



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ

# КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИХ ЛЕКОВА КОД ДАВАЛАЦА КРВИ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор:

Проф. др Велибор Васовић

Проф. др Александар Савић

Кандидат:

др Зорана Будаков Обрадовић

Нови Сад, 2014. године

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Zorana Budakov Obradović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Velibor Vasović, redovni profesor Prof. dr Aleksandar Savić, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Koncentracije antihipertenzivnih lekova kod davalaca krvi
Jezik publikacije: JP	Srpski (ćirilica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad, Vojvodina
Godina: GO	2014. godina
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / stranica 122/ slika 2/ grafikona 18 /tabela 25/referenci 167/ priloga1)
Naučna oblast: NO	Medicinske nauke
Naučna disciplina: ND	Farmakologija-transfuziologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Davaoci krvi, Antihipertenzivni lekovi, Metoprolol, Bisoprolol, Tečna hromatografija pod visokim pritiskom
UDK	614.885:615.38 615.225.033
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p><b>UVOD:</b> Učestalost kardiovaskularnih bolesti je visoka i predstavlja jedan od najčešćih uzročnika morbiditeta i mortaliteta. Među evropskim zemljama najviši mortalitet od kardiovaskularnih bolesti beleži se u Srbiji. Hipertenzivna bolest je hronično oboljenje i često zahteva dugotrajnu medikamentoznu terapiju antihipertenzivnim lekovima. Osobe koje boluju od arterijske hipertenzije, koja je stabilna i dobro kontrolisana antihipertenzivnim lekovima, a čija doza nije menjana poslednje četiri nedelje, mogu biti davaoci krvi.</p> <p><b>MATERIJAL I METODE:</b> Istraživanje je sprovedeno tokom 2012. godine na teritoriji grada Novog Sada i JužnoBačkog okruga. Prikupljeno je 450 uzoraka krvi od dobrovoljnih davalaca, oba pola, starosti od 18 do 65 godina, koji boluju od hipertenzivne bolesti, a koji u cilju terapije koriste antihipertenzivne lekove. Prikupljeni uzorci plazme analizirani su metodom tečne hromatografije visokih performansi (HPLC).</p>

<p>Izvod: IZ</p>	<p><b>REZULTATI:</b> Analizom je utvrđeno prisustvo antihipertenzivnih lekova, iznad limita kvantifikacije, u 47 uzoraka. Prisustvo metoprolola je utvrđeno u 35, a bisoprolola u 12 uzoraka. U preostalim uzorcima zabeleženo je prisustvo ispitivanih lekova u količinama koje su bile iznad limita detekcije, ali ispod limita kvantifikacije. Detektovane koncentracije metoprolola se nalaze u terapijskom rasponu i za očekivati je da bi kod primaoca bili merljivi znaci efekta leka. Kod niskih detektovanih koncentracija bisoprolola verovatnoća pojave terapijskog efekta je mala i ne može se isključiti, jer bisoprolol pokazuje terapijske efekte u rasponu koncentracija od 0,01 do 0,06mcg/mL.</p> <p><b>ZAKLJUČAK:</b> Vremenski period privremenog prestanka uzimanja antihipertenzivnih lekova za većinu ispitivanih lekova je odgovarajući i iznosi 24 časa pre davanja krvi. Period privremenog prekidanja terapije od 24 časa pre davanja krvi za metoprolol i bisoprolol potrebno je korigovati u smislu njegovog produženja i implementacija u Vodiče za selekciju i odabir davalaca krvi.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP:</p>	<p>05.06.2014. godine</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: prof. dr Momir Mikov, redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad</p> <p>član: prof. dr Stevan Popović, redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad</p> <p>član: prof. dr Zdenko Tomić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad</p> <p>član: prof. dr Silva Dobrić, redovni profesor Vojnomedicinska akademija Beograd</p> <p>član: prof. dr Viktorija Dragijević Simić, vanredni profesor Vojnomedicinska akademija Beograd</p>
---	---

**University of Novi Sad**  
**ACI**  
**MSI**  
**Key word**  
**documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Zorana Budakov Obradović
Mentor: MN	Professor Velibor Vasović, PhD Professor Aleksandar Savić, PhD
Title: TI	The concentration of antihypertensive drugs in blood donors
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, Vojvodina
Publication year: PY	2014. year
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Medical Faculty, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(number of chapters 8/pages 122/scheme 2 /graphs 18/tables 25/peferences 167)
Scientific field SF	Medical science
Scientific discipline SD	Farmacology- transfusion medicine
Subject, Key words SKW	Blood donors; Antihypertensive Agens; Metoprolol; Bisoprolol; Chromatography, High Pressure Liquid
UC	614.885:615.38 615.225.033
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	None
Abstr AB	<p><b>INTRODUCTION:</b> The incidence of cardiovascular diseases is high and is one of the most common causes of morbidity and mortality among European countries. The highest mortality from cardiovascular diseases is recorded in Serbia. A hypertensive disease is a chronic condition and often requires a long-term medicamentous therapy using antihypertensive medications. Persons suffering from arterial hypertension, which is stable and well controlled when using antihypertensive medications, can be blood donors, providing that the dosage has not been changed in the last four weeks of the treatment.</p> <p><b>MATERIAL AND METHODS:</b> The study was conducted during 2012. in the city of Novi Sad area and the South Backa District. 450 blood samples were collected from volunteer donors of both sexes, aged 18. to 65., all suffering from a hypertensive disease, who used antihypertensive medications for the purpose of the therapy. The collected plasma samples were analyzed using the method of high performance liquid chromatography (HPLC).</p>

<p>Abstract: AB</p>	<p><b>RESULTS:</b> The analysis revealed the presence of antihypertensive drugs, that were above the limit of quantification, in 47 samples. The presence of metoprolol was determined in 35 samples, and bisoprolol was present in 12 samples. The remaining samples recorded the presence of the tested drugs in amounts that were above the detection limit, but below the limit of quantification. The detected concentrations of metoprolol are in the therapeutic range, and it is to be expected that a recipient would show measurable signs of drug effect. Regarding the low detected values of bisoprolol, the probability of a therapeutic effect is small and can not be excluded, since bisoprolol shows therapeutic effects in the concentration range of 0.01 to 0.06 mcg/mL.</p> <p><b>CONCLUSION:</b> The period of time to temporary withdraw the dosage of antihypertensive drugs in most investigated medications proved to be appropriate and is 24 hours prior to blood donation. The period of time to temporary interrupt therapy of 24 hours before giving blood for metoprolol and bisoprolol analysis should be corrected in terms of its extension and implementation in the Blood donors selection guide.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>05.06.2014. year</p>
<p>Defended: DE</p>	



Thesis Defend Board: DB	<p>president: prof. dr Momir Mikov, PhD, full-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p> <p>member: prof. dr Stevan Popović, PhD, full-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p> <p>member: prof. dr Zdenko Tomić, PhD, part-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p> <p>member: prof. dr Silva Dobrić, PhD, full-time professor, Military medical academy, Belgrade</p> <p>member: prof. dr Viktorija Dragojević Simić, PhD, part-time professor, Military medical Academy, Belgrade</p>
----------------------------	---

## САДРЖАЈ:

<b>1.</b>	<b>УВОД</b> .....	<b>1</b>
1.1	Међународна регулатива за израду Водича .....	2
1.2	Национална регулатива за израду Водича .....	5
1.3	Процес селекције давалаца крви .....	7
1.3.1	Регистрација давалаца крви .....	8
1.3.2	Информација пре давања крви .....	10
1.3.3	Упитник за даваоце крви .....	11
1.3.4	Разговор са даваоцем и саветовање пре давања крви .....	11
1.3.5	Здравствено стање даваоца и процена ризика .....	12
1.3.6	Информисани пристанак .....	13
1.4	Критеријуми за селекцију давалаца крви .....	13
1.4.1	Старосна граница за давање крви .....	16
1.4.2	Количина давања целе крви .....	18
1.4.3	Телесна маса .....	19
1.4.4	Одређивање концентрације хемоглобина .....	19
1.4.5	Размак између два давања крви .....	21
1.5	Преглед давалаца крви - витални знаци .....	22
1.5.1	Вредности телесне температуре .....	23
1.5.2	Вредности пулса .....	23
1.5.3	Вредности артеријског крвног притиска .....	24
1.6	Одбијање давалаца крви .....	25
1.7	Кардиоваскуларне болести – у Србији и свету .....	30
1.8	Антихипертензивни лекови .....	32
1.8.1	Бета блокатори - блокатори $\beta$ -адренергичких рецептора ...	32
1.8.1.1	Селективност за подтипове $\beta$ -рецептора .....	33
1.8.1.2	Парцијална агонистичка активност (ПАА) .....	33
1.8.1.3	Стабилизација ћелијске мембране .....	34
1.8.1.4	Фармакокинетски профил .....	34
1.8.2	Блокатори калцијумских канала .....	35

1.8.3	Инхибитори ензима ангиотензина конвертазе- АЦЕ и блокатори ангиотензинских рецептора .....	37
1.8.3.1	АЦЕ инхибитори .....	37
1.8.3.2	Антагонисти ангиотензинских АТ <sub>1</sub> рецептора (антагонисти ангиотензина II) .....	40
1.8.4	Диуретици .....	41
1.8.4.1	Диуретици Хенлеове петље .....	41
1.8.4.2	Тиазидни диуретици и сродни лекови .....	42
1.8.4.3	Диуретици који штеде калијум .....	43
1.8.5	Вазодилататори .....	44
<b>2.</b>	<b>ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА .....</b>	<b>46</b>
<b>3.</b>	<b>ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....</b>	<b>48</b>
<b>4.</b>	<b>ХИПОТЕЗЕ .....</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>ЗАКЉУЧАК .....</b>	<b>99</b>
	<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>100</b>
	<b>ПРИЛОЗИ .....</b>	<b>120</b>
	<b>ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА .....</b>	<b>121</b>

## 1. УВОД

Једно од основних трансфузиолошких начела је: “Никад не нашкодити пацијенту“ (Primum non nocere) (1,2).

Трансфузијска медицина је мултидисциплинарна грана која је сва расположива медицинска, научна и техничка знања фокусирала и пренела на пацијента који се лечи помоћу крви и крвних компонената (3). Као мултидисциплинарна грана захтева, не само знање и познавање рада на пољу трансфузијске медицине, него и знања из области имунологије, хематологије, вирусологије, интерне медицине, молекуларне биологије и медицинске биологије. (4).

Главни циљ трансфузијске медицине је да обезбеди довољне количине одговарајуће сигурне и безбедне крви и крвних компонената (5).

Трансфузијска медицина обухвата низ сложених процеса који почињу селекцијом и одабиром давалаца, колекцијом крви, тестирањем, прерадом крви на крвне компоненте, чувањем и на крају трансфузијом крви и крвних компонената (6).

Трансфузија крви и крвних компонената је есенцијална подршка у многим пољима медицине. Очекује се да оваква врста лечења буде делотворна, да не проузрокује нежељене реакције и да буде максимално рационална (7).

Приликом прикупљања крви, са једне стране се морају осигурати даваоци крви од могућих нежељених реакција које могу настати у току и после саме колекције крви, а са друге стране неопходно је заштитити и примаоца крвне компоненте од појаве нежељене посттрансфузијске реакције (8,9).

У циљу постизања стандардизованих критеријума и принципа у трансфузиолошкој пракси имплементирани су национални Водичи за припрему, коришћење и обезбеђење квалитета компонената крви који су намењени за рад у трансфузиолошким службама. У изради националних Водича учествује читав низ стручних организација. По овом принципу израђен је и Водич у Републици Србији прилагођен за наше медицинске, епидемиолошке, техничке и економске услове.

## 1.1 Међународна регулатива за израду Водича

Светска здравствена организација- СЗО (World Health Organization) је високо специјализована институција за спровођење и праћење здравља светске популације, која је на највишем нивоу. Један од основних задатака и циљева садржани су у прописивању препорука, програма и изради едукативних материјала. Савет Европе (Council of Europe- CoE) је најстарија и највећа европска институција, чији је основни принцип је јачање сарадње међу чланицама са циљем унапређења квалитета живота. Бави се и етичким проблемима некомерцијализованих супстанци хуманог порекла, са акцентом на промоцију добровољног давања крви без надокнаде, проблемима оптималног коришћења крви и крвних продуката и заштитом давалаца и прималаца (10). Кроз своје комитете и радна тела сачињена од експерата из CoE, издаје препоруке за добијање квалитетних крвних компоненти и ткива и публикује Водиче, као анексе у Препорукама. Анекси су регулаторно ревидирани у циљу напретка на пољу знања и технологија широм света (11,12). Препорука бр. P(88)4 и Препорука бр. P(95)15 дефинишу одговорност здравствених власти у области трансфузиологије крви и садрже смернице о коришћењу, припреми и осигурању квалитета компонената крви. Препорука бр. P(95)15 из 1986. године упућује службе трансфузије крви на потребе израде Водича о компонентама крви. У складу са напретком науке годишње су вршене ревизије ове препоруке, која је прерасла у Водич. Последње 16. издање Водича, садржи амандмане који узимају у обзир примедбе из консултационе процедуре за нацрт 15. и 16. издања. У изради 16. издања Водича за припрему, коришћење и обезбеђење квалитета компонената крви укључени су и чланови Експертске радне групе- GTS, који раде под окриљем Европског Комитета за трансфузију крви (European Committee for blood transfusion- CD-P-TS). Водич се састоји из два дела. Први део Принципи садрже информације о томе „зашто и како?“, а други део под називом Стандарди дефинише „шта се мора урадити?“(10).

Циљ ове препоруке је да се трансфузиолошким службама обезбеди комплет стандарда и принципа који се односе на припрему, коришћење и обезбеђење квалитета компонената крви. Смернице представљају основу за стандардно оперативне процедуре (СОП-ове).

Стандардно оперативне процедуре се односе не само на информације о обезбеђењу квалитета, него и аспекте одабира давалаца, контролу лабораторијских реагенаса, тестирање, као и на компетентност особља које врши процедуре које су потребне за припрему, селекцију и трансфузију крви и крвних компонената.

Европска Унија- ЕУ (European Union), такође има утицај у изради Водича у делу законодавства који се односи на фармацеутске производе, укључујући производе пореклом од плазме. ЕУ је 2003. године усвојила Директиву 2002/98/ЕС о постављању стандарда квалитета и безбедности за прикупљање, тестирање, обраду, чување и дистрибуцију хумане крви и компонената крви. Трансфузијске службе у земљама чланицама ЕУ имају обавезу да се придржавају законодавства које произилази из Директиве (10). Треба напоменути постојање и других Директива. Директива 2001/83/ЕС представља скуп свих предходних директива које се односе на медицинске продукте (плазма деривате). Директива 2002/98/ЕС која одређује стандарде квалитета и сигурности за колекцију, процесирање, тестирање, чување и дистрибуцију људске крви и крвних компонената. Директива 2004/33/ЕС допуњује Директиву из 2002. године и дефинише техничке захтеве за крв и крвне компоненте.

