

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)  
ISSN 2217-8767 (Online)

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 69

Broj 5

Beograd, 2019.

ČASOPIS SAVEZA  
FARMACEUTSKIH  
UDRUŽENJA SRBIJE

5/2019

SADRŽAJ – CONTENTS

**Pregledni radovi – Review articles**

- **Ana Radović, Neda Milinković, Milan Stošović,  
Violeta Dopsaj, Svetlana Ignjatović** 323

**Povezanost koncentracije mokraćne kiseline sa tradicionalnim i  
ne-tradicionalnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kod  
bolesnika na hemodijalizi – retrospektivna analiza**

**The relationship between uric acid concentration and cardiovascular risk:  
retrospective analysis of patients on hemodialysis**

- **Aleksandra Stefanović, Aleksandra Zeljković,  
Jelena Vekić, Vesna Spasojević-Kalimanovska,  
Zorana Jelić-Ivanović, Slavica Spasić** 338

**Dislipidemija u dijabetes melitusu tip 2**

**Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus**

- **Sonja Vučković, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro,  
Lepa Jovanović, Milica Prostran** 349

**Uloga magnezijum-sulfata u terapiji akutnog postoperativnog bola**

**Role of magnesium sulfate in the treatment of acute postoperative pain**

**Kratka saopštenja – Short communications**

- **Marija Marković** 367

**Upotreba hajdučke trave (*Achillea millefolium* L.) u etnomedicini  
Pirotskog okruga (jugoistočna Srbija)**

**Application of yarrow (*Achillea millefolium* L.) in ethnomedicine  
of the Pirot county (southeastern Serbia)**

**Prilozi – Contributions**

- **Izveštaj sa 71. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije** 379

# **Povezanost koncentracije mokraćne kiseline sa tradicionalnim i ne-tradicionalnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na hemodijalizi – retrospektivna analiza**

**Ana Radović<sup>1</sup>, \*Neda Milinković<sup>2</sup>, Milan Stošović<sup>3</sup>,  
Violeta Dopsaj<sup>1,2</sup>, Svetlana Ignjatović<sup>1,2</sup>**

1 Centar za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Višegradska 26,  
11000 Beograd, Srbija

2 Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

3 Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Neda Milinković, Tel. +381644223685,  
e-mail: nedan@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

Literaturni podaci ukazuju da povećana koncentracija mokraćne kiseline (MK) predstavlja značajan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Cilj ove studije bio je da se retrospektivnom analizom ispita povezanost MK sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kod bolesnika na hemodijalizi. Za 110 bolesnika analizirane su vrednosti osnovnih parametara funkcije bubrega, metabolizma kostiju i faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u periodu od 2010. do 2017. godine. Rezultati ukazuju na značajno povećanje koncentracije uree ( $P=0,004$ ), kreatinina ( $P=0,028$ ) i neorganskog fosfata ( $P<0,001$ ), kao i značajne razlike u zavisnosti od pola ( $P=0,013$ ) u kategorijama rizika definisanim na osnovu granične koncentracije MK (cut off  $<350 \mu\text{mol/L}$ ). Nakon kontrolisanja efekta većine parametara, statistički značajne vrednosti koeficijenta korelacije dobijene su za MK i ureu ( $r=0,361$ ;  $P=0,0013$ ), kreatinin ( $r=0,388$ ;  $P=0,0005$ ) i neorganski fosfat ( $r=0,366$ ;  $P=0,0011$ ). Značajni regresioni koeficijenti su dobijeni za MK i muški pol ( $\beta=-0,227$ ,  $P=0,004$ ), godine starosti ( $\beta=-0,298$ ,  $P<0,001$ ), ureu ( $\beta=0,271$ ,  $P=0,005$ ) i neorganski fosfat ( $\beta=0,232$ ,  $P=0,009$ ). Prediktivna vrednost nezavisnih parametara u odnosu na MK je potvrđena za muški pol (OR=3,595; 95% CI: 1,421-9,094;  $P=0,007$ ) i neorganski fosfat (OR=14,842; 95% CI: 2,518-87,472,  $P=0,003$ ). Cox-ovom regresijom proporcionalnih nepoželjnih ishoda dobijen je najznačajniji udruženi efekat indeksa telesne mase i adekvatnosti dijalize na koncentraciju MK u odnosu na dužinu trajanja hemodijalize ( $P<0,0001$ ). Rezultati ove dugoročne studije ukazuju da se MK ne može smatrati nezavisnim faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti, ali da je kod bolesnika na HD, potrebno strateški kontrolisati nivo MK u cilju smanjenja posledičnih komplikacija, morbiditeta i mortaliteta.

**Ključne reči:** mokraćna kiselina, hemodijaliza, kardiovaskularni rizik, studija praćenja

---

## 1. Uvod

Mokraćna kiselina (MK) predstavlja krajnji proizvod metabolizma purina, koji u organizmu čoveka reguliše enzim ksantin-oksidoreduktaza koji prevodi hipoksantin u ksantin i ksantin u MK (1). U fiziološkim koncentracijama MK je prisutna u osnovnom molekularskom obliku, a kada je njena koncentracija u krvi povećana, spontano formira kristale mononatrijumurata. Uzimajući u obzir da se oko 70% ukupne količine MK izlučuje bubregom, kod 50% bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, zbog smanjenog klirensa, nagomilavaju se značajne količine MK (2). Dosadašnji literaturni podaci ukazuju na kontroverznu ulogu MK (3-5). Prema podacima dobijenim iz eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, pretpostavlja se da mokraćna kiselina ima dvostruku, prooksidantnu i antioksidantnu ulogu. U istraživanjima sprovedenim u kulturi ćelija i na animalnim modelima sa eksperimentalno izazvanom hiperurikemijom, pokazano je da je štetno prooksidantno delovanje MK vezano za njene intracelularne efekte. Takođe je pokazano da primena inhibitora transportera organskog anjona koji posreduje u blokadi ulaska MK u ćelije, deluje protektivno i ublažava oksidativni stres (5).

S druge strane, poznato je da MK nosi više od polovine antioksidativnog kapaciteta krvne plazme (6). Prisustvo MK u organizmu je esencijalno u održavanju vaskularnog integriteta i homeostaze u organizmu. Međutim, MK ispoljava svoj antioksidativni efekat samo u hidrofilnoj sredini, što znači da je njen antioksidativni kapacitet vezan isključivo za ekstracelularni prostor. Ova dvostruka uloga MK kao antioksidansa i prooksidansa u zavisnosti od specifičnih faktora i njihove interakcije, delimično objašnjava kontroverze o ulozi MK, ali u potpunosti ne objašnjava taj paradoks (7).

U poslednjih nekoliko decenija, rezultati velikih prospektivnih studija su promovisali ulogu MK kao nezavisnog faktora rizika u nastanku kardiovaskularnih (KV) i bubrežnih bolesti (8-11). Akcenat svih ovih studija je bio na ispitivanju nezavisne udruženosti hiperurikemije i KV poremećaja, kao i ispitivanju njene potencijalne uzročno-posledične uloge. Intenzivno ispitivanje povezanosti hiperurikemije i rizika za KV bolesti u nastanku vaskularnih, srčanih i bubrežnih oštećenja, daje kontroverzne rezultate. Rezultati studija pokazuju da je u opštoj populaciji, gde postoji relativno nizak rizik za KV bolesti, mokraćna kiselina relativno slab prediktor za nastanak KV bolesti. Potpuno suprotno, kod osoba sa visokim rizikom za KV bolesti, kao što su bolesnici u krajnjem stadijumu bolesti bubrega koji su na terapiji hemodijalizom (HD), MK je označena kao značajan, nezavistan faktor rizika za KV bolesti (10). Ovakvi podaci ukazuju na različit efekat hiperurikemije u različitim okolnostima (11). Mada je povišena koncentracija MK u značajnoj korelaciji sa razvojem ateroskleroze, hipertenzije, metaboličkog sindroma i gojaznosti, nije u potpunosti razjašnjen precizan mehanizam kojim MK ostvaruje svoje efekte kao

potencijalni faktor rizika za KV bolesti. Sve ovo ograničava primenu lekova kao što su antihipertenzivi, statini i alopurinol kod bolesnika na HD (12).

Cilj ove studije bila je retrospektivna analiza povezanosti koncentracije MK u serumu bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizom sa tradicionalnim i ne-tradicionalnim faktorima rizika za KV bolesti.

## **2. Materijal i metode**

### ***2.1. Analizirana populacija***

Ispitivanjem je obuhvaćeno 110 bolesnika (63 muškarca i 47 žena) sa krajnjim stadijumom bolesti bubrega (KSBB), koji se nalaze na programu hronične HD na Odeljenju hemodijalize Klinike za nefrologiju Kliničkog centra Srbije. Iz ispitivanja su izuzeti bolesnici koji se leče u ovoj ustanovi, ali se dijaliziraju u kućnim uslovima. Prosečna starost je bila 53 godine i svi bolesnici su bili stariji od 18 godina. Bolesnici su se dijalizirali tri puta nedeljno (svaki put 4 do 5 sati). Prosečno trajanje hronične HD je bilo 75 meseci. Svi ispitivani bolesnici se od 2011. godine dijaliziraju na visokofluksnim hemodijalizatorima koji daju najbolje performanse u ovoj vrsti supstitucione terapije.

Uzrok KSBB kod bolesnika na HD bio je: hronični glomerulonefritis kod 21% bolesnika (N=23), hipertenzivna nefroskleroza kod 26% bolesnika (N=28), dijabetesna nefropatija kod 12% bolesnika (N=13), policistična bolest bubrega kod 11% bolesnika (N=12), a kod 5% ispitivanih bolesnika (N=5) etiologija hronične bolesti bubrega je povezana sa bubrežnom kalkulozom. Ostali uzroci su bili manje zastupljeni ili nisu postojali jasni podaci o njima. Terapija alopurinolom je primenjivana kod 7% simptomatskih bolesnika (N=8) sa dijagnozom gihtnog (urikemijskog) artritisa. Na terapiji antihipertenzivima bilo je 61% bolesnika (N=67). Terapija statinima je primenjena kod 7% bolesnika (N=8) sa dijabetesom. Bolesnici su bili na kontrolisanom dijetetskom režimu ishrane zbog korekcije prisutne hiperkalijemije, tako da je indeks telesne mase (*Body Mass Index*, BMI) kod 63% bolesnika (N=60) bio ispod klinički značajnih kritičnih granica.

Klinički podaci su dobijeni iz baze podataka Odeljenja za hemodijalizu, a biohemijski i demografski parametri su dobijeni iz baze podataka laboratorijskog informacionog sistema (LabOnLine Ver 2 Rel. 2.03, Omnilab, Milan, Italy) Službe za urgentnu laboratorijsku dijagnostiku, Centra za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Izdvojeni su podaci za period od oktobra 2010. do oktobra 2017. godine.

### ***2.2. Laboratorijske metode***

Uzorci krvi su dobijeni venepunkcijom u periodu između 7 i 9 časova ujutru, nakon noćnog gladovanja, pre terapije hemodijalizom. Uzorci venske krvi ispitanika su sakupljeni u standardizovanim vakuum epruvetama (Beckton & Dickinson Vacutainer®

Blood Collection Tubes) na Odeljenu hemodijalize. Nakon venepunkcije, krv je donošena u laboratoriju i nakon vremena potrebnog za koagulaciju (oko 45 minuta), centrifugirana 15 minuta na 3 000 obrtaja/minuti na sobnoj temperaturi da bi se izdvojio serum, nakon čega su biohemijski parametri odmah analizirani.

Ispitivani biohemijski parametri: MK, urea, kreatinin, kalcijum i neorganski fosfat, određivani su na biohemijskom analizatoru Advia® 1800 (Siemens, USA). Koncentracije ispitivanih biohemijskih parametara su određivane rutinskim spektrofotometrijskim metodama, upotrebom komercijalnih reagenasa firme Siemens Healthcare GmbH, Germany. Preciznost metoda za odabrane biohemijske parametre je procenjena na osnovu rezultata određivanja komercijalnih kontrolnih uzoraka, a svi parametri su određivani metodama koje su verifikovane u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije, koji je akreditovao svoje metode određivanja prema standardima ISO 9001, ISO IEC 17025, ISO 15189. U ovom radu smo dodatno analizirali BMI, koji je izračunavan kao količnik težine (kg) i kvadrata visine (m<sup>2</sup>) ispitanika.

Krvni pritisak je meren pre sesije dijalize. Sistolni i dijastolni krvni pritisak su mereni korišćenjem klasičnog aparata - sa pumpicom i stetoskopom (13). Srednji arterijski pritisak (*Mean arterial blood pressure*, MAP) je preračunat kao zbir dijastolnog i 1/3 pulsog pritiska, koji predstavlja razliku sistolnog i dijastolnog pritiska.

Kao jedan od faktora koji je značajan u ispitivanju uticaja koncentracije MK kao faktora rizika za KV kod analiziranih bolesnika, dodatno je ispitivana dužina dijaliznog staža (u mesecima), kao i efikasnost HD izražene kao Kt/V (klirens uree po jedinici vremena u odnosu na dijaliziranu količinu tečnosti).

### **2.3. Statistička analiza**

Od statističkih testova koristili smo Kolmogorov-Smirov test za proveru raspodele podataka i Shapiro-Wilk test za grupe sa brojem podataka manjim od 50. Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ( $\bar{X}$ ), standardna devijacija (SD) i koeficijent varijacije (Kv) za parametre kod kojih raspodela nije statistički značajno odstupala od normalne. Za parametre kod kojih nije dobijena normalna raspodela, podaci su prikazani kao medijana (Me) i interkvartilni opseg prvog i trećeg kvartila skupa podataka (Q1-Q3). Za sve podatke definisan je interval pouzdanosti (*confidence interval*, CI) od 95%. Slaganje između grupa podataka analizirano je neparametarskim Chi-kvadrat testom i parametarskim ANOVA testom, a korelacije su predstavljene Spearman-ovim koeficijentom korelacije. U cilju identifikacije nezavisnih faktora koji utiču na koncentraciju MK u serumu, urađena je postepena binarna linearna regresiona analiza. Za ispitivanje efekata nekoliko promenljivih na koncentraciju MK, u vremenu, koristili smo Cox-ovu regresiju proporcionalnih nepoželjnih ishoda. Kao minimalni uslov za postojanje statističke značajnosti posmatrana je verovatnoća  $P < 0,05$ . Za statističku

analizu i grafički prikaz korišćeni su kompjuterski statistički programi MedCalc® Ver. 12.1.3 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium) i SPSS for Windows 11.5 (Chicago, IL, USA).

### 3. Rezultati

Sumarni prikaz karakteristika ispitivane populacije prikazan je u Tabeli I.

**Tabela I** Sumarni prikaz karakteristika ispitivane populacije (N=110)

**Table I** Summary of the study population's characteristics (N=110)

Promenljiva	$\bar{X} \pm SD$ / geometrijska sredina (95% CI)
Pol (muškarci/žene)	63/47
Starost (godine) *	53 (49-58)
Praćenje (godine) *	6 (5-6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) **	24,1±4,32
Hemodijaliza (meseci) *	75 (61-91)
Kt/V *	1,5 (1,3-1,8)
MAP (mmHg) *	88,3±14,75
MK (μmol/L) **	354±54,0
Urea (mmol/L) *	20,9 (20,1-21,8)
Kreatinin (μmol/L) **	830±199,4
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) *	6 (5-6)
Ukupan kalcijum (mmol/L) **	2,26±0,170
Neorganski fosfat (mmol/L) **	1,60±0,363

Kontinualne promenljive su prikazane kao \*srednja vrednost ± 1 SD i \*\*geometrijska sredina (95% CI), a kategoričke promenljive su prikazane kao apsolutne frekvence

BMI, indeks telesne mase; eGFR, procenjena brzina glomerularne filtracije prema MDRD formuli; Kt/V, klirens uree u jedinici vremena po količini dijalizirane tečnosti; MAP, srednji arterijski pritisak; MK, mokraćna kiselina;

Primenom Kolmogorov-Smirnov testa utvrđeno je da raspodela nije normalna (ne-Gausova raspodela) za sledeće parametre: dužina praćenja bolesnika, godine starosti, dužina trajanja HD u mesecima, urea, procenjena brzina glomerularne filtracije

prema MDRD formuli (eGFR). Ovi parametri su logaritamski transformisani u kasnijim analizama. Svi ostali ispitivani parametri imaju normalnu raspodelu.

Ispitivana grupa od 110 bolesnika na programu hronične HD, podeljena je u dve kategorije na osnovu serumske koncentracije MK, a kao cut-off vrednost je uzeta koncentracija od 350  $\mu\text{mol/L}$ , koja predstavlja vrednost medijane u ispitivanoj grupi. U ispitivanoj populaciji, 55 osoba imalo je MK  $<350 \mu\text{mol/L}$  i u toj grupi je bilo 25 muškaraca i 30 žena. Vrednosti MK  $>350 \mu\text{mol/L}$  nađene su kod 55 bolesnika, 38 muškaraca i 17 žena. Karakteristike ispitivane grupe učesnika u okviru dve kategorije MK prikazane su u Tabeli II. Analiza razlike između ispitivanih parametara za različite kategorije koncentracije MK urađena je za kontinualne promenljive analizom varijanse (ANOVA) za jedan kriterijum klasifikacije, a za kategoričke parametre Chi-kvadrat testom. Rezultati ANOVA testa su pokazali da postoji značajna razlika koncentracije uree ( $P=0,004$ ), kreatinina ( $P=0,028$ ) i neorganskog fosfata ( $P<0,001$ ), dok je Chi-kvadrat test pokazao značajne razlike u zastupljenosti različitih polova ( $P=0,013$ ) u kategorijama rizika definisanim na osnovu koncentracije MK (Tabela II).

Značajne vrednosti Spearmanovih koeficijenata korelacije nađeni su između koncentracije MK i muškog pola ( $r=-0,233$ ;  $P=0,014$ ), godina starosti ( $r=-0,331$ ;  $P<0,001$ ), Kt/V ( $r=-0,198$ ,  $P<0,01$ ), uree ( $r=0,355$ ;  $P<0,001$ ), kreatinina ( $r=0,272$ ;  $P=0,004$ ) i neorganskog fosfata ( $r=0,441$ ;  $P<0,001$ ). Statistički značajna korelacija je nađena između pojave akutnog koronarnog sindroma i starosti bolesnika ( $r=0,238$ ;  $P=0,012$ ), kreatinina ( $r=-0,222$ ;  $P=0,020$ ), eGFR ( $r=0,192$ ;  $P=0,044$ ) i statina ( $r=0,268$ ;  $P=0,005$ ). Rezultati Spearmanove korelacione analize su pokazali statistički značajnu korelaciju između sekundarnog dijabetesa i statina ( $r=0,191$ ;  $P=0,045$ ). Međutim, posle kontrolisanja uticaja za godine starosti, pol, BMI, eGFR, trajanje HD u mesecima, trajanje sesije HD u satima, terapiju antihipertenzivima, alopurinolom i statinima, statistički značajne vrednosti koeficijenata korelacije su ostale između koncentracije MK i uree ( $r=0,361$ ;  $P=0,0013$ ), kreatinina ( $r=0,388$ ;  $P=0,0005$ ) i neorganskog fosfata ( $r=0,366$ ;  $P=0,0011$ ).



