацијама дуге расправе нису могуће, нити су етички оправдане. Ако се ради о озбиљно болесној трудници, перинатолог је суочен са вулнерабилношћу својих пацијената (труднице и плода), али и са захтевима породице и друштва. Да би се одржала равнотежа између добробити јединке и друштва, право јединке на слободан избор и одлуку, мора да буде оно што ће нас водити у раду. У конфликту индивидуалних и општих интереса, предност треба увек дати индивидуалном.

Уместо закључка, скрећемо пажњу на неке етичке дилеме са којима се срећемо у ситуацији када, у интересу заштите здравља жене, треба ограничити или спречити рађање.

1. Да ли се може очекивати од болесне жене, која је психички, физички и емотивно исцрпљена, да донесе компетентну и рационалну одлуку, у интересу сопственог здравља и живота?

2. Да ли су процене користи и штете за болесну жену релевантне, без обзира ко их доноси, када се тичу граничних ситуација људске егзистенције, као што су питање живота и смрти?

3. Како се понашати у оним ситуацијама када жена одбије да прихвати оно што је за њу, према процени компетентних стручњака, најбоље?

4. Колико и од кога жена мора и треба да сазна о својој болести, прогнози и ризицима, везаним за трудноћу, пре доношења одлуке о евентуалном зачећу?

5. Актуелан је и проблем одговорности према детету, који ће врло брзо остати без биолошке мајке и које због њене болести можда и само неће бити здраво.

6. Смели се право репродуктивне слободе одузети женама у високом здравственом ризику?

7. Шта је са правом жене да располаже сопственим телом и животом?

Литература

1. Bregun-Dragić N.: Етички проблеми у гинекологији и акушерству. Zbornik radova XII Kongresa UGOJ-a, Beograd, 1966, 228-234.
2. Krstić A.: Етика, генетика, трудница, плод и новорођенче: етички ставови у перинатологији, Медицински факултет Нови Сад, 1994, 39-48.
3. Kurjak A.: Savremena dostignuća antenatalne dijagnostike i neki medicinsko-pravni problemi: Pravo na život i pravo na smrt. Jugoslovenska medicinska naklada, Zagreb, 1982, 9-19.
4. Kapor-Stanulović N.: Psihologija roditeljstva, Nolit, 1985
5. Mališević, L.J.: Етички аспекти живота нерођених: Етички ставови у перинатологији, Медицински факултет, Нови Сад, 1994, 80-92.

Аутор: проф. др Мила Милосављевић
КЦ Ниш, Гинеколошко-акушерска клиника
Ул. Зетска бб, 18000 Ниш

ВЕНТРИКУЛАРНА ФИБРИЛАЦИЈА У АКУТНОМ ИНФАРКТУ МИОКАРДА

Миодраг ДАМЈАНОВИЋ
Здравствени центар Лесковца
Интерно одељење

САЖЕТАК

Вентрикуларна фибрилација је најмалигнији облик срчаних аритмија која изазива летални егзитус, ако се не предузме хитно лечење. Анализира се 87 болесника са вентрикуларном фибрилацијом (5,6%) од 1553 са акутним инфарктом миокарда, лечених у коронарној јединици Здравственог центра у Лесковцу од 01.01.1990. до 15.09.1997. Умрло је 56 болесника (64,37%) просечне старости 62,8 година, а преживео је 31 болесник (35,63%), просечне старости 56,9 година. У групи умрлих било је 13 болесника са примарном (23,22%), 21 секундарном (37,5%) и 22 болесника са позном вентрикуларном фибрилацијом (39,28%). У групи преживелих, 26 болесника је са примарном (83,87%), 2 са секундарном (6,45%) и 3 болесника са позном вентрикуларном фибрилацијом (9,68%). У прва 3 дана од почетка болести умрло је 36 болесника (64,29%) и сви умрли од ове аритмије.

VENTRICULAR FIBRILLATION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Miodrag DAMJANOVIĆ
Health center Leskovac
Internal department

ABSTRACT

Ventricular fibrillation is the most malignant form of arrhythmias and it causes the death if the urgent management is not undertaken. We analysed 87 patients (5,6%) with ventricular fibrillation, from 1553 patients with acute myocardial infarction which treated in Coronary Care Unit of Health Center Leskovac from 01.01.1990. to 15.09.1997. Fifty-six patients (64,37%) died, 31 patients survived (35,63%) and average age of our patients were 62,8 years and 56,9 years respectively. Primary, secondary and late ventricular fibrillation were present among the groups of died and survivors patients as following: 23,22% vs 83,87%, 37,5% vs 6,45% and 39,28% vs 9,68%. Thirty-six patients (64,29%) died from admission to the third day among all the patients of our study.

Увод

Вентрикуларна фибрилација (VF) је најмалигнији облик срчаних аритмија и главна катастрофа у акутном инфаркту миокарда (АИМ).

Некад је први симптом АИМ и уводи болесника у клиничку смрт, а летални исход наступа ако се не предузму хитне терапијске мере. VF се јавља у 4-18% болесника са АИМ (Миленковић-Кротин, 1986), знатно чешће у Q-АИМ него non-Q-АИМ (Antman and Braunwald, 1997). У првим сатима од АИМ умире 30% од свих болесника који умиру од АИМ, а 90% тог броја умире због VF (Стојинић и Бојић, 1993).

Постоје 3 облика VF: примарна, секундарна и позна. Примарна VF настаје у 2,5-10% болесника са АИМ (Коцијанчић, 1986) и то 60% у првих 4h, а 80% у првих 12h (Antman and Braunwald, 1997). Она чини 4/5 свих VF у АИМ (Матић и сар., 1988). Јавља се у болесника који немају знаке срчане инсуфицијенције. У више од 50% случајева примарној VF и не претходе VES или вентрикуларна тахи-

кардија (VF) и болесници добро пролазе, ако се на време интервенише (Миленковић-Кротин, 1986).

Секундарна VF је облик VF у болесника који умиру са знацима срчане инсуфицијенције или кардиогеног шока и њој може и не мора да предходи вентрикуларна аритмија (Миленковић-Кротин, 1986). Секундарна VF се виђа у 1/3 умрлих од коронарне болести (Мелтзер анд Дуннинг, 1972). Хоспитални морталитет код секундарне VF је до 60% (Антман анд Браунвалд, 1997).

Позна VF настаје после 48h од почетка АИМ, често у великом АИМ са вентрикуларном дисфункцијом (Антман анд Браунвалд, 1997). Јавља се у 3-7% болесника и има интермедијарну прогнозу у односу на примарну и секундарну (Матић и сар., 1988).

Циљ рада

Циљ рада је да прикаже неке карактеристике болесника са VF у АИМ, стање и услови који су предходили појави ове најмалигније аритмије, као и њен исход.

Болесници и метод рада

У студију су укључени сви болесници са АИМ и VF који су редом примани у коронарну јединицу Здравственог центра у Лесковцу у периоду од 01.01.1990. до 15.09.1997.год. Сви болесници су, поред клиничког прегледа и праћења, монитирани ЕКГ-мски првих 24h од пријема, по потреби и дуже. Све болеснике смо поделили у две групе: умрли (I група) и преживели (II), као и 3 подгрупа: према врсти VF (примарна, секундарна и позна), односно према врсти АИМ (non-Q, Q-антериорни и Q-инфериорни). Од статистичких метода користили смо аритметичку средину, стандардну девијацију, Студентов Т-тест и X² тест. Вредности $p < 0,05$ сматрали смо статистички значајним.

Резултати рада

У студију је укључено 87 болесника са VF, од 1553 са АИМ који су лечени у коронарној јединици

Tabela 1: Distribucija po polu umrlih i preživelih bolesnika sa VF u AIM

Pol	Broj umrlih	%	Broj preživelih	%	Svega	%
M	32	57,14	23	74,19	55	63,22
Ž	24	42,86	8	25,81	32	36,78
Ukupno	56	100,00	31	100,00	87	100,00

VF-ventrikularna fibrilacija, AIM-akutni infarkt miokarda

Tabela 3. Vrste VF i AIM u umrlih i preživelih bolesnika

Vrsta VF	Umrli n=56					Preživeli n=31				
	non-Q	A	I	Svega	%	non-Q	A	I	Svega	%
Primarna	-	10	3	13	23,22	4	8	14	26	83,87
Sekundarna	1	15	5	21	37,50	-	1	1	2	6,45
Pozna	-	15	7	22	39,28	-	3	-	3	9,68
Ukupno	1	40	15	56	100,00	4	15	15	31	100,00

A- anteriorni AIM, I- inferiorni AIM

Tabela 2: Distribucija po starosti umrlih i preživelih bolesnika sa VF u AIM

Dobne grupe (godine)	Broj umrlih	%	Broj preživelih	%	Svega	%
40-49	6	10,72	8	25,81	14	16,09
50-59	12	21,43	8	25,81	20	22,99
60-69	23	41,07	14	45,16	37	42,53
70-79	13	23,21	1	3,22	14	16,09
preko 80	2	3,57	-	-	2	2,3
Ukupno	56	100,00	31	100,00	87	100,00

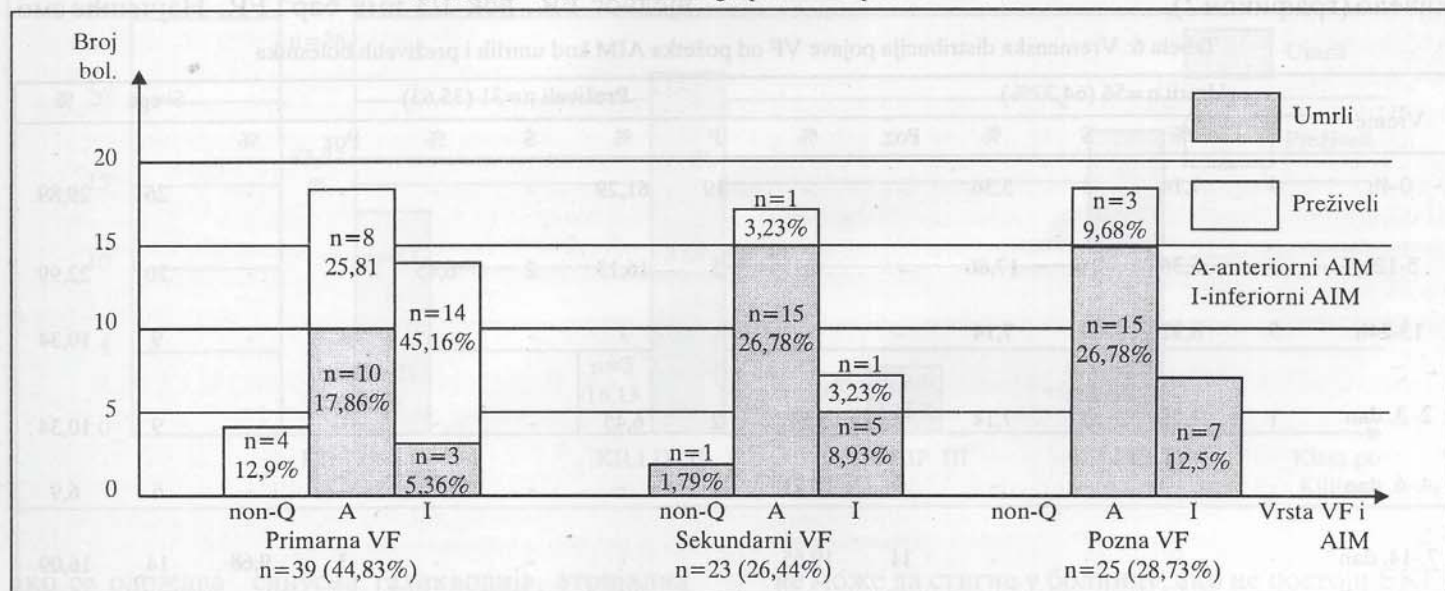
у наведеном периоду, што чини 5,6%. Већина болесника били су мушког пола (табела 1).