Директива 2003/94/ЕС заснива се на принципима и водичима добре произвођачке праксе. Директива 2005/61/ЕС дефинише техничке потребе којима се омогућује праћење крви и крвних компонената даваоца и примаоца и обавезе праћења озбиљних нежељених реакција, а Директива 2005/62/ЕС се односи на квалитет у трансфузиолошкој пракси (8). Затим, Директива 2009/135/ЕС која одређује потребе промене критеријума за даваоце крви у случају пандемије инфлуенце изазване вирусом H1N1.

У изради Водича учествује и Европска фармакопеја (Euroria Pharmacopoeia- Ph Eur) која садржи колекцију стандардизованих спецификација које дефинишу квалитет фармацеутских препарата.

Европски фармакопејски секретаријат направио је стандардизован програм за лекове направљене од хумане крви. Секретаријат је 1964. године прерастао у Европски Директорат за Квалитет лекова и заштиту здравља (European Directorate for the Quality of Medicine- EDQM), који представља део административне структуре CoE.

EDQM регулише и рад мреже лабораторија, Официналне Медицинске Контролне Лабораторије (Official Medicines Control Laboratories- OMCL), које су укључене у контролу квалитета лекова за хуману и ветеринарску употребу (8,10).

СЗО је израдила Водиче за селекцију давалаца крви са циљем да помогне земљама у развоју у изради националних система за селекцију давалаца, а у циљу заштите прималаца крви и крвних компонента.

Радови на изради Водича започети су 2005. године резолуцијом од стране Скупштине СЗО, док је 2010. године спроведена прва ревизија. Примена Водича спроведена је само у неколико земаља (13,14). Приступило се изради глобалног Водича као подлози за израду националних Водича.

Програм сигурне крви СЗО (Blood Safety programme) 2009. Године, сачинио је Водиче који су дефинисали препоруке за селекцију давалаца крви, унутар којих је дефинисала основне проблеме које треба решити. Акцент је стављен на стандарде и критеријуме које потенцијални давалац крви треба да поседује. Такође, дефинисали су критеријуме за привремено или трајно одбијање давалаца у циљу да се неодговарајуће особе за давање крви елиминишу ради сигурности и заштите здравља пацијената. Са друге стране, захваљујући прецизном дефинисању критеријума за даваоце крви, спречено је и непотребно одбијање давалаца.

Група за безбедност трансфузије крви Светске здравствене организације (WHO/BTS) је у израду Водича укључила експерте из групе GDG (Guideline development group), као и експерте из екстерне групе за ревизију ERG (external review group).

У формирању Водича учествовала је и Експертска саветодавна група за трансфузију крви (Expert Advisory Panel on Blood Transfusion Medicine) при СЗО, као и Центар за сарадњу у трансфузијској медицини (Collaborating Centres in Transfusion Medicine). Затим директори Националних трансфузиолошких служби и менаџери за трансфузијски програм из сваког СЗО региона (15). Главни од многобројних задатака ових група је да идентификују контраверзне ставове који би утицали на промене у пракси, да идентификују приоритетна питања и ревидирају интернационалне Водиче и садашњу праксу широм света.

Основни задатак ових група је да ревидира Водич за сваку земљу понаособ и то на основу релевантних чињеница и могућности апликовања водича на основу епидемиолошких, медицинских карактеристика, инциденце ризичног понашања популације и могућих тестова скрининга давалаца и потврдних технологија (16). Примена ових препорука садржаних у Водичима може варирати и међу земљама чланицама и појединачним установама, где могу постојати и алтернативне процедуре, праксе и стандарди за рад у трансфузиолошким службама (10).

## **1.2 Национална регулатива за израду Водича**

Законом о трансфузиолошкој делатности Републике Србије уређује се начин, поступак, услови и организација трансфузиолошке делатности, надзор над обављањем трансфузиолошке делатности на територији Републике Србије. Трансфузиолошка делатност, у смислу овог Закона, обухвата: планирање, прикупљање, тестирање, прераду крви и компонената крви без обзира на њихову намену, као и чување, управљање, дистрибуцију, снабдевање и издавање крви и компонената крви намењених трансфузији (17).

Водич за припрему, коришћење и обезбеђење квалитета компонената крви, у својим деловима Принципи и Стандарди за избор давалаца садрже критеријуме за селекцију и одабир давалаца (10).



Основни циљеви којим се руководе су: да штити здравље давалаца од могућих потенцијалних ризика који се могу јавити у току и после колекције крви, да штити примаоца крвне компоненте од могућих нежељених реакција, да спречи преношење инфективних или трансмисивних болести, као и да спречи нежељене утицаје проузроковане лековима које давалац користи (8). Принципи и стандарди за избор давалаца треба да буду лако применљиви, релевантни за локалну ситуацију и једноставни за примену. Такође, морају бити у складу са епидемиолошким и здравственим стањем популације, као и у складу са инциденцом ризичног понашања и трансфузијом преносивих инфекција.

Обавезно, у обзир се морају узети нутритивни и здравствени статус популације, и културне карактеристике поднебља.

Национални водичи морају бити у складу са државним регулативама и морају се мењати и прилагођавати у случајевима промене епидемиолошких карактеристика, напретка у новим научним, медицинским и техничким сазнањима (17).

У случајевима масовних инфекција, које могу утицати на здравље давалаца и прималаца крви, критеријуме унутар Водича потребно је ревидирати и прилагодити новонасталој ситуацији (16).

Прихватање давалаца, критеријуми за одбијање давалаца и процедуре за скрининг крви, морају бити у равнотежи у циљу постизања оптималне сигурности и за даваоца и примаоца крви и крвне компоненте, а у исто време осигурати адекватне залихе крви и крвних компонената (18-20).

### 1.3 Процес селекције давалаца крви

Даваоци крви, генерално морају бити здраве особе. Критеријуми за селекцију давалаца морају се ригорозно примењивати, без обзира да ли давалац даје целу крв или крвне компоненте аферезном процедуром, без обзира да ли први пут даје крв или је реч о поновљеном давању крви.

Главни принципи медицинске селекције давалаца крви, као првог корака у процесу прикупљања сигурних крвних продуката су (21-23):

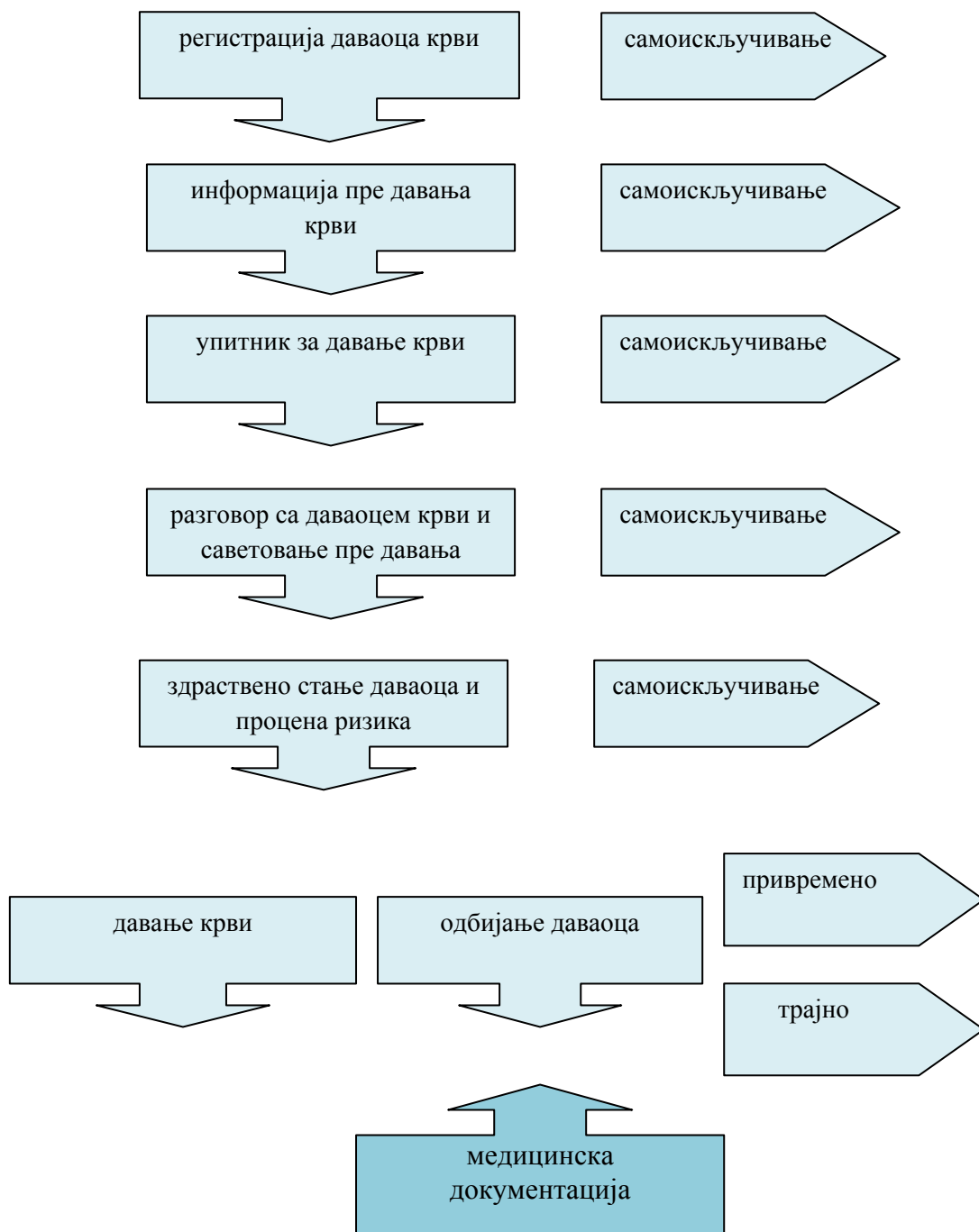
- само здраве особе могу бити прихваћене као даваоци крви
- заштита и сигурност здравља давалаца и прималаца крви, мора бити загарантована
- селекција давалаца се врши на основу тренутног здравственог стања и медицинске историје, и код сваке донације се мора евалуирати на дан колекције
- селекција се врши на основу регулаторних критеријума, без дискриминације у односу на пол, расну припадност или религију
- идентификовати факторе било да су привремени или трајни, а чине га неодговарајућим за давање крви
- трансфузијска служба има дужност да одбијеним даваоцима пружи саветовање о њиховом здравственом статусу и ако постоји потреба да их упути на даље лечење
- редуковати непотребно одбијање давалаца
- осигурати пацијента приликом лечења крвљу и крвним продуктима
- осигурати само квалитетне крвне продукте произведене од целе крви и аферезним процедурама
- минимизирати производњу медицинског отпада, спречавањем колекције крви од неодговарајућих давалаца

Процес селекције давалаца мора се спроводити по препорукама из Водича (10,16).

### **1.3.1 Регистрација давалаца крви**

Сви даваоци крви уколико испуњавају основне критеријуме у погледу година старости, пола и здравственог стања морају се регистровати, без обзира да ли ће бити привремено или трајно одбијени (граф.1).

Основна регистрација се састоји од евиденције генералија, као што су: име и презиме, име оца, датум рођења, пол, место и адреса становања и контакт телефон. Приликом регистрације давалац добија свој јединствени број или ако је вишеструки давалац користи се његов већ постојећи. Приликом сваке донације додељује му се нумерички или алфанумерички број помоћу кога се обележава упитник, амбалажа за колекцију крви и епрувете за тестирање даваоца (10,16,24).



Графикон 1. Алгоритам пре давања крви.

### 1.3.2 Информација пре давања крви

Процес селекције давалаца почиње и пре самог давања крви, кроз њихову едукацију и средства јавног информисања, а то омогућава да се будући даваоци информишу о здравственом стању и факторима ризика који их чине неодговарајућим. Оваква врста информација даје могућност самоискључивања или уколико постоје дилеме око могућих разлога, одбијања да се информишу у трансфузиолошким службама (граф.1). Ова врста селекције мора да садржи информације о:

- значају здравог живота, предности давања крви, саставу крви и крвних компонената и њиховој употреби
- критеријуми за процену здравственог стања давалаца, податке о упитнику, да ли постоји ризик након давања крви, могућност преноса инфекције, количина узете крви, објашњење појма венепункција
- значају упитника за процену здравственог стања и објективности одговора, права, обавезе и одговорности давалаца
- могућности давалаца да у току или након давања крви одустану, без обавеза и без питања од стране трансфузиолошке службе
- постојању трансфузијом преносивих болести, укључујући сифилис, хепатитис Б, хепатитис Ц и ХИВ, начину тестирања, периоду прозора (window period)
- начину обавештавања давалаца у случају одступања обавезног тестирања крви, саветовања након донације, поверљивост података и упућивање на потребна тестирања и терапију
- могућности настанка нежељених реакција пре, у току и након донације крви

У овој фази селекције давалаца могуће је самоискључивање, али га је ипак потребно поткрепити у разговору са медицинским особљем трансфузиолошке службе.

### **1.3.3 Упитник за даваоце крви**

Сваки давалац крви има законску обавезу да у процесу донације попуни упитник који даје податке о његовом здравственом стању (граф.1). Питања у упитнику су тако конципирана да буду у складу са критеријумима за процену здравственог стања дата у Водичима за избор давалаца (16). На основу попуњеног упитника добијамо информације о ранијим болестима, терапијским процедурама и потребама за медикаментозном терапијом, податке о тренутном здравственом стању, постојању акутних или хроничних болести и примени одговарајуће терапије. Такође, добијамо податке о начину живота, путовања, понашања (акцентом на ризично понашање) или употребу недозвољених супстанци. Посебна пажња се мора обратити када упитник први пут попуњавају потенцијални даваоци, мада постоје подаци да га вишеструки даваоци попуњавају са мање пажње (25). Веома је важно да даваоци схвате значај објективног попуњавања упитника и да дају прецизне и тачне одговоре (26).

У овој фази селекције давалаца могуће је самоискључивање, али га је ипак потребно поткрепити у разговору са медицинским особљем трансфузиолошке службе.

### **1.3.4 Разговор са даваоцем и саветовање пре давања крви**

Након правилно попуњеног упитника, са потенцијалним даваоцем крви обавља се поверљив разговор на основу добијених података о медицинској историји болести, тренутном општем здравственом стању, као и могућности преношења инфективних или заразних болести. У овој фази селекције давалаца, због евентуалног коришћења медицинске терминологије, потребно је даваоцу нека питања из упитника додатно образложити. Свако неразумевање и нејасноће приликом попуњавања упитника могу проузроковати добијање нетачних одговора.

Давалац крви мора бити упознат са могућим настанком нежељених реакција у току и после давања крви.