**Tabela II** Karakteristike ispitivanih pacijenata prema kategorijama rizika na osnovu koncentracije mokraćne kiseline**Table II** Characteristics of the analyzed patients according to the risk categories regarding the uric acid concentrations

	Mokraćna kiselina		P <sup>a</sup>
	<350 µmol/L N=55	>350 µmol/L N=55	
Praćenje (godine) <sup>c, b</sup>	5,3 (4,6-6,1)	5,6 (5,0-6,4)	0,523
Starost (godine) <sup>c, b</sup>	53,9 (45,7-63,5)	52,2 (50,4-57,3)	0,716
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	24,2 ± 4,88	24,0 ± 3,79	0,841
Hemodijaliza (meseci) <sup>c, b</sup>	77,8 (59,2-102,4)	71,5 (52,4-97,4)	0,679
Kt/V <sup>d</sup>	1,58 ± 0,31	1,52 ± 0,32	0,345
MAP (mmHg) <sup>d</sup>	87,4 ± 13,2	87,9 ± 13,1	0,946
Urea (mmol/L) <sup>c, b</sup>	19,7 (18,6-20,8)	22,2 (20,9-23,6)	0,004
Kreatinin (µmol/L) <sup>d</sup>	788 ± 159,8	872 ± 226,3	0,028
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>c, b</sup>	6 (5-6)	6 (5-6)	0,864
Ukupan kalcijum (mmol/L) <sup>d</sup>	2,27 ± 0,156	2,25 ± 0,184	0,526
Neorganski fosfat (mmol/L) <sup>d</sup>	1,45 ± 0,310	1,75 ± 0,353	< 0,001
Hipertenzija (ne/da)	25/30	27/28	0,704
DM (ne/da)	53/2	49/6	0,144
AKS (ne/da)	45/10	48/7	0,431
HM (ne/da)	46/9	44/11	0,623
Antihipertenzivi (ne/da)	23/32	20/35	0,559
Alopurinol (ne/da)	52/3	50/5	0,465
Statini (ne/da)	53/2	49/6	0,144
Pol (muški/ženski)	25/30	38/17	0,013
Osnovne bubrežne bolesti:			
1. Hipertenzivna nefroskleroza	13	15	0,787
2. Dijabetesna nefropatija	7	6	
3. Hronični GN	11	12	
4. Policistična bolest bubrega	5	7	
5. Bubrežna kalkuloza	4	1	

<sup>a</sup>ANOVA za jedan kriterijum klasifikacije između dve grupe definisane na osnovu nivoa mokraćne kiseline za kontinualne promenljive i Chi-kvadrat test za proporcije (procenite)

<sup>b</sup>Statistički testovi sa logaritamski transformisanim vrednostima

<sup>c</sup>Geometrijska sredina i 95% interval pouzdanosti (CI)

<sup>d</sup>Aritmetička sredina ± Sd

BMI, indeks telesne mase; eGFR, procenjena brzina glomerularne filtracije prema MDRD formuli; GN, glomerulonefritis; Kt/V, klirens uree po jedinici vremena u odnosu na dijaliziranu količinu tečnosti; MAP, srednji arterijski pritisak; MK, mokraćna kiselina; DM, dijabetes mellitus; AKS, akutni koronarni sindrom; HM, hronična miokardiopatija; HD, hemodijaliza.

U cilju identifikacije nezavisnih determinanti koncentracije MK u serumu, urađena je postepena binarna linearna regresiona analiza. Rezultati analize su prikazani u Tabeli III. Korišćena je postepena metoda da bi se izbegli problemi sa multikolinearnošću, s obzirom da postoji snažna korelacija između pojedinih parametara. Koeficijent determinacije,  $R^2$ , koji govori o procentu varijacija zavisne promenljive i koji je objašnjen regresionim modelom, iznosio je 0,478. Korigovani  $R^2$ , koji predstavlja koeficijent determinacije usklađen sa brojem nezavisnih promenljivih uključenih u model, iznosio je 0,448. Samo za parametre: muški pol ( $\beta=-0,227$ ,  $P=0,004$ ), godine starosti ( $\beta=-0,298$ ,  $P<0,001$ ), urea ( $\beta=0,271$ ,  $P=0,005$ ) i neorganski fosfat ( $\beta=0,232$ ,  $P=0,009$ ), dobijene su statistički značajne vrednosti regresionog koeficijenta ( $\beta$ ). Znači da posmatrane promenljive značajno doprinose, odnosno određuju vrednost zavisne promenljive, u ovom slučaju MK. Od ispitivanih parametara, nezavisna korelacija sa koncentracijom MK u serumu ostaje za muški pol, godine starosti, ureu i neorganski fosfat (Tabela III).

**Tabela III** Postepena binarna regresiona analiza nezavisne povezanosti mokraćne kiseline sa ispitivanim parametrima

**Table III** Gradual binary regression analysis of the independent association of uric acid with the analyzed parameters

	Mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ )	
	$R^2 = 0,478$	
	korigovan $R^2 = 0,448$	
	$\beta$	$P^*$
Pol (muški)	-0,227	0,004*
Starost (godine)	-0,298	< 0,001*
Urea (mmol/L)	0,271	0,005*
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,004	0,966
Ukupni kalcijum (mmol/L)	-0,094	0,282
Neorganski fosfat (mmol/L)	0,232	0,009*

\* $P < 0,05$  – statistički značajan prediktor

<sup>a</sup>Statistički testovi sa log-10 transformisanim vrednostima

$R^2$  - koeficijent determinacije koji ukazuje na procenat varijacija zavisne promenljive

**korigovani  $R^2$**  – koeficijent determinacije usklađen sa brojem nezavisnih promenljivih uključenih u model

$\beta$  - regresioni koeficijent

U cijju utvrđivanja jačine i prediktivnog potencijala parametara koji su ostali u nezavisnoj korelaciji sa koncentracijom MK u serumu (muški pol, godine starosti, urea, neorganski fosfat), urađena je binarna logistička regresiona analiza prediktivnog potencijala pomenutih parametara u pogledu koncentracije MK. U Tabeli IV prikazan je Odds ratio (OR) koji predstavlja odnos šansi za prisustvo viših koncentracija nezavisnih prediktora u grupi sa visokom serumskom koncentracijom MK (>350  $\mu\text{mol/L}$ ) u poređenju sa grupom sa nižom serumskom koncentracijom MK (<350  $\mu\text{mol/L}$ ). Prediktivna vrednost dobijenog modela je potvrđena logističkom regresijom za muški pol ( $P=0,007$ ) i neorganski fosfat ( $P=0,003$ ) koji su zadržali statističku značajnost.

**Tabela IV** Binarna logistička regresiona analiza prediktivnog potencijala izdvojenih parametara prema koncentraciji mokraćne kiseline

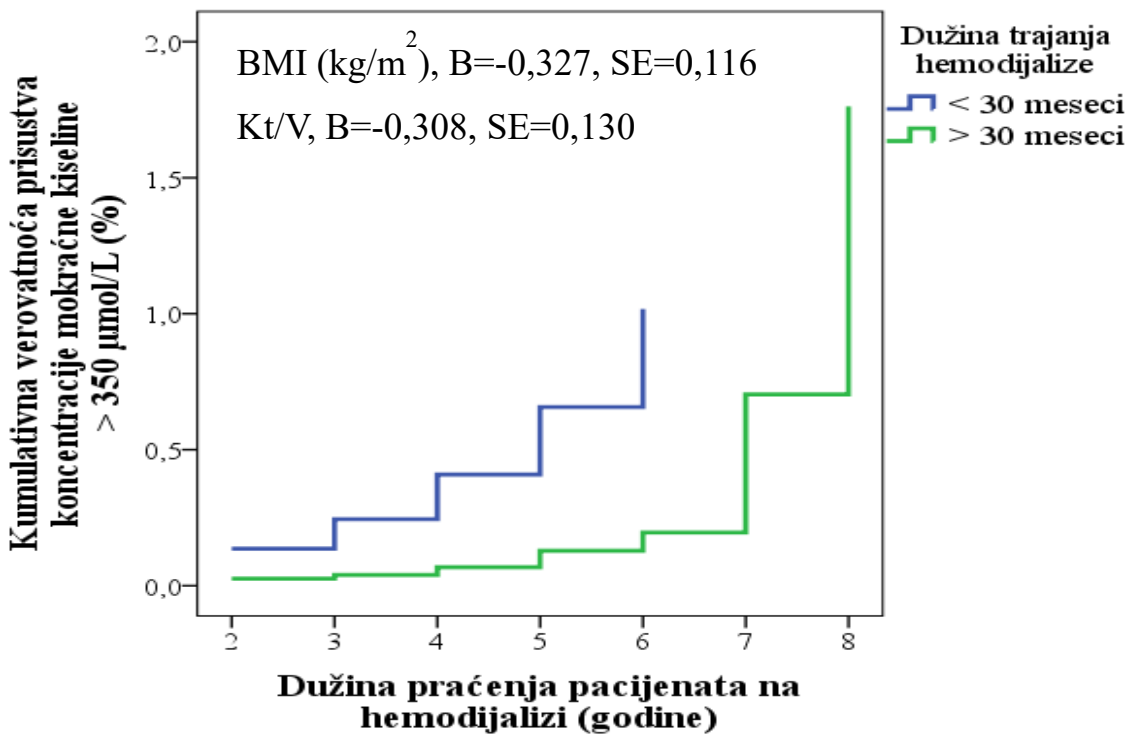
**Table IV** Binary logistic regression analysis of the predictive potential of the selected parameters according to the uric acid concentration

	Mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ )	
	OR (95% CI)	P*
Pol (muški)	3,595 (1,421-9,094)	0,007*
Starost (godine)	0,983 (0,951-1,016)	0,315
Urea (mmol/L)	1,075 (0,954-1,211)	0,234
Neorganski fosfat (mmol/L)	14,842 (2,518-87,472)	0,003*

\* $P < 0,05$  – statistički značajna vrednost OR

OR (95% CI) odds ratio, 95% interval pouzdanosti

Cox-ovom regresijom proporcionalnih nepoželjnih ishoda ispitivali smo efekat svih analiziranih promenljivih u periodu praćenja bolesnika na HD na koncentracije MK <350  $\mu\text{mol/L}$  i >350  $\mu\text{mol/L}$ , koristeći Wald-ov test provere značajnosti koeficijenata prediktivnih parametara.



of 8 years; effect of body mass index (BMI) and hemodialysis adequacy (Kt/V) on uric acid concentration in relation to the duration of hemodialysis

Najznačajnija razlika u koncentraciji MK, u periodu od osam godina praćenja, nađena je u odnosu na dužinu trajanja HD u mesecima (cut of 30 meseci) (Slika 1). Ispitivan je i udruženi efekat ostalih određivanih parametara, tj. u kojoj meri oni dovode do promene koncentracije MK sa dužinom trajanja dijalize, i najznačajniji uticaj dobijen je za kombinaciju parametara BMI i Kt/V prema izračunatim statističkim podacima redom: HR=0,721, 95% CI: 0,574-0,906, P=0,005; HR=0,735, 95% CI: 0,570-0,948, P=0,018, gde je HR nepoželjni ishod, tj. koncentracija MK >350 µmol/L (*hazard ratio*, HR).

#### 4. Diskusija

U naučnoj literaturi postoji veliki broj epidemioloških studija koje su ispitivale dijagnostičke karakteristike MK kao faktora rizika za KV bolesti kod bolesnika na HD (14). Međutim, ne postoji jasno slaganje u objavljenim rezultatima.

Prema rezultatima naše studije, MK se ne bi mogla razmatrati kao nezavistan faktor rizika za nastanak i razvoj KV komplikacija kod bolesnika na HD, jer nije pronađena statistički značajna korelacija između koncentracije MK i pojave analiziranih KV komplikacija koje su široko rasprostranjene u analiziranoj populaciji: nefroangioskleroza (58 bolesnika), akutni koronarni sindrom (17 bolesnika) i hronična ishemijska miokardopatija (20 bolesnika). Mada ispitivani bolesnici na HD imaju

očekivano visoke vrednosti MK u krvi, teško je utvrditi da li su te vrednosti samo posledica gubitka funkcije bubrega koja je supstituisana programom HD, ili imaju i ulogu u nastanku hronične bubrežne insuficijencije i razvoju KV bolesti s obzirom na dominantan klirens MK na nivou bubrega. Procena KV rizika kod bolesnika na HD je otežana zbog neuspeha opšte prihvaćenih faktora rizika da u potpunosti obuhvate povišen rizik od KV bolesti (povratni epidemiološki efekat) i prisustva komplikacija koji su specifično povezani sa bubrežnom insuficijencijom. Prema preporuci Grupe za skrining srčanog udara, prevenciju i edukaciju (*Screening for Heart Attack Prevention and Education*, SHAPE), neophodna je implementacija novih dijagnostičkih postupaka koji podrazumevaju primenu neinvazivnih „imidžing“ tehnika i određivanje specifičnih biomarkera koji treba da poboljšaju procenu KV rizika u ovoj populaciji, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika (15).

U većini do sada objavljenih studija pokazana je povezanost hiperurikemije sa muškim polom, starosnom dobi, nivoom bubrežne funkcije, arterijskom tenzijom i metaboličkim poremećajima (abdominalnom gojaznošću, rezistencijom na insulin, DM tip-2) (9-11). Akcenat svih ovih studija je bio na ispitivanju nezavisne povezanosti hiperurikemije i KV poremećaja, kao i ispitivanje njene potencijalne uzročno-posledične uloge u nastanku ovih bolesti. Postoje podaci koji pokazuju da sniženje koncentracije MK u krvi primenom farmakološke terapije, može imati pozitivne efekte u regulaciji krvnog pritiska, što ide u prilog potencijalne uloge hiperurikemije u nastanku KV morbiditeta (14). Međutim, nakon predstavljanja rezultata Framingham Heart studije iz 2003. godine, Američko udruženje za KV bolesti (*American Heart Association*, AHA) objavilo je da MK ne predstavlja nezavisni faktor rizika za koronarne sindrome jer nije nezavisna od hipertenzije (16). Rezultati naše studije su u slaganju sa ovom konstatacijom. Ispitivanjem analiziranih podataka nije pronađena statistički značajna korelacija između koncentracije MK i pojave KV komplikacija. Međutim, dobijeni su statistički značajni udruženi efekti BMI i Kt/V sa dužinom trajanja sesije HD na koncentracije MK, u periodu praćenja ispitivanih bolesnika. Nivoi BMI i Kt/V ispod graničnih vrednosti imaju „zaštitni“ efekat na koncentraciju MK, tj. kontrolisane vrednosti ovih ispitivanih prediktora smanjuju za oko 30% nepoželjan ishod povećanih koncentracija MK (Slika 1). Suprotno, Nemati i sar. sugerišu da je efikasnost kontrolisanja koncentracije MK nezavisna od povećane adekvatnosti ili trajanja dijalize, tj. da je neophodno promeniti ishranu, stil života i primeniti odgovarajuću terapiju za korigovanje hiperurikemije (17).

S druge strane, u našoj studiji statistički značajna regresija dobijena je između koncentracije MK i parametara muški pol, godine starosti, urea i neorganski fosfat. Ovi parametri imaju snažan prediktivan potencijal za koncentraciju MK. Studija Tao i sar. ukazuje da je hiperurikemija specifično udružena sa KV faktorima rizika kod žena (18). Stubnova i sar. sugerišu da terapijski cilj delovanja na hiperurikemiju treba da bude selektivan u odnosu na pol bolesnika (19). Jedan broj studija ukazuje na bolji stepen preživljavanja kod žena, usled protektivnog delovanja, ali ne treba zanemariti potpuno

oslabljenu funkciju bubrega kod bolesnika na HD. Takođe, prisustvo menopauze kod žena se povezuje sa postmenopausalnim porastom MK koje nastaje usled izmenjenog efekta estrogena na reapsorpciju MK na nivou bubrežnih tubula. Buduće studije bi trebalo da razjasne mehanizam zbog kojeg postoji razlika u efektu MK kao KV faktora rizika u odnosu na pol i u odnosu na specifično stanje bolesnika.

Uzimajući u obzir specifičnosti ispitivane populacije u ovoj studiji, kod koje se programom hemodijalize održava ravnoteža između kalcijuma i neorganskog fosfata, i pored statistički značajnog prediktivnog potencijala neorganskog fosfata za visoke nivoe MK, dobijeni 95% CI je bio neočekivano širok. Literaturni podaci najčešće navode kao uzrok jako širokog 95% CI za OR, mali broj podataka u analiziranoj grupi, kao i udruženost sa visokom OR vrednosti u logističkoj regresiji (20, 21). Visoka OR vrednost dobijena u našoj studiji, može ukazati na širok 95% CI za analizirane koncentracije neorganskog fosfata. Takođe, uzrok može biti preklapanje vrednosti neorganskog fosfata između grupa koje su podeljene na osnovu koncentracije mokraćne kiseline. Međutim, statistički značajan ( $P = 0,003$ ) rezultat širokog 95% CI za OR u našoj studiji bi mogao da ukaže na nedovoljnu pouzdanost u pogledu efekta koncentracije neorganskog fosfata na vrednosti MK veće od  $350 \mu\text{mol/L}$ , odnosno da se ipak sa sigurnošću ne bi moglo tvrditi da li je efekat koncentracije neorganskog fosfata na povećanje koncentracije  $\text{MK} > 350 \mu\text{mol/L}$  mali ili veliki, s obzirom da je dobijena statistička, ali nije potvrđena i klinička značajnost.

Ograničenje ove studije leži u činjenici da su nakon podele bolesnika na osnovu koncentracije MK, grupe sadržale relativno mali broj ispitanika. Takođe, u dizajnu studije se nije pretpostavio efekat ograničenog broja uzoraka analizirane specifične populacije, na statistički dobijene prediktivne vrednosti ispitivanih parametara. Ova studija je bila retrospektivna studija sa ograničenim brojem analiziranih parametara, s obzirom da su u statističku obradu uzeti samo parametri koji su određivani za svakog bolesnika, tako da nisu obrađeni svi opšti i specifični faktori rizika. Zbog toga su izostavljeni podaci o parametrima lipidnog statusa, inflamacije, albuminu i iPTH. Dodatno, period praćenja bolesnika je bio ograničen na sedam godina, tako da su potrebne buduće dugoročne studije koje bi pratile veći broj parametara, kako bi se konačno mogao izvesti zaključak o povezanosti koncentracije MK sa rizikom za KV bolesti bolesnika na hemodijalizi.

#### ***4.1. Zaključak***

Na osnovu prikazanih rezultata naše studije, može se zaključiti da MK nema ulogu nezavisnog faktora rizika za KV komplikacije kod bolesnika na HD. Ova retrospektivna studija praćenja ukazuje da na koncentracije MK značajno utiču indeks telesne mase i adekvatnost dijalize, udruženo sa dužinom trajanja programa HD. Takođe, muški pol i neorganski fosfat bolesnika na HD imaju snažan prediktivan potencijal za koncentraciju MK. Ovo navodi na zaključak da je pri ispitivanju nivoa MK, neophodno uzeti u obzir uticaj pola, starosti, trajanja dijalize i drugih KV faktora

rizika u cilju smanjenja KV komplikacija kod ove specifične populacije bolesnika. Buduće studije bi trebalo da istražuju efekat specifičnih lekova na nivoe MK kod bolesnika na programu HD, u smislu terapijske selektivnosti u odnosu na pol, starost bolesnika, dužinu dijaliznog staža i adekvatnosti dijalize, a sve u cilju prevencije KV komplikacija i adekvatnog individualnog lečenja bolesnika sa terminalnom slabosti bubrega.

## 5. Zahvalnica

Ova studija je finansijski podržana sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat broj 175036).

## 6. Literatura

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14.
2. Toida T, Sato Y, Komatsu H, Kitamura K, Fujimoto S. Pre- and postdialysis uric acid difference and risk of long-term all-cause and cardiovascular mortalities in Japanese hemodialysis patients; Miyazaki dialysis cohort study. *Blood Purif* 2019;47(suppl 2):1-6.
3. Bobulescu IA, Moe OW: Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19: 358-71.
4. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS: Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 362-70.
5. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:409-14.
6. Maria Lorenza Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *European Cardiology Review* 2016;11:54-9.
7. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids* 2008;27:608-19.
8. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum acid uric and risk of cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;13:7-13.
9. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension* 2000;36:1072-8.
10. Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and Eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J* 2011;32:218-25.
11. Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65:1041-9.