У I групи, групи умрлих, било је 56 болесника (64,37%) просечне старости 62,8 година, а у II групи 31 болесник (35,63%), просечне старости 56,9 година. Највећи број болесника обе групе био је старији од 60 година (табела 2).

Укупно, нешто мање од 60% болесника имало је предњи АИМ (n=52 или 59,77%), око 1/3 доњи АИМ (n=30 или 34,48%), а далеко мањи број non-Q-AIM (n=5 или 5,75%). У I групи највише је оних са антериорним АИМ (n=40 или 71,43%) и 1 са non-Q-AIM (1,78%), а у групи преживелих највише болесника је са доњим АИМ (n=15 или 48,39), 12 болесника са предњим АИМ (38,71%), а 4 са non-Q-AIM (12,9%) (табела 3). Између група и унутар група није било статистички значајне разлике.

Примарна VF забележена је у 2,51%, секундарна у 1,48%, а позна у 1,61% свих болесника са АИМ лечених у нашој коронарној јединици у наведеном временском периоду, а од свих болесника са VF примарну је имало 44,83%, секундарну 26,44%, а позну 28,73% болесника (табела 1).

Графикон 1: Врста VF и АИМ у групи умрлих и преживелих болесника



Примарну VF дају и предњи и доњи АИМ (18:17 болесника=46,15%: 43,59%, од свих болесника са примарном VF), с тим што је преживљавање далеко веће у подгрупи са инфериорним АИМ (графикон 1). Од 39 болесника са примарном VF умрло је 13 (33,33%). Секундарну VF знатно чешће даје предњи него доњи АИМ, а исход је неповољнији код болесника са anteriornim АИМ (фаталан у 93,75% код предњег према 83,33% код доњег АИМ). Од 23 болесника са секундарном VF умро је 21 (91,3%). Позна VF је 2,5 пута чешће узрокована предњим него доњим АИМ, али преживелих са инфериорним АИМ и овом врстом VF нема, док је у предњем АИМ смртност са овом врстом VF 83,33% (графикон 1). Од 25 болесника са позном VF умрла су 22 (88%).

У I групи нешто мање од половине болесника без иједног фактора ризика (FR), а у групи преживелих нешто изнад 40% болесника нема ниједан FR. Од регистрованих FR најзаступљенији су пушење, хипертензија и diabetes mellitus. Такође, умрли болесници са VF чешће су у анамнези већ имали раније преболели АИМ (табела 4).

У групи умрлих у 25% болесника није регистровано било каква аритмија, док је у групи преживелих то био случај у нешто више од 50% болесника ($p<0,02$). Од забележених аритмија, у I групи били су најчешћи VT, појединачне VT, парови VES и бигеминија, а код преживелих: парови

VES, бигеминија, појединачне VES и VT. R/T феномен забележен је само у I групи (табела 5).

У првих 4h од пријема забележено је 58,97% свих примарних VF, а до 14h од пријема чак 79,49%. До 3. дана VF је регистрована у 73,56%

свих болесника са VF. Најбоље преживљавање је у подгрупи болесника са примарном VF и то у прва 4h од пријема. Од 4. дана од пријема, од 23 болесника обе групе чак 20 је умрло (22,99% свих болесника са VF), а само 3 болесника после 7. дана је преживело (3,45%). Или, од свих VF које настаје после 3. дана фатални исход наступа у чак 86,96% случајева (табела 6).

Табела 4: Клиничке карактеристике умрлих и преживелих болесника са VF у АИМ

Parametar	Умрли n=56	%	Преживелих n=31	%
Bez FR	26	46,43	13	41,94
Sa 1 FR	18	32,14	11	35,48
Sa 2 FR	9	16,07	5	16,13
Sa 3 FR	3	5,36	2	6,45
Pušenje	9	16,07	10	32,26
Hipertenzija	11	19,64	9	29,03
Diabetes mellitus	12	21,43	5	16,13
Pozitivna porodična aneaza	5	8,93	6	19,35
Cikatriks miokarda	9	16,07	3	9,68

FR-faktor rizika

И срчана инсуфицијенција је лош прогностички знак, тј. сви болесници са III и IV класом по Killip-у су умрли, а они са II класом чине чак 37,5%. Ипак, у I групи је и 23,21% болесника без знакова срчане инсуфицијенције. У групи преживелих чак 83,87% нема знаке срчане инсуфицијенције, али и 16,13% болесника са II класом по Killip-у је преживело (графикон 2).

Tabela 6: Vremenska distribucija pojave VF od početka AIM kod umrlih i preživelih bolesnika

Vreme	Umrli n=56 (64,37%)						Preživeli n=31 (35,63)						Svega	%
	P	%	S	%	Poz.	%	P	%	S	%	Poz.	%		
0-4h	4	7,14	3	5,36	-	-	19	61,29	-	-	-	-	26	29,89
5-12h	3	5,36	10	17,86	-	-	5	16,13	2	6,45	-	-	20	22,99
13-24h	5	8,92	4	7,14	-	-	-	-	-	-	-	-	9	10,34
2-3. dan	1	1,79	4	7,14	2	3,57	2	6,45	-	-	-	-	9	10,34
4-6. dan	-	-	-	-	6	10,71	-	-	-	-	-	-	6	6,9
7-14. dan	-	-	-	-	11	19,65	-	-	-	-	3	9,68	14	16,09
Više od 14 dana	-	-	-	-	3	5,36	-	-	-	-	-	-	3	3,45
Ukupno	13	23,21	21	37,5	22	39,29	26	83,87	2	6,45	3	9,68	87	100,00

P-primarna VF; S-sekundarna VF; Poz.-pozn VF

Дискусија и закључак

У нашој студији нађена учесталост VF који одговара оној из литературе. Иако је највише наших

Tabela 5: Poremećaji ritma i sprovođenja kod umrlih i preživelih bolesnika sa VF u AIM

Parametar	Umrli n=56	%	Preživeli n=31	%
Pojedinačne VES	12	21,43	6	19,35
Parovi VES, bigeminija	8	14,29	7	22,58
R/T fenomen	4	7,14	-	-
VT	16	28,57	6	19,35
Blok desne grane	7	12,50	3	9,68
Arterijska fibrilacija	7	12,50	3	9,68
AV blok II i III	8	14,29	1	3,23
Bez aritmija	14	25,00	16	51,61

VT-ventrikularna tahikardija, AV-artioventrikularni x=p<0,02

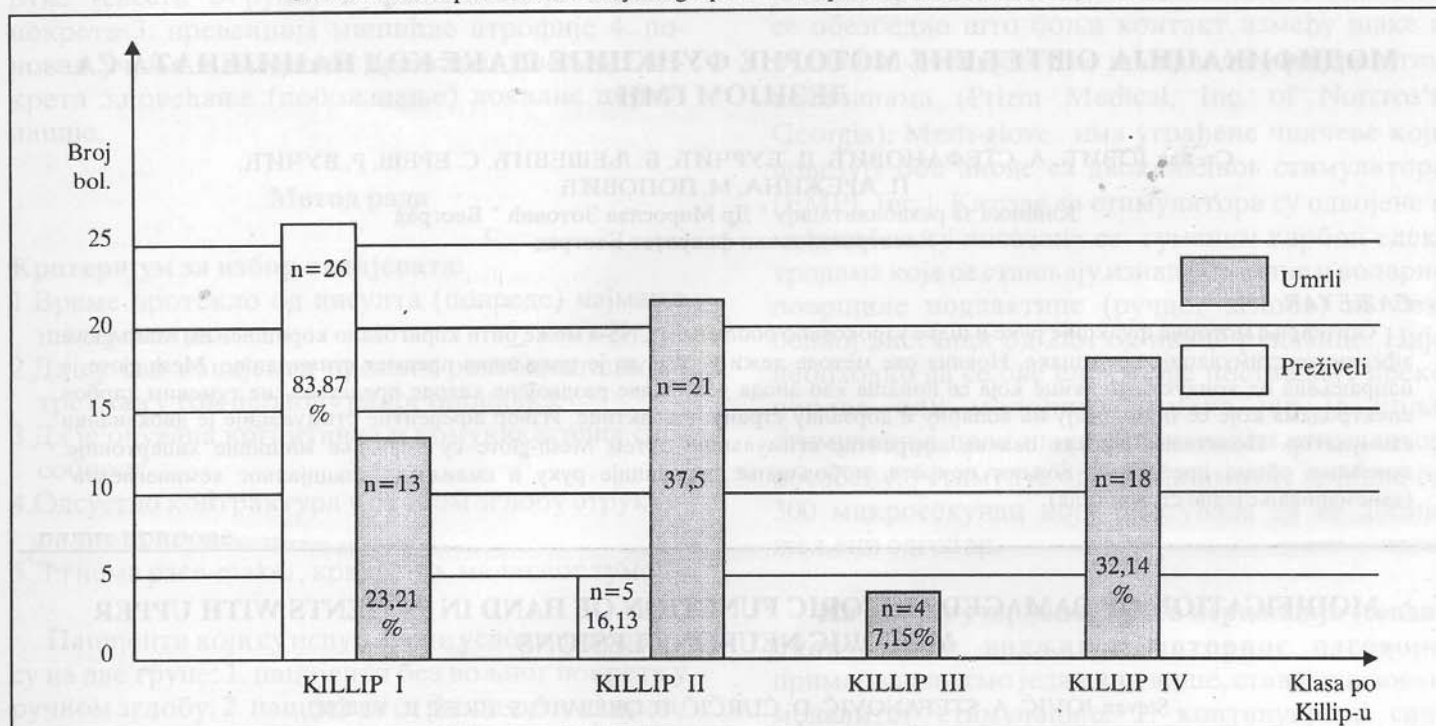
болесника мушког пола, исход ове аритмије је неповољнији код жена: 75% болесница VF је умрло (24 до 32 болесника), а код 32 мушкараца дошло је до леталног егзитуса (од 55 у нашој студији или у 58,18%). Највећи број наших болесника је у 7. деценији живота, а нешто мање од половине свих болесника наше студије је без иједног FR, док 1/3 има бар 1 FR. Најчешће смо

регистровали пушење, хипертензију и дијабетес, слично резултатима других аутора (Брајовић и сар., 1995), док је 16,07% болесника I групе у личној анамнези навело већ преболели AIM. Код нешто преко половине преживелих болесника нисмо регистровали било какву аритмију пре VF, док је то био случај у 25% болесника I групе. Како на учесталост, тако и на регистровање појединих аритмија свакако је утицало време стицања у коронарну јединицу од почетка AIM, као и услови лечења у наведеном временском периоду, кога карактеришу најтежи услови у раду читаве здравствене службе због познатих економских санкција и прилика у нашем окружењу.

Ако се анализује време настајања VF од пријема у коронарну јединицу уочава се да до 3. дана VF настаје у 64 болесника (73,56%), а после 3 дана у 23 болесника (26,44%). Највећи број болесника преживи VF у прва 4h, односно првих 12h од почетка болести. У прва 3 дана од почетка AIM умре 36 од свих умрлих (n=56) болесника (или 64,29%), а после 3 дана умрло је 20 болесника (35,71%).

У литератури, и VF уопште и позна VF чешће се срећу код болесника са антериорним AIM (Брајовић и сар., 1995), са блоком десне гране или

Grafikon 2: Killip-ova klasifikacija za grupu umrlih i preživelih bolesnika sa VF u AIM



ako se održava sinusna tahikardija, atriјална фибрилација или атријални флатер (Матић и сар., 1998).

У нашој студији, међу болесницима I групе, највише је оних са позном VF, па секундарном VF, али је и 23,22% умрлих имало примарну VF. Код једног значајног броја ових болесника немогућност успостављања дисања била је разлог леталног исхода, и поред успешно урађене дефибрилације. Међу преживелим болесницима највише је оних са примарном VF. Учесталост примарне VF у прва 4h и у првих 12h одговара и подацима других аутора. Морталитет код примарне VF је 33,33%, код секундарне 91,3%, а код позне 88%.