Мора бити саветован о превенцији нежељених реакција и о понашању након давања крви. И у овој фази селекције давалаца могуће је самоискључивање (граф.1).

### **1.3.5 Здравствено стање даваоца и процена ризика**

У овој фази прегледа даваоца процењујемо да ли постоје разлози за одбијање, привременог или трајног карактера (граф.1). Наравно, самоискључивање је такође могуће, али га треба обавити у интимном разговору са одговорним лекаром. Подаци из упитника имају важност и за овај део прегледа, јер нам дају податке о ранијем и тренутном здравственом стању потенцијалног даваоца крви. Уколико постоје патолошка стања, оперативни захвати, акутне или хроничне болести, медикаментозна терапија, а представљају контраиндикацију за давање крви, даваоца треба одбити на одређени период или трајно. Периоди одбијања даваоца морају бити у складу са критеријумима за процену здравственог стања даваоца (7,8). Принципи и стандарди за избор давалаца крви дају тачно и прецизно периоде привременог или трајног одбијања давалаца (10). У Великој Британији, Водич за селекцију давалаца крви и крвних компонената конципиран је тако да по системима органа, патолошким стањима, медикаментима, облицима ризичног понашања дефинише препоруке којима се давалац крви у току прегледа прихвата или одбија и на који период (8,27). Код давалаца где постоји ризик од преноса инфективних болести са акцентом на могућност преноса трансфузијом преносивих болести, даваоцима прво треба дати могућност самоискључивања или их одбити на одговарајући период у складу са препорукама. Акцент приликом прегледа мора бити усмерен на даваоце који су у предходном периоду били у контакту са инфекцијом, с обзиром да рутински скрининг тестови нису у могућности да детектују инфекцију или је период прозора, нарочито код давалаца који први пут дају крв (10).

Након узимања анамнестичких података, спроводи се општи преглед даваоца, одређује се висина, телесна маса, вредности тензије, пулса, врши се аускултација срца и плућа и уколико је потребно преглед се допуњава у складу са позитивним анамнестичким подацима. Уколико постоје одступања у току општег прегледа потребно их је евидентирати и у складу са препорукама Водича даваоце одбити на одређени временски период (27). Након прегледа потребно је објаснити разлоге и временске разлоге привременог или трајног одбијања.

У посебним случајевима потребно је приложити медицинску документацију или да се давалац упуту у надлежне медицинске установе на додатно испитивање.

### **1.3.6 Информисани пристанак**

Након попуњеног упитника, законска обавеза даваоца крви је да га потпише. Упитник представља судскомедицински документ. Давалац својим потписом гарантује да прихвата донацију крви, иако може у свакој фази одустати, да није оболео од инфективне или заразне болести, као и да је свестан настанка могућих нежељених реакција. Такође, својим потписом даје право трансфузиолошкој служби да тестира његову крв на законски обавезне маркере трансфузијом преносивих болести. На крају, даје сагласност да се његова крв може користити у терапијске сврхе (28).

## **1.4 Критеријуми за селекцију давалаца крви**

Добровољни давалац крви је особа која даје крв, плазму или крвне ћелије по својој добровољној вољи и не прима никакву надокнаду, у новцу, нити у неком другом облику који се може сматрати заменом за новац. Поклон за успомену и освежење након давања крви компатибилни су са давањем крви. Из овога проистиче прво начело давалаштва крви, **бесплатност** (7). За разлику од бесплатног давалаштва крви, постоји и плаћено, односно плаћени даваоци крви (29). У Републици Србији давалаштво је бесплатно (17).



Студије потврђују да је бесплатно давалаштво сигурније од плаћеног и да га треба стимулисати и повећати (30,31,32). Разлог лежи у чињеници да је популација плаћених давалаца склонија ризичном понашању, да код њих постоји већа инциденца инфективних и трансмисивних болести, а самим тим и већа шанса за пренос трансфузијом преносивих болести (33,34). **Анонимност** је такође карактеристика давалаштва, а омогућава добијање искрених одговора, што утиче на сигурност лечења. **Добровољност** се заснива на слободној вољи особе да донира крв, као и жељи да помогне другим људима и болесницима (7).

Предуслов за добровољно давање крви је да је особа здрава. Даваоци крви треба да су на дан давања без клиничких симптома и знакова болести, способни да врше своје дневне обавезе и активности.

Подаци да постоје знаци и симптоми инфекције, акутне или хроничне болести, употреба лекова, забрањених супстанци, оперативни захвати, контакт са инфективним или трансмисивним инфекцијама, чине даваоца неодговарајућим за донацију крви (7,16). Истраживања су потврдила да код давалаца крви постоје мање инциденце морбидитета и морталитета у односу на општу популацију (35).

Најважнији критеријуми за давање крви, прецизно су дефинисани законским одредбама и преточени у Водиче, којим се руководимо приликом селекције и одабира давалаца (10,17). Поред здравственог стања, односно критеријума које треба да задовољава особа која даје крв, постоје критеријуми који су константни и непроменљиви. Првенствено се односе на године старости давалаца, на размак између давања крви, телесну масу, вредности телесне температуре, артеријског крвног притиска, пулса, концентрације хемоглобина (7,16,27).

Табела 1. Критеријуми за селекцију давалаца крви.

	АБЦ/АРЦ	ЦБС	Аустралија	УК	ЕУ Директиве 2004/33/ЕС	Република Србија
<b>године живота</b>						
<b>прво давање</b>	16-нема границе	17-60*	16-70	17-65	17-60	18-65
	нема границе **/МС	нема границе /МС	нема границе /МС	нема границе /МС	61 и преко /МС	-----
<b>поновљено давање</b>	16-нема границе	17-70	16-70	17-нема границе	17-65	18-65
	нема границе /МС	≥71/МС	71-80/МС	нема границе /МС	66 и преко/МС	-----
<b>хемоглобин gr/L</b>						
♂	125	125	120 g/l	125	125	125
♀	125	125	130	135	135	135
<b>интервал давања</b>	8 недеља	8 недеља	12 недеља	12-16 недеља ***	није дефинисан	3 мес ♂ 4 мес ♀
<b>крвни притисак mm/Hg</b>						
<b>систолни mm/Hg</b>	90-180	90-180	90-180	нема података	није дефинисан#	90-180
<b>дијастолни mm/Hg</b>	50-100	50-100	50-100			60-100
<b>пулс о/мин.</b>	50-100	50-100	50-100	не мери се	није дефинисан#	50-100

\*- давање крви могуће до 61 године живота

\*\*уколико не захтева закон државе, нпр. држава Њујорк захтева медицинску сагласност за донацију крви за особе >76 година живота

\*\*\*- даваоци се саветују да дају крв након 16 недеља, али могу донирати и после 12 недеља, али тада у току године могу дати 3 пута крв

#- није специфична опција у Директиви ЕУ, али у Водичу Европског Савета ТА систолни не сме бити >180mm/Hg, а дијастолни не сме бити <100mm/Hg.

Вредности пулса морају бити између 50 -100 откуцаја у минути

МС- медицинска сагласност

АБЦ- Амерички трансфузиолошки центар, АРЦ- Амерички Црвени крст, ЦБС- Канадски трансфузиолошки сервис, УК- Велика Британија, ЕУ- Европска Унија

#### **1.4.1 Старостна граница за давање крви**

У неким земљама (таб. 1) доња граница за давање крви је од 16, односно 17 година живота. У Америци доња граница је 16 година старости, мада давање крви је могуће само уз сагласност родитеља (36). Померена доња граница за давалаштво носи и одређене консеквенце, јер након давања целе крви, код ове популације учесталост нежељених реакција, као што су пресинкопалне реакције - вртоглавица, слабост, презнојавање и појава синкопе, је већа (37-39). Разлог за већу учесталост нежељених реакција, лежи у томе да је тачно дефинисан проценат, од стране Европског Савета, да се приликом донације целе крви одузима 13% крви од укупног волумена (40,41). Сматра се да узимање течности пре давања крви и истезање мишићне мускулатуре екстремитета може спречити настанак нежељених реакција (42-45). У Републици Србији, критеријум доње границе старости за давалаштво је 18 година живота (7,10).

Низак природни прираштај условљава смањен број нових младих давалаца крви. Као последица овакве ситуације и стално све већих потреба за крвљу и крвним производима, произилази потреба за подизањем старосне горње границе за давалаштво (46-48). Проблем лежи у чињеници да постоји веома мало података да би се дефинисала горња старостна граница за давање крви (49,50).

Горња старостна граница варира међу земљама. У Немачкој 1996. године граница је померена са 65. на 68. година живота, али од 2005. године даваоци старији од 68. година могу да дају крв само уз медицинску документацију и физичку оцену (51,52).

Истраживања говоре да у старијој популацији постоји повећана учесталост кардиоваскуларних болести, што доводи до већег одбијања давалаца, од 6 до 7 пута. Међутим, не постоје медицински подаци који би подржали наведену констатацију. Упркос постојању веће учесталости кардиоваскуларних болести у старијој популацији, постоје разлози који их чине неодговарајућим за давање крви (53).

Постоји сумња да би се број нежељених реакција у току и након давања крви старије доби повећао, али подаци говоре супротно (54-56). Велики број објављених радова на тему сигурности у току донације, без обзира да ли је реч о аутологном или алогеном давању крви старијих особа, потврђује да настанак нежељених реакција није чешћи него код давалаца млађег животног доба (57-61). Из тих разлога Црвени крст Немачке први пут је покренуо велику проспективну студију на подручју око милион донација. Циљ истраживања је да се утврди да ли постоји већа учесталост нежељених реакција у старијој популацији, нарочито после 68. године живота. Добијени подаци говоре да је давање целе крви безбедно за старију популацију. У годинама од 66. до 68. учесталост нежељених реакција је 0,66%, а од 69-71 године 0,37%, у односу на податке дате у ранијим студијама (46).

Горња старостна граница за давање крви је померена, у неким земљама, где се очекује да је животни век популације висок (8,46,55,57,61).

У Републици Србији закон дефинише горњу границу за давалаштво крви до 65. година старости, док одговорни лекар поседује дискреционо право да одлучи за особе преко 60. година старости које први пут дају крв (10,17).

#### 1.4.2 Количина давања целе крви

Стандардна количина целе крви без антикоагуланса узета током једне донације (целе крви) је 450mL. На ову дефинисану количину узете крви, додаје се +/- 10% (50mL) антикоагуланса, тако да количина целе крви не сме прећи количину од 500mL.

Уз свако давање крви узима се још око 15mL крви за обавезна лабораторијска тестирања, одређивање крвне групе у АБО и RhD крвногрупном систему, скрининг антитела и тестирање на трансфузијом преносиве болести: анти -TP антитела, HBsAg, анти- HCV антитела и HIV Ag/At (7). Због могућности појаве нежељених реакција током стандардног давања крви, узима се до 13% процењеног волумена крви (36,40,41). Запремина крви се може израчунати из телесне масе, висине и пола применом формуле коју је развио Међународни савет за стандардизацију у хематологији (International Council for Standardization in Haematology- ICSH).

Формула произилази из спроведене студије на европској популацији о мерењу масе еритроцита и запремине плазме (62). Претпоставља се да сви мушкарци са телесном масом  $\geq 50\text{kg}$  имају довољан волумен крви за донацију око 515mL крви, а жене са телесном масом  $\geq 50\text{kg}$  око 465mL крви (450mL плус 15mL крви за тестирање). Уколико жене донирају више од 465mL крви, а телесна маса им је  $< 65\text{kg}$ , запремину крви треба израчунати тако да прелази минималну прихватљиву запремину крви за запремину коју треба прикупити. Уколико је израчуната запремина крви мања од прихватљиве, треба прикупити мању запремину крви или давање одложити (10).

Генерално, прихватљива запремина прикупљене крви не треба да прелази 13% од укупног циркулишућег волумена крви (63,64).

### **1.4.3 Телесна маса**

Из наведеног (таб.1) произилази да је телесна маса важан критеријум за селекцију и одабир давалаца крви (10). Лимит за доњу границу телесне масе је 50kg. Значај одређивања доње границе телесне масе односи се првенствено на заштиту давалаца од могућег настанка нежељених реакција, најчешће вазовагалних епизода и анемије. Сматра се да су мала телесна маса и мали циркулишући волумен крви независни предикторни фактори за настанак вазовагалних реакција (65,66).

Лимит за горњу границу телесне масе није дефинисан, мада гојазност у неким ситуацијама може бити разлог одбијања давалаца. Код гојазних особа је понекад венепункција отежана због слабије видљивости вена које су покривене масним наслагама.

У случајевима када је гојазност екстензивна, онемогућена је правилна позиција даваоца у кревету током давања крви и неодговарајуће пружање помоћи у случајевима настанка нежељених реакција. Код гојазних особа процена волумена крви је отежана, јер масно ткиво пропорционално садржи мању количину крви него мишићи. Као последица наведеног, долази до лоше процењеног волумена крви и могућности настанка нежељених реакција (67).

### **1.4.4 Одређивање концентрације хемоглобина**

Одређивање концентрације хемоглобина код давалаца крви је важан критеријум за селекцију и одабир давалаца и представља скрининг методу.

Нормалне вредности хемоглобина варирају унутар етничких популација, међу узрастом, као и међу половима, посебно у женској популацији (68,69). У већини интернационалних и националних Водича (таб.1) исказане су минималне вредности концентрација хемоглобина за давање крви.

Дефинисане минималне вредности хемоглобина за особе женског пола су 125gr/L, а за особе мушког пола 135gr/L. У неким земљама, иста вредност хемоглобина се користи за даваоце оба пола (70).

Циљ ове скрининг методе је превенција анемије код давалаца. Светска здравствена организација 2008. године на Глобалној дебати о анемији, дефинисала је горње границе хемоглобина за жене од 120gr/L, а за мушкарце 130gr/L (71). Особе код којих су вредности хемоглобина испод ових вредности су по дефиницији анемичне. Поред великог броја узрока анемија подаци говоре, да су најчешће због дефицита гвожђа међу популацијом давалаца крви (72).

У Сједињеним Америчким Државама, због велике инциденце анемија, узроковане дефицитом гвожђа, одређивање концентрације хемоглобина и/или хематокрита је такође рутинска скрининг метода (49,73,74,75). Од укупног броја давалаца око 10% је неодговарајуће, због ниских вредности хемоглобина, испод 125gr/L, односно вредности хематокрита мањих од 38% (76,77). Сматра се да је ово најчешћи разлог одбијања давалаца крви (78,79).

Даваоце крви који се скрининг методом елиминишу због ниских вредности хемоглобина, а нарочито ако је ово разлог поновљеног одбијања, треба упутити на медицинско испитивање и евентуално потребну терапију.