12. Munar M, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:1487-96.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part I: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111: 697-716.
14. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20:18.
15. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Shah PK, SHAPE Task Force: The First SHAPE(Screening for Heart Attack Prevention and Education) Guideline. *Crit Pathw Cardiol* 2006;5:187.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050.
17. Nemati E, Khosravi A, Einollahi B, Meshkati M, Taghipour M, Abbaszadeh S. The relationship between dialysis adequacy and serum uric acid in dialysis patients; a cross-sectional multi-center study in Iranian hemodialysis centers. *J Renal Inj Prev*. 2017; 6: 142-7.
18. Tao M, Pi X, Ma X, Shi Y, Zhang Y, Gu H, Chi Y, Zhuang S, Liu N. Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multicentre and cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9:e025453.
19. Stubnova V, Os I, Hoiieggen A, Solbu MD, Grundtvig M, Westheim AS, Atar D, Waldum-Grevbo B. Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:4.
20. Devika S, Jeyaseelan L, Sebastian G. Analysis of sparse data in logistic regression in medical research: A newer approach. *J Postgrad Med*. 2016;62(1):26-31.
21. Sze Hueu T, Say Beng T. The Correct Interpretation of Confidence Intervals. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2010;19(3):276-278.
22. Hur I, Choi SJ, Kalantar-Zadeh K. Serum uric acid and mortality risk among maintenance hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36:302-4.



# The relationship between uric acid concentration and cardiovascular risk: retrospective analysis of patients on hemodialysis

Ana Radović<sup>1</sup>, \*Neda Milinković<sup>2</sup>, Milan Stošović<sup>3</sup>,  
Violeta Dopsaj<sup>1,2</sup>, Svetlana Ignjatović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Višegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia.

<sup>2</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, 11221 Belgrade, Serbia.

<sup>3</sup> Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia.

\* Corresponding author: Neda Milinković, Tel. +381644223685,  
e-mail: nedan@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Summary

Literature data indicate that increased uric acid (UA) levels are an important risk factor for cardiovascular disease. The aim of this study was to examine the association of UA with cardiovascular risk factors in patients with hemodialysis using retrospective analysis. In 110 patients, we studied the values of basic renal function parameters, bone metabolism and cardiovascular risk factors in the period from 2010 to 2017. The results indicate a significant increase in urea ( $P=0.004$ ), creatinine ( $P=0.028$ ) and inorganic phosphate ( $P=0.001$ ), as well as significant differences in gender ( $P=0.013$ ), in risk categories defined on the basis of the UA decision limit (cut off  $<350 \mu\text{mol/L}$ ). After controlling the effects of most parameters, statistically significant correlation coefficients were obtained for UA and urea ( $r=0.361$ ;  $P=0.0013$ ), creatinine ( $r=0.388$ ;  $P=0.0005$ ) and inorganic phosphate ( $r=0.366$ ;  $P=0.0011$ ). Significant regression coefficients were obtained for UA and male gender ( $\beta=-0.227$ ,  $P=0.004$ ), age ( $\beta=-0.298$ ,  $P<0.001$ ), urea ( $\beta=0.271$ ,  $P=0.005$ ) and inorganic phosphate ( $\beta=0.232$ ,  $P=0.009$ ). The predictive value of independent parameters in relation to UA was confirmed for male gender ( $\text{OR}=3.595$ ; 95% CI: 1.421-9.094;  $P=0.007$ ) and inorganic phosphate ( $\text{OR}=14.842$ ; 2.518-87.472,  $P=0.003$ ). By Cox regression analysis of proportional hazard ratio, we obtained the most significant combined effect of the body mass index, dialysis and diastolic pressure on UA concentration in relation to the duration of hemodialysis ( $P < 0.0001$ ). The results of this long-term study suggest that UA can not be considered an independent cardiovascular risk factor, but that HD patients need to strategically control the level of MK in order to reduce the resulting complications, morbidity and mortality.

**Key words:** uric acid, hemodialysis, cardiovascular risk, monitoring study

---

## **Dislipidemija u dijabetes melitusu tip 2**

**Aleksandra Stefanović\* , Aleksandra Zeljković, Jelena Vekić,  
Vesna Spasojević-Kalimanovska, Zorana Jelić-Ivanović, Slavica Spasić**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

\* Autor za korespondenciju: Aleksandra Stefanović, Tel. + 381 11 3951 264  
e-mail: alex@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Dijabetes melitus tip 2 je hronično oboljenje sa visokom prevalencom, koje se karakteriše hiperglikemijom, ali i poremećajima u metabolizmu lipida i proteina. Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB) i upravo se dislipidemija smatra ključnim uzročnikom ovog povećanog rizika. Hipertrigliceridemija, snižena koncentracija holesterola u lipoproteinskim česticama visoke gustine (HDL-h) i promena u raspodeli lipoproteinskih čestica niske gustine (LDL) u smeru većeg udela malih čestica, bogatih trigliceridima, predstavljaju najvažnije promene lipidnog profila koje se odnose na dislipidemiju u dijabetesu. Kako je dijabetes stanje kontinuirane blage inflamacije niskog stepena i stalne produkcije slobodnih radikala, HDL lipoproteinske čestice takođe podležu strukturnim i funkcionalnim promenama, usled čega gube svoje ateroprotektivne osobine. Terapija dislipidemije kod pacijenata mlađih od 40 godina bez prisutnih drugih faktora rizika za razvoj KVB počinje promenom životnog stila, a kod pacijenata starijih od 40 godina lekovi izbora u terapiji su statini. Glikemijska i lipidna kontrola kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa značajno umanjuje rizik od nastanka KVB.

**Ključne reči:** dijabetes melitus tip 2; dislipidemija;  
rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

---

## Uvod

Dijabetes melitus tip 2 je najčešća metabolička bolest koju karakteriše poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, odnosno hiperglikemija (1). Međutim, poremećaji u metabolizmu ugljenih hidrata, u ovom oboljenju praćeni su i poremećajima metabolizma lipida, kao i proteina. Ovako kompleksni metabolički disbalansi nastaju kao posledica smanjenog lučenja insulina, koje je udruženo sa smanjenom osetljivošću (rezistencijom) insulinskih receptora na insulin. Dijabetes melitus tip 2 je jedno od najčešćih hroničnih, nezaraznih oboljenja kako globalno, tako i u našoj zemlji (2). Stalni porast incidence dijabetes melitusa tip 2 koji poprima epidemijski karakter predstavlja svakako jedan od najvećih zdravstvenih izazova 21. veka. Radi se o multifaktorskom, patofiziološkom stanju koje je usko povezano sa gojaznošću, promenama u parametrima lipidnog profila, izmenjenim oksidativnim statusom, blagom inflamacijom i kao takvo, povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB).

Epidemiološki podaci govore da je 2014. godine 8,5% odraslog stanovništva u svetu imalo dijagnozu dijabetesa, a po podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine 1,6 miliona ljudi umrlo je od direktnih posledica ove bolesti (3). Broj obolelih od dijabetesa raste već duži niz godina, svuda u svetu i procenjuje se da će 2040. godine iznositi oko 642 miliona (2). Najveći procenat novoobolelih od dijabetesa (80%) živi u zemljama u razvoju u kojima se i očekuje najveći porast broja obolelih u budućem periodu. Procenjuje se da u našoj zemlji od dijabetesa boluje 750 hiljada ljudi, što čini oko 13,2 % naše odrasle populacije, pri čemu 95% obolelih ima tip 2 dijabetes (2). Najveći broj pacijenata u trenutku dijagnoze dijabetes melitusa tip 2 ima između 40 i 60 godina starosti. Međutim, najnovija istraživanja ukazuju na sve veću učestalost bolesti među decom i adolescentima, što se povezuje kako sa nepravilnom ishranom i većim procentom gojazne dece i mladih osoba, tako i sa sedentarnim načinom života (3). Početni simptomi ove bolesti su blagi i ona najčešće protiče neopaženo u početnim stadijumima, a otkriva se tek u stadijumima uznapredovale bolesti, kada se jave neke od hroničnih komplikacija. Prema podacima Registra za dijabetes u Srbiji, više od polovine novoregistrovanih pacijenata već ima istoriju jedne ili više hroničnih komplikacija bolesti, ishemijsku bolest srca, moždani udar, dijabetesno stopalo, retinopatiju, neuropatiju ili nefropatiju, čime tretman i terapija dijabetesa bivaju u mnogome otežani (2).

## Patofiziološki mehanizmi nastanka dislipidemije u dijabetesu

Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2 smatraju se osobama sa povećanim rizikom za razvoj KVB. Kod ovih pacijenata kardiovaskularni rizik je prisutan godinama pre pojave hiperglikemije. Kao glavni razlog navodi se činjenica da KVB i tip 2 dijabetes melitus dele iste tradicionalne faktore rizika: insulinsku rezistenciju, gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju, odnosno komponente metaboličkog sindroma. Pacijenti

s dijabetes melitusom tip 2 u proseku imaju dva do četiri puta veći rizik za razvoj KVB u poređenju sa opštom populacijom (4).

Iako se dugo vremena smatralo da hiperglikemija predstavlja najvažniji faktor povećanog rizika za razvoj KVB kod ovih pacijenata, rezultati najnovijih istraživanja su pokazali da se dobra metabolička kontrola dijabetesa povezuje sa smanjenjem incidence mikrovaskularnih komplikacija dijabetes melitusa tip 2, dok manje utiče na pojavu makrovaskularnih komplikacija (5). S druge strane, dislipidemija koja se karakteriše spektrom različitih kvantitativnih i kvalitativnih promena u parametrima lipidnog profila se u istraživanjima pokazala možda i najznačajnijim prediktorom povećanog rizika. Osnovne karakteristike dislipidemije u tip 2 dijabetes melitusu su hipertrigliceridemija, snižena koncentracija holesterola u lipoproteinskim česticama visoke gustine (HDL-h) i promena u raspodeli lipoproteinskih čestica niske gustine (LDL), u smislu da udeo subfrakcija ovih čestica bogatih trigliceridima, tzv. malih, gustih (sdLDL) postaje veći (4). Hipertrigliceridemija, iako najčešće blaga, predstavlja dominantnu promenu lipidnog profila kod dijabetičara i nastaje pre svega kao posledica insulinske rezistencije. Insulin na nivou adipoznog tkiva deluje kao inhibitor hormon senzitivne lipaze, tako da u slučaju insulinske rezistencije dolazi do pojačane lipolize i povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Povećani priliv slobodnih masnih kiselina u jetru, dovodi do povećane sinteze lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima (lipoproteinske čestica veoma niske gustine, VLDL) (6). Takođe, na nivou jetre u stanju insulinske rezistencije suprimiran je inhibitorski efekat insulina na transkripciju gena mikrozomalnog triglicerid transfernog proteina, koji posreduje u transferu triglicerida u procesu biosinteze VLDL čestica, što takođe povećava intenzitet sinteze ovih čestica (4). Rezultati studija su pokazali da kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 dolazi i do promene raspodele VLDL čestica i to na taj način da je uočeno povećanje udela VLDL 1 čestica koje su bogatije trigliceridima (7). S druge strane, hipertrigliceridemija koja se javlja u dijabetes melitusu tip 2, svakako je uslovljena i usporenim katabolizmom VLDL čestica (4). Oslobađanje slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju u stanju insulinske rezistencije povezano je sa odvajanjem enzima lipoproteinske lipaze od endotela krvnih sudova što direktno dovodi do smanjenja aktivnosti ovog enzima (8). Povećana ekspresija apolipoproteina CIII (apo CIII) u dijabetesu takođe se dovodi u vezu sa smanjenom aktivnošću lipoproteinske lipaze. Osim smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze, usporen katabolizam VLDL čestica uslovljen je i smanjenim preuzimanjem ovih čestica od strane jetre, što je takođe povezano sa povećanom ekspresijom apo CIII i gubitkom afiniteta LDL receptora za ovako izmenjene VLDL partikule (9). U dijabetes melitusu tip 2 dolazi i do povećane produkcije hilomikrona u intestinumu nakon obroka (postprandijalna hipertrigliceridemija), koja se dovodi u vezu sa povećanom sintezom apolipoproteina B-48 (apo B-48) u stanju insulinske rezistencije (4).

Kvalitativne i kvantitativne promene LDL i HDL lipoproteinskih čestica koje nastaju u dijabetesu po mnogim istraživačima najviše doprinose povećanom riziku za

razvoj KVB kod ovih pacijenata (5,10). Naime, u stanju hipertrigliceridemije, aktivnost holesterol estar transfernog enzima (CETP) raste. Ovaj enzim vrši prenos triglicerida sa lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima (VLDL) na HDL i LDL čestice u zamenu za estere holesterola. Na ovaj način LDL i HDL čestice bivaju bogatije trigliceridima, odnosno imaju manji sadržaj holesterola (koncentracija HDL-h je snižena). Iako je koncentracija holesterola u LDL česticama (LDL-h) kod dijabetičara uglavnom slična onoj u opštoj populaciji, rezultati studija su pokazali da u dijabetesu dolazi do značajnijih kvalitativnih promena ovih čestica, uglavnom glikozilacije i oksidacije. Pod dejstvom hepatične i lipoproteinske lipaze, trigliceridima bogate LDL čestice, transformišu se u male, guste LDL čestice. Male, guste LDL čestice imaju manji afinitet za vezivanje za LDL receptore, pre svega zbog promena vezanih za apolipoprotein B-100 (apo B-100), tako da je njihovo zadržavanje u plazmi produženo (10). Ove čestice takođe lakše podležu oksidativnim modifikacijama u stanjima praćenim pojačanim oksidativnim stresom kao što je dijabetes, i ovako oksidativno izmenjene lakše prolaze endotel krvnih sudova i bivaju preuzete putem "scavenger receptora" ili receptora hvatača od strane makrofaga (11). Makrofage na ovaj način postaju bogate holesterolom i prelaze u tzv. penaste ćelije koje su jedan od glavnih faktora u patogenezi ateroskleroze. Takođe, u vaskularnom zidu, oksidovane LDL čestice ispoljavaju proinflamatorne, imunogene, apoptotične i citotoksične efekte (11). Naime, one mogu delovati hemotaktično na cirkulišuće monocite koje prelaze u subendotelni prostor i tu pod dejstvom proinflamatornih citokina prelaze u tkivne makrofage. Dodatno, male, guste LDL čestice inhibiraju pokretljivost makrofaga, indukuju ekspresiju adhezionih molekula na endotelnim ćelijama, što sve zajedno kao posledicu ima formiranje aterosklerotskog plaka (11).

Osim LDL čestica, stanje hiperglikemije, pojačanog oksidativnog stresa i inflamacije karakteristično za dijabetes, dovodi do kvalitativnih i kvantitativnih promena i na nivou HDL lipoproteinskih čestica (12). U cirkulaciji se HDL čestice nalaze u vidu različitih subfrakcija koje se međusobno razlikuju po veličini, sastavu, odnosno fizičko-hemijskim i metaboličkim osobinama (13). Reverzni transport holesterola, koji predstavlja prenos holesterola od perifernog tkiva ka jetri je jedan od osnovnih mehanizama antiaterogenog dejstva HDL čestica (14). Takođe, HDL čestice poseduju veliki antioksidativni potencijal koji u najvećoj meri potiče od apolipoproteina A-I (apo A-I), koji ima sposobnost uklanjanja oksidativnih fosfolipida sa površine LDL čestica, čime se inhibira njihova oksidacija (14). Nekoliko antioksidativnih enzima, paraoksonaza 1 (PON 1), glutation peroksidaza (GSPx), faktor aktivacije trombocita acetilhidrolaza (PAF-AH, eng. *platelet activating factor acetylhydrolase*), koji se nalaze na površini HDL čestica sprečavaju oksidativnu modifikaciju LDL čestica i takođe umnogome doprinose antioksidativnom profilu HDL čestica. Osim napred navedenih, HDL čestice imaju i sposobnost da inhibiraju ekspresiju adhezionih molekula na zidovima krvnih sudova, da inhibiraju agregaciju trombocita čime se smanjuje rizik za nastanak tromboza, da sprečavaju inhibiciju endotelne NO sintaze što ih sve zajedno

čini izuzetno potentnom antiaterogenom komponentom u cirkulaciji (14). Kako su HDL čestice u cirkulaciji različite veličine i sastava, veći broj studija se bavio upravo ispitivanjem antiaterogenog potencijala različitih subfrakcija (15). Iako rezultati studija nisu u potpunosti konzistentni, generalno je prihvaćeno da manje HDL čestice (HDL 3 subfrakcije) koje su siromašnije lipidima, kod zdravih osoba imaju veći kapacitet da preuzmu holesterol iz perifernog tkiva u procesu reverznog transporta holesterola, a time i veći antiaterogeni potencijal. Takođe, razlike u antioksidativnom potencijalu između HDL subfrakcija potiču delom i zbog toga što su antioksidativni enzimi slabije ili jače vezani za različite subfrakcije HDL čestica. Kontush i saradnici (15) su pokazali da HDL 3 subfrakcije imaju veći kapacitet za sprečavanje oksidativne modifikacije LDL čestica kod zdravih osoba, pa bi po ovoj teoriji nosioci HDL 3 fenotipa (osobe koje imaju veći udeo manjih HDL 3 čestica, u odnosu na HDL 2 čestice koje su većeg dijametra) imali manji rizik za razvoj KVB. Međutim, sama veličina HDL čestica nije uvek najbolji pokazatelj njihovog antiaterogenog potencijala. U stanjima inflamacije, hiperglikemije, oksidativnog stresa, ili dislipidemije, HDL 3 subfrakcije su podložnije strukturnim i funkcionalnim modifikacijama u odnosu na veće HDL 2 subfrakcije. Tako izmenjene HDL čestice gube na svom antiaterogenom potencijalu, trpe promene biološke aktivnosti i prelaze u takozvane "disfunkcionalne HDL čestice" (14, 16, 17). Promene HDL čestica u napred navedenim stanjima koja su karakteristična za tip 2 dijabetes melitusa ogledaju se na nivou i proteinske i lipidne komponente. Svakako je jedna od najznačajnijih promena strukturna modifikacija HDL čestica koja nastaje kao posledica smanjene sinteze apo A-I u jetri i zamene apo A-I sa površine HDL čestica serumskim amiloidom A (SAA), proteinom akutne faze. Kao rezultat ovih metaboličkih promena, HDL čestice sadrže manje apo A-I (14). Takođe, apo A-I kod dijabetičara podleže i oksidativnom modifikacijama zbog intenzivnog oksidativnog stresa, čime se u mnogome smanjuje njegova uloga u reverznom transportu holesterola. Povećana aktivnost CETP u stanjima hipertrigliceridemije, smatra se glavnim uzročnikom promena lipidnog sastava HDL čestica u dijabetesu. Usled zamene estara holesterola za trigliceride, ove čestice postaju manje i gušće, dolazi do promene odnosa lipidnih komponentata u jezgru, što posledično dovodi do konformacionih promena i gubitka antiaterogenih svojstava HDL čestica (15). Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 posebnu ulogu ima glikacija proteina, koja uzrokuje dodatnu promenu HDL čestica i smanjenje njihove funkcionalnosti (18).