Према резултатима наше студије, на повећаном ризику од настанка VF и фаталног исхода су болесници са AIM женског пола, у 7. деценији живота, који имају антериорни AIM и секундарну или позну VF, који болују од дијабетеса, имају појединачне и парове VES, бигеминију или VT и ако VF настане у прва 3 дана од почетка AIM.

На крају треба се подсетити да се lidokain даје у профилактичке сврхе, ако у првих 12h болесник

не може да стигне у болницу, ако не постоји ЕКГ-мониторинг или, ако није увек присутна екипа оспособљена за брзо препознавање и лечење VF (Pasternack and Braunwald, 1994., Antman and Braunwald, 1997).

Литература

1. Antman E.M. and Braunwald E. (1997): Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E. (Ed): Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1184-1288.
2. Brajović M., Marković N., Despotović N., Zdravković M. (1995): Intrahospitalna ventrikularna fibrilacija-analiza predisponirajućih faktora u dvogodišnjem periodu. U: Iznenađna srčana smrt, Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i kardiovaskularnih bolesnika, "Niška Banja", Niška Banja, 271-273.
3. Kocijančić M. (1986): Rane i kasne komplikacije akutnog infarkta miokarda. U: Đorić L. i sar.: Hitna stanja u internoj medicini, Vojna bolnica Niš, Niš, 99-108.
4. Matić M., Matić D., Stanojević M., Nedeljković M. (1988): Analiza okolnosti u kojima je fibrilacija komora hospitalne faze akutnog infarkta miokarda završila letalno. Kardiologija, 9(3): 47-52.
5. Meltzer L.E. and Cohen H.E. (1972): The incidence of arrhythmias associated with acute myocardial infarction. In: Meltzer L.E. and Dunning A.J.: Textbook of Coronary Care, Excerpta Medica, Amsterdam, 107-133.
6. Meltzer L.E. and Dunning A.J. (1972): The treatment of ventricular fibrillation. In: Meltzer L.E. and Dunning A.J.: Textbook of Coronary Care, Excerpta Medica, Amsterdam, 371-381.
7. Milenković-Krotin J. (1986): Poremećaji ritma u akutnom infarktu miokarda. Kardiologija, izabrana predavanja. U: Nedeljković S. i sar.: Kardiologija, NIRO "Zrenjanin", Zrenjanin, 403-413.
8. Pasternack R.C. and Braunwald E. (1994): Acute myocardial infarction. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York, 1066-1077.
9. Stožinić S. i Bojić M. (1993): Naprasna srčana smrt, Stručna knjiga, Beograd, 27.

Аутор: Мр сц. мед. Др Миодраг ДАМЈАНОВИЋ,
интернистакрдиолог, ул. Ивана Милутиновића 2/11, 16000
Лесковац

МОДИФИКАЦИЈА ОШТЕЋЕНЕ МОТОРНЕ ФУНКЦИЈЕ ШАКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ЛЕЗИЈОМ ГМН

Стеван ЈОВИЋ, А. СТЕФАНОВИЋ, Д. ЋУРЧИЋ, Б. ЉЕШЕВИЋ, С. ЕРЕШ, Р. ВУЧИЋ,
П. АРЕЖИНА, М. ПОПОВИЋ

Клиника за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић" Београд
Електротехнички факултет Београд

САЖЕТАК

Оштећење моторне функције руке и шаке узроковано обољењем CNS-а може бити кориговано коришћењем Mesh-glove аферентне стимулације целе шаке. Новина ове методе лежи у томе да је цела шака предмет стимулације. Mesh-glove је направљена од кондуктивне жице која се понаша као анода док су две раздвојене катодe представљене гуменим карбон електродама које се постављају на воларну и дорзалну страну подлактице. Извор аферентне стимулације је двоканални стимулатор. Позитивни ефекат овакве аферентне стимулације путем Mesh-glove су смањење мишићне хипертоније, повећање обима преосталог вољног покрета, побољшање перцепције руку и смањење "спацијалног хеминеглекта" (занемаривање једне стране тела).

MODIFICATION OF DAMAGED MOTORIC FUNCTION OF HAND IN PATIENTS WITH UPPER MOTORIC NEURONE LESIONS

Stevan JOVIĆ, A. STEFANOVIĆ, D. ĆURČIĆ, B. QEŠEVIĆ, S. EREŠ, R. VUČIĆ,
P. AREŽINA, M. POPOVIĆ

Clinic for Rehabilitation "Dr Miroslav Zotović" Beograd
Elektrotechnical Faculty Beograd

ABSTRACT

Damages of motoric function of arm and hand caused by diseases of central nervous system, can be corrected by using of Mesh-glove afferent stimulation of whole hand. Innovation of these method is that whole hand is stimulated. Mesh-glove is maken of conductive wire which is used as anode and two separated katodes maken of rubber carbon electrodes which are put at dorsal and volar side of forearm. Afferent stimulation source is two channeled stimulator. Positive effects of these afferent stimulation by Mesh-glove are reducing of muscular hypertony, inncreasing of intended moving circle, improving of hand percepcion and reducing of "spaciouse hemineglect" (neglect og one sidé of body).

Увод

Пратећи клиничку слику акутног цереброваскуларног инсульта уочавају се иницијалне, скоро комплетне депривације моторне функције. Она је условљена абнормалним проприоцептивним одговорима, који се клинички манифестују: брзим рефлексним тетивним одговорима, повећањем отпора на пасивно истезање (Twitchll 1951).

Ресторација вољних покрета дешава се постепено и у вези је са повећањем мишићне снаге и прогресивног попуштања спастицитета. Дистални и независни покрети прстију шаке опорављају се последњи. Процес опоравка је континуиран и одвија се у фазама.

Опше је прихваћено да се моторна функција шаке, у највећем степену дешава у прва три месеца (Wade 1985., Heller 1987). Поступно даље побољшање платоа опоравка продужава се до око шест месеци (Twitchell 1951., Bord 1968., D. Souza 1980).

Могућност већег степена функције шаке, односно њене сензомоторне функције, применом иницијалне електричне стимулације потврђени су од Goldman-а 1966. Yekuteil 1993.

Циљ рада

Да би се утврдило дали је могуће изменити већ постигнути ниво моторне активности паретичне шаке ми смо изучавали покрете у ручном зглобу и EMG активности мишића руке, пре и после дужег периода (недеља, месеци) свакодневне апликације Mesh-glova стимулација.

Циљ рада је утврђивање ефекта Mesh-glove електричне аферентне стимулације на моторну контролу покрета у ручном зглобу (повећање амплитуде покрета екстензије), на побољшање моторне функције руке у целини као и на смањење спастицитета код пацијената са лезијом горњег моторног неурона (GMN) који имају хроничан неуролошки дефицит.

Циљеви употребе Mesh-glove: 1. смањење спастицитета, 2. побољшање пацијентове перцепције

руке (свести о руци) и фацилитација вољног покрета 3. превенција мишићне атрофије 4. поновно учење и повећање преосталих вољних покрета 5. повећање (побољшање) локалне циркулације.

Метод рада

Критеријум за избор пацијената:

1. Време протекло од инсульта (повреде) најмање шест месеци.
2. Да су сви пацијенти прошли рехабилитациони третман у том периоду раног опоравка.
3. Да је очувана когнитивна и комуникативна способност.
4. Одсуство контрактура у ручном зглобу структуралне природе.
5. Да нема расе-макер, крварења, малигног тумора

Пацијенти који су испуњавали услове подељени су на две групе: 1. пацијенти без вољног покрета у ручном зглобу, 2. пацијенти са различитим амплитудом покрета у ручном зглобу (делимично присутан вољни покрет). Испитивано је 13 пацијената старости од 20 до 70 година; 9 пацијената са CVI и 4 пацијената са повредом главе; време протекло до инсульта или повреде од 6 месеци до четири године; са оштећеном левом (7), десном (6) руком; без вољног покрета (7), са делимично вољним покретом (6); мушки (10), женски (3) пол.

План рада: 1. клиничка евалуација моторне функције:

а- протокол по Fugl-Meyer-и

б- квантификација спастицитета по методи Aschworta пре, непосредно после дневне примене Mesh-glove стимулације као и на крају третмана у трајању од неколико месеци (три месеца).

2. сензорне мерне траке за мерење угла екстензије у ручном зглобу (електрогониометар) код пацијената са различитим степеном (амплитудом) вољног покрета екстензије у ручном зглобу, као и за мерење угла флексије у зглобу лакта пре и непосредно после дневног третмана као и на крају третмана у трајању од неколико месеци.

3. касније ће се користити и површинска REMG мишићна надлактица.

Начин рада:

Свакодневна електрична аферентна стимулација Mesh-glove целе шаке у трајању од 30 минута, а у укупном трајању од неколико месеци (6) коришћењем четири протокола за Mesh-glove стимулацију. Mesh-glove (mrežasta rukavica) је направљена од кондуктивне, флексибилне жице и лако се ставља на шаку. Пре апликације потребно

је шаку премазати кондуктивним желеом како би се обезбедило што бољи контакт између шаке и рукавице. Mesh-glove се производи у различитим величинама (Prizm Medical, Inc. of Norcross, Georgia). Mesh-glove има уграђене чинчеве који повезују обе аноде са двоканалног стимулатора (EMPI, Inc.). Катоде са стимулатора су одвојене и међусобно су повезане са гуменим карбон електродама које се стављају изнад дорзалне и воларне површине подлактице (ручног зглоба) на безбедној дистанци од 2cm од ивице рукавице. Није неопходно да се ове електроде постављају преко нерава или моторних тачака јер је поље стимулације цела шака. Двоканални стимулатор обезбеђује стимулус од 50Hz и импулс ширине од 300 микросекунди који омогућава да се добије жељени одговор.

На основу утврђеног прага перцепције (сензибилитета) и видљивог моторног одговора примењивали смо један или више, стандардизован модалитет стимулације: 1. континуирана синхрона стимулација испод прага сензибилитета; 2. континуирана синхрона стимулација на прагу сензибилитета; 3. реципрочна стимулација на нивоу мишићне контракције без покрета у зглобовима; 4. реципрочна стимулација која изазива екстензију и флексију прстију; и 5. реципрочно индукована флексија и екстензија прстију синхронизовану са резидуалним вољним покретом (може се контролисати ручним прекидачем од стране особља или пацијента).

Према циљевима Mesh glove стимулације (смањење спастицитета, побољшање свести о руци и фацилитација вољног покрета, спречавање мишићне атрофије, поновно учење и повећање преосталих вољних покрета), дефинисана су четири протокола:

Протокол I: (контрола спастицитета) састоји се из континуираних стимулација испод прага сензибилитета синхронно са оба канала, једном дневно у трајању од 30 минута, са шаком у неутралном положају. Значајно смањење спастицитета примећено је после пар првих сеанси а током следећих недеља ефекат је још израженији.

Протокол II: (побољшање свести о руци, шаки и фацилитација покрета) континуирана синхрона стимулација на прагу сензибилитета једном дневно у трајању од 30 минута. За неколико недеља пацијенти су говорили о бољем прихватању оштећене руке.

Протокол III: (повећање снаге мишића) састоји се од двоканалне реципрочне стимулације на моторном нивоу без покрета у зглобовима у трајању од 30 минута једном, дневно.

Podaci o ispitivanim pacijentima

Pol	Starost (god)	Strana	Tip	Deficit	Vreme od CVI ili povrede (mes)	Dužina tretmana (mes)	Protokol
m	20	d	p.g.	mot	17	3	III
m	49	l	inf.	sen/mot	6	1	I
m	40	d	hem.	mot	14	3	III
m	34	d	p.g.	mot	48	2,5	II
m	30	l	p.g.	mot	42	2,5	II
ž	50	d	inf.	mot	8	1	I
m	52	d	inf.	mot	8	3	III
m	22	l	p.g.	sen/mot	9	3	III
m	24	l	inf.	sen/mot	120	0,5	I
m	45	l	hem.	sen/mot	27	3	III
ž	34	l	inf.	sen	9	3	IV
ž	72	d	inf.	mot	22	3,5	IV
m	58	l	inf.	sen/mot	24	3,5	IV

Протокол IV: (поновно учење и побољшање преосталих вољних покрета) сатоји се од реципрочно изазване флексије и екстензије прстију синхронизоване са преосталим вољним покретима прстију. Једном дневно у трајању од 30 минута.