Циљ ове скрининг методе је да се доња прихватљива граница хемоглобина изнивише тако да се могу елиминисати анемичне особе, као даваоци крви, а истовремено да се елиминација здравих особа сведе на минимум (80), јер непотребно и ненаменско одбијање давалаца негативно утиче на њихово регрутовање и враћање, што потврђују и истраживања (81).

#### 1.4.5 Размак између два давања крви

Трансфузиолошка пракса за размак између два давања крви у различитим земљама приказана је у табели 1. Неке трансфузиолошке службе омогућавају давање на сваких 8 недеља, односно 6. давања крви годишње за мушкарце и 4. за жене. Ове препоруке се разликују од наших препорука датих у Водичу (10).

Значај адекватног размака између две донације крви огледа се у потреби организма за допуном залиха гвожђа, с обзиром да свака донација целе јединице крви доводи до његовог губитка.

Здрав давалац крви са одговарајућим вредностима хемоглобина, у току једног давања крви од 450mL, изгуби између 200 и 250mg гвожђа.

Од укупне количине гвожђа половина се у организму налази у форми хемоглобина. Друга половина је у облику феритина, као његове водено солубилне форме и у облику хемосидерина као његове водено несолубилне форме. Током давања крви количина гвожђа се мора мобилисати и из његових депоа, што доводи до смањене сатурације трансферина и ниског серумског феритина. Због тога, регуларно мерење серумског феритина може бити добар индикатор за дефицит гвожђа код давалаца крви. Настављен дефицит гвожђа доводи до успорења еритропоезе проузрокујући анемију (79,82).

У циљу превенције анемије потребно је поред могућег повећања размака између два давања крви, евентуално снизити границу хемоглобина као критеријума за селекцију давалаца на 120mg/L, у односу на дефинисане критеријуме.

У Сједињеним Америчким Државама у циљу спречавања губитка вишеструких давалаца, због ниских вредности гвожђа, покушава се супституционалном терапијом гвожђем, мада дефинитивна пракса још није заживела. Наравно, надокнада гвожђа за жене у репродуктивном периоду које дају крв на 8 недеља није довољна (83).



Препоруке дате у Водичу за рад трансфузиолошких служби у Републици Србији, дефинишу да је размак између два давања за мушкарце три месеца (односно четири давања крви годишње), а за жене је размак четири месеца (односно три давања крви годишње) (10).

### **1.5 Преглед давалаца крви - витални знаци**

Приликом прегледа давалаца крви, мора се обавезно обратити пажња на изглед давалаца. Инспекцијом се уочава постојање физичке слабости, недовољне ухрањености, гојазност, постојање анемије, жутице, цијанозе, диспнее, менталне нестабилности, интоксикације алкохолом или дрогама (7,10).

Декадама уназад у Сједињеним Америчким Државама мерење крвног притиска је саставни део прегледа давалаца крви.

Америчко удружење крвних банака (American Association of Blood Banks- AABB) је 1987. године дало је критеријуме за лимит горњих вредности систолног од 180mm/Hg и дијастолног крвног притиска од 100mm/Hg.

Од 2009. године AABB је ове критеријуме, који се односе на крвни притисак, (посебно на дијастолни), а затим на брадикардију и тахикардију пре донације, изоставио из стандарда. Разлог изостављања ових критеријума је недовољан број података о промени вредности притиска и пулса који утичу на настанак нежељених реакција (84).

Администрација за храну и лекове (Food and Drug Administration- FDA) је 2007. године издала критеријуме за Хуману крв и крвне компоненте намењене за трансфузију крви или за производњу (85).

Критеријуми који дефинишу стандарде доброг здравља на дан колекције крви су:

- физиолошке вредности телесне температуре
- вредности систолног и дијастолног притиска унутар дефинисаног лимита
- одговарајуће вредности концентрације хемоглобина
- вредности пулса у оквиру физиолошких вредности
- телесна маса већа од 50kg
- вредности укупних протеина више од 6mg/100mL (дефинисано за плазмаферезу)

### **1.5.1 Вредности телесне температуре**

Давалац крви који је фебрилан са вредностима оралне температуре преко 37,5°C, не испуњава критеријуме за селекцију давалаца и мора бити одбијен, што је дефинисано критеријумима FDA (85). Постојање грознице, слабости, малаксалости и других симптома указује на постојање акутне инфекције и представља разлог за привремено одбијање давалаца (16,86). Не постоје подаци да слабије инфекције, као нпр. респираторне инфекције могу, довести до преноса инфекције трансфузијом, али у циљу сигурности пацијената даваоце треба одбити (16,87).

### **1.5.2 Вредности пулса**

Физиолошке вредности пулса се крећу од 50 до 100 о/мин (10,85). Поред пулса и регуларна срчана радња је индикатор стања кардиоваскуларног система. Аускултацију срчане радње и детекцију поремећаја срчане радње, захтева посебно знање одговорног лекара.

### 1.5.3 Вредности артеријског крвног притиска

Мерење крвног притиска је интегрални део националних Водича за селекцију давалаца крви (7,10,16).

Нормалне вредности артеријског крвног притиска су за систолни притисак  $<120\text{mm/Hg}$  и за дијастолни  $<80\text{mm/Hg}$ . Под артеријском хипертензијом подразумева се постојање вредности систолног крвног притиска  $>140\text{mm/Hg}$  и дијастолног крвног притиска  $>90\text{mm/Hg}$  (88).

У Сједињеним Америчким Државама мерење крвног притиска је саставни део прегледа давалаца пре донације крви, иако није стандард Америчког удружења крвних банака. Прихватљиве вредности артеријског крвног притиска међу даваоцима крви су класификоване у први и други стадијум хипертензије. За први стадијум вредности систолног притиска крећу се од  $140\text{-}159\text{mm/Hg}$  и дијастолног од  $90\text{-}99\text{mm/Hg}$ . Други стадијум карактеришу вредности систолног притиска  $>160\text{mm/Hg}$  и дијастолног притиска  $>100\text{mm/Hg}$  или хипотензија. Особе које користе антихипертензивне лекове, такође могу бити даваоци крви (84).

У Водичима Велике Британије (таб. 1) мерење крвног притиска је напуштено (8).

У Републици Србији код давалаца крви мерење артеријског притиска није напуштено, с обзиром на велику популацију особа које се лече од хипертензивне болести и користе антихипертензивне лекове. У Водичу су дефинисане вредности систолног притиска који мора бити  $<180\text{mm/Hg}$ , а вредности дијастолног притиска  $<100\text{mm/Hg}$  (10).

Преглед крвног притиска је од значаја код давалаца крви са неконтролисаним крвним притиском. Повишен крвни притисак представља фактор ризика за настанак кардиоваскуларних болести, првенствено инфаркта миокарда, срчане слабости, цереброваскуларног инзулта и болести бубрега (84,89). Спроведена истраживања указују да повишен или снижен крвни притисак, као и лечена хипертензија могу бити узрок нежељених реакција (16,90).

## 1.6 Одбијање давалаца крви

Само здраве особе могу бити даваоци крви. Здравље је тешко дефинисати, али подаци добијени медицинском анамнезом, историјом болести, прегледом и једноставним тестовима могу нам дати информације о здравственом стању потенцијалног добровољног даваоца крви.

Наравно, процена здравственог статуса захтева едуковано здравствено особље, које руководећи се критеријумима за селекцију и одабир давалаца може да препозна одређене симптоме и знаке болести, па тако у складу са њима дефинише стања и препоруке (16):

1. Стања која су прихватљива, у складу са дефинисаним критеријумима из Водича (10)
2. Стања која доводе до привременог одбијања давалаца крви (таб. 2 и 3)
3. Стања која доводе до трајног одбијања давалаца крви (таб. 4)
4. Стања која захтевају појединачну процену (таб. 5)

**Табела 2.** Стања која доводе до привременог одбијања давалаца крви (10).

Стање	Период одлагања
<b>Трансфузија компонената крви</b>	6 месеци или 4 месеца, под условом да је НАТ тест на HCV негативан. Убризгавање еритроцита као дела одобреног програма имунизације захтева клиничку процену.
<b>Епилепсија</b>	3 године без третмана и терапије.
<b>Температура изнад 38 C°, болест слична грипу</b>	14 дана након престанка симптома.
<b>Лекови</b>	<i>Узимање лекова може указивати на неко постојеће обољење које може бити разлог да се давалац дисквалификује. Препоручује се да на располагању буде списак често коришћених лекова, са правилима прихватљивости давалаца, које је одобрило медицинско особље трансфузиолошке службе. Даваоце лечене прописаним лековима, нарочито оним са доказаним тератогеним ефектом, треба одложити за период који је у складу са фармакокинетским својствима лека.</i>
<b>Трудноћа</b>	6 месеци након порођаја или прекида трудноће, осим под изузетим околностима по дискреционом праву одговорног лекара.
<b>Вађење зуба</b>	Ако нема компликација, 7 дана, због могућег ризика пролазне бактеријемие.
<b>Хируршка интервенција</b>	Након веће хируршке интервенције пацијенти не треба да дају крв, док се потпуно не опораве и не буду способни да буду даваоци, обично 6 месеци.
<b>Ендоскопија са биопсијом уз коришћење флексибилних инструмената, повреда при инокулацији, акупунктура, тетоважа или боди пирсинга, прскање крви на мукозне мембране, трансплантација хуманих ткива или ћелија</b>	6 месеци или 4 месеца, под условом да је НАТ тест на HCV негативан.
<b>Обољења бубрега</b>	Акутни гломерулонефритис, 5 година одлагања након потпуног опоравка.
<b>Реуматска грозница</b>	2 године након напада, без доказа о хроничном срчаном обољењу. Касније компликације су узрок за трајно одбијање.
<b>Остеомијелитис</b>	2 године након што се особа прогласи излеченом.
<b>Алергија</b>	До престанка симптома и терапије, до потпуног опоравка.
<b>Тропске болести</b>	6 месеци након повратка из тропских крајева, а и тада само ако није било необјашњене температуре или болести.

**Табела 3.** Профилактичке имунизације које доводе до привременог одбијања (10).

Вакцинације	Период одлагања
<p><b>Вакцине са атенуираним бактеријама и вирусима:</b>  БЦГ, жута грозница, рубела, морбили, полиомијелитис (орални), епидемијски паротитис, жива атенуирана вакцина тифусне грознице, жива атенуирана вакцина колере</p>	<p>4 недеље</p>
<p><b>Вакцине са мртвим бактеријама:</b>  Колера, тифус, вакцина за тифус са капсуларним полисахаридом</p>	<p>Прихватити ако се особа осећа добро.</p>
<p><b>Вакцине са инактивираним вирусима:</b>  Полиомијелитис (инјекција), грип</p>	<p>Прихватити ако се особа осећа добро.</p>
<p><b>Токсоиди:</b>  Дифтерија, тетанус</p>	<p>Прихватити ако се особа осећа добро.</p>
<p><b>Друге вакцине:</b>  Вакцина за хепатитис Б  Беснило</p>	<p>7 дана да би се спречило да резултат на HBs Ag буде позитиван због вакцине.  1 година од излагања.</p>

**Табела 4.** Стања која доводе до трајног одбијања давалаца крви (10).

<b>Малигна обољења</b>	Особе које су се лечиле или су оболеле од малигнух обољења (хематолошки или су повезани са стањима виремија) трајно се одбијају. Остале локализације даваоца да се потпуно опоравио и да је прошло 5 година од терапије.
<b>Дијабетес</b>	Који захтева терапију инсулином.
<b>Дроге</b>	Свако коришћење дроге убризгавањем
<b>Обољења срца и крвних судова</b>	Особе са анамнезом срчаних болести, нарочито коронарног обољења, ангине пекторис, озбиљне срчане аритмије, историје цереброваскуларног обољења, артеријалне тромбозе или рекурентне венске тромбозе.  Хипертензија захтева посебну процену одговорног лекара.
<b>Заразна стања и обољења</b>	Носиоци HIV 1/2, HBV, HCV  Особе чије сексуално понашање носи висок ризик обољевања од озбиљних заразних болести које се могу пренети преко крви  Бабесиоза, Лејшманијаза (Кала- Азар), Хронична Q грозница (одлагање до 2 године када је излечење потврђено), Чагасова болест (Trypanosomiasis cruzi)- установа се може одређи тестова и периода одлагања када се донација користи искључиво за плазму за фракционисање
<b>Ксенотрансплантација</b>	Сви примаоци ксенотрансплантата.
<b>Кројцфелд- Јакоб (Кroјcfeld- Јакоб) обољење</b>	Све особе које су у прошлости лечене екстрактима хумане хипофизе, који су примали dura mater или имали пресађивање рожњаче или којима је речено да постоји породични ризик од Кројцфелд- Јакобсоновог обољења.

Табела 5. Стања која захтевају појединачну процену (10).

Стање које захтева појединачну процену	Критеријуми за одбијање
<b>Алергија</b>	Особе са документованом историјом анафилактике не треба прихватити као даваоце.
<b>Аутоимуна обољења</b>	Ако је захваћено више органа то доводи до трајног одбијања.
<b>Грипозна стања</b>	Прихватити, ако нема општих знакова виремије и ако се особа на дан давања осећа добро.
<b>Бронхитис</b>	Особе са симптомима озбиљног хроничног бронхитиса не треба прихватити као даваоце.
<b>Астма</b>	Особе са симптомима астме не треба прихватити као даваоце.
<b>Хипертензија</b>	Особа са систолним крвним притиском >180 mm/Hg или дијастолним крвним притиском >100 mm/Hg не треба прихватити као даваоца крви. Особа са благом хипертензијом, чији се дијастолни крвни притисак одржава <100 mm/Hg, може се прихватити.
<b>Жутица и хепатитис</b>	Болничко особље, које долази у директан контакт са пацијентима оболелим од хепатитиса, прихвата се по дискреционом праву одговорног лекара, под условом да нису претрпели повреду инокулацијом или преко излагања мукозних мембрана, у том случају се морају одложити.
<b>Бета таласемија</b>	Хетерозиготни носиоци бета таласемије могу дати крв, под условом да им је здравствено стање добро и да је вредност нивоа хемоглобина прихватљива.
<b>Чагасова болест (Trypanosoma cruzi)</b>	У неким земљама, даваоци који су рођени или су примили трансфузију у областима где је болест ендемска се одлажу или тестирају. Крв се може користити само за производе фракционисања плазме, осим ако је валидиран тест за инфекцију негативан.



## 1.7 Кардиоваскуларне болести – у Србији и свету

Учесталост кардиоваскуларних болести (КВБ), како у свету тако и код нас, висока је и представља један од најчешћих узрочника морбидитета и морталитета (91-93).