Sve napred navedene promene parametara lipidnog profila smatraju se vodećim uzročnicima povećanog rizika za razvoj KVB kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

## **Terapija dislipidemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2**

### ***Preporučeni higijensko-dijetetski režim***

Kod novodijagnostikovanih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mlađih od 40 godina, kod kojih nije došlo do pojave nekog od kardiovaskularnih događaja, prvi terapijski modalitet je promena životnog stila, pre svega, redukcija telesne težine (ukoliko se radi o pacijentima sa povišenom telesnom težinom i gojaznim pacijentima), promena načina ishrane i povećanje fizičke aktivnosti (19). Primena režima ishrane kojima se redukuje energetske unos i koje dovode do redukcije telesne težine povezana je i sa boljom glikemijskom kontrolom, ali i sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika (20). Rezultati studija su pokazali da smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina koje je praćeno povećanim unosom složenih ugljenih hidrata dovodi do sniženja koncentracije ukupnog holesterola, LDL-h i HDL-h (21). S druge strane, zamena zasićenih masnih kiselina u ishrani mono i polinezasićenim masnim kiselinama, povećava koncentraciju HDL-h, dok se dijetarni unos trans masnih kiselina povezuje sa razvojem dislipidemije (22). Zbog različitih efekata na parametre lipidnog profila koje mogu imati dijetarni režimi koji se koriste za redukciju telesne težine, sve veća pažnja se poklanja individualizaciji dijetne, odnosno prilagođavanju tipa dijetne svakom pacijentu.

Umerena fizička aktivnost kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 dovodi do bolje glikemijske i lipidne kontrole (23). Naime, povećanje fizičke aktivnosti kod ovih pacijenata može biti povezano sa redukcijom telesne težine, povećanjem osetljivosti insulinskih receptora na insulin kao i povećanjem koncentracije HDL-h. Smatra se da je povećanje koncentracije HDL-h nakon kontrolisanog aerobnog treninga zavisno i od polimorfizma enzima CETP i lipoproteinske lipaze koji su uključeni u metaboličke procese sazrevanja HDL čestica (24, 25), tako da efekti aerobnog vežbanja kod svih pacijenata neće biti isti. Takođe, rezultati nekih studija su pokazali da kontrolisani aerobni treninzi kod ovih pacijenata mogu biti povezani sa smanjenom sintezom apo B-100 i time doprineti regulisanju hipertrigliceridemije (26). Umerena fizička aktivnost utiče i na smanjenje produkcije inflamatornih citokina i na taj način indirektno i na metabolizam lipoproteinskih čestica (23). Međutim, uprkos nesumnjivom pozitivnom efektu vežbanja na metaboličku dislipidemiju, bitno je naglasiti da osim šetnje koja se preporučuje svim pacijentima sa tipom 2 dijabetesa, intenzivniji aerobni treninzi moraju biti izvođeni pod nadzorom stručnog instruktora vežbanja, nakon provere opšteg zdravstvenog stanja pacijenta.

### ***Farmakološka terapija***

Neki lekovi koji se koriste u terapiji tip 2 dijabetesa melitusa imaju povoljan efekat i na dislipidemiju koja prati ovu bolest. Terapija insulinom dovodi do povećanja koncentracije HDL-h i smanjenja koncentracije triglicerida, dok metformin smanjuje koncentraciju triglicerida indirektno, smanjenjem insulinske rezistencije (4).

Primarni cilj terapije dislipidemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji nemaju KVB jeste postizanje koncentracija LDL-h ispod 2,6 mmol/L (3). Najnovije evropske preporuke vezane za prevenciju KVB kod pacijenata sa dijabetesom preporučuju uvođenje terapije statinima svim pacijentima starijim od 40 godina, kao i mlađim pacijentima koji imaju jedan ili više faktora rizika za razvoj KVB (5). Mehanizam dejstva statina je inhibicija regulatornog enzima u procesu biosinteze holesterol, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze i rezultati većeg broja studija su pokazali da terapija statinima smanjuje rizik od KVB kod ovih pacijenata (27). Međutim, kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, statini ne dovode do zaustavljanja zadebljanja intime medie karotidne arterije, tako da terapijske doze statina nekada moraju biti veće u odnosu na pacijente bez dijabetesa. Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa kod kojih je nivo LDL-h blizak optimalnom, preporučuje se terapija fibratima koji deluju kao agonisti PPAR- $\alpha$  receptora (receptora koji se aktiviraju proliferacijom peroksizoma; *peroxisome proliferator-activated receptors*), čime se povećava koncentracija HDL-h i redukuje koncentracija triglicerida (3). Primena ove terapije smanjuje rizik za nastanak neželjenog kardiovaskularnog ishoda kod pacijenata sa dijabetesom koji već imaju neku KVB, a koncentracija LDL-h je bliska preporučenim vrednostima (3,5). Rezultati najnovijih kliničkih studija su pokazali da kod pacijenata kod kojih statini ne pokažu očekivani terapijski efekat, upotreba najnovijih lekova, inhibitora enzima PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), snižava koncentraciji LDL-h, a ne utiče na postignutu glikemijsku kontrolu (28). Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa hipertrigliceridemija je uglavnom blaga do umerena, tako da je primarni cilj terapije dislipidemije, kao što je napred navedeno snižavanje koncentracije LDL-h. Međutim, ukoliko je koncentracija triglicerida veća od 5,7 mmol/L, primarni terapijski cilj postaje smanjenje koncentracije triglicerida ispod ove vrednosti zbog rizika za nastanak akutnog pankreatitisa. Lekovi koji se najčešće koriste u terapiji hipertrigliceridemije kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa su fibrati. Kod nekih pacijenata kombinovana terapija statinima i fibratima može biti neophodna za rad što bolje kontrole dislipidemije (3).

## Zaključak

Dislipidemija predstavlja ključni faktor rizika za razvoj KVB kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Dislipidemija kod ovih pacijenata se karakteriše hipertrigliceridemijom, sniženim koncentracijama HDL-hi pomeranjem raspodele LDL čestica ka malim gustim česticama. Raspodela HDL čestica je takođe pomerena ka malim, gustim HDL 3 subfrakcijama koje usled strukturnih i funkcionalnih modifikacija gube svoju primarnu antiaterogenu funkciju. Terapija dislipidemije kod pacijenata sa dijabetesom pre svega je usmerena na smanjenje rizika za razvoj KVB. Kod svih pacijenata starijih od 40 godina, ali i kod mlađih ukoliko već imaju neku KVB u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa, terapija izbora su statini, čak i ukoliko su koncentracije ukupnog holesterola u granicama preporučenih vrednosti za zdravu



populaciju. Iako se terapija dislipidemije smatra osnovom u sprečavanju kardiovaskularnih događaja kod ovih pacijenata, uvek se moraju imati u vidu i tretirati i ostali faktori rizika često udruženi sa dijabetesom i to najčešće hipertenzija i gojaznost.

## Zahvalnica

Autori su finansijski podržani sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175035).

## Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2017.
2. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2016. Registar za dijabetes u Srbiji, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenja diabetes mellitus-a. Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
4. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther* 2016; 7: 203-19.
5. Authors/Task Force Members: Piepoli FM, ArnoW, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Carlos B et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016; 37: 2315–81.
6. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 2006; 368(1-2): 1-19.
7. Mackey RH, Mora S, Bertoni AG, Wassel CL, Carnethon MR, Sibley CT et al. Lipoprotein particles and incident type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 628-36.
8. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta* 1999; 286(1-2): 163-80.
9. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 371(1): 32-41.

11. Arca M, Pigna G, Favocchia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(6): 684-6.
12. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med* 2017; 3(2): 89-94.
13. Farrbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(3): 353-61.
14. Camont L, John C, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 594-603.
15. Camont L, John C, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 594-603.
16. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Atheroscler Thromb Vasc Bio* 2003; 23: 1881-8.
17. Smith J. Dysfunctional HDL as diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2010; 30: 151-5.
18. Stefanović A, Kotur-Stevuljević V, Spasić S, et al. HDL 2 particles are associated with hyperglycaemia, lower PON1 activity and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Biochem* 2010; 43(15): 1230-5.
19. Godfrey L, Yamada-Fowler N, Smith J, Thornalley PJ, Rabbani N. Arginine-directed glycation and decreased HDL plasma concentration and functionality. *Nutrition and Diabetes* 2014; e134: doi:10.1038/nutd.2014.31.
20. Warraich HJ, WongJamal, Rana S. Role for Combination Therapy in Diabetic Dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 32.
21. Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, et al. Weight loss, glycemic control, and cardiovascular disease risk factors in response to differential diet composition in a weight loss program in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1573-80.
22. Meksawan K, Pendergast DR, Leddy JJ, Mason M, Horvath PJ, Awad AB. Effect of low and high fat diets on nutrient intakes and selected cardiovascular risk factors in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 131-40.
23. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC . The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006; 27: 2-16.
24. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology and management. *Drugs* 2013; 73: 327-39.
25. Wilund KR, Ferrell RE, Phares DA, Goldberg AP, Hagberg JM. Changes in high-density lipoprotein-cholesterol subfractions with exercise training may be dependent on cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype. *Metabolism* 2002; 51:774-8.
26. Halvestadt A, Phares DA, Ferrell RE, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. High-density lipoproteincholesterol, its subfractions and responses to exercise training and dependent on endothelial lipase genotype. *Metabolism* 2003; 52: 1505-11.
27. Alam S, Stolinski M, Pentecost C, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 688-94.

28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atrovastatin in type 2 diabetes in the collaborative atrovastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
29. Handelman Y, Lepor NE. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13): e008953.

# **Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus**

**Aleksandra Stefanović\* , Aleksandra Zeljković, Jelena Vekić,  
Vesna Spasojević-Kalimanovska, Zorana Jelić-Ivanović, Slavica Spasić**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,  
Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

\* Corresponding author: Aleksandra Stefanović, Tel. + 381 11 3951 264  
e-mail: alex@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

Type 2 diabetes mellitus is a chronic high-prevalence metabolic disease, which is characterized by hyperglycaemia, but also with lipid and protein metabolism disorders. Patients with type 2 diabetes have a high risk for cardiovascular disease (CVD) development and dyslipidemia is considered as a key marker of this increased risk. Hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) concentrations, and a shift in low-density lipoprotein particles (LDL) distribution toward the small, triglycerides-rich particles, are the most important changes in the lipid profile in diabetes. Type 2 diabetes is a metabolic disorder associated with low grade inflammation and oxidative stress, so in this condition high density lipoprotein particles (HDL) also undergo structural and functional changes and, as a consequence, lose their atheroprotective role. Dyslipidemia treatment in type 2 diabetes patients younger than 40 and without any other risk factor for CVD development starts with changes in a lifestyle, but in patients older than 40 years, first line medications are statins. Glycemic and lipid control in type 2 diabetes patients significantly reduces CVD risk.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, cardiovascular disease risk.

---

## **Uloga magnezijum-sulfata u terapiji akutnog postoperativnog bola**

**Sonja Vučković<sup>1\*</sup>, Katarina Savić Vujović<sup>1</sup>, Dragana Srebro<sup>1</sup>,  
Lepa Jovanović<sup>2</sup>, Milica Prostran<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, dr Subotića-Starijeg 1, 11129 Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Gradski zavod za gerontologiju i palijativno zbrinjavanje,  
Kralja Milutina 52, 11000 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Prof. dr Sonja Vučković, e-mail: vuckovicsonja1@gmail.com

---

### **Kratak sadržaj**

Ko-analgetici se često kombinuju sa opioidima kako bi se smanjila prevalenca neželjenih dejstava opioida uz isti ili čak poboljšan kvalitet analgezije. Magnezijum je esencijalni mineral koji moduliše nocicepciju dejstvom na N-metil-D-aspartatne receptore, kalcijumske, kalijumske, natrijumske i kanale za prolazne receptorske potencijale, sintazu azotnog oksida (NO) i ima druge mehanizme dejstva. Postoje dokazi da magnezijum pojačava efekte opioida, opštih i lokalnih anestetika. Kod ljudi, perioperativno intravenski primenjen magnezijum-sulfat (MS) pokazao se efikasnim u smanjenju postoperativnog bola i postoperativne potrošnje analgetika. Primenjen kao dodatak lokalnim anestheticima u neuraksijalnoj anesteziji može biti još efikasniji nego nakon sistemske primene. Takođe, u kombinaciji sa lokalnim anestheticima, može da produži nervni blok, regionalnu intravensku i infiltracionu anesteziju. MS kad se primeni lokalno, kao monoterapija, značajno smanjuje postoperativnu gušobolju. Međutim, nisu sve studije pokazale postoperativnu analgetičku efikasnost sistemski ili lokalno primenjenog MS. Primenu MS-a prati malo neželjenih efekata. Međutim, rizik od neuroloških komplikacija kod neuraksijalne primene MS još uvek nije detaljno istražen. Za sada, mali broj ispitanika i heterogenost metodologije u ispitivanjima (različite doze, način i dužina primene, različiti parametri efikasnosti) ograničavaju mogućnost donošenja konačnih zaključaka o ulozi perioperativne primene MS u lečenju postoperativnog bola.

**Ključne reči:** magnezijum-sulfat, postoperativni bol, ko-analgetik

---

## Uvod

Akutni postoperativni bol javlja se neposredno nakon hirurške intervencije i predstavlja fiziološki odgovor organizma na traumu tkiva. Prisutan je kod 80% operisanih; od toga u 88% slučajeva je umeren do ekstremno jak (1). Nedovoljno kontrolisan bol nepovoljno utiče na fizičko i psihičko zdravlje pacijenta (2). Izaziva aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg i povećano lučenje kortizola, što smanjuje imuni odgovor, otežava zarastanje rana, pospešuje katabolizam, smanjuje mišićnu masu i izaziva slabost mišića. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema nastala usled bola negativno utiče na funkcionisanje kardiovaskularnog (npr. hipertenzija), gastrointestinalnog (npr. smanjen motilitet creva, ileus), respiratornog sistema (npr. ubrzana respiracija) i bubrega (npr. retencija soli i vode). Smanjena pokretljivost pacijenta zbog bola povećava rizik od tromboze dubokih vena, embolije i upale pluća. Takođe, nelečen bol smanjuje motivaciju, narušava odnose sa porodicom i prijateljima, dovodi do depresije i anksioznosti, poremećaja spavanja, smanjuje kvalitet života, produžava hospitalizaciju i troškove lečenja (2, 3). Nelečeni akutni bol može da pređe u hronični zbog trajnih promena u neuronima u putevima bola. Dobra postoperativna analgezija obezbeđuje brz oporavak pacijenta, ranu mobilizaciju i skraćuje trajanje hospitalizacije.

Poslednjih godina, zbog opioidne epidemije u Sjedinjenim Američkim Državama, poraslo je interesovanje za neopioidne alternativne ili pomoćne lekove za kontrolu postoperativnog bola, kao što su pregabalin, ketamin, deksmedetomidin i drugi. U okviru multimodalnog pristupa terapiji bola, ovi lekovi treba da smanje neželjena dejstva opioida (npr. depresija disanja, mučnina, povraćanje, opstipacija, sedacija, sindrom zavisnosti) i obezbede bolji oporavak nakon hirurške intervencije (Enhanced Recovery After Surgery-ERAS) (4).

Pomoćni analgetici su lekovi koji nisu primarno indikovani za terapiju bola, ali se mogu koristiti kod određenih bolnih stanja, kada tradicionalni analgetici ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost, ili se ne mogu primeniti. Najčešće se kombinuju sa klasičnim analgeticima ili drugim nemedikamentnim postupcima za otklanjanje bola, a u nekim slučajevima primenjuju se samostalno kao monoterapija (5). Racionalna osnova za kombinovanu primenu lekova zasnovana je na činjenici da farmakodinamske ili farmakokinetičke interakcije između lekova mogu da unaprede efikasnost, smanje neželjena dejstva, produže dejstvo i ispolje druge povoljne efekte. Pri kombinovanoj primeni analgetika treba voditi računa da lekovi primenjeni u kombinaciji imaju različite profile neželjenih dejstava.

## Fiziologija magnezijuma

Magnezijum je hemijski element iz IIa grupe periodnog sistema (zemno-alkalni metali) sa oksidacionim brojem +2. Četvrti je po zastupljenosti jon u ljudskom organizmu, a drugi po zastupljenosti intracelularni katjon. Zbog svojih fizičko-

hemijskih osobina, magnezijum se vezuje za jedro, ribozome, ćelijske membrane ili makromolekule u citosolu. Kreće se kroz ćelijske membrane pod uticajem metaboličkih i hormonskih stimulusa (6). Njegova uloga je svestrana i učestvuje u praktično svakom većem metaboličkom i biohemijskom procesu unutar ćelije (7).

Magnezijum značajno utiče na ćelijske funkcije kroz regulaciju enzima, jonskih kanala, transportera, pumpi, kao i signalnih puteva (6-8). Kofaktor je značajnog broja enzima. Neophodan je za skladištenje, metabolizam i korišćenje energije, sintezu proteina, stabilnost nukleinskih kiselina, funkcionisanje nervnog i mišićnog tkiva, održavanje stabilnosti ćelijske membrane i drugo (8). Nalazi se u sastavu adenozin 5-trifosfataze (ATP-aze) i endogeni je regulator transmembranskog prolaska nekoliko elektrolita (9). Magnezijum funkcioniše kao prirodni antagonist kalcijuma. Takmiči se sa kalcijumom za mesta vezivanja na membranama i proteinima, blokira kalcijumske kanale N-tipa, P-tipa i L-tipa i stimuliše odlaganje kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum (6, 10-11). Zahvaljujući ovom dejstvu magnezijum može da inhibiše kontrakciju mišića/stimuliše relaksaciju, inhibiše oslobađanje neurotransmitera i inhibiše sprovođenje akcionog potencijala u nodalnom tkivu srca (7). Takođe, ispoljava modulatorno dejstvo na natrijumske i kalijumske struje (12-13), a time i na membranski potencijal. Moduliše i holinergičke muskarinske  $M_3$ , nikotinske i adrenergičke  $\beta_2$  receptore. U nervnom tkivu magnezijum ispoljava depresivno dejstvo delujući kao antagonist NMDA glutamatnog receptora (14). Inhibiše oslobađanja kateholamina iz srži nadbubrežne žlezde (15). Zbog svih ovih dejstava, magnezijum je od izuzetne važnosti za regulaciju mnogih ključnih fizioloških funkcija, kao što su održavanje srčanog ritma, tonusa krvnih sudova, funkcije nerava, kontrakcije i relaksacije mišića, formiranje kostiju, metabolizma glukoze i insulina i drugo (16).

Normalna koncentracija magnezijuma u plazmi iznosi 0,7-1,1 mmol/L (1,44-2,2 mEq/L). Hipomagnezijemija se često javlja, posebno nakon abdominalnih, ortopedskih i kardiohirurških operacija, kod hronično obolelih osoba, kao posledica niskog unosa magnezijuma putem ishrane, loše resorpcije iz creva, dijareje, alkoholizma, dijabetes melitusa ili primene brojnih lekova (npr. inhibitori protonske pumpe, furosemid i dr.) (8, 16). Hiper-magnezijemija se retko javlja u kliničkoj praksi, osim ako funkcija bubrega nije ugrožena. Može nastati kao posledica prekomernog intravenskog, a izuzetno retko oralnog unosa magnezijuma. Ako koncentracija magnezijuma u plazmi dostigne 4-5 mmol/L, mogu se javiti znaci toksičnosti kao što je gubitak dubokih tetivnih refleksa. U većim koncentracijama može doći do depresije disanja ( $> 6$  mmol/L) ili zastoja rada srca ( $> 8$  mmol/L) (8, 17).