У нашој студији на I протоколу су 2 пацијента, на II протоколу су 3 пацијента, на III су 5, а на IV су 3 пацијента.

Резултати

1. Примећено је и Aschworth методом квантификације спастицитета доказано, смањене спастицитета у оштећеној руци пре и непосредно после дневне стимулације Mesh-glove као и на крају комплетног тртмана електричне стимулације Mesh-glove у трајању од неколико месеци код 9 пацијената после I протокола (ефекат смањеног спастицитета после дневне примене Mesh-glove стимулације по речима пацијента траје 6-8 сати).

2. Клиником еволуцијом моторне функције, пре и на крају целокупног тртмана, протоколом по Fugl-Meyer-у, утврђено је побољшање моторне функције оштећене руке ко 4 пацијента. Побољшање је у смислу преласка вољног покрета кроз синергију у вољни покрет кроз конбиновану синергију.

3. Побољшање свесности о оштећеној руци примећено је код 3 пацијента и такође смањење спастицитета хеминеглекта (лево стране хемипарезе).

4. Електрогониометром је утврђено повећање амплитуде вољног покрета екстензије у ручном зглобу код пацијената са делимично присутним вољним покретом (мерено пре и непосредно после дневног третмана као и на крају целокупног третмана) као и повећање угла флексије у зглобу лакта.

Дискусија

Постоје значајна три главна ефекта Mesh-glove стимулације у ресторацији моторне функције руке и

шаке после инсульта или повреде главе: после 30 минута дневне стимулације целе шаке испод прага сензибилитета резултати су: 1. смањење спастицитета који није ограничено само на шаку већ се односи и на остале сегменте оштећене руке и 2. смањење неглекта афектиране руке.

Продужена и понављана Mesh-glove стимулација испод прага сензибилитета у трајању од 30 минута у периоду од три и више месеци индукује 3. побољшање резудуалне вољне моторне активности оштећене шаке и руке. За време примене Mesh-glove стимулације није било никаквих компликација нити споредних ефеката.

Закључак

Свакодневна примена Mesh-glove електричне аферентне стимулације може модификовати моторну контролу (на спиналном нивоу делујући на спиралне интернеуроне у смислу повећања њихове инхибиторне функције на алфа моторнеуроне, тј. повећавају пресинаптичку инхибицију - ако је она стварно смањена код лезије ГМН) и побољшати вољни покрет у ручном зглобу и осталим сегментима оштећене руке, код пацијената са лезијом ГМН који имају хронични неуролошки дефицит.

Литература

1. De Souza LH, Lengton Hewer R, Miller S: Assessment of recovery of arm control in hemiplegic stroke patients. 1. Arm function tests. *Inc Rehabil med*, 1980, 2, 3-9.
2. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood Va, Skibek CE, Ismail HM: The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983, 46, 521-4.
3. Levin MF, Hui-Chan CWY: Relief of hemiparetic spasticity by TENS is Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1992, 85, 131-42.
4. Dimitrijević M.M, Mesh glove: 1. A method for the whole hand electrical stimulation in upper motor neuron dysfunction. *Scand J Rehabil Med*, 1994, 26, 183-6.
5. Dimitrijević M.M, Stokić S.D, Wawro W.A, Wun C.C-C: Modification of motor control of wrist extension by mesh glove electrical afferent stimulation in stroke patients *WBS-Arch Phys Med*, 1995, 08:08-46.
6. Twitchell TE: The restoration of motor function following hemiplegia in man, *Brain*, 1951, 74, 443-80.
7. Heller A, Wade DT, Wood Va, Suderland A, Lang-ton Hewer R, Wared E: Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50, 714-9.

Аутор: проф. др Стеван ЈОВИЋ

Клиника за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић"
Београд, Електротехнички факултет Београд

ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ ПРИМЕНЕ СПЕЦИЈАЛНЕ ТЕХНИКЕ ОСЦИЛАТОРНИХ КЛИЗАЈУЋИХ ПАСИВНИХ ПОКРЕТА КОД ФУНКЦИОНАЛНОГ ПОРЕМЕЋАЈА ЗГЛОБА КОЛЕНА НАКОН ПОВРЕДЕ ЕКСТРЕМИТЕТА

Александар ПАВЛОВИЋ, С. ЈОВИЋ
Клиника за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић"
Београд

САЖЕТАК

У овом раду аутори су испитивали терапијске ефекте специјалне технике осцилаторних клизајућих пасивних покрета. Резултати рада су показали велику ефикасност ове технике у третману функционалних поремећаја зглоба колена.

THEREPEUTICAL POSIBILITIES OF PRIMARY SPECIAL TECHNIQUE OF OSCILATORY SLIDING PASSIVE MOVEMENT IN FUNCTIONAL DISSORDERS OF KNEE JOINT AFTER INJURY OF EXTREMITIES

Aleksandar PAVLOVIĆ, S. JOVIĆ
Clinic of rehabilitation "Dr Miroslav Zotović"
Beograd

ABSTRACT

In this study 25 people (23 males and 2 females) were examined who had the lower limb injury. All of the patients had the following symptoms and clinical signs: pain, swelling, limited movement in the knee joint and weakness of the muscle above the knee. According to the type of injury all of the patients were divided into four groups. The first group had 11 patients which were all males and who all had a bone fracture of the femur. The second group had 6 patients, 5 males and 1 female. They all had a strained medial collateral ligament. The fourth group of 4 patients, all males, had each knee contusion. All patients received a treatment of special technique of oscillatory and sliding movements. The goal was to better the function of the knee and to lessen the pathological symptoms and signs.

After treatment the pain was considerably reduced or totally disappeared in all four groups. The area of the movement of flexia in the knee joint was considerably improved in all patients. Also, all patients were noticed to have a lessened or total reduction of swelling.

By stimulation of receptors in the synovial membrane, the of oscillatory and sliding passive movements influence the seeping of synovial fluids, easier sliding of bone, smoothing of the sinovyal membrane, tearing of microfilaments, better circulation, less pain, reduction of swelling and an increase of the movements in the joints..

Увод

У библијско време лекари су веровали да болови у леђима настају зато што се кости налазе ван свог нормалног положаја и да се манипулацијом могу вретити у нормалну позицију. Грчки лекар и филозоф Galen описао је метод комбинације притиска са техникама тракције у циљу рестаурирања нормалне позиције коштаног крајака. Касније су се појавили тзв. остеопати (Andrew Taylor-Still), раних година XX века у Лондону и Манчестеру Herbert Barner је био један од најпознатијих "косто-постављача". Сада су манипулације углавном рутинска процедура, а од техника које се примењују најпознатија је Маитландова мобилизација и манипулација.

Мобилизације су пасивни репетитивни осцилаторно-клизајући покрети дугог трајања споро прогредирајући. Најпознатија компонента третмана је мобилизација која садржи осцила-

торне покрете, који укључују ротације, покрете унапред и уназад (антериопостериорне покрете) и покрете од медијалне ка латералној страни и обрнуто, као и покрете компресије и дистракције пателе у случају њене имобилности.

Циљ рада је објективна процена терапијских ефеката специјалне технике осцилаторних и клизајућих пасивних покрета у лечењу особа са поремећајем зглоба колена након повреде доњег екстремитета.

Материјал и метод

У овом раду испитивањем је обухваћено 25 особа (23 мушког и 2 женског пола) са повредом доњег екстремитета. Код свих испитаника констатовани су следећи симптоми и клинички знакови: бол, оток, ограничена покретљивост у зглобу колена, као и хипертрофија и слабост натколоне мускулатуре. У зависности од врсте по-

вреде сви пацијенти су подељени у четири групе. I група од 11 особа (сви мушког пола) су сачињавали пацијенти са преломом натколенице, II група се састојала од 6 испитаника (5 мушког и 1 женског пола) са лезијом медијалног колатералног лигамента, III група-4 пацијента (3 мушког и 1 женског пола) са лезијом латералног колатералног лигамента и IV група од 4 пацијента са контузијом колена. Сви пацијенти су третирани специјалном техником осцилаторних и клизајућих пасивних покрета у циљу побољшања функције колена и смањења патолошких симптома и знакова. Примена ове технике спровођена је свакодневно у трајању од 20 дана а трајање сваке процедуре износила је 30 минута. За статистичку обраду добијених података коришћен је Studentov t-тест.

Резултати рада

Резултати испитивања обављених пре почетка лечења приказани су у Табели 1.

Табела 1: Средња вредност пасивне флексије у колелу и обима колелу пре терапије

Група	Флексија у колелу	Обим колелу
I	4,1	40,32
II	14,2	41,58
III	13,8	38,75
IV	26,3	43,63

Након примене специјалне технике осцилаторних и клизајућих покрета дошло је до губитка или значајне редукције бола односно потпуно одсуство бола уочено је код 15 особа, док је код осталих интензитет бола значајно смањен. Обим покрета флексије у зглобу колелу значајно је повећан у све 4 групе испитаника. Такође је код свих пацијената дошло до смањења или потпуног повлачења отока колелу.

Дискусија

Статистичком обрадом добијених података утврђена је код свих испитаника веома значајна средња вредност покрета флексије и колелу пре и након спровођења терапије ($p < 0,001$). Средња вредност обима колелу после терапије код испитаника треће групе је веома значајно смањена у односу на стање пре терапије ($p < 0,01$), док

Табела 2: Статистичка значајност средњих вредности пасивне флексије у колелу и обима колелу пре и после терапије

Група	Колелу F. пре терапије	Колелу F. после терапије	Student t-test	Обим колелу пре терапије	Обим колелу после терапије	Student t-test
I	4,1	107,7	$p < 0,01$	40,32	37,95	$p < 0,05$
II	14,2	101,7	$p < 0,01$	41,58	37,75	$p < 0,05$
III	13,8	116,3	$p < 0,01$	38,75	36,5	$p < 0,01$
IV	26,3	121,3	$p < 0,01$	43,63	37,75	$p < 0,05$

је у остале три групе разлика средњих вредности обима колелу пре и после терапије била статистички значајна ($p < 0,05$).

Резултати добијени овим истраживањем указују на ефикасност примене специјалне технике осцилаторних и клизајућих пасивних покрета код пацијената са повредом доњих екстремитета. Након спроведене терапије дошло је до смањења или губитка бола код свих пацијената, до значајног повећања покретљивости у колелу и до смањења обима колелу.

Ови резултати су у сагласности са резултатима до којих ће доћи у својим истраживањима Hickling J. и Maitland G.D. 1970. (3), Maitland G.D 1985. (5), као и са истраживањима Solter-a R.B. и сарадника 1980. (7).

Делујући на рецепторе у синовијалној мембрани осцилатори и клизајући пасивни покрети доводе до повећања лучења синовијалне течности, лакшег клизања коштаних окрајака глечања синовијалне мембране, кидана прираслица (микро-филамената), побољшања циркулације, па самим тим и до мањег трења, смањење бола, отока и повећаног обима покрета у третираним зглобовима.

Литература

1. Barnett C.H. Wear and Tear in Joints: an experimental study, Journal of Bone & Joint Surgery, 1956, 38B, 567-575.
2. Cyriax J. Textbook of Orthopedic Medicine, Bailliere Tindall, London, 1965.
3. Hickling J., Maitland G.D. Abnormalities in Passive Movement: diagrammatic representation, Australian Journal of Physiotherapy, 1970, 16 (13)
4. Maitland G.D. Hypothesis of Adding Compression When Examining and Treating Synovial Joints, Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy, 1980, 2, 7-14.
5. Maitland G.D. The Importance of Adding Compression When Examining and Treating Synovial Joints, Aspects of Manipulative Therapy, Churchill-Livingstone, Melbourne, 1985, 109-115.
6. Mannel J. Science and Art of Joint manipulation, Churchill-Livingstone, London 1952.
7. Solter R.B., Simonds D.F. et al. The Biological Effect of Continuous Passive Motion on the Healing of Full-thickness Defects in Articular Cartilage, Journal of Bone & Joint Surgery, 1980, 62A, 1235-1251.