Кардиоваскуларне болести обухватају велик број обољења, а најчешћа су: артеријска хипертензија, исхемијска болести срца, срчана инсуфицијенција и цереброваскуларне болести. Ове болести представљају проблем светских размера. Одговорне су за више од половине свих смртних случајева и разлог су скоро трећине случајева трајног инвалидитета у свету. Међу европским земљама највиши морталитет од кардиоваскуларних болести бележи се у Србији (94). У 2010. години 54,7% свих смртних случајева било је узроковано овим болестима. Стопа смртности од кардиоваскуларних болести расте. Према подацима Института за јавно здравље Србије од 2001-2010. године, стопа смртности порасла је са 729,6 на 774,2 на 100.000 становника, док су стопе умирања од болести узрокованих повишеним крвним притиском порасле за 129,4%, а од исхемијске болести срца за 7,5 % (95).

Више од 17 милиона људи умрло је од кардиоваскуларних болести у свету, у 2008. години. Од 3 милиона смртних случајева било је код особа млађих од 60 година (92). Преваљенција кардиоваскуларних болести нарочито је висока међу старијом популацијом (96). Ово потврђују и студије о употреби лекова за кардиоваскуларне болести спроведене у Европи и САД- у. Резултати ових студија указују на повећање укупне употребе лекова у старијој популацији, при чему су кардиоваскуларни лекови најчешће коришћени (97-99).

Пораст учесталости обољења кардиоваскуларног система прати и пораст продаје и употребе лекова за лечење ових поремећаја. Извештај о употреби кардиоваскуларних лекова у 12 земаља, према подацима Организације за економску сарадњу и развој, просек раста расхода на годишњем нивоу је од 6,2 % између 1989. и 1999. године (100).

Лекови за лечење КВБ- а већ годинама су на водећем месту према утрошеној количини свих лекова у Србији, а потрошња износи 469,57 ДДД/1000 ст/дан, што је 38,89% од укупне потрошње (101).

Мада је тешко повући јасну границу између потрошње лека по појединим дијагнозама, највећи део утрошене количине припада групама лекова за лечење хипертензије.

Здравствене последице неконтролисане хипертензије су огромне, а ефикасан третман може смањити морбидитет и смртност од можданог удара и кардиоваскуларних обољења (102,103). Од антихипертензива у Србији највише се користе инхибитори ензима ангиотензин конвертазе АЦЕ-инхибитори, а знатно мање блокатори калцијумских канала и  $\beta$  блокатори.

Под повишеним крвним притиском се најчешће сматрају вредности систолног крвног притиска  $\geq 140\text{mm/Hg}$  и дијастолног крвног притиска  $\geq 90\text{mm/Hg}$ . Значај хипертензије јесте тај, што она представља полазну основу за бројна обољења кардиоваскуларног система, а вероватноћа настанка других болести зависи од висине крвног притиска и трајања хипертензије (104). До 50. године живота појава хипертензије чешћа је код мушкараца, а након тог периода ризик се изједначава пошто се вредности крвног притиска повећавају код жена након уласка у менопаузу (105,106).

Код две трећине болесника артеријску хипертензију није могуће контролисати само једним леком, већ је неопходна комбинација најмање два лека (истовремено, или применом фиксне комбинације два лека у једној таблети). Започињање терапије фиксном комбинацијом два лека повећава се вероватноћа благовременог постизања циљних вредности крвног притиска и то по правилу мањим дозама лекова, него када би се компоненте комбинације прописивале одвојено (107). На тај начин се остварује брже и боље достизање циљних вредности и смањење учесталости дозно зависних нежељених ефеката (108,109).

## 1.8 Антихипертензивни лекови

Према својим особинама лекови за лечење хипертензије могу се поделити: у лекове првог избора и лекове другог избора. Специфичност ове поделе лежи у томе што она није заснована на подели према ефикасности лекова, већ према броју и интензитета нежељених дејстава које ови лекови изазивају.

У лекове првог избора убрајају се: блокатори  $\beta$ - (бета) адренергичких рецептора, блокатори калцијумских канала, инхибитори ензима ангиотензин конвертазе и блокатори ангиотензинских рецептора, диуретици.

У лекове другог избора убрајају се централни и периферни вазодилататори.

### 1.8.1 Бета блокатори - блокатори $\beta$ -адренергичких рецептора

Блокатори  $\beta$ -адренергичких рецептора су у широкој употреби за лечење кардиоваскуларних болести, као што су артеријска хипертензија, аритмије и ангина пекторис (110). Често се користе као монотерапија на почетку лечења артеријске хипертензије.

Бета блокатори су синтетски лекови који су хемијском структуром слични групи адренергичких  $\beta$  агониста. Сви  $\beta$ -блокатори садрже бочни изопропилни ланац, какав постоји и у изопреналину, и који је битан за препознавање  $\beta$ -рецептора. Механизам деловања  $\beta$ -блокатора заснива се на компетитивном блокирању адренергичких  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецептора, а тиме и свих дејстава која се одигравају преко ових рецептора.

Антихипертензивно дејство  $\beta$ -блокатора највећим делом зависи од њиховог утицаја на срце и бубреге. Снижавање крвног притиска је последица смањења снаге срчане контракције и смањења фреквенције, утицаја на систем ренин-ангиотензин (смањено ослобађање ренина из бубрега и снижење нивоа ангиотензина), те утицаја на синтезу вазодилаторних простагландина у бубрезима.

$\beta$ -блокатори показују велику варијабилност у деловању на организам човека. Због тога је потребно индивидуално подешавати дозе на основу главног физиолошког дејства на срце – брадикардије.

Ови лекови снижавају крвни притисак, уколико су вредности повишене, а не показују утицај уколико су вредности крвног притиска физиолошке.

Разлике између појединих  $\beta$ - адренергичких блокатора постоје како у погледу фармакодинамских тако и фармакокинетских особина.

### **1.8.1.1 Селективност за подтипове $\beta$ -рецептора**

Известан број  $\beta$ -блокатора делује селективно на  $\beta_1$  рецепторе у миокарду (кардиоселективни), док друга група делује подједнако на  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторе (у плућима, јетри, крвним судовима)- неселективно (110).

Кардиоселективни  $\beta$ -блокатори имају извесну предност над неселективним  $\beta$ -блокаторима због смањене могућности да у току њихове примене настану нежељена дејства попут бронхоспазма, периферне вазоконстрикције и продужене хипогликемије.

Због поменутих нежељених дејстава селективни  $\beta$ - блокатори препоручују се за употребу код пацијената оболелих од астме или дијабетеса.

Кардиоселективност је релативна, односно дозно-зависна, пошто више дозе делују и на  $\beta_2$  рецепторе (111).

Неселективни бета блокатори су: пропранолол, соталол, тимолол.

У селективне  $\beta$ - блокаторе убрајају се: атенолол, метопролол, бетаксалол, бисопролол, небиволол, есмолол.

### **1.8.1.2 Парцијална агонистичка активност (ПАА)**

Неки  $\beta$ -блокатори (ацебутолол, пиндолол, окспренолол, лабетолол) поседују парцијалну агонистичку активност над  $\beta$  рецепторима, што значи да делом блокирају, а делом стимулишу  $\beta_1$  рецепторе (110).

Због тога они у мањој мери проузрокују брадикардију, мање смањују минутни волумен срца и имају мање изражен феномен хладних удова у поређењу са осталим  $\beta$ -блокаторима (112).

### **1.8.1.3 Стабилизација ћелијске мембране**

Поједини представници  $\beta$ -блокатора (пропранолол, тимолол, ацебуталол, пиндолол, окспренолол, алпренолол) проузрокују стабилизацију ћелијске мембране мењањем нулте фазе акционог потенцијала миокарда (отежавају улазак  $\text{Na}^+$  у ћелију). Ово дејство се може користити у терапији срчаних аритмија (110).

### **1.8.1.4 Фармакокинетски профил**

**1.1.липосолубилност** → липосолубилни  $\beta$ -блокатори се добро ресорбују после оралне примене, али се брзо метаболишу већ при првом проласку кроз јетру, па је њихова биолошка расположивост мала. Ови лекови лако пролазе кроз хематоенцефалну баријеру. Због наглашеног метаболизма у јетри код болесника са хепатичком инсуфицијенцијом дозе ових лекова треба смањивати или их треба заменити хидросолубилним  $\beta$ -блокаторима.

Хидросолубилни  $\beta$ -блокатори имају већу биолошку расположивост у односу на липосолубилне, елиминишу се искључиво преко бубрега и не пролазе кроз хематоенцефалну баријеру.

Код болесника са реналном инсуфицијенцијом, када је клиренс креатинина  $<35\text{ml}/\text{min.}$ , потребно је давати мање дозе хидросолубилних  $\beta$ -блокатора или се дају неки од липофиних  $\beta$ -блокатора (110,113).

**1.2биолошка расположивост** → због наглашеног метаболизма при првом проласку кроз јетру, липосолубилни  $\beta$ -блокатори имају мању биолошку расположивост уколико се примењују орално, стога су оралне дозе знатно веће од парентералних. Хидросолубилни  $\beta$ -блокатори имају већу биолошку расположивост.

Волумен дистрибуције код липосолубилних лекова је очекивано велики (пропранолол 270L/70kg, метопролол 290L/70kg), док је код хидросолубилних представника  $\beta$ -блокатора значајно мањи (атенолол 39L/70kg) (110).

**1.3 полувреме елиминације** → код липосолубилних лекова полувреме елиминације износи од 2 до 6 сати и краће је у односу на полувреме елиминације хидросолубилних лекова код којих се ове вредности крећу од 7 до 20 сати.

Из тог разлога липосолубилни  $\beta$ -блокатори примењују се чешће (нпр. пропранолол сваких 2-3 сата на дан), у односу на хидросолубилне  $\beta$ -блокаторе (атенолол једном на дан) (110).

**1.4 путеви излучивања** → липосолубилни  $\beta$ -блокатори првенствено се излучују путем јетре, док је излучивање хидросолубилних лекова готово потпуно путем бубрега (114).

Неки представници  $\beta$ -блокатора попут лабеталола и карведилола блокирају и  $\beta$  и  $\alpha_1$  рецепторе, те имају разноврснији фармакодинамски профил. Код ових лекова вазодилатација може појачати антихипертензивно дејство и побољшати ефикасност код конгестивне инсуфицијенције срца.

### **1.8.2 Блокатори калцијумских канала**

Лекови из групе блокатора калцијумских канала такође могу да се користе као лекови првог избора у лечењу артеријске хипертензије.

Основне индикације за примену инхибитора калцијумских канала поред хипертензивне болести су ангина пекторис, преткоморске аритмије и срчана инсуфицијенција (115). Механизам дејства заснива се на блокирању уласка  $\text{Ca}^{2+}$  у ћелију.

Последице смањења концентрације калцијума у ћелији су: вазодилатација глатке мускулатуре артерија, смањење снаге мишићне контракције и успорење настајања и провођења импулса у срцу (116).

Према хемијској структури, хетерогена група лекова обухвата три хемијски различите класе:

- фенилалкиламинe (верапамил)
  - дихидропиридине (нифедипин, амлодипин, фелодипин, нимодипин, нитредипин)
  - бензотиазепине (дилтиазем)
  - остале разнородне структуре (фендилин, цинаризин, флунаризин, бепридил)
- (117).

Према селективности дејства, блокатори калцијумских канала групишу се у:

- селективне (фенилалкиламини, дихидропиридици, бензотиазепини)
- неселективне (фендилин, цинаризин, флунаризин)

Према главним фармакодинамским дејствима могуће их је груписати у три групе:

- лекови који делују на миокард и крвне судове (верапамил, дилтиазем)
  - лекови са доминантно васкуларним деловањем (дихидропиридици)
  - лекови са селективним васкуларним деловањем без дејства на миокард
- (цинаризин, флунаризин) (118).

Основно дејство калцијумских антагониста, код терапијске примене, усмерено је на срчани и глатки мишић. Верапамил примарно делује на срце, док већина дихидропиридина (нпр. нифедипин) показује јаче дејство на глатке мишиће.

Дилтиазем је према деловању у средини, будући да испољава приближно подједнак ефекат на срце и глатке мишиће.

Ефекти блокатора калцијумских канала на срце манифестују се кроз негативан инотропни ефект (смањење контрактилности срчаног мишића), те је дромотропно дејство негативно (успоравање атрио вентрикуларне проводљивости).

На нивоу крвних судова блокатори калцијумских канала остварују повољан терапијски ефекат изазивањем: генерализоване дилатације артерија и артериола (смањују „afterload“ тј. накнадно оптерећење срца), коронарне вазодилатације, повећавањем коронарног протока крви (118).

Блокатори калцијумских канала добро се ресорбују из дигестивног тракта. Код оралног давања ових лекова изражен је ефекат првог проласка кроз јетру. Ови лекови интензивно се метаболишу у јетри. Амлодипин и фелодипин су блокатори калцијумских канала, које карактерише спорија ресорпција и дуже деловање. Полувреме елиминације блокатора калцијумских канала креће се у распону од 1,3 до 64 сата. Амлодипин има дуго полувреме елиминације (33ч) и даје се једном дневно, док нифедипин, дилтиазем и верапамил имају краће полувреме елиминације (3-5ч) и дају се чешће или се производе у облику формулација са продуженим дејством како би се омогућило дозирање једном дневно (115).

### **1.8.3 Инхибитори ензима ангиотензина конвертазе- АЦЕ и блокатори ангиотензних рецептора**

#### **1.8.3.1 АЦЕ инхибитори**

Инхибитори ангиотензина конвертујућег ензима су лекови који се користе у лечењу хипертензивне болести, плућне хипертензије и конгестивне срчане инсуфицијенције. Могуће их је користити као лекове првог избора у лечењу хипертензије или се могу комбиновати са другим антихипертензивним лековима. Основни механизам деловања, којим контролишу крвни притисак, је утицај на систем ренин ангиотензин.



Ренин је ензим који се лучи у бубрезима и у крви активира ангиотензиноген трансформишући га у ангиотензин I.

Инхибитори ензима конвертазе ангиотензина блокирају ензим који конвертује ангиотензин I у ангиотензин II (119).

Овим путем инхибишу се ефекти ангиотензина II: генерализована вазоконстрикција, појачано ослобађање норадреналина из симпатичких нервних завршетака, стимулација реасорпције натријума у бубрежним тубулима, секреција алдостерона из коре надбубрега, раст ћелија у срцу и артеријама - хипертрофија и хиперплазија ћелија (ангиотензин II је промотер ћелијске пролиферације, такође повећава број крвних капилаара и хипертрофију зида крвних судова - ангиогени и хипертрофички ефекти) (120).

Поред смањења концентрације ангиотензина II, ови лекови доводе до повећања концентрације брадикинина и простагландина. За време АЦЕ инхибиције долази до локалне синтезе активног брадикинина у бубрегу, а брадикинин даље стимулише ослобађање вазодилататоних простагландина ( $PGE_2$  и простациклина). Плазма кинини убрајају се у најјаче вазодилататоре, њихови ефекти одвијају се преко  $\beta_2$  рецептора (119).