### **Farmakologija magnezijuma**

Magnezijum je u eksperimentalnim studijama pokazao povoljna dejstva kod različitih oboljenja, ali su rezultati kliničkih studija često kontraverzni. Klinička korist od magnezijuma je nesporna kada su u pitanju preeklampsija/eklampsija ili *torsades de*

*pointes* aritmija (16). Takođe, korist od magnezijuma moguća je i u prevenciji/lečenju pretkomorskih i komorskih aritmija (18) i astme (19), hipertenzije (20), dijabetesa, dispepsije, opstipacije, kao i mnogih drugih oboljenja (16). Pored toga, magnezijum može da ispolji analgetičko, anestetičko, kao i neuroprotektivno dejstvo (21, 22, 23, 24, 25). Velika raznolikost kliničkih efekata može se objasniti značajnom ulogom magnezijuma u fiziologiji različitih organa i sistema. Mehanizmi modulatornog dejstva magnezijuma na bol prikazani su u Tabeli I.

**Tabela I** Mehanizmi modulatornog dejstva magnezijuma na bol

**Table I** The mechanisms of the modulatory effects of magnesium on pain

1. Magnezijum je fiziološki blokator jonskog kanala NMDA receptora. Magnezijumovi joni blokiraju jonski kanal NMDA receptora na voltažno-zavisan način i sprečavaju ulazak jona kalcijuma u neuron i centralnu senzitivaciju koja je udružena sa spontanom bolom i povećanom reaktivnošću na periferne stimulse (6, 25).
2. Magnezijum pojačava analgetičko dejstvo opioda i prevenira hiperalgeziju izazvanu opiodima tako što sprečava fosforilaciju NMDA receptora (26, 27, 28, 29, 30). Pokazano je da je NMDA receptor udružen postsinaptički sa  $\mu$  receptorom. Kada morfin aktivira  $\mu$  receptor, dolazi do fosforilacije rezidue NMDA receptora što izaziva disocijaciju oba receptora i desenzitivaciju  $\mu$  receptora (28). Magnezijum može da prevenira fosforilaciju NMDA receptora i opiodima izazvanu hiperalgeziju (29, 30).
3. Magnezijum blokira kalcijumske kanale. Takmiči se sa kalcijumom na voltažno-zavisnim kalcijumskim kanalima i deluje kao antagonist kalcijumskih kanala N-, P- i L-tipa (10).
4. Nakon lokalne primene magnezijumovi joni na periferiji modulišu aktivnost kanala za prolazne receptorske potencijale (TRPV1, TRPV4 i TRPA1) (31, 32).
5. Moduliše natrijumske i kalijumske struje i utiče na membranski potencijal (10, 13).
6. Aktivira enzime neuralnu i inducibilnu NO sintazu i stimuliše stvaranje NO (33, 34, 35).
7. U kombinaciji sa ketaminom ostvaruje antinociceptivno dejstvo, bar jednim delom, aktivacijom serotonergičkog, noradrenergičkog i gabergičkog sistema (36).

Nedavno je jedna prospektivna deskriptivna studija preseka pokazala da je u Brazilu magnezijum-sulfat jedan od 5 najčešće korišćenih pomoćnih lekova u anesteziji, pored klonidina, ketamina, lidokaina i deksmedetomidina (9). Primenjen perioperativno, magnezijum-sulfat može da smanji potrebe za opštim anestetikom (37, 38, 39, 26, 27, 28), poboljša postoperativnu analgeziju (40, 41), smanji potrebu za opiodnim



analgetikom (41), ublaži kardiovaskularne efekte kod laringoskopije, intubacije, kao i kod stvaranja pneumoperitoneuma pre videolaparoskopije (42, 43), obezbedi bolju hemodinamsku kontrolu pri resekciji feohromocitoma (44), spreči pojavu vazospazma (45), produži dejstvo miorelaksansa i smanji potrebu za miorelaksansom (9, 46), kao i smanji postoperativnu drhtavicu (47, 48, 49). Pri svemu tome, magnezijum-sulfat ima visok terapijski indeks, malo neželjenih efekata i mogao bi da ima povoljan odnos cene i efikasnosti (17).

## **Magnezijum-sulfat u terapiji postoperativnog bola**

### **Studije na životinjama**

U terapiji akutnog bola, magnezijum je manje primarno analgetik, a više je pomoćno sredstvo koje može da pojača analgetičko dejstvo dobro poznatih analgetika (50). Primenjen kao monoterapija, sistemski ili centralno, u manjim dozama nije pokazao antinociceptivno dejstvo u animalnim modelima akutnog bola izazvanih termičkim, mehaničkim ili hemijskim stimulusima (26, 51, 52, 53, 54, 55). Međutim, veće doze magnezijuma mogu da smanje akutni bol kod eksperimentalnih životinja (56), što može biti praćeno neželjenim dejstvima kao što su slabost mišića i paraliza, posebno ako se primeni intratekalno (57). U animalnim modelima akutnog bola takođe je pokazano da sistemski primenjen magnezijum povećava efikasnost ketamina (54, 55) i opioida (26, 29, 58, 59), ali ne i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (58). U modelu akutnog incizionog bola kod pacova, intratekalno primenjen magnezijum kao monoterapija ne smanjuje incizioni bol (60), ali u kombinaciji sa morfinom pojačava antinociceptivni efekat morfina (61).

### **Intravenska primena magnezijum-sulfata kod ljudi**

Analgetički efekat intravenskog magnezijum-sulfata prvi put je pokazan kod ljudi 1996. godine kada je magnezijum-sulfat primenjen intravenski u perioperativnom periodu (62). Od tada, značajan broj studija istražuje analgetičku efikasnost perioperativno primenjenog magnezijuma, ali su rezultati često nekonzistentni (63, 64). Jedno od mogućih objašnjenja za varijabilnost u analgetičkoj efikasnosti intravenskog magnezijuma je ograničen prolaz ovog jona kroz krvno-moždanu barijeru, što se pokazalo kod indukovane sistemske hipermagnezijemije (65). Njegova efikasnost kod intravenske regionalne anestezije (66) pokazuje da centralni nervni sistem nije jedino mesto dejstva magnezijum-sulfata.

Obično se tokom indukcije anestezije magnezijum-sulfat daje intravenski kao udarna doza od 30-50 mg/kg, a zatim se održava kontinuiranom infuzijom u dozi 6-20 mg/kg/h do kraja operacije, ili 4 sata nakon inicijalnog bolusa (67, 68). Međutim, udarna doza magnezijuma bez infuzije pokazala se takođe efikasnom u postoperativnoj analgeziji u nekim ranijim studijama (17, 25). Nađena je korelacija između koncentracije magnezijuma u serumu i postoperativne analgezije (69). Međutim,

koncentraciju treba pažljivo pratiti kako bi se sprečila hipermagnezijemija koja može da izazove neželjena dejstva, uključujući sedaciju, dijareju, pojačanu neuromišićnu blokadu, srčane aritmije, depresiju disanja i drugo (8).

Meta-analiza koja je obuhvatila 27 randomizovanih placebo-kontrolisanih studija sa ukupno 1504 odrasla pacijenta pokazala je da perioperativna intravenska primena magnezijum-sulfata kod operacija u opštoj anesteziji značajno smanjuje ukupni bol u miru, a pri pokretu tokom 24h posle operacije (69). Takođe, smanjuje potrošnju opioidnih analgetika kod pacijenata sa urogenitalnim, ortopedskim i kardiovaskularnim operacijama, dok su rezultati neuverljivi kod pacijenata podvrgnutih gastrointestinalnim operacijama. Pri tome, magnezijum ne povećava incidenciju neželjenih događaja. Štaviše, pokazao je povoljno dejstvo na intraoperativnu hemodinamiku (srednji arterijski pritisak i srčanu frekvencu) i skratio vreme do ekstubacije kod pacijenata sa kardiovaskularnim operacijama.

Magnezijum-sulfat se pokazao efikasnim i u smanjenju intenziteta bola posle laparoskopske holecistektomije, i to u ranoj fazi (2 i 8 h), ali ne i 24 h posle operacije (70). Takođe je pokazano da smanjuje potrošnju analgetika nakon operacije.

Postoje dokazi, mada ograničeni, da perioperativno primenjen paracetamol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, deksametazon, ketamin, klonidin i deksmedetomidin mogu umanjiti postoperativni bol i potrošnju opioida u nekim populacijama pedijatrijskih hirurških bolesnika (71). Nedavno je sprovedena meta-analiza deset randomizovanih kontrolisanih studija (sa ukupno 665 učesnika) koje su ispitivale uticaj intravenski primenjenog magnezijum-sulfata na postoperativne komplikacije kod dece koja su podvrgnuta tonzilektomiji (72). Za razliku od odraslih, kod dece nije nađen statistički značajan analgetički efekat perioperativne upotrebe ovog leka u postoperativnoj kontroli bola. Ipak, čini se da ima koristi od primene magnezijuma u smanjenju potrošnje analgetika, učestalosti agitacije i laringospazma, a pri svemu tome nije zabeležena veća incidencija ozbiljnih neželjenih efekata. Zanimljivo je da je u studijama sa lokalnom postoperativnom primenom magnezijum-sulfata utvrđen niži stepen bola prvih nekoliko sati u odnosu na kontrolnu grupu, ali bez statističke značajnosti. Autori ove meta-analize zaključuju da je potrebno ispitati efekte većih doza magnezijum-sulfata i utvrditi odnos doze i analgetičkog efekta kod dece (72). Benzon i sar. predlažu da se nakon udarne doze, intraoperativna infuzija produži po mogućstvu i na postoperativni period (73).

McKeown i sar. (74) su sprovedli sistematski pregled sedam randomizovanih kliničkih studija (ukupno 530 pacijenata, od kojih je 260 primilo preoperativno intravenski magnezijum-sulfat) koje su poredile analgetički efekat preoperativno primenjenog intravenskog magnezijum-sulfata sa placebo kod pacijentkinja sa carskim rezom. Dve studije su obuhvatile pacijentkinje sa preeklampsijom. U četiri studije primenjena je opšta anestezija, dok su tri koristile neuraksijalnu anesteziju. U svih sedam studija placebo ili intravenski magnezijum davani su preoperativno kao

udarna doza. Ipak, tri studije su primenjivale infuziju magnezijuma i tokom 24 h posle operacije. Udarana doza iznosila je 25 do 50 mg/kg, a infuzija 1 ili 2 ili 10 mg/kg/h tokom 24h postoperativno. U tri od pet studija registrovano je značajno produženje vremena do prve primene analgetika. Pet od sedam ispitivanja pokazalo je smanjenu potrošnju analgetika postoperativno tokom 24h, a četiri od sedam imalo je niže skorove na vizuelnoj analognoj skali bola u odnosu na kontrolu. Postoji mogućnost da je kod pacijenata kod kojih je korišćena epiduralna analgezija kontrolisana od strane pacijenta, superiorna analgetička efikasnost epiduralne analgezije prikrila analgetički efekt magnezijuma u studiji (75). U jednoj studiji magnezijum-sulfat (udarna doza od 30 mg/kg) je poređen sa ketaminom u dozi 0,3 mg/kg i pokazano je da ketamin više produžava vreme do prve primene analgetika, više smanjuje intenzitet bola i više smanjuje ukupnu potrošnju analgetika tokom 24h u odnosu na magnezijum (76). Ni u jednoj od studija obuhvaćenih meta-analizom primena magnezijum-sulfata nije dovela do toksičnosti, dok je incidencija postoperativne mučnine i povraćanja ili drhtavice bila slična kao u kontrolnim grupama.

Hipotenzivna anestezija tokom operacije srednjeg uha može se postići primenom magnezijum-sulfata ili remifentanila u kombinaciji sa sevofluranom (77). Međutim, pacijenti koji primaju magnezijum imaju ugodniji postoperativni tok sa boljom analgezijom, i manjom postoperativnom mučninom i povraćanjem, u odnosu na grupu sa remifentanim, što bi moglo biti posledica manje potrošnje sevoflurana. Takođe, primenu magnezijuma prati i manja postoperativna drhtavica u odnosu na remifentanil (77).

Bezbednost intravenske primene magnezijuma u poređenju sa placebom utvrđena je na osnovu rezultata kliničkih studija. Pokazano je da, u poređenju sa placebom, magnezijum-sulfat nema ozbiljnih neželjenih efekata u dozama do 28 grama primenjenih tokom 24 časa (78). Cochrane-ski pregled upotrebe magnezijuma u preeklampsiji podržava bezbednost primene magnezijum-sulfata u dozama do 1 g/h (79). Slične doze magnezijum-sulfata preporučuje Svetske zdravstvena organizacija kod sve prevremeno rođene dece (pre 32 nedelje gestacije) u cilju prevencije cerebralne paralize (80).

## **Lokalna primena magnezijum-sulfata kod ljudi**

### Neuroaksijalna anestezija

NMDA receptori u dorzalnim rogovima kičmene moždine odgovorni su za centralnu hiperalgeziju, a magnezijum blokira ove receptore (81). Neuraksijalna primena magnezijuma smatra se efikasnijom od sistemske primene jer magnezijum slabo prolazi krvno-moždanu barijeru (65). Takođe, lokalnom primenom magnezijuma mogu se izbeći neželjena sistemska dejstva kao što je produžena relaksacija skeletnih mišića.

Magnezijum-sulfat je prvi put intratekalno primenjen kod ljudi 1906. godine. Haubold i Meltzer su davali 1000-2000 mg kod različitih hirurških zahvata i izazivali duboki motorni i senzorni blok sa kompletnim oporavkom. Buvanendran i sar. (82) sprovedli su prvu prospektivnu, randomizovanu kontrolisanu studiju kako bi utvrdili da li bi intratekalni magnezijum i fentanil bez lokalnog anestetika, u poređenju sa fiziološkim rastvorom i fentanilom, mogu produžiti spinalnu anesteziju tokom porođaja. Trajanje spinalne anestezije značajno je produženo u grupi sa magnezijumom, bez uticaja na motorni, senzorni blok ili incidenciju pruritusa (82). Međutim, rezultati narednih studija bili su kontraverzni (83).

Morrison i sar. (2013) u svom sistematskom pregledu izveštavaju da kod raznih vrsta hirurških intervencija intratekalna primena magnezijum-sulfata značajno produžava vreme do prvog zahteva za analgetikom, ali samo kada se primeni zajedno sa opioidima, sa ili bez lokalnog anestetika (83). Međutim, Shruthi i sar. (2016) pokazali su da epiduralni magnezijum pojačava senzorni blok epiduralno administriranog bupivakaina (84).

Kvantitativni sistematski pregled osamnaest kliničkih studija koje su ispitivale analgetičku efikasnost i bezbednost neuraksijalno primenjenog magnezijum-sulfata kod odraslih osoba sa različitim hirurškim intervencijama i poredile sa placebom pokazao je da je vreme do prvog zahteva za analgetikom produženo za 11,1% nakon intratekalne primene (srednja razlika: 39,6 min; 95% CI 16,3-63,0 min;  $p = 0,0009$ ), i 72,2% nakon epiduralne primene (srednja razlika: 109,5 min; 95% CI 19,6-199,3 min;  $p = 0,02$ ) sa dozama između 50 i 100 mg magnezijum-sulfata (78). Četiri studije pratile su neurološke komplikacije: od 140 uključenih pacijenata zabeležena je samo jedna komplikacija, 4-dnevna uporna glavobolja. Nije nađen povećan rizik od hipotenzije, bradikardije ili sedacije.

Meta-analiza koja je obuhvatila devet randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija sa ukupno 827 žena koje su podvrgnute carskom rezu pokazala je da neuraksijalno dodat magnezijum-sulfat izaziva duže trajanje anestezije, duže trajanje senzornog bloka, manji postoperativni bol u mirovanju, pri kretanju, kao i manju konzumaciju analgetika u odnosu na placebo (85). Grupa sa magnezijum-sulfatom je bila više zadovoljna anestezijom od kontrolne grupe. Nije nađena razlika u učestalosti neželjenih efekata (mučnina i povraćanje, pruritus i hipotenzija) između grupa.

Iako su mnogi lekovi ispitivani kao pomoćni analgetici kod kaudalne anestezije (niski periduralni - *kaudalni* (sakralni) *blok*), nijedan se do danas nije pokazao idealnim. Kaudalno primenjen morfin je efikasan, ali izaziva odloženu depresiju disanja (86). Neostigmin povećava rizik od postoperativne mučnine i povraćanja (87). Deksmetomidin je efikasan i bezbedan (88), ali magnezijum je značajno jeftiniji od deksmedetomidina. Meta-analiza šest randomizovanih kontrolisanih ispitivanja (247 pacijenata) pokazala je da u kaudalnoj anesteziji kod pedijatrijskih pacijenata dodavanje 50 mg magnezijuma ropivakainu značajno produžava trajanje anestezije i smanjuje

potrebu za analgeticima (paracetamol), bez povećanja neželjenih efekata (89). Budući da pacijentima nije davan opioid intraoperativno, ili intravenski ili kaudalno, opioidi nisu uključeni u analgetski efekat kaudalno primenjenog magnezijuma. Imajući u vidu da je doza magnezijum-sulfata od 50 mg ispoljila efikasnost kod odraslih pacijenata, možda bi manja doza mogla biti dovoljna za postoperativni bol kod dece. Manje pacijenata doživelo je postoperativno drhtanje u magnezijumovoj nego u kontrolnoj grupi. Iako su pacijenti u svih šest studija prospektivno praćeni zbog neželjenih događaja, i magnezijum nije bio povezan sa većim brojem neželjenih događaja, ukupan broj pacijenata koji su primili kaudalni magnezijum bio je samo 179, pa se ne može isključiti mogućnost retkih, ali ozbiljnih neželjenih događaja. Kaudalni magnezijum može biti koristan za smanjenje potrebe za dodatnim analgeticima nakon operacije, ali kvalitet dokaza u literaturi je vrlo nizak, a kaudalno davanje magnezijuma još uvek se smatra eksperimentalnim. Nove dobro osmišljene studije su neophodne za donošenje definitivnih zaključaka (89).

Bezbednost neuraksijalne primene magnezijuma ispitivana je na životinjama. Potencijalne opasnosti od neuraksijalne primene magnezijum-sulfata kod kunića su: bol na mestu ubrizgavanja, dozno-zavisne neurološke komplikacije, kao i histološke promene (90). Kod pacova, intratekalna primena magnezijuma nije izazivala promene ponašanja, ali pri visokim dozama pokazana je dozno-zavisna vakuolizacija ćelija spinalnog ganglionu (91). Uprkos obećavajućem perioperativnom analgetičkom efektu, rizik od neuroloških komplikacija nastalih kao posledica neuraksijalne primene magnezijuma još uvek nije dovoljno ispitan (78).

#### Blokada perifernih nerava

Magnezijum-sulfat se pokazao kao koristan dodatak lokalnim anestheticima u blokadi perifernih nerava (30, 92, 93). Meta-analiza Li i sar. (2016) pokazala je da kombinacija magnezijum-sulfata i lokalnih anestetika u nervnim blokovima produžava postoperativnu analgeziju, produžava senzorni i motorni blok (94). Pored toga, upotreba magnezijum-sulfata u nervnim blokovima povezana je sa značajno bržim nastankom motornog bloka. Za vreme senzornog bloka, broj pacijenata koji su zahtevali dodatne analgetike i učestalost postoperativne mučnine i povraćanja, između grupe sa magnezijumom i placebo grupe nisu se statistički razlikovali (94).

#### Ostali oblici lokalne primene

U značajnom broju studija magnezijum-sulfat primenjivan je u okviru intravenske regionalne anestezije (66), infiltracione anestezije (95, 97) ili topikalno (97, 98). Međutim, nisu sva ispitivanja pokazala postoperativnu analgetičku efikasnost lokalno primenjenog magnezijuma (26).

U intravenskoj regionalnoj anesteziji, magnezijum-sulfat pomešan sa lokalnim anestetikom, pokazao se korisnim u pogledu smanjenja intenziteta bola i vremena do

prvog zahteva za analgetikom, ali oporavak od anestezije je bio produžen, što nije nađeno u studijama nakon sistemske intravenske primene (67).