Аутори: др Александар ПАВЛОВИЋ
Клиника за рехабилитацију "Др Мирослав Зотовић"
Београд

ЛЕЧЕЊЕ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ ТИП II

Владимир ЦОЛИЋ

Здравствени центар Лесковац, Интерно одељење

TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE II

Vladimir COLIĆ

Health center Leskovac, Internal department

Лек против "ПОТОПА ОД МОКРАЋЕ" се састоји од "кости, зрна пшенице, свеже прекрупне, олова, земље и воде, и који треба оставити да буде влажан, а потом га процедити и пити четири дана".

Papirus Ebers, око 1550. год. п.н.е.

Дијабетес је чудна болест, не тако честа међу људима, у којој се месо и удови топе у мокраћу. Њен узрок је топла и влажна клима... она захвата бубреге и мокраћну бешику; болесници не престају да стварају воду и отицање је непрекидно, као из отвора неког аквадукта... Шта више, живот је одвратан и болан; жеђ неутољива... лечење мокраће велико и никог болесника не може зауставити ни у пићу ни у стварању воде. Уколико се неко време уздрже од пића уста им се спеку, а тела сасуше; унутрашњи органи изгледају као опрљени; код болесника се јавља мука, немир и горућа жеђ; и ускоро издахну.

Areteј из Кападокије, I век н.е.

Скоро два миленијума је прошло од како је чувени Areteј из Кападокије први употребио термин DIABENEIN што у слободном преводу са грчког значи "пролазити кроз", "протицати кроз нешто" и дао за оно време заиста генијалан опис болести. Данац се дијабетес не дефинише као једна већ је то група метаболичких болести коју карактерише ХИПЕРГЛИКЕМИЈА, настала као резултат поремећене ендogene продукције или акумулације глукозе или учешће оба механизма.

Хронична хипергликемија је покретачки механизам за оштећење, дисфункцију и инсуфицијенцију многих органа, посебно бубрега, нервног система, очију, срца и крвних судова. До шећерне болести доводи велики број различитих патолошких процеса, почев од аутоимуне деструкције бета ћелија гуштераче до резистенције на деловање инсулина.

У лето 1997. године објављена је нова класификација дијабетеса која је плод двогодишње сарадње и рада комитета међународних експерата, чији је циљ био да се номенклатура,

Табела 1: Дијагностички критеријуми за дијабетес и нетолеранцију на гликозу

A. Дијагностика одређивањем гликемије наște

1. Гликемија наște мања од 6,1 mmol/L (110 mg/dL) је нормална гликемија наște
2. Гликемија наște једнака или већа од 6,1 mmol/L (110 mg/dL) није нормална гликемија наște
3. Гликемија наște једнака или већа од 7,0 mmol/L (126 mg/dL) је дијабетес (треба потврдити још једним одређивањем гликемије)

B. Дијагностика тестом толеранције глукозе (75g орално)

1. Концентрација после 2h мања од 7,8 mmol/L (140 mg/dL) је нормалан резултат теста
2. Концентрација после 2h већа од 7,8 mmol/L (140 mg/dL) и мања од 11,1 mmol/L (200 mg/dL) представља нетолеранцију на глукозу
3. Концентрација после 2h једнака или већа од 11,1 mmol/L (200 mg/dL) је дијабетес (треба потврдити још једним тестом)

Табела 2: Класификација шећерне болести

1. Дијабетес тип I

- a) дијабетес тип I аутоимуни
- b) дијабетес тип I идиопатски

2. Дијабетес тип II

3. Посебни облици дијабетеса

- a) функционални генетски дефекти бета ћелија или генетски дефекти дејства инсулина
- b) ендокринопатије
- c) дијабетес изазван хемијским агенсима
- d) инфекција
- e) посебни облици аутоимуног дијабетеса; друге генетске болести удружене са дијабетесом

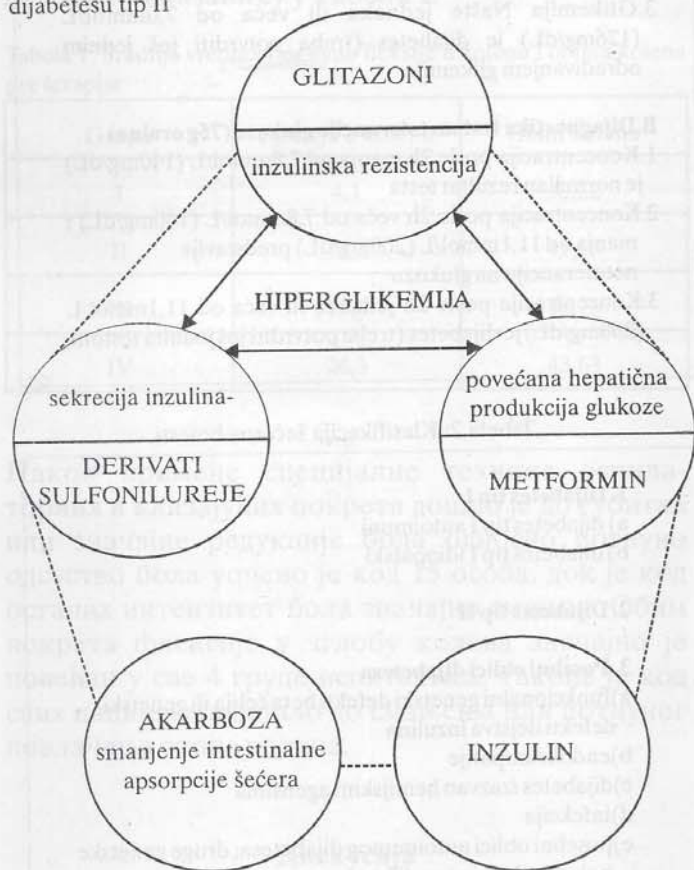
4. Гестацијски дијабетес

дијагностички критеријуми и класификација прилагоде савременим достигнућима дијабетологије, посебно сазнањима о етиологији шећерне болести (табела 1 и 2). Дијабетес тип II (овим термином замењен је стари-инсулин независни дијабетес) није неопходно лечити инсулином ради преживљавања. Етиолошки је врло нехомоген и са напредовањем наших

сазнања све већи број болесника ће се класификовати тачније (посебни облици дијабетеса). Његова преваленција повећава се са годинама старости, степеном гојазности и физичком неактивношћу. Удружен је са јаком генетском предиспозицијом, више него тип I, која је изузетно комплексна и још увек недовољно позната.

Хипергликемија је код болесника са шећерном болешћу тип II изазвана: периферном инсулинском резистенцијом што има за последицу смањено искоришћавање глукозе под утицајем инсулина, повећаном ендемоном продукцијом глукозе, углавном у јетри и неадекватном секрецијом инсулина у панкреасу (De Fronzo, 1988, 1992). Поправка било којег од ових поремећаја води бољој регулацији гликемије па су и терапијске интервенције тако усмерене (шема 1).

Шема 1: Патогенеа хипергликемије и тераписке интервенције у дијабетесу тип II



Терапија оболелих од дијабетеса тип II подразумева регулацију хипергликемије дијетом, физичком активношћу и администрацијом оралних хипогликемика и/или инсулина (Henry et al., 1993), по препорукама ADA (American Diabetes Association). Од оралних хипогликемика и даље се у пракси највише користе деривати сулфониуреје који повећавају секрецију инсулина (инсулински "секретатори"). Metformin је лек који делује тако да смањује ендемо

синтезу глукозе (Stumvoll et al., 1997). Следећа група лекова су инхибитори алфа-глюкозидазе у дигестивном тракту који редукују постпрандијалне хипергликемије смањујући апсорпцију угљених хидрата (Toeller, 1994). "Глитазони" су нова група лекова чији је основни механизам дејства смањење периферне резистенције, односно повећање осетљивости на инсулин. (инсулински "сензитизери" или "нормализатори инсулинске резистенције"). Оваква њихова активност је евидентирана и у јетри која је примарни орган за синтезу глукозе (O'Rourke et al., 1997; Lee et al., 1995) и мишићима који депонују и искоришћавају највише шећера (Ciaraldi et al., 1990; Troglitazone Study Group, 1997; Saltiel, Olefsky, 1996). Ове се групе лекова могу примењивати као моно-терапија, међусобно комбиновати или комбиновати са инсулином (Haupt et al., 1991; Iwamoto et al., 1996; Silvio et al., 1998; Raskin, Graveline 1997).

Иако је мидикаментозна терапија дијабетеса тип II далеко од идеалне (нежељени ефекти, секундарна резистенција на деривате сулфониуреје, значајне контрадицације за метформин, мали терапијски допринос акарбозе, још увек недовољна искуства са глитазонима и комбинацијама), ипак нам на располагању стоји велики број могућности. До нових сазнања, међу њима треба тражити одговарајућу за сваког болесника.

Деривати сулфониуреје

Препарати сулфониуреје су скоро пола века у клиничкој пракси и представљају лекове првог избора за лечење дијабетеса тип II који се не контролише успешно дијетом и физичком активношћу, а гојазност није много изражена. Дају се обично 15 до 30 минута пре оброка, максимум дејства постижу за 2 до 4 сата, а време деловања варира од 6 до 60 сати. Дају се једнократно а када је потребна већа доза два пута дневно при чему се ујутру узима већи део дневне дозе. Почетна доза одговара четвртини максималне дневне дозе и постепено се по потреби повећава. Ефекте лека треба процењивати после седам до четрнаест дана.

Препарати прве генерације (tolbutamid, chlorpropramid) данас се врло ретко користе или се уопште не примењују. Препарати друге и треће генерације потпуно се метаболишу у јетри. Неки се претварају у активне метаболите па постоји ризик од компликације инсуфицијентне функције бубрега. Предност имају они са кратким деловањем и без ризика кумулације активних метаболита (табела 3).

Деривати сулфониуреје се везују за рецепторе на површини бета-ћелија и доводе до стимулације

Tabela 3: Derivati sulfonilureje

Preparat	Vreme polueminacije	Metabolizam	Napomena
HLORPROPAMID Biodiab® Diabinese® (tablete 250mg)	48 sati	Jetra metaboliti aktivni	veoma dugo trajanje dejstva mnogo sekundarnih efekata (125 do 750mg dnevno)
GLIBENKLAMID Daonil® (tablete a 5mg)	10 sati	Jetra metaboliti aktivni	Cave: kumulacija i insuficijencija bubrega (1,25 do 240mg dnevno)
GLIKLAZID Predian® (tablete a 80mg)	12 sati	Jetra metaboliti aktivni	nema kumulacije Cave: insuficijencija jetrei (80 do 240mg dnevno)
GLOKVIDON Beglynor® (tablete a 30mg)	1,5 sati	Jetra metaboliti neaktivni (samo 5% se izlučuje urinom)	nema kumulacije dozvoljeno u insuficijenciji bubrega (15 do 120mg dnevno)
GLIMEPIRID AMARYL®	4-6 sati	Jetra	primena dozvoljena u insuficijenciji bubrega-kada je klirens veći od 20ml/min (doza 1 do 8mg dnevno)

лучења инсулина па могу да изазову хиперинзулинемију тј. постоји ризик од повећања телесне тежине и посебно од хипогликемија, уколико дозирање није адекватно, посебно код оних са дугим дејством и могућношћу кумулације. Везивањем за бета-ћелије ови лекови блокирају АТР-зависне калијумске канале и спречавају излазак калијума из ћелија. Долази до деполаризације ћелијске мембране и отварања калцијумских канала па следи инфлукс јона калцијума у ћелију. Калцијум се везује за калмодулин и може активирати киназе (миозин киназа, протеин киназа C), а затим долази до егзоцитозе инсулина из цитоплазматских гранула. За разлику од гликозе која повећава активност ћелијских елемената што учествују у синтези инсулина (ендоплазматски ретикулум, митохондрије, рибозоми), ови агенсутичу на касније фазе продукције хормона-депоновање проинсулина и инсулина и ослобађање инсулина из бета ћелија (Efimov et al., 1983).