На основу хемијске структуре АЦЕ инхибитори су класификовани у три групе:

- сулфхидрил деривати (који имају сулфхидрилну групу -SH) – каптоприл
- карбокси деривати (који садрже карбоксилну групу) - еналаприл, лизиноприл, цилазаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл и др.
- фосфорил деривати (који садрже фосфор у виду фосфинатне групе) – фосиноприл (121).

Већина лекова из групе АЦЕ инхибитора уноси се у неактивном облику (прекусори), који се после ресорпције пресистемским метаболизмом претварају у активне метаболите (еналаприлат, цилазаприлат, рамиприлат).

Изузетак су каптоприл и лизиноприл који се уносе у активном облику. С обзиром да је јетра важно место њихове биотрансформације, за неке од ових лекова деловање је продужено код особа са инсуфицијенцијом јетре.

Биолошка расположивост се знатно разликује између појединих представника: каптоприл и цилазаприл 70%, рамиприл 50-60%, еналаприл 40%, фосиноприл и лизиноприл 30%. Утицај хране на ресорпцију најочигледнији је код каптоприла, при чему се биолошка расположивост смањује 30-40% уколико се лек узима са храном.

За протеине плазме везује се мање од 50% лека који доспева у системску циркулацију.

Полувреме елиминације варира између појединих представника, те за каптоприл износи 2-3ч, еналаприл, фосиноприл и лизиноприл од 11 до 12ч, рамиприл 13-17ч, а за цилазаприл 40-50ч. Код болесника са инсуфицијенцијом бубрега полувреме елиминације АЦЕ инхибитора се прогресивно продужава.

Инхибитори ензима испољавају антихипертензивно дејство које настаје као последица вазодилатације артериола и смањивања укупног периферног отпора због инхибиције АЦЕ. Поред поменутог долази и до смањивања симпатичког тонуса и потенцирања вазодилаторног дејства брадикинина. Нормализација крвног притиска постиже се код 50-60% болесника на монотерапији, додавањем мале дозе диуретика код 80-90%.

Ови лекови испољавају и нефропротективно дејство које се заснива на вазодилатација аферентне реналне артериоле што доводи до смањења притиска у гломерулима, а као последица долази до смањења микроалбминурије и успоравања прогресија оштећења. АЦЕ инхибитори су зато лекови избора за пацијенте са дијабетесом који су истовремено оболели и од хипертензије, јер су они изложени већем ризику од дијабетесне нефропатије (122).

### 1.8.3.2 Антагонисти ангиотензинских АТ<sub>1</sub> рецептора (антагонисти ангиотензина II)

Антагонисти ангиотензинских рецептора инхибирају ренин-ангиотензински систем нисходно од инхибитора ензима ангиотензинске конвертазе. Ови лекови селективно блокирају већину биолошких дејстава ангиотензина II: контракцију васкуларних мишића, секрецију алдостерона, појачање тонууса симпатикуса и ослобађање катехоламина из бубрега, хипертрофију и хиперплазију ћелија, итд. (123).

Антагонисти ангиотензинских рецептора могу се сврстати у три групе:

- селективни антагонисти АТ<sub>1</sub> рецептора
- селективни антагонисти АТ<sub>2</sub> рецептора
- антагонисти АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub> рецептора (124).

Клинички примењиве супстанце за сада припадају групи селективних антагониста АТ<sub>1</sub> рецептора.

Лосартан је био први селективни АТ<sub>1</sub> рецепторски антагонист регистрован као антихипертензивни лек, а након овог лека у употребу су уведени: кандесартан, ирбесартан, епросартан, валсартан, телмисартан, олмесартан и др. (123).

Антагонисте ангиотензинских рецептора АТ<sub>1</sub> карактерише: релативно мала биолошка расположивост (мања од 50%, осим код ирбесартана и кандесартана), висок степен везивања за протеин плазме (већи од 90%), у знатној мери излучивање преко жучи, те полувреме елиминације око 9ч (125).

У односу на АЦЕ инхибиторе могу се издвојити одређене предности сартана: дејство траје дуго, а стабилно снижење крвног притиска одржава се у потпуности свих 24h између доза; инциденца сувог кашља је знатно мања. У односу на остале антихипертензиве, имају најмање нежељених дејстава, а с обзиром на високу цену ови лекови користе се као алтернативе АЦЕ инхибитора, када су они контраиндиковани или их пацијенти не подносе (125).

#### 1.8.4 Диуретици

Диуретици су хетерогена група лекова и према препорукама су лекови првог избора у лечењу хипертензивне болести (126). Ови лекови повећавају излучивање  $\text{Na}^+$  и воде из организма путем бубрега. Ефекти се постижу директним дејством на ћелије нефрона (у којима се нормално одвија активна и селективна реапсорпција течности):

- асцендентни крак Хенлеове петље (диуретици Хенлеове петље)
- почетни део дисталног тубула (тиазиди и сродни лекови)
- сабирни тубули и канали (спиронолактон, триамтерен, амилорид) (127).

Према јачини дејства диуретици се могу поделити на:

- диуретике јаког дејства (диуретици Хенлеове петље: фуросемид, буметанид)
- диуретике умерено јаког дејства (тиазиди и сродни лекови, нпр. индапамид)
- диуретике слабог дејства (диуретици који штеде  $\text{K}^+$ : спиронолактон, триамтерен, амилорид) (127).

##### 1.8.4.1 Диуретици Хенлеове петље

Диуретици Хенлеове петље представљају групу диуретика са најјачим дејством, а способни су да из филтрата излуче 15-25%  $\text{Na}^+$ .

У представнике диуретика Хенлеове петље убрајају се: фуросемид, буметанид, торасемид, етакринска киселина.

Ови лекови примарно делују на проширени сегмент асцендентног крака Хенлеове петље, смањујући транспорт  $\text{NaCl}$  из тубула у интерстицијално ткиво на тај начин што инхибирају транспортер за  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  у луминалној мембрани.

Поред тога у стању су да дилатирају велике крвне судове директним и/или индиректним путем (индукујући синтезу простагландина у бубрезима – акутна вазодилатација), чиме се додатно снижава крвни притисак (127).

Лекови из ове групе добро се ресорбују из дигестивног тракта, а могу се дати и интравенски. У крви се чврсто везују за протеине плазме, тако да их нема у значајној количини у гломеруларном филтрату. На место испољавања дејства доспевају тако што се секретују у изувијаном делу проксималног тубула помоћу активног транспортног механизма за органске киселине. Секретовани део излучује се путем мокраће, док се преостали несекретовани део метаболише у јетри. Дејство почиње током првог часа од оралне примене, а достиже максимум за 30 минута, уколико се убризгају интравенски. Полувреме елиминације из плазме износи око 90 минута, а диуретски ефект траје 3-6 часова, осим код торасемида, који има дужу полувреме елиминације и дужу дејство, па се може дати једном дневно. Ови лекови имају предност над тиазидним диуретицима код болесника са клиренсом креатинина мањим од 25ml/min (20%) (128).

#### **1.8.4.2 Тиазидни диуретици и сродни лекови**

- тиазиди – хидохлоротиазид, хлоротиазид, политиазид
- сродни лекови – индапамид, хлорталидон

Тиазидни диуретици су група лекова који су најчешће коришћени антихипертензиви. По структури у питању су сулфонамиди, те се понекад називају и сулфонамидски диуретици. Дејства су слабије су јачине у поређењу са диуретицима Хенлеове петље и доводе до излучивања 5-10% филтрата Na, а ефект се губи код реналне инсуфицијенције, ако је јачина гломерулске филтрације <20% (127).

Механизам деловања тиазидних диуретика заснива се на смањењу активне реасорпције Na<sup>+</sup> и пратећег Cl<sup>-</sup> везивањем за електронеутрални Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> котранспортни систем, чиме се блокира његово функционисање.

Поседују и извесна екстраренална дејства, попут вазодилататорног дејства, па се претпоставља да у лечењу хипертензије почетни пад крвног притиска настаје услед смањења волумена циркулишуће течности изазваног повећаном диурезом, а касније антихипертензивни ефект настаје вероватно услед њиховог директног деловања на крвне судове (129-131).

Тиазидни диуретици примењују се оралним путем и добро се ресорбују из гастроинтестиналног тракта. Сви се излучују путем бубрега, углавном тубуларном секрецијом у проксимални тубул, након чега доспевају до дисталног тубула где испољавају своју активност. Тијазидни диуретици краћег дејства, као што су хидрохлоротиазид, хлоротиазид постижу максималан ефект за 4-6ч, а дејство им траје 8-12ч (132). Трајање дејства хлорталидона је око 48ч и зато се може давати другог дана (133). Са повећањем дозе караткеристично је постизање платоа у ефекту, односно повећава се учесталост нежељених дејстава, али не и терапијско деловање. Ови диуретици не делују код изражене бубрежне инсуфицијенције (127).

#### **1.8.4.3 Диуретици који штеде калијум**

Диуретици који штеде калијум поседују најслабији диуретски ефекат, доводећи до излучивања око 5% филтрираног  $\text{Na}^+$ . У ову подгрупу диуретика убрајају се: амилорид, триамтерен, спиронолактон, еплеренон.

По својој хемијској структури ови лекови су органске базе, које се активним механизмом транспортују у проксималном тубуле. Своје дејство испољавају на дисталном тубулу и сабирним каналићима (127). Спинонолактон је антагонист минералокортикоидног хормона алдостерона и има ограничено диуретско дејство.

Овај лек се компетитивно везује за алдостеронске рецепторе у ћелијама дисталног тубула, и на тај начин инхибише утицај алдостерона на ретенцију  $\text{Na}^+$  и истовремено смањење секреције  $\text{K}^+$ . Триамтерен и амилорид слични спиронолактону, имају ограничен диуретски ефекат.

Своје дејство остварују у сабирним каналићима и каналима, на начин да инхибишу реапсорпцију  $\text{Na}^+$  и смањују екскрецију  $\text{K}^+$ .

Значај ових диуретика лежи у чињеници да штеде  $\text{K}^+$ , те се могу дати заједно са диуретикама који изазивају губитак  $\text{K}^+$  (нпр. тиазидима), с циљем одржавања биланса калијума (134).

Спиринолактон се добро ресорбује из дигестивног тракта. Полувреме елиминације овог лека из плазме износи само 10 минута, али његов активни метаболит канренон има полувреме елиминације од 16ч. Сматра се да се дејство спинолактона у великој мери остварује преко канренона. Триамтерен се такође добро ресорбује из гастроинтестиналног тракта. Дејство наступа после 2ч и траје 12-16ч. Делимично се метаболише у јетри, а делимично непромењен излучује путем бубрега.

За разлику од два претходно поменута лека амилорид се слабије ресорбује, максимално дејство показује нешто спорије (за 6ч) и траје око 24 сата. Највећим делом се излучује непромењен, путем бубрега (134).

Диуретици који штеде калијум не користе се самостално у лечењу хипертензије, већ искључиво у у комбинацији са диуретикама који доводе до губитка калијума (тиазидни диуретици, диуретици Хенлеове петље), пре свега у случајевима када би хипокалијемија била посебно ризична (нпр. код болесника који се лече дигоксином или амиодароном) (127).

### **1.8.5 Вазодилататори**

У лекове другог избора у лечењу хипертензије убрајају се вазодилататори. Ова група лекова делује дилатацијом крвних судова. На тај начин смањује се периферни отпор протока крви и долази до смањења крвног притиска.

Према механизму деловања, разликује се више врста вазодилататора (135,136):

- централни антантадренергици (клонидин, метилдопа, моксионидин) – делују преко централних  $\alpha_2$  рецептора и имидазолских  $I_1$  рецептора у мозгу
- блокатори периферних рецептора
  - селективни блокатори  $\alpha_1$  рецептора (доксазосин, празосин, теразосин) – у основи механизма дејства налази се селективна, компетитивна блокада  $\alpha_1$  рецептора у крвним судовима артериола и вена, при чему је вазодилататорно дејство израженије у артеријама и артериолама, него у венском систему.
  - неселективни блокатори  $\alpha$  рецептора
    - блокирају  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  рецепторе (феноксibenзамин, фентоламин)
    - блокирају  $\alpha_1$  и  $\beta$  рецепторе (лабеталол, карведилол)
- блокатори адренергичких неурона (гванетидин, резерпин) – деловање се заснива на истискивању неуротрансмитера (норадреналина) из целуларних депоа или онемогућавању да се у њих депонује трансмитер, услед чега се трансмитер брзо разгради
- ганглијски блокатори (триметафан) – дејство се заснива на блокади ацетилхолина у ганглијама, има снажна хипотензивна средства, али је примена врло ограничена.
- блокатори калцијумских канала
- нитрати (лекови који делују преко cGMP- а, донори NO- а) – примарна употреба у лечењу ангине пекторис
- директни вазодилататори, који делују различитим механизмима:
  - артеријски вазодилататори – лекови који отварањем калијумових канала у глатким мишићима зида крвног суда спречавају контракцију мишића и последичну вазоконстрикцију (диазоксид, хидралазин, миноксидил)
  - артеријски и венски дилататори (нитропрусид) – лекови који делују преко cGMP- а повећањем његове концентрације и следственим спречавањем ослобађања калцијума, други механизми дејстава ових лекова јесу, да они делују и као донори NO-а који изазива вазодилатацију.



## 2. ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Сигурност и безбедност крви је један од главних циљева рада трансфузиолошких служби које прикупљају, прерађују, тестирају и дистрибуирају крв и крвне компоненте. У складу са препорукама, одговарајућа селекција и одабир давалаца крви представља прву карику у процесу производње квалитетне крвне компоненте.

С обзиром на распрострањеност хипертензивне болести међу становништвом Републике Србије, за очекивати је да ова болест буде распрострањена и међу добровољним даваоцима крви. Будући да терапија хипертензивне болести дуго траје (често и доживотно), принцип је да пацијенти који болују од хипертензије могу бити даваоци крви уз поштовање одређених процедура. Пре давања крви потребно је да пацијенти прекину редовну антихипертензивну терапију на одговарајући период у складу са фармакокинетским карактеристикама лека. Претпоставка је да је утврђени временски период довољан за метаболисање лека у правцу инактивних метаболита, односно да концентрације лека које се детектују у крви буду испод терапијских вредности и да самим тим немају фармаколошко и терапијско дејство на примаоца крви и крвне компоненте.

У погледу праћења присуства лекова у узорцима дате крви до сада је публикувано неколико студија. У Израелу су спроведене две студије са циљем праћења присуства ацетаминифена и ацетил-салицилне киселине при чему је у 8% узорака утврђено присуство ацетил-салицилне киселине, односно у 6% узорака присуство ацетаминифена (137,138). У сличној студији спроведеној у Канади, такође је испитивано присуство ацетил-салицилне киселине и ацетаминифена, при чему је присуство ових лекова доказано у 1,5-3,5% (ацетаминифена), односно 3,5-4,5% (ацетил-салицилне киселине) узорака, при чему је број позитивних узорака на присуство ових лекова варирао у зависности од периода (годишњег доба) узорковања (139). Измерене концентрације налазиле су се испод вредности за које би се могао очекивати видљив терапијски ефекат код примаоца, али аутори поменуте студије дискутују о потенцијалном утицају на тромбоците у датој крви (139).