Profilaktička lokalna upotreba magnezijum-sulfata u obliku rastvora za grgoljenje, pastila ili nebulizatora 15–30 min pre operacije u opštoj anesteziji pokazala se kao efikasna mera za smanjenje postoperativne gušobolje koja je uobičajen neželjeni efekt intubacije traheje. Incidencija postoperativne gušobolje tokom 24 sata bila je značajno niža u grupi sa magnezijumom u poređenju sa aktivnim (ketamin, aspirin) i neaktivnom komparatorom. Dalja istraživanja treba da procene uticaj magnezijum-sulfata na oporavak pacijenta i odnos cene i efikasnosti (98).

## **Zaključak**

U terapiji postoperativnog bola, pomoćni analgetici imaju za cilj da poboljšaju analgeziju i smanje neželjene efekte opioida. Rezultati kliničkih studija pokazuju da perioperativno primenjen magnezijum-sulfat može da smanji postoperativni bol i ukupnu postoperativnu potrošnju opioida. Primena magnezijum-sulfata praćena je sa malo neželjenih efekata. Međutim, rizik od neuroloških komplikacija nastalih kao posledica neuraksijalne primene magnezijum-sulfata još uvek nije dovoljno ispitan. Za sada mali broj ispitanika i heterogenost metodologije u ispitivanjima (različite doze, način i dužina primene, različiti parametri efikasnosti) ograničavaju mogućnost donošenja definitivnih zaključaka o ulozi perioperativne primene magnezijum-sulfata u terapiji postoperativnog bola.

## **Zahvalnica**

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (grant br. 175023).

## **Literatura**

1. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
2. Taylor RS, Ullrich K, Regan S, Broussard C, Schwenkglenks M, Taylor RJ, Gordon DB, Zaslansky R, Meissner W, Rothaug J, Langford R; PAIN-OUT investigators. The impact of early postoperative pain on health-related quality of life. *Pain Pract.* 2013;13(7):515-23. doi: 10.1111/papr.12026.
3. Calati R, Laglaoui Bakhiyi C, Artero S, Ilgen M, Courtet P. The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses. *J Psychiatr Res.* 2015;71:16-32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.09.004.

4. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
5. Bair MJ, Sanderson TR. Coanalgesics for chronic pain therapy: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123(6):140-50. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2504.
6. Romani AM. Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2011;512(1):1-23.
7. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3-i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
8. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2011;114(4):971-93.
9. Cavalcanti IL, de Lima FLT, da Silva MJS, da Cruz Filho RA, Braga ELC, Verçosa N. Use Profile of Magnesium Sulfate in Anesthesia in Brazil. *Front Pharmacol.* 2019;10:429. Published 2019 Apr 26. doi:10.3389/fphar.2019.00429
10. Guiet-Bara A, Durlach J, Bara M. Magnesium ions and ionic channels: activation, inhibition or block--a hypothesis. *Magnes Res.* 2007;20(2):100-6.
11. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):302-20.
12. Horie M, Irisawa H, Noma A. Voltage-dependent magnesium block of adenosine-triphosphate-sensitive potassium channel in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol.* 1987;387:251-72.
13. Bara M, Guiet-Bara A, Durlach J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. *Magnes Res.* 1993;6(2):167-77.
14. Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, Burnashev N, Sakmann B, Seeburg PH. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science.* 1992;256(5060):1217-21.
15. Komaki F, Akiyama T, Yamazaki T, Kitagawa H, Nosaka S, Shirai M. Effects of intravenous magnesium infusion on in vivo release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Auton Neurosci.* 2013;177(2):123-8. doi:10.1016/j.autneu.2013.03.004.
16. Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician.* 2009;80(2):157-62.
17. Do SH. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(1):4-8. doi: 10.4097/kjae.2013.65.1.4.
18. Salaminia S, Sayehmiri F, Angha P, Sayehmiri K, Motedayen M. Evaluating the effect of magnesium supplementation and cardiac arrhythmias after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):129. doi: 10.1186/s12872-018-0857-6.
19. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care.* 2018;34(6):390-395. doi: 10.1097/PEC.0000000000000909.
20. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(11):843-7. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.

21. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery*. 2006;58(6):1054-65.
22. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018;10(6). pii: E730. doi: 10.3390/nu10060730.
23. Banerjee S, Jones S. Magnesium as an Alternative or Adjunct to Opioids for Migraine and Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr 20. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475794/>
24. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Front Neurol*. 2018;9:247. doi: 10.3389/fneur.2018.00247.
25. Na HS, Ryu JH, Do SH. The role of magnesium in pain. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507245/>
26. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Stojanović RM, Vučetić CS, Divac N, Prostran MS. The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesium combination is influenced by the order of medication administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3286-94.
27. Srebro D, Vučković S, Milovanović A, Savić Vujović K, Prostran M. Evaluation of Prophylactic and Therapeutic Effects of Tramadol and Tramadol Plus Magnesium Sulfate in an Acute Inflammatory Model of Pain and Edema in Rats. *Front Pharmacol*. 2018;9:1326. doi: 10.3389/fphar.2018.01326
28. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Vicente-Sánchez A, Berrocoso E, Garzón J. The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):338-49. doi: 10.1038/npp.2011.155.
29. Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Kulik K, Filip M, Naruszewicz M. Magnesium enhances opioid-induced analgesia - What we have learnt in the past decades? *Eur J Pharm Sci*. 2017 Mar 1;99:113-127. doi: 10.1016/j.ejps.2016.11.020.
30. Sun J, Lin H, He G, Lin W, Yang J. Magnesium sulphate attenuate remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulating tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):30.
31. Srebro D, Vučković S, Prostran M. Participation of peripheral TRPV1, TRPV4, TRPA1 and ASIC in a magnesium sulfate-induced local pain model in rat. *Neuroscience*. 2016;339:1-11
32. Srebro DP, Vučković SM, Savić Vujović KR, Prostran MŠ. TRPA1, NMDA receptors and nitric oxide mediate mechanical hyperalgesia induced by local injection of magnesium sulfate into the rat hind paw. *Physiol Behav*. 2015;139:267-73
33. Srebro DP, Vučković S, Vujović KS, Prostran M. Anti-hyperalgesic effect of systemic magnesium sulfate in carrageenan-induced inflammatory pain in rats: influence of the nitric oxide pathway. *Magnes Res*. 2014;27(2):77-85.



34. Vučković S, Srebro D, Savić Vujović K, Prostran M. The antinociceptive effects of magnesium sulfate and MK-801 in visceral inflammatory pain model: The role of NO/cGMP/K(+)ATP pathway. *Pharm Biol.* 2015;53(11):1621-7.
35. Srebro D, Vučković S, Prostran M. Inhibition of neuronal and inducible nitric oxide synthase does not affect the analgesic effects of NMDA antagonists in visceral inflammatory pain. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2016;76(2):110-16.
36. Savić Vujović K, Vučković S, Stojanović R, Divac N, Medic, Srebro D, Kadija M, Prostran M. Involvement of serotonergic, noradrenergic and GABAergic systems in the antinociceptive effect of a ketamine-magnesium sulfate combination in acute pain. *ACTA VETERINARIA-BEOGRAD* 2018; 68 (1)108-118.
37. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;100(3):397-403. doi: 10.1093/bja/aem407. PubMed PMID: 18276652.
38. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;39:129-138. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.038.
39. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, Ro YJ, Kim CS, Do SH. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth.* 2010;104(1):89-93. doi: 10.1093/bja/aep334.
40. Dabbagh A, Elyasi H, Razavi SS, Fathi M, Rajaei S. Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(8):1088-91. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02025.x.
41. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg.* 1998;87(1):206-10.
42. Zhang J, Wang Y, Xu H, Yang J. Influence of magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e12747. doi: 10.1097/MD.00000000000012747.
43. Mentés O, Harlak A, Yigit T, Balkan A, Balkan M, Cosar A, Savaser A, Kozak O, Tufan T. Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(10):1353-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01816.x. PubMed PMID: 19025527.
44. James, M. F., and Cronjé, L. (2004). Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth. Analg.* 99, 680–686. doi: 10.1213/01.ANE.0000133136.01381.52
45. Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18(2):142-8.
46. Rotava P, Cavalcanti IL, Barrucand L, Vane LA, Verçosa N. Effects of magnesium sulphate on the pharmacodynamics of rocuronium in patients aged 60 years and older: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Oct;30(10):599-604. doi: 10.1097/EJA.0b013e328361d342.

47. Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, Sato H, Goto T. Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019;129(3):689-700. doi: 10.1213/ANE.0000000000004024.
48. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Vučetić CS, Prostran MŠ, Prostran MŠ. Synergistic interaction between ketamine and magnesium in lowering body temperature in rats. *Physiol Behav.* 2014;127:45-53.
49. Vujović KS, Vučković S, Đurović A, Knežević NN, Prostran M. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate the hypothermic effect of ketamine-magnesium sulfate combination in rats. *J Therm Biol.* 2018 May;74:1-5.
50. Srebro D, Vučković S, Milovanović A, Košutić J, Vujović KS, Prostran M. Magnesium in pain research: state of the art. *Curr Med Chem.* 2017;24(4):424–34.
51. Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F. The effect of intrathecal magnesium sulphate on nociception in rat acute pain models. *Anaesthesia.* 1999;54(3):241-6.
52. Takano Y, Sato E, Kaneko T, Sato I. Antihyperalgesic effects of intrathecally administered magnesium sulfate in rats. *Pain.* 2000;84(2-3):175-9.
53. Cheng JK, Lai YJ, Chen CC, Cheng CR, Chiou LC. Magnesium chloride and ruthenium red attenuate the antiallodynic effect of intrathecal gabapentin in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology.* 2003;98(6):1472-9.
54. Jahangiri L, Kesmati M, Najafzadeh H. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of nanoparticles of magnesium oxide in mice with and without ketamine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(20):2706-10.
55. Savić Vujović KR, Vučković S, Srebro D, Medić B, Stojanovic R, Vučetić C, Prostran M. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(13):2503-9.
56. Tamba BI, Leon MM, Petreus T. Common trace elements alleviate pain in an experimental mouse model. *J Neurosci Res.* 2013;91(4):554-61.
57. Karasawa S, Ishizaki K, Goto F. The effect of intrathecal administration of magnesium sulphate in rats. *Anaesthesia.* 1998;53(9):879-86.
58. Assi AA. The influence of divalent cations on the analgesic effect of opioid and non-opioid drugs. *Pharmacol Res.* 2001;43(6):521-9.
59. Begon S, Pickering G, Eschalièr A, Dubray C. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain. *Anesthesiology.* 2002;96(3):627-32.
60. Prado WA, Machado Filho EB. Antinociceptive potency of aminoglycoside antibiotics and magnesium chloride: a comparative study on models of phasic and incisional pain in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(3):395-403.
61. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B, Tuman KJ, Ivankovich AD. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg.* 2000;90(4):913-7.
62. Tramèr MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340–7.
63. Tramèr MR, Glynn CJ. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1374-9.

64. Martin DP, Samora WP 3rd, Beebe AC, Klamar J, Gill L, Bhalla T, Veneziano G, Thung A, Tumin D, Barry N, Rice J, Tobias JD. Analgesic effects of methadone and magnesium following posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis in adolescents: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2018;32(5):702-708. doi: 10.1007/s00540-018-2541-5.
65. Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A. Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(6):1435-8.
66. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Guler T, Pamukcu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005;100:1189–92.
67. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg.* 1998 Jul;87(1):206-10.
68. Wilder-Smith CH, Knöpfli R, Wilder-Smith OH. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(8):1023-7.
69. Guo BL, Lin Y, Hu W, Zhen CX, Bao-Cheng Z, Wu HH, Kaye AD, Duan JH, Qu Y. Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician.* 2015;18(5):405-18.
70. Chen C, Tao R. The Impact of Magnesium Sulfate on Pain Control After Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018 Dec;28(6):349-353. doi: 10.1097/SLE.0000000000000571.
71. Zhu A, Benzon HA, Anderson TA. Evidence for the Efficacy of Systemic Opioid-Sparing Analgesics in Pediatric Surgical Populations: A Systematic Review. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1569-1587. doi: 10.1213/ANE.0000000000002434.
72. Xie M, Li XK, Peng Y. Magnesium sulfate for postoperative complications in children undergoing tonsillectomies: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2017;10(1):16-25. doi: 10.1111/jebm.12230.
73. Benzon HA, Shah RD, Hansen J, Hajduk J, Billings KR, De Oliveira GS Jr, Suresh S. The Effect of Systemic Magnesium on Postsurgical Pain in Children Undergoing Tonsillectomies: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2015;121(6):1627-31. doi: 10.1213/ANE.0000000000001028.
74. McKeown A, Seppi V, Hodgson R. Intravenous Magnesium Sulphate for Analgesia after Caesarean Section: A Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract.* 2017;2017:9186374. doi: 10.1155/2017/9186374.
75. Paech MJ, Magann EF, Doherty DA, Verity LJ, Newnham JP. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1596-602;
76. Heydari SM, Hashemi SJ, Pourali S. The Comparison of Preventive Analgesic Effects of Ketamine, Paracetamol and Magnesium Sulfate on Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Lower Limb Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Adv Biomed Res.* 2017;6:134. Published 2017 Oct 25. doi:10.4103/2277-9175.217217
77. Ryu JH, Sohn IS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanyl and magnesium sulphate. *Br J Anaesth.* 2009;103(4):490-5. doi: 10.1093/bja/aep229.

78. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. The analgesic efficacy and safety of neuraxial magnesium sulphate: a quantitative review. *Anaesthesia*. 2013; 68: 190±202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.m2012.07337.x> PMID: 23121635
79. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD000025. doi: 10.1002/14651858.CD000025.pub2.
80. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Front Neurol*. 2018;9:247. doi: 10.3389/fneur.2018.00247.
81. Rondón LJ, Privat AM, Daulhac L, et al. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *J Physiol*. 2010;588(Pt 21):4205–4215. doi:10.1113/jphysiol.2010.197004
82. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95: 661–6
83. Morrison AP, Hunter JM, Halpern SH, Banerjee A. Effect of intrathecal magnesium in the presence or absence of local anaesthetic with and without lipophilic opioids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 110: 702±712. <https://doi.org/10.1093/bja/aet064> PMID: 23533255
84. Shruthi AH, Sudheesh K, Nethra SS, Raghavendra Rao RS, Devika Rani D. The effect of a single dose of magnesium sulphate as an adjuvant to epidural bupivacaine for infraumbilical surgeries: a prospective double-blind, randomized control trial. *Middle East J Anaesthesiol*. 2016;23(4):449-55.
85. Wang SC, Pan PT, Chiu HY, Huang CJ. Neuraxial magnesium sulfate improves postoperative analgesia in Cesarean section delivery women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Anesthesiol*. 2017;55(3):56-67. doi:10.1016/j.aja.2017.06.005.
86. Karl HW, Tyler DC, Krane EJ. Respiratory depression after low-dose caudal morphine. *Can J Anaesth*. 1996; 43: 1065±7. <https://doi.org/10.1007/BF03011911> PMID: 8896861
87. Engelman E, Marsala C. Bayesian enhanced meta-analysis of post-operative analgesic efficacy of additives for caudal analgesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56: 817±32. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02651.x> PMID: 22313028
88. Tong Y, Ren H, Ding X, Jin S, Chen Z, Li Q. Analgesic effect and adverse events of dexmedetomidine as additive for pediatric caudal anesthesia: a meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. France; 2014; 24:1224±30. <https://doi.org/10.1111/pan>.
89. Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, Sato H, Goto T. Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019;129(3):689-700. doi: 10.1213/ANE.0000000000004024.
90. Saeki H, Matsumoto M, Kaneko S, Tsuruta S, Cui YJ, Ohtake K, Ishida K, Sakabe T. Is intrathecal magnesium sulfate safe and protective against ischemic spinal cord injury in rabbits? *Anesth Analg*. 2004;99(6):1805-12.
91. Chanimov M, Cohen ML, Grinspun Y, et al. Neurotoxicity after spinal anaesthesia induced by serial intrathecal injections of magnesium sulphate. An experimental study in a rat model. *Anaesthesia* 1997; 52:223–8.

92. Jebali C, Kahloul M, Hassine N, Jaouadi MA, Ferhi F, Naija W, Chebili N. Magnesium Sulfate as Adjuvant in Prehospital Femoral Nerve Block for a Patient with Diaphysial Femoral Fracture: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2018 Dec 3;2018:2926404. doi: 10.1155/2018/2926404.
93. Mousavi SA, Sadaghiani L, Shahnasari S, Zandian A, Farnell DJ, Vianna ME. Effect of magnesium sulphate added to lidocaine on inferior alveolar nerve block success in patients with symptoms of irreversible pulpitis: a prospective, randomized clinical trial. *Int Endod J.* 2019 Jul 15. doi: 10.1111/iej.13186. [Epub ahead of print].
94. Li M, Jin S, Zhao X, Xu Z, Ni X, Zhang L, Liu Z. Does Magnesium Sulfate as an Adjuvant of Local Anesthetics Facilitate Better Effect of Perineural Nerve Blocks?: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* 2016;32(12):1053-1061.
95. Chen Y, Zhang Y, Zhu YL, Fu PL. Efficacy and safety of an intra-operative intra-articular magnesium/ropivacaine injection for pain control following total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2012;40(5):2032-40.
96. Razavi SS, Peyvandi H, Badrkhani Jam AR, Safari F, Teymourian H, Mohajerani SA. Magnesium Versus Bupivacaine Infiltration in Controlling Postoperative Pain in Inguinal Hernia Repair. *Anesth Pain Med.* 2015 Dec 5;5(6):e30643. doi: 10.5812/aapm.30643.
97. Kuriyama A, Maeda H, Sun R. Topical application of magnesium to prevent intubation-related sore throat in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2019;66(9):1082-1094. doi: 10.1007/s12630-019-01396-7.
98. Singh NP, Makkar JK, Wourms V, Zorrilla-Vaca A, Cappellani RB, Singh PM. Role of topical magnesium in post-operative sore throat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Anaesth.* 2019;63(7):520–529.

# Role of magnesium sulfate in the treatment of acute postoperative pain

Sonja Vučković<sup>1\*</sup>, Katarina Savić Vujović<sup>1</sup>, Dragana Srebro<sup>1</sup>,  
Lepa Jovanović<sup>2</sup>, Milica Prostran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade - Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, dr Subotića-Starijeg 1, 11000 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Institute for Gerontology and Palliative Care,  
Kralja Milutina 52, 11000 Belgrade, Serbia

\*Corresponding author: Prof. dr Sonja Vučković, e-mail: vuckovicsonja1@gmail.com

---

## Summary

Co-analgesics are often combined with opioids to reduce the prevalence of opioid adverse effects while maintaining or even improve the quality of analgesia. Magnesium is an essential mineral which modulates nociceptive processing by action on NMDA receptors, calcium, potassium, and TRP ion channels, nitric oxide synthases, and has other mechanisms of action. Several lines of evidence indicate that magnesium enhances the effects of opioids, general and local anesthetics. In humans, perioperative intravenous magnesium sulfate (MS) was demonstrated to be effective in reducing postoperative pain and postoperative consumption of analgesics. MS given as an adjuvant of local anesthetics in neuraxial anesthesia might be more effective than after systemic administration. Also, in combination with local anesthetics, MS may prolong nerve block, regional intravenous and infiltration anesthesia. Applied topically, as a sole drug, MS significantly reduces the postoperative sore throat. However, not all trials showed postoperative analgesic efficacy of systemically or locally applied MS. The use of MS is accompanied by few side effects. However, the risk of neurological complications resulting from neuraxial administration of MS has not yet been investigated in detail. For the time being, the small number of subjects and the heterogeneity of the methodology in the trials (different doses, route and length of administration, different efficacy parameters) limit the ability to draw definitive conclusions about the role of perioperative MS in the treatment of postoperative pain.