Ови лекови лекови такође смањују секрецију глукагона, редукују хепатичну екстракцију инсулина инхибицијом јетрине инзулиназе и смањују везивање инсулина са беланчевинама плазме и антителима, повећавају везивање инсулина за рецепторе, побољшавају пострецепторско дејство инсулина, смањује нивое слободних масних киселина а по неким имају и директан липолитички ефекат.

Од скора је у клиничкој пракси нови дериват сулфониуреје, ГЛИМЕПИРИД коме се приписују неке предности (бржи почетак а дуго траја-

ње дејства, нижи нивои инсулина, мања хипогликемија, мање интеракција са кардиоваскуларним системом). За разлику од старијих деривата сулфониуреје он селективно затвара калијумске канале само на бета-ћелијама. Отварање пак калијумских канала у кардиоваскуларном систему је важан протективни механизам у исхемији на који негативно утичу остали препарати из ове групе. Почетна доза овог лека је 1мг дневно, а повећава се по потреби на 7 до 14 дана до 2,3,4 и 6мг за 24 сата. Максимална дневна доза је 8мг. Лек се узима у једној дози непосредно пре или за време доручка.

Repaglinid

Repaglinid је нови орални антидијабетик који није дериват сулфониуреје али делује слично овим лековима. И он затвара калијумске канале а редослед каснијих збивања је исти до ослобађања инсулина. Истраживања су показала да glibenklamid и repaglinid утичу на АТР-зависне-К-канале везујући се за различита места на површини бета-ћелија. Лек се метаболише у јетри до неактивних метаболита који се излучују путем жучи. Више делује на постпрандијалну него на секрецију наше и има брз профил деловања (око 16 минута), па се промовише као "прандијални регулатор гликемије". Терапија се почиње са 0,5мг пре главног оброка. На недељу до две дана врши се титрирање дозе према терапијском одговору. Највећа појединачна доза је 4мг пре главних оброка, а максимална дневна до 16мг. Може да се комбинује са метформином уз већи ризик од хипогликемије, а теоријски привлачна је

комбинација са глитазонима. Забележени нузефекти су: хипогликемијске реакције ретко, пролазни поремећаји у виду, абдоминални бол, дијареа, наузеа, повраћање као и код других инсулинских секретагога, хиперсензитивне кожане реакције (црвенило, раш, уртикарија). Контраиндикације за примену гераглинида су: преосетљивост на лек, дијабетис тип I, дијабетесна кетоацидоза, трудноћа и лактација, озбиљна хепатична и ренална дисфункција.

Бигваниди - Metformin

Педесетих година синтетисано је неколико лекова из групе бигванида: fenformin, buformin, metformin. Због честе појаве лактичке ацидозе прва два су напуштена па се данас употребљава само metformin. На основу препорука комитета експерата Европске асоцијације за дијабетес metformin је лек избора после неуспеха негармаколошких терапијских мера (дијета, физичка активност) у гојазних болесника са шећерном болешћу тип II, посебно ако имају дислипидемију, хипертензију и хиперинзулинемију (De Fronzo и Goodman, 1995). На тржишту је присутан облик таблета од 500 и 850мг. Терапија се почиње са 500мг два пута дневно, по потреби повећава до 1500 или 2000мг за 24 сата, максимално до 3 пута 850мг на дан. Максималне концентрације у плазми постиже за 2 сата, полуживот му износи 2-4 сата. Елиминише се готово у потпуности преко бубрега. У механизме дејства metformina спадају: смањење глуко-неогенезе у јетри, повећање осетљивости периферних ткива на инсулин, евентуално изазивање анорексије и редукција апсорпције глукозе у дигестивном систему. Овај лек такође доводи до снижења триглицерида, снижења LDL а повећања HDL холестерола, понекад значајно снижава повишен крвни притисак. Његова примена може битно снижити потребе за инсулином у болесника са дијабетесом тип I и тип II. Не постоји ризик од повећања телесне тежине јер не изазива хиперинсулинизам. Нузефекти: метални укус у устима, неспецифични дигестивни поремећаји (анорексија, мука, нелагодност у трбуху, дијареја), некад смањује апсорпције витамина B-12 и фолата (мегалобластна анемија). Ризик од хипогликемије је минималан. Лактичка ацидоза је ретка али може бити фатална. Контраиндикације за примену metformina су: инсуфицијенција бубрега, инсуфицијенција јетре, алкохолизам, дијабетис тип I, тешка срчана или плућна инсуфицијенција, старост изнад 75 година.

Глитазони - Деривати tiazolidinediona

Почетком осамдесетих година у Јапану је започет развој нове групе лекова за оралну

терапију шећерне болести, а 1987. године њихово клиничко испитивање. То су деривати тиазолидинедиона, тзв. глитазони од којих су најпознатији: ciglitazon, pioglitazon, englitazon и troglitazon. Ова група лекова делује тако да смањује инсулинску резистенцију на периферији, односно повећава периферну инсулинску сензитивност (отуд и називи "нормализатори инсулинске резистенције" или "инсулински сензитатори"). На разним анималним моделима гојазности, инсулинске резистенције и дијабетеса показивано је да тиазолидинедионини примењени per os побољшавају деловање инсулина из бета ћелија. У једној плацебо-контролисаној студији код гојазних недијабетичара троглитазон је повећао искоришћавање глукозе под утицајем инсулина за 28% (Nollan et al., 1994). У овој деценији ојављен је велики број и експерименталних и клиничких студија рађених са глитазонима, али је механизам њиховог дејства још увек недовољно познат. Претпоставља се да они остварују своје деловање тако што регулишу експресију гена интерреагујући са посебном класом нуклеарних рецептора из суперфамилије рецептора за стероид (тироидне хормоне који се називају рецептори активације пролиферације пероксизома или скраћено PPARs), (peroxisome proliferator activated receptors). Фибрати преко PPARs индукују транскрипцију гена за аполипопротеин AII. Тиазолидинедиони активирају специфичну субкласу PPAR-гама рецептора (могу да се вежу и за PPAR-алфа и за PPAR-делта рецепторе), изазивају промене у метаболизму масних киселина и на неки начин делују на инсулинску резистенцију. Највише испитиван је троглитазон који се даје у дози 200мг два пута дневно.

Подноси се добро-описано је благо снижење хемоглобина у 1-2% болесника. Може да се комбинује са осталим оралним хипогликемичима и инсулином.

Инхибитори алфа-глукозидазе (акарбоза)

Ови лекови делују тако што инхибишу ензиме на мембрани танког црева, чиме се успорава ресорпција угљених хидрата и ублажава пораст гликемије после оброка. Највише испитиван је комплексни олигосахарид акарбоза. Реверзбилно инхибише алфа-глукозидазу и делује као слаб инхибитор панкреасне алфа-амилазе.

Препоручене дозе су 3 пута 50мг до 3 пута 200мг дневно са сваком од главних оброка. Апсорбује се само 1,7% узете дозе. Може се применити и код реналне инсуфицијенције. Од нежељених ефеката могу се јавити флатуленција, надутост трбуха и дијареја. Терапијски допринос ове групе лекова је скроман али није занемарљив ако

болесник има лак дијабетес или болест није довољно контролисана комбинацијом лекова из других група.

Инсулин

У новије време публикују се подаци о тзв. "шок терапији" инсулином оболелих од дијабетеса тип II (Ikova et al., 1997). Примећено је да један кратак период у повољним условима омогућава панкреасу да поново лучи довољно инсулина. Болесници код којих је дијагностикован дијабетес тип II а није постигнута задовољавајућа гликорегулација дијетом подвргнути су интензивној терапији инсулином помоћу инсулинске пумпе у трајању од 15 дана. Оптимална петнаестодневна гликорегулација омогућила је већини болесника да се врате терапији само дијетом током дужег временског периода, месецима па и годинама. Механизам за објашњење "излечења" је прекидање штетног дејства хипергликемије на бета ћелије и периферна ткива која реагују на инсулин.

Литература

1. Đurić D. i saradnici (1980): Diabetes mellitus. Svetlost. Kragujevac.
2. Devečarski M. (1982): Diabetes mellitus. Savremena administracija. Beograd.
3. Lerer S. (1981): Vitezi medicine. Jugoslavija. Beograd.
4. Efimov AS, Germanjuk IL, Genes SG (1983): Saharni diabet. Zdorovia. Kiev.
5. Miroslava Medić-Zamaklar (1993): Diabetes mellitus. Odabrana poglavlja 1. Beograd.
6. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (1997): Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.
7. De Fronzo RA (1988): The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes; 37: 667-87.

8. De Fronzo RA, Banadonna RC, Ferrannini E (1992): Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. Diabetes Care; 15: 318-67.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care, 20: Suppl 1, S5-S13.
10. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS (1993): Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes: Metabolic effects during a 6-month outpatient trial. Diabetes care, 16: 21-31.
11. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE (1995): Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 333: 550-4.
12. Fery F, Plat L, Balasse EO. Effects of metformin on the pathways of glucose utilisation after oral glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. Metabolism, 46: 227-33.
13. Toeller M (1994): Alpha-glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects. Eur J Clin Invest, 24: Suppl 3: 31-5.
14. Lee MK, Miles PD, Khoursheed M, Gao KM, Moossa AR, Olefsky JM (1995): Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. Diabetes, 43: 1435-9.
15. Ciaraldi TP, Gilmore A, Olefsky JM, Goldberg M, Heidenreich KA (1990): In vitro studies on the action of CS-045, a new antidiabetic agent Metabolism 39: 1056-62.
16. Troglitazone Study Group. The metabolic effects of troglitazone in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1997; 46: Suppl 1: 149 A, abstract.
17. Saltiel AR, Olefsky JM (1996): Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. Diabetes 45: 1661-9.
18. Haupth E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H (1991): Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. Diabetes Metab, 17: 224-31.
19. Iwamoto I, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. (1996): Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type II diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. Diabet Med, 13: 365-70.
20. Silvio E Inzucchi, Maggs DG, Spollett GR, et al. (1998): Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Engl J Med, 338: 867-72.
21. Raskin P, Graveline JF (1997): Efficacy of troglitazone in combination with insulin in NIDDM. Diabetes 46: Suppl 1: 44A, abstract.
22. Ikova H, Glaser B, Tunckale A, Bagrick N, Ceraso E (1997): Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type II diabetes patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care, 20: 1353-6.
23. De Fronzo RA, Goodman AM (1995): Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med, 333: 541-9.

Аутор: др Владимир ЦОЛИЋ

Здравствени центар Лесковац, Интерно одељење

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ ПОДРУЖНИЦЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У ЛЕСКОВЦУ ЗА 1996., 1997. И 1998 ГОДИНУ

На Изборној годишњој скупштини Подружнице Српског лекарског друштва у Лесковцу, одржаној 2. фебруара 1996. године, изабрани су председник Председништва и чланови Председништва Подружнице, као и чланови Суда части, Финансијске комисије и Комисије за примаријат.

За председавајућег Председништва, изабран је др Властимир Перић, за секретара др Нинослав Златановић и за благајника др Владимир Цолић. Чланови подружнице су др Томислав Стојичић, прим. др Милан Леви, прим. др Илија Конић, др Љиљана Величковић, др Драган Јовановић, др Владимир Андрејевић, др Славица Милић, прим. др Братислав Николић, прим. др Вукадин Ристић, др Слободан Макарић, др Радослав Тодоровић, др Срба Стајић, др Лидија Петровић и др Атанасије Стаменковић.