Поред тога описани су и случајеви код којих је дошло до појаве алергијске реакције код примаоца услед присуства ацетил-салицилне киселине у датој крви (140).

Осим испитивања присуства нестероидних анти-инфламаторних лекова, вршена су и испитивања присуства пеницилина у датој крви, при чему је у једној студији у 30 узорака од 10853 анализираних, утврђено присуство пеницилина (141). У погледу значаја присуства пеницилина у узорцима дате крви, акценат се ставља на потенцијалну појаву алергијских реакција код примаоца, које су описане након давања крви у којој је забележено присуство пеницилина (142). У доступним литературним изворима до сада није било публикованих студија које се баве испитивањем присуства лекова за лечење хипертензије у узорцима дате крви.

### **3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

Циљеви истраживања ове студије били су:

1. испитати да ли особе које болују од хипертензивне болести и које у циљу терапије користе антихипертензивне лекове, могу бити даваоци крви
2. одредити временски период привременог одбијања давалаца крви након престанка узимања антихипертензивних лекова
3. квантитативно утврдити постојања антихипертензивних лекова у крви давалаца по истеку 24 часа од последњег узимања лека

### **4. ХИПОТЕЗЕ**

На основу дефинисаних циљева постављене су следеће хипотезе истраживања:

1. особе које болују од хипертензивне болести и које у циљу терапије користе антихипертензивне лекове, могу бити даваоци крви
2. временски период привременог одбијања давалаца крви након престанка узимања антихипертензивних лекова износи 24 часа
3. након 24 часа од последњег узимања лека, у узорцима крви давалаца се налазе концентрације лека које су ниже од терапијских концентрација испитиваних група антихипертензивних лекова

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживања су вршена у Заводу за трансфузију крви Војводине у Новом Саду и Заводу за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског факултета у Новом Саду. Спроведена су у периоду од 01.01.2012. до 01.12.2012. године. На територији града Новог Сада и ЈужноБачког округа прикупљено је 450 узорак крви од добровољних давалаца крви (сл.1).



**Слика 1.** Општине ЈужноБачког округа

Сви добровољни даваоци крви су претходно упознати са самом студијом, а узорак крви узет је према прописаној процедури након што су даваоци крви потписали информисани пристанак. Испитивање је одобрено од стране Етичке Комисије Завода за трансфузију крви Војводине у Новом Саду и Етичке комисије Медицинског факултета у Новом Саду.

У студију су укључени добровољни даваоци крви оба пола, старости од 18-65 година живота, који болују од хипертензивне болести и који у циљу терапије користе антихипертензивне лекове.

Подаци су прикупљани путем стандардизованог упитника (пол, године живота, телесна маса и висина, вредности крвног притиска, лекови које даваоци узимају) и додатног упитника (прилог 1). Сви релеватни подаци унети су у рачунарски програм soft Микрософт Ексел (Microsoft Excel).

За даљу статистичку обраду сви даваоци крви (испитаници) сврстани су на основу полне структуре и година живота у старостне групе од по пет година (36-40, 41-45, 46-50, 51-55, 56-60, 61-65), док је узраст од 18 до 35 година са већим групним размаком. Подаци за старосну доб, телесну масу, телесну висину, индекс телесне масе, вредности систолног и дијастолног крвног притиска су приказани графички и табеларно.

Добијени подаци о антихипертензивним лековима су сврстани у групе на основу Анатомско- терапијско-хемијске (АТЦ) класификације. Антихипертензивни лекови су сврстани у групе: блокатори  $\beta$ - адренергичких рецептора, блокатори калцијумских канала, АЦЕ инхибитори, диуретици, периферни вазодилататори и антиадренергици централног деловања (143).

Узорковање крви је обављено током редовног процеса колекције крви од вишеструких давалаца и давалаца који први пут дају крв. Колекција крви је вршена у количини од 450mL у амбалажу марке Terumo CPD/S.A.G.M quadruple blood bag.

У означене вакутаинер епрувете произвођача Vacutest Kima од 10mL са антикоагулансом ( $K_2EDTA$ ), узиман је додатни узорак крви.

Законски обавезно узорковање крви током сваке донације је у количини од 3mL и 10mL за потребе тестирања крви у АБО и RhD крвно групном систему, скрининг антитела и тестирање на трансфузијом преносиве болести (анти- TP антитела, HbsAg, анти-HCV антитела и HIV Ab/Ag).

Након узорковања добијени узорци су центрифугирани на центрифугама марке Heraeus- Multifuge 1L у трајању од 10 минута на 3000 обртаја. Добијена плазма је била одвојена у означене криопротективне микроепрувете од 1,5mL. Микроепрувете су складиштене у замрзивачима марке Angelantoni industrie S.p.A AS Biomedical division Polar 340 V на температури од  $-70^{\circ}C$ .

## Апаратура

Анализа узорака вршена је на Thermo Scientific HPLC уређају са колоном Hypersil ODS 2,1x100mm, 5 micron, и одговарајућом претколоном Zorbax extend C18, narrow bore guard column 2,1x12,5mm, 5 micron (сл.2). Узорци су инјектовани коришћењем аутосамплера Fingon Surveyor autosampler plus“.

Идентификација и квантификација извршена је са Thermo Scientific LCQ Fleet уређајем са ESI извором и ion trap спектрометром, који користи азот као sheat и auxiliary (помоћни) гас.



Слика 2. Thermo Scientific HPLC

Анализа узорака вршена је на Thermo Scientific HPLC уређају са колоном Hypersil ODS 2,1x100mm, 5 micron, и одговарајућом претколоном Zorbax extend C18, narrow bore guard column 2,1x12,5mm, 5 micron. Узорци су инјектовани коришћењем аутосамплера Fingon Surveyor autosampler plus“. Идентификација и квантификација извршена је са „Thermo Scientific LCQ Fleet“ уређајем са ESI извором и ion trap спектрометром, који користи азот као sheat и auxiliary (помоћни) гас.

Коришћен је градијент HPLC мод са констатним протоком од 0,30mL/min. Мобилна фаза састојала се од ацетонитрила са 0,1% мравље киселине (А) и 10mM амонијум формат пуфером са 0,1% мравље киселине (Б). Градијент је подешен како следи: почетно 5% А 95% Б, 5. минут 45% А 55% Б, 18. минут 70% А 30% Б, 20. минут 95% А 5% Б, 25. минут 95% А 5% Б, 25,1. минут 5% А 95% Б, 30. минут 5% А 95% Б. У детектор је инјектовано 10µl узорка.

Услови рада MS детектора – heated capillary temperatyre 350 C, capillary voltage 4.00V, source current 4.00 microA, sheat gas flow (nitrogen) 25, auxilary gas flow (нитроген) 5, spray voltage 5.00kV, multipole 00 offset -3.25V, lens 0 voltage -5,50V, multipole 0 offset – 5.25V, lens 1 voltage – 8.00V, gate lens voltage – 56.00V, multiplier 1 offset, –11.50 V; multipole RF amplitude, 400 B; front lens, –5.75 V и 1 micro-scan са максималним инјекционим временом од 100 msec.

Сегмент је био подељен у 2 одвојена scan event-а. Први scan event прикупљао је податке у full scan позитивном јонском моду. Други scan event прикупљао је податке у негативном јонском моду.

Управљање HPLC системом, интеграција у хроматограмима и комуникација са масеним спектометром вршена је помоћу рачунара коришћењем Xcalibur LC/MS software (Thermofisher Scientific Corporation).

### **Припрема узорка**

Након одмрзавања 400 микролитара плазме и 1mL хлороформа пренето је у епрувету од 10mL. Смеша је стављена на вортекс 2 пута по 20 секунди. Након тога смеша је центрифугирана брзином од 3500 обртаја у трајању од 10 минута при чему је дошло до раздвајања два слоја. Одвојен је доњи слој из садржаја епрувете и пренет у нову обележену епрувету. Бистри садржај упараван је до сувог на температури од 40С° и под струјом азота. Након евапорације извршена је реконституција у 120 микролитара мешавине ацетонитрил са 0,1% мравље киселине : 10mM амонијум формата са 0,10% мравље киселине = 5:95. Након реконституције садржај је пренет у засебне LCMS вијале ради анализе.

## Стандарди и хемикалије

Сви водени раствори припремани су коришћењем воде LCMS степена чистоће – JT Baker. Све хемикалије биле су највишег доступног степена чистоће и нису додатно пречишћаване. Сви растварачи били су LCMS степена чистоће – JT Baker. Коришћена је мравља киселина LCMS степена чистоће – Fischer Scientific, те амонијум формат LCMS – Sigma Aldrich. Шток (Stok) раствори прављени су у концентрацији 1mg/mL.



**Табела 6.** Аналитички подаци за сваки од анализираних лекова на масеном детектору у биолошком материјалу

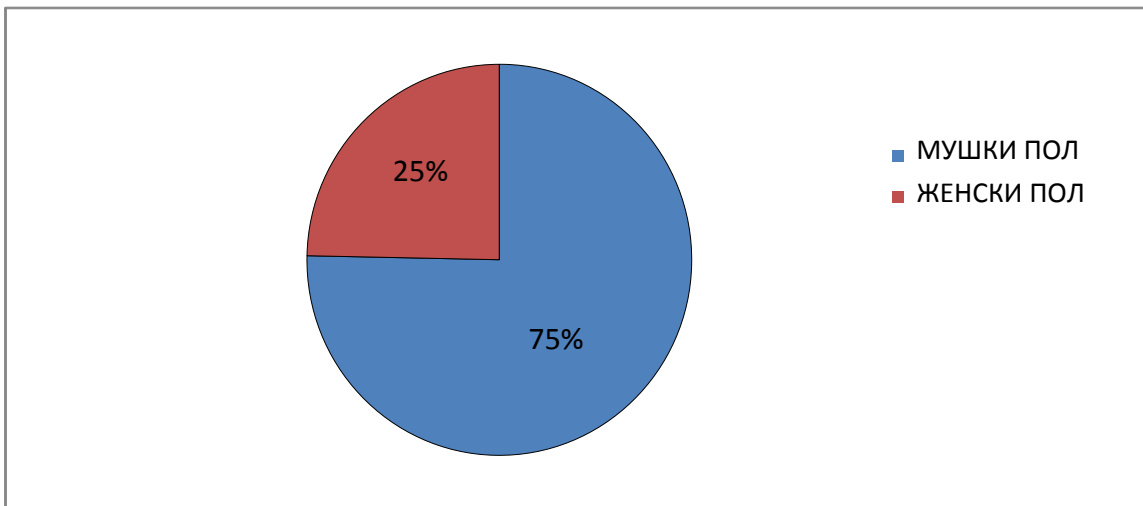
<b>ИНН</b>	<b>ретенционо време</b>	<b>прекурсор јон</b>	<b>продукт јон</b>	<b>лимит детекције (LOD) ng/mL</b>
Амилорид	13,40	230	171	10
Амлодипин	12,10	409,2	320,1	1000
Атенолол	6,45	267,1	190,2	10
Бисопролол	10,20	326,3	116,2	1
Карведилол	14,38	407,2	283,1	1
Цилазаприл	10,50	418,4	211,1	100
Дихидроерготтоксин	15,60	584,3	270,3	100
Дилтиазем	12,90	415,1	178,1	1
Доксазосин	12,80	452,3	344,2	1
Еналаприл	9,70	377,2	234,1	> 1000
Фосиноприл	10,00	434,2	236,9	100
Фуросемид	9,70	329,2	285	1
Хидрохлоротиазид	7,50	295,9	268,9	1000
Индапамид	12,30	364,3	132,15	10
Каптоприл	10,20	218,1	115,9	100
Лизиноприл	11,00	406,3	246,4	100
Лосартан	10,50	423,3	207,1	100
Метилдопа	14,60	212	139,2	10
Метопролол	8,82	268,1	191,1	1
Небиволол	16,70	406,3	151,2	100
Нифедипин	10,00	329,1	270,1	100
Пропранолол	11,90	260,2	183	1
Квинаприл	13,81	439,3	234,1	100
Рамиприл	12,00	417,2	234,1	100
Валсартан	11,11	436,3	306,1	100
Верапамил	15,80	455,1	303,2	1

## Статистичка обрада података

Статистичка обрада података обављена је помоћу програма MedCalc v9.2.0.1. За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза коришћени су: Ман Витни- У тест (Mann-Whitney- U), Хи - квадрат тест и Фишеров тест тачне вероватноће. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности од 0,05 (144).

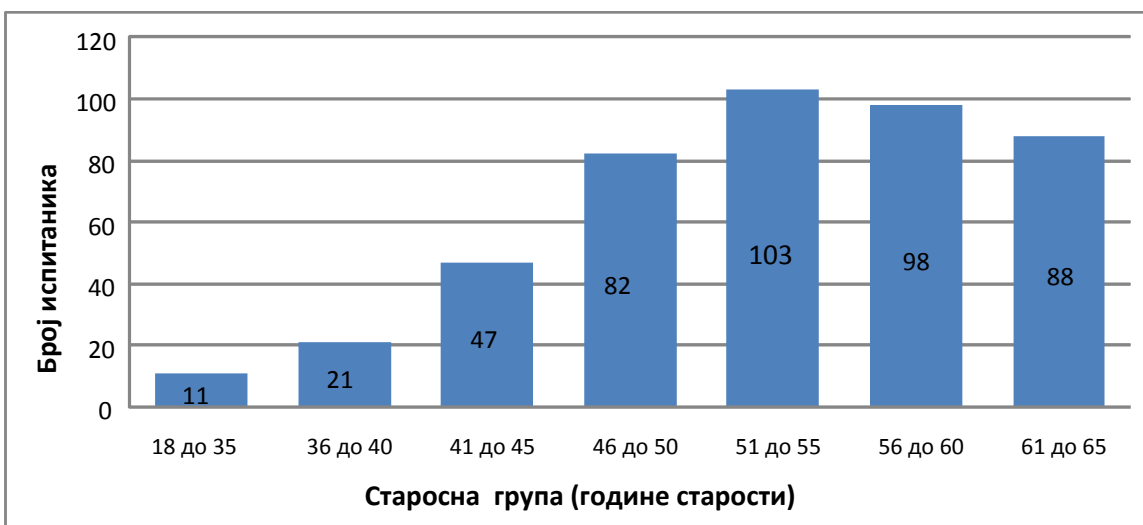
## 6. РЕЗУЛТАТИ

У студију је укључено 450 испитаника (добровољних давалаца крви), који болују од хипертензије. Приближно четвртину испитаника чиниле су особе женског пола (граф. 2).