**Key words:** magnesium sulfate, postoperative pain, co-analgesic

---

# **Upotreba hajdučke trave (*Achillea millefolium* L.) u etnomedicini Pirotskog okruga (jugoistočna Srbija)**

**Marija Marković\***

Univerzitet u Nišu - Prirodno-matematički fakultet, Departman za biologiju i ekologiju  
Višegradska 33, 18000 Niš

\*Autor za korespondenciju: dr Marija Marković, e-mail: marijam@pmf.ni.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

Hajdučka trava (*Achillea millefolium* L.) je zeljasta biljka iz familije Asteraceae, koja ima dugu istoriju upotrebe u tradicionalnoj medicini. Naziv roda *Achillea* potiče iz grčke mitologije. Naime, slavni vojskovođa Ahil ju je nosio sa sobom kako bi tretirao ratne rane. Predmet ovog istraživanja bio je ispitati etnofarmakološku primenu hajdučke trave u Pirotskom okrugu. Istraživanje je sprovedeno na osnovu anketiranja stanovništva u četiri opštine: Pirot, Babušnica, Bela Palanka i Dimitrovgrad. Zabeleženo je da je *Achillea millefolium* jedna od deset najpoznatijih lekovitih biljaka u okrugu. Najčešće se koristi u vidu čaja protiv stomaćnih bolesti, pogotovo za želudac, za apetit i jačanje imuniteta, a sveža biljka u vidu obloga za rane.

**Ključne reči:** hajdučka trava, lekovita biljka, Pirotski okrug

---

## Uvod

Biljni lekoviti proizvodi mogu da se koriste za ublažavanje bolesti ili kao korisna dopuna savremenoj farmakoterapiji. Njihova bezbednost i efikasnost može da se očekuje na osnovu iskustava stečenih dugogodišnjom primenom u tradicionalnoj medicini. U tom smislu je sprovedena etnofarmakološka studija u Pirotskom okrugu u jugoistočnoj Srbiji.

Prema Randeloviću i sar. (1) sastavljena je lista od 93 lekovite biljke za subregion Piroto. Na planini Vidlič zabeleženo je 60 aromatičnih biljaka (2). U Pirotskom okrugu Marković et al. (3) su popisali 326 biljnih vrsta čije su droge oficinalne ili se koriste u narodnoj medicini.

Hajdučka trava (*Achillea millefolium*) je višegodišnja zeljasta biljka iz familije Asteraceae sa puzećim rizomom i uspravnom stabljikom. Listovi su dvostruko do trostruko perasto deljeni. Glavice su u gustim, ravnim, granatim gronjastim cvastima. Cveta od juna do avgusta (4). Raste pored puteva, pruga, na kamenjarima, livadama, a ređe u šumama (1, 2). Sadrži gorke materije, etarsko ulje, flavonoide, tanine i druga jedinjenja (3,5). Marković et al. (2) su sa lokaliteta Dupni kamik na planini Vidlič u nadzemnom delu hajdučke trave *Achillea millefolium* L. subsp. *millefolium* destilacijom dobili 0,21% etarskog ulja plave boje sa sadržajem azulena.

U narodnoj medicini upotrebljava se zeljasti nadzemni deo hajdučke trave u cvetu (*Millefolii herba*), ređe samo cvasti (*Milefolii flos*) ili samo list (*Milefolii folium*) kao gorko-aromatična droga, stomahik, karminativ, holagog, antiflogistik, spazmolitik, hemostatik (5). *Millefolii herba* ima primenu ne samo u narodnoj medicini, već i u savremenoj. *In vitro* studijama je dokazano da nadzemni deo hajdučke trave pokazuje antioksidativni i antiproliferativni efekat, antiinflamatornu, estrogenu, holeretičnu i antimikrobnu aktivnost, a *in vivo* studijama antiprotozoalnu aktivnost, analgetski, protivzapaljenski, gastro i hepatoprotektivni efekat, kao i pozitivno dejstvo na rad srčanog mišića (6). U ovom radu biće reči o primeni hajdučke trave u etnomedicini na osnovu anketiranja stanovništva u Pirotskom okrugu.

## Metodologija

Istraživanja o poznavanju i korišćenju lekovitog bilja u Pirotskom okrugu obavljena su u toku 2017. godine anketiranjem stanovništva u četiri opštine: Piroto, Babušnica, Bela Palanka i Dimitrovgrad. Seosko stanovništvo u navedenim opštinama je popunjavalo upitnik, koji je sadržao opšte podatke o ispitanicima i specifična pitanja, koja se odnose na poznavanje i način primene lekovitog bilja. Obuhvaćeno je stanovništvo iz 144 sela Pirotskog okruga. Ispitana je 631 osoba, od čega su 337 bile osobe muškog pola, a 294 osobe ženskog pola (7).

Rezultati iz anketa su uneti u tabelu (Microsoft Excel) po abecednom redu sela u četiri opštine. U kolonama su uneseni podaci: opština, selo tj. mesto stanovanja ispitanika, pol, starost ispitanika, oblik u kom se lekovita biljka koristi i upotreba.



## Rezultati i diskusija

Vrsta *Achillea millefolium* je među stanovništvom Pirotskog okruga poznata pod sledećim lokalnim nazivima: bela hajdučka trava, bela mesečina, bela hajdučica, beli ravnac, hajdučica, hajdučka trava, mesečnjak beli, ravnac, ravnež. Ukupno 244 ispitanika poznaje hajdučku travu kao lekovitu vrstu (Tabela I). Najveći broj ispitanika je pomenuo upotrebu hajdučke trave u vidu čaja protiv stomačnih bolesti i tegoba (51 ispitanik). Veći broj ispitanika pominje njenu upotrebu za želudac (24 ispitanika), za apetit (24), protiv prehlade (16), za jačanje organizma (14), jačanje imuniteta (7), protiv ginekoloških problema (7) kao i u vidu obloga ili sveže biljke za rane (17).

**Tabela I** Rezultati anketiranja stanovništva Pirotskog okruga o upotrebi hajdučke trave (*Achillea millefolium* L.)

**Table I** Overview of the survey results in the Pirot county population about the application of yarrow (*Achillea millefolium* L.)

Opština	Selo	Pol	Starost	Oblik	Upotreba
Pirot	Barje Čiflik	M	24	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Barje Čiflik	M	17	čaj	za apetit
Pirot	Barje Čiflik	M	68	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Bazovik	Ž	63	čaj	protiv kašlja
Pirot	Bazovik	M	18	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Berilovac	M	76	čaj	za apetit
Pirot	Berilovac	M	60	čaj	protiv oboljenja štitne žlezde
Pirot	Berilovac	M	70	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Blato	M	59	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Blato	M	59	čaj	protiv malaksalosti i obamrlosti
Pirot	Blato	M	59	čaj	protiv proliva
Pirot	Blato	M	59	čaj	protiv virusa
Pirot	Blato	M	59	oblog	za rane
Pirot	Blato	Ž	58	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Velika Lukanja	M	77	svež list	za rane
Pirot	Velika Lukanja	Ž	58	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Velika Lukanja	Ž	74	čaj	jačanje organizma
Pirot	Veliki Jovanovac	Ž	55	svež list	za rane
Pirot	Veliki Suvodol	M	52	čaj	za apetit
Pirot	Veliki Suvodol	M	52	ekstrakt	jačanje imuniteta
Pirot	Veliko Selo	M	48	čaj	jačanje organizma
Pirot	Veliko Selo	Ž	40	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Vlasi	Ž	42	čaj	jačanje organizma

<b>Opština</b>	<b>Selo</b>	<b>Pol</b>	<b>Starost</b>	<b>Oblik</b>	<b>Upotreba</b>
Pirot	Vlasi	M	42	čaj	za cirkulaciju
Pirot	Vranište	M	59	čaj	protiv prehlade
Pirot	Gnjilan	M	41	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Gnjilan	Ž	37	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Gostuša	M	56	čaj	protiv ginekoloških problema
Pirot	Gostuša	M	52	svež list	za rane
Pirot	Gostuša	M	52	čaj	jačanje imuniteta
Pirot	Gostuša	Ž	48	čaj	protiv upale grla
Pirot	Gostuša	M	59	čaj	čišćenje organizma
Pirot	Gostuša	M	59	čaj	protiv malokrvnosti
Pirot	Gostuša	M	59	čaj	protiv šećera u krvi
Pirot	Gostuša	M	66	čaj	protiv šuljeva
Pirot	Gradašnica	Ž	73	čaj	za želudac
Pirot	Gradašnica	Ž	57	čaj	jačanje organizma
Pirot	Gradašnica	Ž	35	čaj	jačanje organizma
Pirot	Dojkinci	Ž	55	čaj	jačanje imuniteta
Pirot	Dojkinci	Ž	56	čaj	za želudac
Pirot	Dojkinci	Ž	69	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Držina	M	50	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Držina	Ž	48	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Izvor	Ž	64	čaj	protiv bolova u grudima
Pirot	Izvor	Ž	62	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Izvor	Ž	63	čaj	srčane bolesti
Pirot	Jelovica	M	85	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Jelovica	M	85	čaj	protiv proliva
Pirot	Jelovica	M	85	čaj	protiv ginekoloških problema
Pirot	Jelovica	M	53	čaj	jačanje organizma
Pirot	Jelovica	Ž	56	čaj	protiv ginekoloških problema
Pirot	Koprivštica	Ž	58	čaj	protiv upale grla
Pirot	Krupac	M	29	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Krupac	Ž	54	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Krupac	M	59	čaj	protiv prehlade
Pirot	Krupac	M	52	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Kumanovo	Ž	63	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Mali Suvodol	Ž	70	čaj	jačanje organizma
Pirot	Mali Suvodol	M	65	čaj	jačanje imuniteta
Pirot	Milojkovac	M	66	čaj	protiv stomačnih tegoba

Opština	Selo	Pol	Starost	Oblik	Upotreba
Pirot	Nišor	M	58	čaj	za apetit
Pirot	Novi Zavoj	Ž	34	čaj	protiv kašlja
Pirot	Obrenovac	Ž	25	čaj	za apetit
Pirot	Obrenovac	Ž	35	čaj	za apetit
Pirot	Oreovica	M	42	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Oreovica	Ž	81	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Oreovica	Ž	56	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Osmakova	Ž	55	čaj	protiv kašlja
Pirot	Osmakova	Ž	55	čaj	protiv visoke temperature
Pirot	Petrovac	Ž	55	čaj	za bolje pamćenje
Pirot	Petrovac	M	46	čaj	protiv prehlade
Pirot	Planinica	Ž	50	čaj	protiv ginekoloških problema (reguliše menstruaciju)
Pirot	Pokrevenik	M	58	čaj	za želudac
Pirot	Pokrevenik	Ž	65	čaj	za želudac
Pirot	Pokrevenik	Ž	47	čaj	za kupke
Pirot	Pokrevenik	Ž	47	čaj	protiv raznih upala
Pirot	Pokrevenik	Ž	47	čaj	protiv glavobolje
Pirot	Pokrevenik	Ž	47	čaj	protiv oboljenja sinusa
Pirot	Poljska Ržana	M	68	čaj	protiv gripa
Pirot	Poljska Ržana	Ž	58	čaj	protiv prehlade
Pirot	Ponor	Ž	59	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Ponor	Ž	59	čaj	jačanje organizma
Pirot	Ponor	M	49	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Ponor	Ž	72	čaj	za želudac
Pirot	Ponor	M	50	čaj	jačanje organizma
Pirot	Ponor	M	50	čaj	jačanje organizma
Pirot	Ponor	Ž	63	čaj	za želudac
Pirot	Ponor	M	41	čaj	za želudac
Pirot	Ponor	Ž	62	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Ragodeš	Ž	30	čaj	za smirenje
Pirot	Ragodeš	M	75	čaj	za želudac
Pirot	Rasnica	Ž	38	sveža biljka	za rane
Pirot	Rasnica	M	41	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Slavinja	M	65	čaj	protiv prehlade
Pirot	Slavinja	Ž	36	čaj	protiv prehlade
Pirot	Sopot	M	31	čaj	protiv šuljeva

Opština	Selo	Pol	Starost	Oblik	Upotreba
Pirot	Sopot	M	31	čaj	za želudac
Pirot	Sopot	M	31	čaj	za probavu
Pirot	Sopot	M	47	čaj	za apetit
Pirot	Sopot	M	65	čaj	protiv plućnih bolesti (astma...)
Pirot	Srećkovac	Ž	53	čaj	jačanje organizma
Pirot	Staničenje	Ž	60	sveža biljka	za rane
Pirot	Staničenje	Ž	80	čaj	za apetit
Pirot	Staničenje	M	50	suva droga	u ishrani kao začim
Pirot	Staničenje	Ž	72	čaj	za želudac
Pirot	Sukovo	Ž	35	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Sukovo	Ž	54	čaj	protiv prehlade
Pirot	Sukovo	Ž	59	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Sukovo	M	18	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Sukovo	M	63	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Temska	Ž	47	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Temska	M	43	čaj	lečenje organa za varenje
Pirot	Temska	Ž	71	čaj	za želudac
Pirot	Temska	M	58	čaj	za apetit (podstiče organe za varenje na rad)
Pirot	Topli Do	M	76	čaj	protiv srčanih bolesti
Pirot	Topli Do	M	62	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Cerova	M	65	čaj	protiv bolesti unutrašnjih organa
Pirot	Cerova	M	76	sveža biljka	za rane
Pirot	Cerova	M	59	čaj	jačanje organizma
Pirot	Crvenčevo	M	63	čaj	jačanje organizma
Pirot	Crvenčevo	M	28	čaj	za apetit
Pirot	Crvenčevo	M	28	čaj	protiv stomačnih bolesti
Pirot	Crvenčevo	M	70	svež list	za rane
Pirot	Crvenčevo	M	58	čaj	protiv prehlade
Pirot	Crvenčevo	M	58	sveža biljka	za rane
Pirot	Crnoklište	M	46	čaj	za apetit
Pirot	Crnoklište	M	35	čaj	protiv stomačnih tegoba
Pirot	Crnoklište	M	80	čaj	ne zna upotrebu
Pirot	Činiglavci	M	71	čaj	za apetit
Pirot	Činiglavci	M	44	čaj	za apetit
Babušnica	Berduj	Ž	71	čaj	ne zna upotrebu
Babušnica	Bratiševac	M	50	sveža biljka	za rane
Babušnica	Bratiševac	M	50	čaj	protiv prehlade

Opština	Selo	Pol	Starost	Oblik	Upotreba
Babušnica	Valniš	M	54	čaj	protiv stomačnih tegoba
Babušnica	Valniš	Ž	55	čaj	za apetit
Babušnica	Valniš	M	24	čaj	protiv stomačnih tegoba
Babušnica	Vuči Del	Ž	54	čaj	protiv stomačnih bolesti
Babušnica	Gorčinci	Ž	71	čaj	protiv prehlade
Babušnica	Gorčinci	Ž	62	čaj	ne zna upotrebu
Babušnica	Grnčar	Ž	32	čaj	za želudac
Babušnica	Dol	M	52	čaj	protiv upale mokraćnih kanala
Babušnica	Dol	M	52	čaj	protiv oboljenja prostate
Babušnica	Dol	Ž	72	čaj	protiv stomačnih bolesti
Babušnica	Donje Krnjino	M	54	čaj	ne zna upotrebu
Babušnica	Draginac	M	72	čaj	za želudac
Babušnica	Draginac	M	72	čaj	protiv cista na bubrezima
Babušnica	Zavidince	Ž	44	čaj	za želudac
Babušnica	Zvonce	M	35	čaj	protiv stomačnih bolesti
Babušnica	Kaluđerevo	M	50	čaj	protiv stomačnih tegoba
Babušnica	Kaluđerevo	M	76	čaj	ne zna upotrebu
Babušnica	Kambelevac	M	67	čaj	za želudac
Babušnica	Ljuberada	M	20	čaj	protiv prehlade
Babušnica	Modra Stena	M	37	čaj	protiv stomačnih tegoba
Babušnica	Modra Stena	M	50	čaj	za smirenje
Babušnica	Preseka	M	28	čaj	protiv čira na želucu
Babušnica	Provaljenik	Ž	43	čaj	za želudac
Babušnica	Radinjince	Ž	62	oblog	protiv curenja dojke
Babušnica	Radoševac	M	59	ulje	za rane
Babušnica	Radoševac	Ž	58	čaj	za želudac
Babušnica	Radoševac	Ž	28	čaj	za želudac
Babušnica	Radoševac	M	63	čaj	ispiranje rana
Babušnica	Rakita	Ž	56	čaj	ne zna upotrebu
Babušnica	Resnik	Ž	75	čaj	ne zna upotrebu
Babušnica	Resnik	M	47	čaj	protiv bolova u grudima
Babušnica	Resnik	M	40	čaj	protiv stomačnih tegoba
Babušnica	Resnik	M	56	čaj	protiv stomačnih bolesti
Babušnica	Suračevo	M	31	ulje	za rane i opekotine
Bela Palanka	Veta	M	62	sveža biljka	za rane
Bela Palanka	Vitanovac	Ž	73	čaj	protiv kašlja
Bela Palanka	Vrandol	Ž	20	čaj	protiv stomačnih tegoba
Bela Palanka	Vrgudinac	Ž	60	čaj	protiv stomačnih tegoba

Opština	Selo	Pol	Starost	Oblik	Upotreba
Bela Palanka	Vrgudinac	M	82	čaj	protiv stomačnih bolesti
Bela Palanka	Gornja Koritnica	Ž	44	čaj	protiv stomačnih tegoba
Bela Palanka	Gornja Koritnica	Ž	44	čaj	protiv prehlade
Bela Palanka	Gornja Koritnica	Ž	44	čaj	za apetit
Bela Palanka	Divljana	M	58	čaj	za apetit
Bela Palanka	Dolac	Ž	55	sveža biljka	za rane
Bela Palanka	Dolac	Ž	55	čaj	za želudac
Bela Palanka	Dolac	Ž	55	čaj	protiv bakterija (antiseptik)
Bela Palanka	Donja Koritnica	Ž	73	čaj	jačanje organizma
Bela Palanka	Donja Koritnica	M	25	čaj	protiv stomačnih tegoba
Bela Palanka	Draževo	Ž	54	čaj	čišćenje organizma
Bela Palanka	Klisura	Ž	59	čaj	protiv stomačnih tegoba
Bela Palanka	Klisura	Ž	59	čaj	ne zna upotrebu
Bela Palanka	Klisura	M	55	sveža biljka	za rane
Bela Palanka	Klisura	M	56	čaj	protiv bakterija (antiseptik)
Bela Palanka	Kozja	M	77	oblog	za rane i posekotine
Bela Palanka	Kozja	M	77	oblog	protiv bubuljica
Bela Palanka	Kozja	M	53	čaj	čišćenje krvi
Bela Palanka	Kozja	Ž	47	čaj	protiv krvarenja u menopauzi
Bela Palanka	Kremenica	M	62	čaj	ne zna upotrebu
Bela Palanka	Krupac	M	56	čaj	protiv stomačnih tegoba
Bela Palanka	Krupac	Ž	77	čaj	ne zna upotrebu
Bela Palanka	Lanište	Ž	46	čaj	protiv upale grla
Bela Palanka	Lanište	M	70	čaj	protiv prehlade
Bela Palanka	Ljubatovica	Ž	67	čaj	za apetit
Bela Palanka	Ljubatovica	Ž	62	čaj	za smirenje
Bela Palanka	Moklište	M	34	čaj	ne zna upotrebu
Bela Palanka	Moklište	M	60	čaj	protiv bronhitisa
Bela Palanka	Moklište	Ž	68	čaj	za želudac
Bela Palanka	Mokra	Ž	46	čaj	protiv ginekoloških problema
Bela Palanka	Novo Selo	M	59	čaj	za apetit
Bela Palanka	Novo Selo	M	75	čaj	za cirkulaciju
Bela Palanka	Novo Selo	M	75	čaj	protiv oboljenja žuči
Bela Palanka	Novo Selo	M	75	čaj	protiv bolesti unutrašnjih organa
Bela Palanka	Sinjac	Ž	28	čaj	za apetit
Bela Palanka	Sinjac	Ž	69	čaj	za želudac
Bela Palanka	Sinjac	Ž	70	čaj	protiv šećera u krvi