За чланове Финансијске комисије изабрани су: прим. др Витомир Рангелов, др Сузана Митић, др Стојана Величковић и др Зоран Маринковић.

У Суд части именовани су: др Драгутин Николић, прим. др Љиљана Марковић, др Бисенија Станковић и прим. др Драгољуб Стаменковић.

Комисија за примаријат: прим. др Вукадин Ристић, председник, прим. др Томислав Стојичић, прим. др Веселин Петровић, прим. др Драгомир Марковић, прим. др Милан Леви, прим. др Синиша Стаменковић и прим. др Слободан Стојановић, чланови.

У извештајном периоду, Подружница Српског лекарског друштва у Лесковцу, организовала је у сарадњи са фармацеутском индустријом, медицинским факултетима у Нишу и Београду, као и са реномираним стручњацима из различитих области медицинске науке, бројне стручне састанке на којима је кроз дискусије разматрана актуелна проблематика и дат својеврстан допринос развоју и унапређењу савремене медицинске мисли.

Истичемо, да је стручна активност Подружнице, као и до сада углавном остварена самостално.

Посете стручним састанцима од стране чланова Подружнице су углавном биле задовољавајуће.

У 1996. години одржани су следећи стручни састанци:

* 1. марта, поднета су два стручна реферата:

- Реконструктивне операције на артеријама аорто-или-јачне и феморопоплитеалне регије- др Борђе Цекић и др Александар Цакић

- Повреде грудног коша са приказом убодне ране срца- др Јовица Вучковић.

* Поводом 7. априла - Светског дана здравља, Подружница СЛД у Лесковцу је, 9. априла организовала стручни састанак са следећим темама:

- Здрави градови у концепту провођења стратегије-Здравље за све до 2.000- др Маријана Стојановић и

- Мере за заштиту животне средине СО Лесковац- Момчило Михајловић, технолог.

Овом стручном манифестацијом обележен је повратак Југословенског здравства у Светску здравствену организацију.

* 19. априла је проф. др Јулијана Војводић говорила о теми: Хормон сензитивни рецептори на мускулатури гастроинтестиналног тракта и регулација моторике, а о теми: *Helicobacter pylori*- од инфламације до карцинома, говорио је др Саша Гргов.

* 10. маја је одржан свечани састанак Подружнице поводом Дана оснивања СЛД, на коме је др Властимир Перић говорио о 124 године постојања и рада СЛД. Уручена су признања заслужним члановима Подружнице, као и награде лекарима који су завршили студије са највећом просечном оценом.

У стручном делу састанка, поднете су две теме и то:

- HIV инфекција-епидемиолошке и имунолошке карактеристике- др Љиљана Величковић и

- Патогенеза и клиничка слика HIV инфекције- др Душанка Живковић.

* О компјутеризованој томографији у клиничкој пракси, на стручном састанку Подружнице, одржаном 6. септембра, говорио је проф. др сци. мед. Слободан Милатовић.

* у даљем раду Подружнице, 25. октобра одржан је стручни састанак са следећим дневним редом:

- Менопауза- проф. др Стеван Матијашевић

Програм рада Подружнице СЛД за другу половину 1996. и 1997. годину, др Властимир Перић

* 12. децембра поднета су два стручна саопштења:

- Фармаколошке особине lizinopril (lorila) - проф. др сци. мед. Светислав Крстић и

- Клиничка искуства у лечењу умерене до тешке артеријске хипертензије ACE инхибиторима- прим. др сци. мед. Слободан Станков.

* 26. децембра, на стручном састанку Подружнице, поднета су три реферата:

- Диференцијална дијагноза бола у грудима- мр. сци. мед. др Миодраг Дамјановић,

- Тест оптерећењ у дијагнози коронарне болести- др Александар Станковић и

- Ишемијска болест срца- клинички облици, др Димитрије Јовановић.

И ове године је на свечан и пригодан начин обележена лекарска слава Св. Кузман и Дамњан. Домаћин славе био је прим. др Томислав Стојичић. Организована је и традиционална лекарска забава.

У 1996. години, одржано је 9 састанка Председништва. Састанци се одржавају по већ

устаљеној динамици, сваког другог четвртка у месецу. Разматрана су питања из делокруга рада Председништва и Подружнице у целини. Утврђивана је динамика одржавања стручних састанака, прославе јубилеја, разматрани су финансијски извештаји, избори за лекарску комору, утврђивана листа кандидата за доделу награда, донета је одлука о куповини компјутера, обављени избори делегата за Изборну скупштину СЛД и делегата за Председништво СЛД и низ других питања проистеклих из рада Подружнице.

Комисија за примаријат је одржала два састанка. Примаријус је постао др Драгутин Николић.

Суд части није заседао.

Састанак чланова Уређивачког одбора *Apollinem medicum et Aesculapium*, одржан је 19. јуна.

Изашао је из штампе 14 и 15-ти број часописа *Apollinem medicum et Aesculapium*.

У оквиру Подружнице СЛД у Лесковцу, раде Актив стоматолога и Актив лекара опште медицине.

За потребе Библиотеке Подружнице СЛД набављене су нове књиге.

Свим активним члановима, стоји на услузи фото-лабораторија Подружнице, за израду сладова и фотографија.

Истичемо да су наши чланови, уједно и чланови ужих, струковних секција и да испољавају своју активност у раду тих секција, било као чланови, или чланови председништва одговарајућих секција.

Основни циљ рада Подружнице је стручно и перменентно усавршавање чланова, а тај циљ је у потпуности остварен, јер Подружнице финансира путовања својих активних чланова на конгресе, симпозијуме, стручне састанке и друге стручне манифестације у земљи.

Са жаљењем истичемо, да је у овој години умро дугогодишњи активан члан наше Подружнице и њен некадашњи председник, као и члан Комисије за примаријат, прим. др Драгомир Марковић. Умро је и још један члан наше Подружнице и члан Комисије за примаријат прим. др Слободан Стојановић.

Рад Подружнице у 1997. години

*23. јануара одржана је Извештајна Годишња скупштина Подружнице СЛД на којој су чланови упознати са садржајем Саопштења за јавност СЛД у Београду, поднети су Извештај о раду Подружнице, као и Финасијски извештај за 1996. годину.

*31. јануара поднета су 4 стручна саопштења: О менталним проблемима адолесцената говорила је проф. др Славица Ђукић-Дејановић, о психодинамици породице и младих-проф. др Марко Пејовић, о граничним поремећајима код младих као ризику за појаву психозе у зрелом

животном добу-проф. др Марко Муњиза, док је др сци. мед. Милорад Величковић говорио о Заштити менталног здравља младих у Лесковцу.

*13. фебруара поднете су 3 стручне теме:

Др Снежана Златановић је говорила о Развојним поремећајима кукова у одојчета и ултразвучној дијагностици. О исхрани одојчади на матерјалу Саветовалишта за новорођенчад и одојчад Дечијег диспанзера Службе за здравствену заштиту деце и омладине Дома здравља у Лесковцу говорио је прим. др сци. мед. Милорад Соколовић као и о Новинама у теорији и пракси исхране деце и "Baby-frendy", "Болнице пријатељи беба".

*28. фебруара у оквиру прославе јубилеја Подружнице СЛД у Лесковцу-50 година формирања и рада, одржан је стручни састанак на коме је проф. др Викторија Цуцић говорила о теми, Како до квалитета у здравственој заштити.

Председништво Подружнице СЛД у Лесковцу

*1. марта 1997. године, поводом 50 година од оснивања и рада Подружнице у Лесковцу, организовало Свечану Седницу у сали Народног позоришта. Том приликом подељена су признања (Повеље) заслужним члановима Подружнице и другим појединцима и установама.

Поводом овог јубилеја председник Подружнице СЛД у Лесковцу др Властимир Перић поднео је реферат 50 година постојања и рада Подружнице СЛД у Лесковцу.

Академик проф. др Војин Шуловић представио је монографију: Споменаца 50 година рада подружнице СЛД у Лесковцу, 1947. - 1997. године аутора прим. др Вукадина Ристића. Монографију издала Подружнице СЛД у Лесковцу.

На дан јубилеја откривена Спомен плоча на месту зграде Хигијенског завода у којој је одржана прва седница и основана Окружна подружница СЛД у Лесковцу.

*У наставку активности, 19. марта Подружница СЛД у Лесковцу и Друштво психолога Србије Подружнице у Лесковцу, организовали су стручни састанак о теми : сексуалност-дисфункција и лечење-проф. др Јездимир Здравковић.

*27. марта говорило се о:

-Малигним болестима Јабланичког округа-стању и тенденцијама-др Секула Митић,

-Секундарној превенцији карцинома дојке-др Миливоје Стојановић,

-Малигним меланонима-дијагностици и терапији-проф. др Милан Вишњић.

*8. маја, проф. др Србобран Миљковић говорио је о Поремећајима спавања и терапији, а о Lendorminu-др Драгана Малеш.

*10. маја одржан је редовни стручни састанак Педијатријске секције СЛД са следећим дневним редом:

-Развојни поремећај кукова у одојчади на територији Лесковца-др С. Златановић,

-Савремена стремљења у дечијој ехокардиографији-Љ. Ђеранић-Београд,

-Место и улога ултразвука у дијагностици централног нервног система код превремено рођене деце-Г. Антонић-Београд,

-Ултразвучна дијагностика абдомена-П. Комар-Београд,

-Имунолошки аспекти дечије астме-Б. Каменов-Ниш,

-Нови принципи превентивне терапије астме у деце-Ј. Кнежевић-Београд,

-Антимикробна терапија у педијатрији- Д. Максимовић-Београд,

-Популациона политика Јабланичког округа од 1985. до 1994. године- Љ. Крстић-Лесковац

-Превентивне услуге Службе за здравствену заштиту деце и омладине по захтеву стручно-методолошког упутства одлуке Владе Србије М. Соколовић- Лесковац.

*31. маја на састанку Гастроентеролошке секције СЛД, поднета су следећа стручна саопштења:

-Ендоскопска ресекција великих полипа коло ректума део по део- Саша Гргов,

-Нестероидни антиинфламаторни лекови и клинички манифестна крварења из горњих партија дигестивног тракта- Јелица Димитријевић,

-Нересектабилни карциноми главе панкреаса-избор деривације-Нинослав Златановић.

-Лекови "Здравља" у гастроентерологији-Драган Стаменковић.

*25. септембра о Медицини и квалитету живота, говорио је Академик проф. др Војин Шуловић.

*5. децембра проф. др сци. мед. Милена Недељковић говорила је о теми Значај Chlamydiae trachomatis и урогениталних микоплазми у инфекцијама урогениталног тракта-дијагностици и савременим терапијским аспектима.

*11. децембра одржан је стручни састанак са следећим дневним редом:

-Приступ болеснику са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом- проф. др Видојко Ђорђевић,

-Учесталост терминалне реналне инсуфицијенције у Јабланичком округу-др Стеван Глоговац,

-Вирусни хепатитис Б и Ц на хемодијализи у Лесковцу-др Слободан Давинић и

-Акутна хемодијализа-Миомир Прокоповић.

*13. децембра одржана је Секција дечје и превентивне стоматологије.

И ове године је на свечан и пригодан начин обележена лекарска слава Св. Кузман и Дамњан. Домаћин славе, била је др Слађана Јовановић. Организована је и традиционална забава.

У 1997. години, одржано је 10 сатанака Председништва. Разматрају се питања из делокруга рада Председништва и Подружнице у целини. Утврђивана је динамика одржавања стручних састанака, прославе јубилеја служби, разматрани

су финансијски извештаји, утврђивана листа кандидата за награде и признања СЛД, именован Организациони одбор за прославу јубилеја Подружнице-50 година формирања и рада Подружнице, донета одлука о куповини књига за потребе Библиотеке Подружнице, предлагање чланова за Медицинску академију СЛД, давана идеје и предлози за бољу сарадњу Подружнице СЛД у Лесковцу и СЛД као низ других питања проистеклих из рада Подружнице.