Opština	Selo	Pol	Starost	Oblik	Upotreba
Bela Palanka	Telovac	M	58	čaj	jačanje imuniteta
Bela Palanka	Toponica	Ž	48	čaj	jačanje imuniteta
Bela Palanka	Toponica	M	57	čaj	za apetit
Bela Palanka	Crvena Reka	M	36	čaj	protiv stomačnih tegoba
Bela Palanka	Crvena Reka	Ž	57	čaj	za apetit
Bela Palanka	Crvena Reka	M	65	čaj	za apetit
Bela Palanka	Crvena Reka	Ž	17	svež list	za rane
Bela Palanka	Crveni Breg	M	52	čaj	protiv prehlade
Bela Palanka	Crveni Breg	Ž	50	čaj	protiv stomačnih bolesti
Bela Palanka	Crnče	Ž	65	čaj	za želudac
Bela Palanka	Crnče	Ž	65	čaj	protiv bolesti bešike i bubrega
Bela Palanka	Čiflik	Ž	62	čaj	protiv kašlja
Bela Palanka	Čiflik	M	85	čaj	protiv stomačnih bolesti
Bela Palanka	Čiflik	Ž	23	čaj	protiv stomačnih bolesti
Bela Palanka	Čiflik	Ž	31	čaj	protiv upale mokraćnih kanala
Bela Palanka	Čiflik	Ž	60	čaj	protiv stomačnih bolesti
Bela Palanka	Špaj	M	62	čaj	protiv upale mokraćnih kanala
Bela Palanka	Špaj	M	82	čaj	protiv gripa
Dimitrovgrad	Bilo	M	31	čaj	za apetit
Dimitrovgrad	Vlkovija	Ž	61	čaj	za želudac
Dimitrovgrad	Gojin Dol	M	60	čaj	protiv prehlade
Dimitrovgrad	Gradinje	Ž	37	čaj	protiv stomačnih tegoba
Dimitrovgrad	Izatovci	M	52	čaj	jačanje imuniteta
Dimitrovgrad	Kusa Vrana	M	39	čaj	za apetit
Dimitrovgrad	Lukavica	Ž	63	ekstrakt u rakiji	protiv reumatskih bolova
Dimitrovgrad	Lukavica	M	60	ekstrakt u rakiji	protiv reumatskih bolova
Dimitrovgrad	Lukavica	Ž	50	čaj	protiv stomačnih tegoba
Dimitrovgrad	Poganovo	M	74	čaj	ne zna upotrebu
Dimitrovgrad	Radejna	M	54	čaj	ne zna upotrebu
Dimitrovgrad	Radejna	M	61	čaj	za želudac
Dimitrovgrad	Radejna	Ž	51	čaj	protiv plućnih bolesti (astma, bronhitis...)
Dimitrovgrad	Senokos	M	65	čaj	protiv prehlade
Dimitrovgrad	Smilovci	Ž	47	čaj	protiv ginekoloških problema
Dimitrovgrad	Smilovci	Ž	63	čaj	protiv ginekoloških problema
Dimitrovgrad	Smilovci	Ž	44	čaj	protiv stomačnih tegoba
Dimitrovgrad	Smilovci	M	53	čaj	protiv stomačnih tegoba

Od ukupnog broja, 22 ispitanika pominje hajdučku travu kao lekovitu biljku, ali ne zna njenu upotrebu. Manji broj ispitanika pominje upotrebu protiv kašlja (5), protiv upale grla (3), protiv upale mokraćnih kanala (3), za smirenje (3), protiv bolesti unutrašnjih organa (2), čišćenje organizma (2), protiv plućnih bolesti (2), protiv bakterija (kao antiseptik) (2), protiv bolova u grudima (2), protiv gripa (2), protiv proliva (2), protiv reumatskih bolova (2), protiv šećera u krvi (2), protiv srčanih bolesti (2), za cirkulaciju (2), protiv šuljeva (2), protiv bolesti bešike i bubrega (1), protiv bronhitisa (1), protiv čira na želucu (1), čišćenje krvi (1), protiv curenja dojke (1), za ispiranje rana (1), lečenje organa za varenje (1), protiv oboljenja prostate (1), protiv oboljenja sinusa (1), protiv oboljenja štitne žlezde (1), protiv oboljenja žuči (1), protiv bubuljica (1), protiv glavobolje (1), protiv malokrvnosti (1), protiv raznih upala (1), protiv virusa (1), protiv visoke temperature (1), protiv cista na bubrežima (1), za kupke (1), za bolje pamćenje (1), za probavu (1).

Slične rezultate su dobili Jarić et al. (8), koji su radili sličnu etnobotaničku studiju o primeni samoniklih lekovitih biljaka na Kopaoniku (centralna Srbija). Oni pominju hajdučku travu kao aromatik, adstringent i diuretik. Za unutrašnju primenu navode čaj pre obroka za poboljšanje apetita, protiv gastrointestinalnih bolesti – dijareja, kod dispepsije, protiv respiratornih bolesti – prehlade, gripa, kašlja i bronhijale astme, a za spoljašnju upotrebu kao hemostiptik protiv rana, čireva i hemoroida. Zlatković i Bogosavljević (9) su obradili taksonomsku i farmakološku valorizaciju lekovitih biljaka klisure Svrljiškog Timoka u istočnoj Srbiji. Oni pominju hajdučku travu kao holagog, hemostatik, protiv dispepsije i diareje. Osim toga, u najnovijoj etnobotaničkoj studiji za istočnu Srbiju, u užem smislu Negotinsku Krajinu, Janačković et al. (10) na osnovu anketiranja tamošnjeg stanovništva zabeležili su primenu hajdučke trave za postizanje antibakterijskog delovanja, protiv stomaćnih problema, čira na želucu, menstrualnih tegoba i rana. Slična etnofarmakološka primena hajdučke trave u etnomedicini zabeležene je za Pirotski okrug.

Osim primene u etnomedicini, tokom anketiranja stanovništva u Pirotskom okrugu pomenuta je i primena hajdučke trave u ljudskoj ishrani u vidu začina, kao i za ispiranje rana domaćih životinja i protiv proliva kod stoke.

## **Zaključak**

Na osnovu rezultata anketiranja stanovništva u Pirotskom okrugu nađeno je da hajdučka trava ima čestu primenu, u čija je lekovita svojstva seosko stanovništvo dobro upućeno. Koristi se nadzemni deo biljke u cvetu u vidu čaja najčešće protiv stomaćnih bolesti i tegoba, za želudac, apetit, protiv prehlade, protiv ginekoloških problema; u vidu ekstrakta u rakiji za apetit, jačanje organizma i imuniteta, a eksterno u vidu odvarka, ulja ili sveže biljke za tretiranje rana.



## Zahvalnica

Ovaj rad je rađen u okviru projekta Srpske akademije nauka i umetnosti pod nazivom „Etnofarmakološka studija jugoistočne Srbije“. Posebnu zahvalnost izražavam rukovodiocu projekta, akademiku dr Dragoslavu Marinkoviću.

## Literatura

1. Ranđelović N., Sotirov S., Stamenković V., Redžepi F., Ranđelović V., Zlatković B. Lekovito bilje subregiona Pirot. Zbornik radova Tehnološkog fakulteta u Leskovcu, 7/8. 1991;29-33.
2. Marković M., Pavlović-Muratspahić D., Matović M., Marković A, Stankov-Jovanović V. Aromatic Flora of the Vidlič Mountain. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2009;23(2):1225-9.
3. Marković M, Matović M, Pavlović D, Zlatković B, Marković A, Jotić B, Stankov-Jovanović V. Resources of medicinal plants and herbs collector's calendar of Pirot County (Serbia), *Biologica Nyssana*. 2010;1(1-2):9-21.
4. Gajić M. Rod *Achillea L.* In: Josifović M., editor. *Flora SR Srbije VII: Srpska akademija nauka i umetnosti, Odeljenje prirodno-matematičkih nauka*, Beograd; 1975; p. 105-8.
5. Sarić M. Lekovite biljke SR Srbije. Beograd: Srpska akademija nauka i umetnosti, Posebna izdanja, Vol. DXCVIII, Odeljenje prirodno-matematičkih nauka, No. 65; 1989. 77 p.
6. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Achillea millefolium L.*, herba, EMA/HMPC/290309/2009. 12 July 2011. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-achillea-millefolium-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-achillea-millefolium-l-herba_en.pdf)
7. Stankov Jovanović V., Šmelcerović A., Smiljić M., Ilić M., Marković M. Ethnopharmacological application of St. John's wort in Pirot county (Etnofarmakološka primena kantariona u Pirotskom okrugu), *Pirotski zbornik*. 2018;43:141-6.
8. Jarić S., Popović, Z., Mačukanović-Jocić M., Đurđević L., Mijatović, L., Karadžić, B. Mitrović, M., Pavlović, P. An ethnobotanical study of the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia), *J Ethnopharmacol* 2017;111:160-75.
9. Zlatković B., Bogosavljević S. Taxonomic and pharmacological valorization of the medicinal flora in Svrljiški Timok gorge (Eastern Serbia) *Facta Universitatis Series: Medicine and Biology* 2014;16(2):76–86.
10. Janačković P., Gavrilović M., Savić J., Marin P., Dajić Stevanović Z. Traditional knowledge of plant use from Negotin Krajina (Eastern Serbia): An ethnobotanical study, *Indian J Tradit Know* 2019;18(1):25-33.

# **Application of yarrow (*Achillea millefolium* L.) in ethnomedicine of the Pirot county (southeastern Serbia)**

**Marija Marković\***

University of Niš - Faculty of Science and Mathematics, Department of Biology and Ecology, Višegradska 33, 18000 Niš

\*Corresponding author: dr Marija Marković, e-mail: marijam@pmf.ni.ac.rs

---

## **Summary**

Yarrow (*Achillea millefolium* L.) is a herbaceous plant from family Astereaceae, that has a long history of use in traditional medicine. The genus name *Achillea* is derived from greek mythology. Namely, the famous military leader, Achilles, carried it with his army to treat battle wounds. The subject of this study was the research of ethnopharmacological application of yarrow in the Pirot county. The study was conducted in the form of surveys among the population in four municipalities: Pirot, Babušnica, Bela Palanka and Dimitrovgrad. It was noticed that yarrow is one of ten best known medicinal plant species in the Pirot county. It is usually used in the form of herbal tea against stomach diseases, especially for stomach, for appetite, improving immunity, and fresh herb in the form of compress for wounds.

**Key words:** yarrow, medicinal plant, Pirot county.

---

## **Prilozi – Contributions**

### **Izveštaj sa 71. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije**

71. simpozijum Saveza farmaceutskih udruženja Srbije se organizuje u godini kada obeležavamo 140 godina od osnivanja Saveza farmaceutskih udruženja Srbije i 80 godina Studija farmacije u Srbiji.

Zlatibor, 10.10-13.10.2019.

10.10.2019.

Hotel Mona

**19.00**

**Otvaranje 71. Simpozijuma**

11.10.2019.

Hotel Mona - Kongresna sala

**Seminar 1**

**Hormonska supstitucionna terapija – za i protiv**

Rešenje broj: 153-02-1413/2019-01 Od 20.05.2019. godine

Evidencioni broj: B- 83/19

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa fiziologijom i kliničkom prezentacijom menopauze
2. Pregled savremene farmakoterapije simptoma menopauze
3. Upoznavanje sa biljnim lekovima na bazi rizoma cimicifuge, Cimicifugae rhizome I proizvodima na bazi fitoestrogena i njihovoj primeni u menopauzi
4. Upoznavanje sa farmakokinetikom estrogena i gestagena koji se primenjuju u terapiji simptoma menopauze i klinički važnim interakcijama sa drugim lekovima
5. Upoznavanje sa farmaceutskim oblicima lekova za hormonsku supstytucionu terapiju
6. Upoznavanje sa konceptom pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite žena u menopauzi

### PROGRAM SEMINARA1.

Moderator: Prof. dr Radica Stepanović-Petrović

Satnica	Tema	Metod obuke	Predavač
09:00 – 09:30	Menopauzalna tranzicija i postmenopauzalni sindrom	predavanje	Van. prof. dr Lidija Tasić
09:30 – 10:00	Koristi i rizici hormonske supstytucione terapije	predavanje	Prof. dr Radica Stepanović-Petrović
10:00 – 10:30	Primena Cimicifugae rhizoma i fitoestrogena za ublažavanje simptoma menopauze	predavanje	Prof. dr Nada Kovačević
10:30 – 11:00	Diskusija		
11:00 – 11:30	Pauza		
11:30 – 12:00	Klinički značaj farmakokinetičkih interakcija hormonske supstytucione terapije	predavanje	Van. prof. dr Katarina Vučićević
12:00 – 12:30	Savremeni farmaceutski oblici lekova za terapijsku supstytuciju hormona u menopauzi – osobine i primena	predavanje	Van. prof. dr Dragana Vasiljević
12:30 – 13:00	Diskusija		
13:00 – 14:00	Pauza za ručak		
14:00 – 16:00	Menopauza u svakodnevnoj apotekarskoj praksi	radionica	Dipl. farm. spec. Nikolina Skorupan
16:00 – 16:30	Test Evaluacija seminara		

## **Satelitski simpozijumi- Hotel Mona - Kongresna sala**

**17:03-18:00: VEGA doo:** Intesta® na pravom putu do zdravog creva, prof. dr Tomica Milosavljević, KC Srbije, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju

12.10.2019.

Hotel Mona - Kongresna sala

### **Seminar 2.**

#### **Demencije kao zdravstveni izazov**

Rešenje broj: 153-02-1413/2019-01 Od 20.05.2019. godine

Evidencioni broj: B- 82/19

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa patogenezom i kliničkom slikom demencija/Alchajmerove bolesti
2. Pregled savremene farmakoterapije Alchajmerove bolesti
3. Upoznavanje sa problemima u terapiji Alchajmerove bolesti i ulogama farmaceuta u njihovom prevazilaženju
4. Upoznavanje sa biljnim lekovima na bazi ginka, *Ginkgonis folium*, i njihovoj primeni kod blage demencije
5. Upoznavanje sa nutritivnim aspektima poremećaja kognitivnih funkcija
6. Upoznavanje sa konceptom pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite u pacijenata sa demencijama

## PROGRAM SEMINARA 2.

Moderator: Prof. dr Silvana Petrović

Satnica	Tema	Metod obuke	Predavač
09:00 – 09:30	Novine u Alchajmerovoj bolesti	predavanje	Dr Tanja Stojković
09:30 – 10:00	Lekovi u lečenju demencija – <i>unapred izgubljena bitka?</i>	predavanje	Doc. dr Ana Micov
10:00 – 10:30	Biljni lekovi na bazi lista ginka, <i>Ginkgonis folium</i> kod blage demencije	predavanje	Prof. dr Silvana Petrović
10:30 – 11:00	Diskusija		
11:00 – 11:30	Pauza		
11:30 – 12:00	Nutritivni aspekti poremećaja kognitivnih funkcija	predavanje	Doc. dr Ivana Đuričić
12:00 – 12:30	Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji Alchajmerove demencije	predavanje	Van. prof. dr Sandra Vezmar-Kovačević
12:30 – 13:00	Diskusija		
13:00 – 14:00	Pauza za ručak		
14:00 – 16:00	Uloga farmaceuta u poboljšanju adherence kod pacijenata sa demencijom	radionica	Dipl. farm. spec. Tatjana Milošević
16:00 – 16:30	Test Evaluacija semiara		

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu je prisustvovalo **146** registrovanih učesnika.

Tokom održavanja simpozijuma, učesnici su posetili izlagače i razgovarali sa stručnim saradnicima o novim lekovima, medicinskim sredstvima i dijetetskim proizvodima.

Zahvaljujemo se svim kolegama koji su podržali svojim prisustvom ovaj skup i svim onima koji su popunili Anketu i na taj način nam omogućili da procenimo uspešnost skupa i da se upoznamo sa interesovanjima, primedbama i predlozima, kako bismo ubuduće organizovali još uspešnije simpozijume.

# ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 71. SIMPOZIJUMU

## UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 146

Opšta ocena Seminara 1: **4,69**

### Ocene predavača

	<b>PREDAVAČ</b>	<b>ODLIČAN</b>	<b>VRLO DOBAR</b>	<b>DOBAR</b>	<b>ZADOVOLJAVA</b>	<b>NE ZADOVOLJAVA</b>	<b>PROSEČNA OCENA</b>	<b>RANG</b>
1	Lidija Tasić	27	4	2	0	0	4,76	4
2	Radica Stepanović - Petrović	31	2	0	0	0	4,94	1
3	Nada Kovačević	24	5	0	2	0	4,65	6
4	Katarina Vučićević	29	4	0	0	0	4,88	2
5	Dragana Vasiljević	28	5	0	0	0	4,85	3
6	Nikolina Skorupan	23	4	2	0	0	4,72	5

Opšta ocena Seminara 2: **4,79**

### Ocene predavača

	<b>PREDAVAČ</b>	<b>ODLIČAN</b>	<b>VRLO DOBAR</b>	<b>DOBAR</b>	<b>ZADOVOLJAVA</b>	<b>NE ZADOVOLJAVA</b>	<b>PROSEČNA OCENA</b>	<b>RANG</b>
1	Tanja Stojković	27	1	1	0	0	4,90	2
2	Ana Micov	27	1	0	0	0	4,96	1
3	Silvana Petrović	27	3	1	1	0	4,75	5
4	Ivana Đuričić	27	3	1	0	0	4,84	3
5	Sandra Vezmar - Kovačević	27	2	2	0	0	4,81	4
6	Tatjana Milošević	27	3	0	0	0	4,90	2

Predložene teme za naredne simpozijume  
(prenosimo iz ankete onako kako su navedene):

RAZLIČITE VRSTE SINDROMA

ARTROZA I DRUGI ZAPALJENSKI PROCESI KOŠTANOG TKIVA

EKCEMI

HIV

DIJABETES MELITUS

OSTEOPOROZA

GASTROENTEROLOGIJA

INHALACIONA TERAPIJA

MULTIPLA SKLEROZA

ŠTITNA ŽLEZDA

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

ANTIBIOTSKA TERAPIJA

DEPRESIJA KAO SAVREMENA BOLEST

PRIMENA KANABISA U TERAPIJI TUMORA

SUPSTITUCIJA SINTETSKIM VITAMINOM D - KORIST ILI NE

SAVREMENI TRENDОВI POSTIZANJA I NEGOVANJA DOBROG MENTALNOG ZDRAVLJA  
GIHT

KONTROLA KVALITETA LEKOVA I RASTVORA

UROĐENE TROMBOFILIJE

EREKILNA DISFUNKCIJA

UTICAJ MMR VAKCINE

AUTIZAM

HEPATOTOKSIČNOST LEKOVA I SUPLEMENATA

PSORIJAZA

SISTEMSKI LUPUS

BOLESTI OKA

Beograd, 30.10.2019.

Stručni i Organizacioni odbor 71. simpozijuma SFUS