Комисија за примаријат Подружнице СЛД у Лесковцу је у 1997. години. Одржала 3 састанка: 23. јануара, 27. марта и 25. септембра. Примаријуси су постали: др Властимир Перић, др Саша Гргов, др Нинослав Златановић, др Јелена Станимировић и др Драгослав Алексић.

Суд част није заседао.

Организациони одбор за прославу 50 година формирања и рада Подружнице одржао је састанак 23. јануара, 30. јануара, 6. фебруара, 13. фебруара, 20. фебруара и 27. фебруара. Решавана су сва питања у вези обележавања овог значајног јубилеја и донета одлука о штампању Споменице.

Изашла су из штампе два броја часописа (16 и 17) Apollinem medicum et Aesculapium.

У оквиру Подружнице СЛД у Лесковцу раде Актив стоматолога и Актив лекара опште медицине.

Са жаљењем истичемо да су ове године умрли дугогодишњи чланови Подружнице др Мирослав Поповић, др Ратко Поповић и др Ђорђе Костић.

Рад Подружнице у 1998. години

*Извештајна годишња скупштина Подружнице СЛД у Лесковцу, одржана је 22. јануара. Поднети су Извештаји о раду и Финансијски извештај за 1997. годину, као и План рада Подружнице СЛД у Лесковцу за 1998. годину.

*6. фебруара др М. Јовић је говорио о Преоперативној процени и хемодинамском мониторингу код болесника са срчаним обољењима, а др Б. Чалија, говорио је Самодонацији и интраоперативном спашавању крви.

*20. фебруара проф. др Стеван Илић је одржао предавање на тему Фактори ризика за коронарну болест и могућности њихове модификације, док је проф. др Видојко Ђорђевић говорио о Лескол-у - једноставном и прихватљивом лечењу хиперхолестеролемије.

*О ласер терапији-примне ласера у физикалној медицини, говорила је доц. др Милицас Лазовић, а о Рехабилитацији пацијената након алопластике-уграђених вештачких кукова, прим. др Мирослав Ђорђевић, на стручном састанку Подружнице одржаном 6. марта.

*Подружница СЛД у Лесковцу, Завод за заштиту здравља и Савез здравствених радника,

организовали су 13. марта, стручни састанак са следећим темама:

- Циљеви и мере здравствене политике-основа за реформу у области здравствене заштите-прим. др Веселин Петровић;

- Општи циљеви здравствене политике-др Мирослава Димитријевић;

- Спречавање и сузбијање заразних болести-др Зорана Кулић;

- Здравствена заштита породице и породични лекар- др Светислав Крстић;

- Квалитет и санитарна исправност хране, воде и ваздуха- др Маријана Стојановић и

- Здравље и етика-др Душан Митровић.

*23. априла поднета су 3 стручна саопштења:

- Крв и компоненте од крви-др Мирјана Стојановић;

- Избор крви за трансфузију-др Добривоје Стојановић и

- Антикоагулантна терапија и могућности њене контроле коагулометром-др Олга Михајловић-Илић.

*29. маја Председништво Гастроентеролошке секције Србије, Подружница СЛД у Лесковцу и Гастроентеролошки одсек Интернистичке службе Здравственог центра у Лесковцу, организовали су редовни састанак Гастроентеролошке секције Србије.

- Др С. Гргов је говорио о Двострукој, трострукој и четворострукој терапији за ерадикацију *Helicobacter pylori*: проспективна студија;

- Нестероидни и антиинфламаторни лекови и улкусна болест-М. Угљешић;

- Проблеми у дијагностици стромалних тумора гастроинтестиналног тракта: поводом једног случаја-М. Стефановић и

- *Cisap* у примарној дискинезији билијарног тракта-М. Илић.

*О супституционој терапији у постменопаузи посматраној са гинеколошког, ортопедског, кардиолошког и психијатријског становишта, говорио је Академик проф. др Војим Шуловић, на стручном састанку одржаном 19. јуна, после чега су чланови Подружнице упознати са Предлогом новог Статута СЛД.

*У организацији Председништва Подружнице СЛД у Лесковцу, 20. јуна 1998. године у сали Народног музеја представљена је монографија "Сијаринска Бања-извор здравља и живота", аутора прим. др Вукадина Ристића. О књизи су говорили Академик проф. др Војин Шуловић и проф. др Обрад Костић, рецензенти монографије. Књига је изашла у издању Подружнице СЛД у Лесковцу.

*Стручна служба Фармацеутске компаније "Здравље" и Подружница СЛД у Лесковцу, у сарадњи са Реуматолошким институтом у Београду, организовали су 26. јуна стручни састанак са следећим дневним редом:

- Новине у лечењу Реуматоид артхритиса-а проф. др Властимир Младеновић;

- Лечење остеопорозе- проф. др Нада Пилиповић и

- Примена Alpha D3 у остеопорози-доц. др Драгана Палић-Обрадовић.

*25. септембра обележена је 30-то годишњица рада и постојања Службе за патологију и судску медицину Здравственог центра у Лесковцу. Том приликом је одржан следећи стручни програм:

- Тридесетогодишњица Службе патологије и судске медицине у Лесковцу- М. Стефановић, Клиничко-моролошки аспект диференцијално-дијагностичких тешкоћа у решавању биопсија тумора костију-М. Атанацковић, Новине у дијагностици идиопатских и инфламаторних миопатија на биопсијском материјалу- Д. Тасић-Димов. Хемораргијска грозница патохистолошки налаз и улога телопатологије у бржој дијагностици- Ј. Милосављевић и сарадници.

*2. октобра одржан је сусрет здравствених радника Клиничко-болничког центра "Бежанијска коса" и Здравственог центра Лесковац. После поздравне речи директора Здравственог центра др Томислава Цветановића, приказан је филм КБЦ "Бежанијска коса" са предлозима за будућу сарадњу, док је о "Атипичним формама исхемије болести срца и псеудоинфарктној слици", говорио проф. др Светомир Стојинић. На крају је презентована књига под насловом "Клиничка електрофизиологија срчаних аритмија-од молекула до постеље", аутора проф. др И. Ламбића и проф. др С. Стојинића.

*22. октобра др Драган Јовановић је говорио о Постоперативној антимикробној терапији у условима економске кризе. После тога су додељена признања СЛД заслужним члановима Подружнице, као и награда најбоље дипломираном студенту медицине са нашег подручја у 1997. години.

*У сали Дома културе младих 10. децембра, Академик проф. др Војин Шуловић говорио је о Бубрегу и трудноћи-превенција обољења плода.

У другом делу овог скупа обављена је промоција БИБЛИОГРАФИЈА радова чланова Подружнице СЛД у Лесковцу од 1947.-1997. године, аутора прим. др Вукадина Ристића и прим. др Нинислава Златановића. О Библиографији је говорио Академик проф. др Војин Шуловић. И ова публикација је у издању Подружнице СЛД у Лесковцу.

*Здравствени центар-Интернистичка служба ОЈ Болница и Подружница СЛД у Лесковцу, организовали су поводом 35 година оснивања и рада Саветовалишта за дијабетичаре, стручни састанак, 16. децембра. Прим др Властимир Перић је говорио о 35-то годишњици организоване заштите дијабетичара у Лесковцу, проф. др сци. мед. М. Стојиљковић о дијабетесном стопалу,

мр. сци. мед.Оливера Јовановић DIAB CARE-националном програму заштите од шећерне болести, док је асист. др С. Раденковић говорио о DIAB CARE програму-наша искуства.

И ове године је на свечан и пригодан начин обележена лекарска слава Св. Кузман и Дамњан. Домаћин славе је био др Драган Јовановић. Организована је и лекарска забава. Разматрају се питања из делокруга рада Председништва и Подружнице у целини. Предлагани су кандидати за признања СЛД, разматрана стручна активност Подружнице, одлука о уплаћивању аванса за штампање Библиографије, разматрана могућност организовања екскурзија до Атине, анализиран Преднацрт Статута Српског лекарског друштва, извршена анализа новонастале ситуације узроковане одлуком министра за здравље о престанку рада свих облика прековременог рада у здравству, разматран извештај о финансијском пословању Подружнице,

разговарано о току припрема у вези организације лекарске славе и забаве, разматран план рада Подружнице СЛД у Лесковцу за 1999. годину, као и низ других питања из домена рада Подружнице, као и пословање По-дружнице у новонасталој ситуацији финансирања.

Комисија за примаријат одржала је два сас-танка. 10. септембра, позитивно мишљење за стицање звања примаријус добили су др Јовица Павловић и др Зорица Стајић-Лепојевић, а 4. децембра, др Славољуб Спасић.

Суд части у 1998. години није заседао.

Наша Подружница обједињује рад лекара са подручја Лесковца, Лебана, Бојника, Медвеђе, Грделице, Црне Траве, Вучја и Власотинца. У њеним редовима је 373 лекара специјалиста, 108 на специјализацији, доктора опште медицине је 136, стоматолога 39, од тог броја је 65 примаријуса, 6 магистра, 1 доктор наука и субспецијалиста 12.

**Председник Подружнице
Прим. др Властимир ПЕРИЋ**

УПУТСТВО САРАДНИЦИМА

Часопис APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM, поред осталог објављује научне и стручне радове који пре тога нису нигде у целости објављени.

Рукописе треба откуцати на машини за писање са двоструким проредом на пуној белој хартији уз слободан простор од 5 цм. са леве стране. Редакцији треба доставити оригинал и копију, од којих су оригинал и копија снабдевени свим потребним прилозима.

Прва страна треба да садржи: пуни назив рада на српском и енглеском језику; пуно име аутора, институцију, одељење или одсек и место у којем је рад урађен. На крају рада навести име и презиме правог аутора са адресом, ради кореспонденције.

Рад треба да има уобичајну форму: сажетак на српском и енглеском језику, увод, методе и материјал, резултате, тумачења, закључак, литературу.

Упућивање на литературу врши се навођењем презимена аутора и године публикације у заградама. Ако постоје више од 2 аутора треба навести само првог са уобичајеним додатком ет. ал. и годину. Ако се наводе више радова истог аутора у истој години, онда се поред године додају слова абетеде у листи литературе. У литератури се радови наводе у оригиналу без нумерације, абecedним редом по презименима аутора, и то: презиме и почетно или почетна слова имена свих аутора, година рада у заградама, пуни назив часописа, страница, а код књига још издавач и место издавања. За тачност наведене литературе одговара аутор.

Табеле треба да буду што прегледније на посебним листовима, кратким и јасним натписима, а у тексту назначити место за њих. Графиконе радити тушем у двострукој величини на паус-папиру, а легенде и објашњења на посебном листу са ознаком места у рукопису за њих. Табеле и графикони треба да су очигледни, тако да не захтевају детаљно коментарисање у тексту, и користити их када је то неопходно.

Фотографије беспрекорне на сјајној хартији, са ознаком увећања уз микрофотографију, а легенде и објашњења такође дати на посебном листу и са ознаком места за њих у тексту.

Редакција часописа сама врши ситније исправке, а у спорним случајевима у споразуму са аутором. Редакција не узима у разматрање рукописе који нису припремљени према овом упутству.

У вези текстова за друге рубрике обратити се главном уреднику ради договора.

Рукописе слати или лично доставити: Библиотеци Подружнице Српског лекарског друштва, Светозара Марковића 116, 16000 Лесковац

Уредништво

Već duže vreme snabdevamo Vas
izuzetno kvalitetnim računarima,
projektujemo za Vas mreže i kompletne
informacione sisteme, brinemo o
Vašoj opremi i pružamo Vam vrhunski
konsalting.

Ukratko, preuzeli smo na sebe
sve Vaše brige o informacionim
sistemima.

Proverite zašto imamo samo
zadovoljne poslovne partnere.



računari od poverenja

Leskovac, Ratka Pavlovića 12
Tel/Fax 016 213-866

web: www.lext.co.yu
e-mail: info@lext.co.yu