Графикон 2. Структура испитаника укључених у студију по полу

У погледу старосне структуре, преко половине испитаника биле су старије од 50 година (граф.3).



Графикон 3. Старосна структура испитаника укључених у студију

Остале карактеристике испитаника укључених у студију приказане су у табели 7.

**Табела 7.** Опште карактеристике испитаника

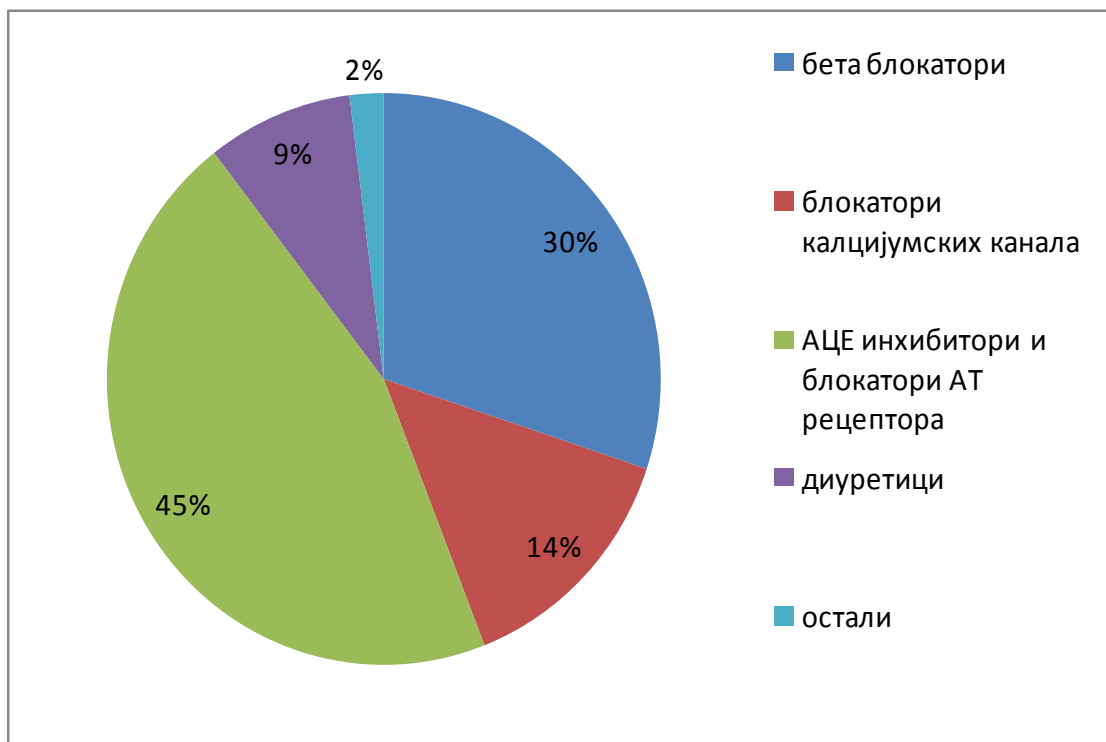
	<b>N</b>	<b>мин</b>	<b>маx</b>	<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>SD</b>
<b>старосна доб (године)</b>	450	18	65	52,78	7,84
<b>телесна маса (kg)</b>	450	52	135	88,76	14,22
<b>телесна висина (cm)</b>	450	152	198	175,54	8,84
<b>индекс телесне масе</b>	450	19,9	41,7	28,74	3,71
<b>систолни крвни притисак (mmHg)</b>	450	110	180	136,02	12,85
<b>дијастолни крвни притисак (mmHg)</b>	450	70	110	88,57	8,16

Преко половине испитаника укључених у студију узимало је само један лек за лечење хипертензије. Нешто више од 35% испитаника узимало је 2 лека истовремено. Приближно 5% испитаника узимало је 3, односно 4 лека истовремено за лечење хипертензије (таб. 8).

**Табела 8.** Број лекова које испитаници укључени у студију узимају истовремено за лечење хипертензије.

<b>број лекова</b>	<b>број испитаника (N)</b>	<b>процент (%)</b>
<b>1</b>	263	58,40
<b>2</b>	166	36,90
<b>3</b>	18	4,00
<b>4</b>	3	0,70
<b>УКУПНО</b>	450	100,00

На графикону 4., приказана је заступљеност узимања појединачних група антихипертензива код испитаника укључених у студију.



**Графикон 4.** Заступљеност узимања појединачних група антихипертензивних лекова код испитаника укључених у студију.

Појединачни лекови по учесталости узимања код испитаника укључених у студију приказани су у табели 9.

**Табела 9.** Списак најчешће узиманих лекова код испитаника

АТЦ код	ИНН	група	n
C07AB02	Метопролол	Бета блокатори	120
C08CA01	Амлодипин	Блокатори Са канала	84
C09AA02	Еналаприл	АЦЕ инхибитори	78
C09AA05	Рамиприл	АЦЕ инхибитори	70
C09AA09	Фосиноприл	АЦЕ инхибитори	60
C07AB07	Бисопролол	Бета блокатори	44
C03AA03	Хидрохлоротиазид	Диуретици	39
C09BA03	Лизиноприл	АЦЕ инхибитори	32
C09AA08	Цилазаприл	АЦЕ инхибитори	26
C07AB03	Атенолол	Бета блокатори	24
C03BA11	Индапамид	Диуретици	16
C09AA01	Каптоприл	АЦЕ инхибитори	11
C09AA06	Квинаприл	АЦЕ инхибитори	11
C09CA01	Лосартан	Антагонисти рецептора ангиотензина II	11
C07AB12	Небиволол	Бета блокатори	10
C08CA05	Нифедипин	Блокатори Са канала	7
C02AB01	Метилдопа	Остали	4
C07AG02	Карведилол	Алфа и бета блокатор	3
C07AA05	Пропранолол	Бета блокатори	2
C03EA12	Амилорид	Диуретици	2
C08DB01	Дилтиазем	Блокатори Са канала	1
C03BA02	Клопамид	Остали	1
C04AE01	Дихидроерготоксин	Остали	1
	Дихидроерготриктин	Остали	1
C02CA04	Доксазосин	Остали	1
C02AA02	Резерпин	Остали	1

**Табела 10.** Преглед антихипертензивних лекова у односу на пол, старост и вредности крвног притиска

систолни притисак (mmHg)		110			120	
дијастолни притисак (mmHg)	70	80	90	70	80	90
ж	1	1		2	16	1
м	1	1	1	2	41	4
n	2	2	1	4	57	5
године старости						
18-35		1			0	
36-40		0			3	
41-45		2			8	
46-50		0			16	
51-55		1			11	
56-60		0			16	
61-65		1			12	
n		5			66	

<b>Антихипертензивна терапија</b>						
<b>1. блокатори бета адренергичних рецептора</b>						
метопролол		4			20	
атенолол					2	
бисопролол					11	
небиволол					4	
<b>1.1 блокатори алфа и бета адренергичних рецептора</b>						
карведилол					2	
<b>2. блокатори калцијумских канала</b>						
амлодипин		1			7	
нифедипин					1	
<b>3. АЦЕ инхибитори</b>						
катоприл					1	
еналаприл					11	
лизиноприл					3	
рампиприл					6	
квиналаприл					1	
фосиноприл					8	
цилазаприл					2	
<b>3.1 антагонисти рецептора ангиотензина II</b>						
лосартан					2	
<b>3.2 АЦЕ инхибитори у комбинацији са диуретицима</b>						
фосиноприл, хидрохлоротиазид					2	
<b>4. диуретици</b>						
индапамид					2	
<b>5. антиадренергици централног деловања</b>						
метилдопа					2	
<b>6. периферни вазодилататори</b>						
дихидроерготоксин					1	



**Табела 11.** Преглед антихипертензивних лекова у односу на пол, старост и вредности крвног притиска

<b>систолни притисак (mmHg)</b>			<b>130</b>				<b>140</b>	
<b>дијастолни притисак (mmHg)</b>	70	80	90	100	80	90	100	105
<b>ж</b>	0	26	9	1	4	11	10	0
<b>м</b>	1	68	30	2	13	47	30	2
<b>п</b>	1	94	39	3	17	58	40	2
<b>године старости</b>								
18-35			5				4	
36-40			11				3	
41-45			12				15	
46-50			35				19	
51-55			23				32	
56-60			28				22	
61-65			24				23	
<b>п</b>			171				181	
<b>Антихипертензивна терапија</b>								
<b>1. блокатори бета адренергичких рецептора</b>								
метопролол			30				37	
атенолол			7				4	
бисопролол			8				10	
небиволол							1	
пропранолол			1				1	

<b>2. блокатори калцијумских канала</b>							
амлодипин			34				19
нифедипин			1				1
<b>3. АЦЕ инхибитори</b>							
каптоприл			2				4
енелаприл			16				25
лизиноприл			9				11
рамиприл			25				18
квиналаприл			2				3
фосиноприл			16				15
цилазаприл			7				4
<b>3.1 антагонисти рецептора ангиотензина II</b>							
лосартан			5				14
<b>3.2. АЦЕ инхибитори у комбинацији са диуретицима</b>							
фосиноприл, хидрохлоротиазид			1				
еналаприл, хидрохлоротиазид			2				1
цилазаприл, хидрохлоротиазид			2				2
рамиприл, хидрохлоротиазид			1				
лизиноприл, хидрохлоротиазид			1				
<b>4. диуретици</b>							
индапамид			5				1
<b>5. антагонисти алфа адренергичких рецептора</b>							
доксазосин			1				

**Табела 12.** Преглед антихипертензивних лекова у односу на пол, старост и вредности крвног притиска

систолни притисак (mmHg)		145			150	
дијастолни притисак (mmHg)	80	90	100	90	100	105
ж	3	1	1	7	9	1
м	16	10	5	7	24	2
п	19	11	6	14	33	3
<b>године старости</b>						
18-35		0			0	
36-40		1			1	
41-45		4			5	
46-50		5			6	
51-55		8			16	
56-60		8			12	
61-65		9			10	
п		35			50	
<b>Антихипертензивна терапија</b>						
<b>1. блокатори бета адренергичких рецептора</b>						
метопролол		9			13	
атенолол		0			2	
бисопролол		4			0	
небиволол		1			2	
<b>1.1 блокатори алфа и бета адренергичких рецептора</b>						
карведилол		1			0	
<b>2.блокатори калцијумских канала</b>						
амлодипин		8			10	
нифедипин		0			1	
<b>3.АЦЕ инхибитори</b>						
каптоприл		3			1	

еналаприл		1			12	
лизиноприл		1			5	
рамиприл		7			8	
квиналаприл		2			1	
фосиноприл		2			3	
цилазаприл		0			3	
<b>3.1 антагонисти рецептора ангиотензина II</b>						
лосартан		0			4	
<b>3.2. АЦЕ инхибитори у комбинацији са диуретицима</b>						
фосиноприл, хидрохлоротиазид		2			1	
еналаприл, хидрохлоротиазид		0			1	
цилазаприл, хидрохлоротиазид		1			0	
рамиприл, хидрохлоротиазид		1			0	
лизиноприл, хидрохлоротиазид		0			0	
<b>4. диуретици</b>						
индапамид		1			2	
хидрохлоротиазид		1			1	

**Табела 13.** Преглед узиманих антихипертензивних лекова у односу на пол, старост и вредности крвног притиска

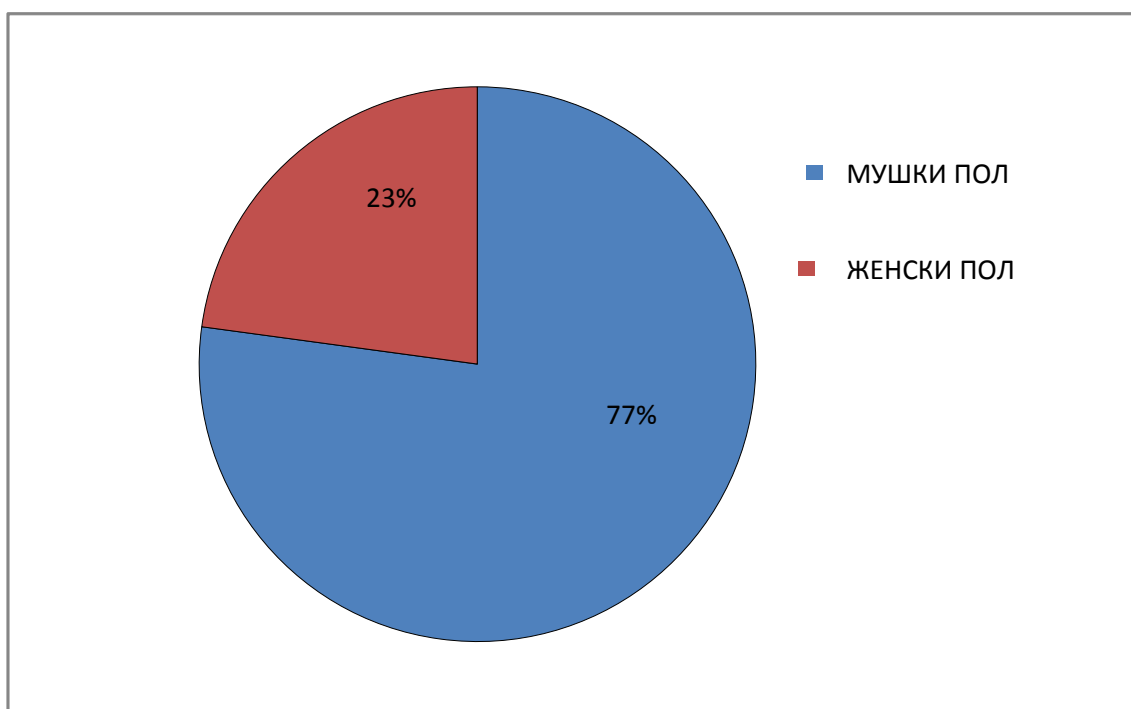
систолни притисак (mmHg)			160			170			180		
дијастолни притисак (mmHg)	80	90	100	105	90	100	105	90	100	105	110
ж	1	1	2	0	0	1	0	2	1	0	0
м	0	8	12	3	2	1	1	0	3	2	1
п	1	9	14	3	2	2	1	2	3	2	1
<b>године старости</b>											
18-35			0			0			0		
36-40			2			0			0		
41-45			1			1			2		
46-50			3			1			1		
51-55			5			1			4		
56-60			8			0			1		
56-60			8			2			1		
61-65			27			5			9		
п											

<b>Антихипертензивна терапија</b>										
<b>1. блокатори бета адренергичких рецептора</b>										
метопролол			5			1			2	
атенолол			5			0			0	
бисопролол			3			1			2	
небиволол			1			0			0	
<b>2.блокатори калцијумских канала</b>										
амлодипин			3			1			2	
нифедипин			3			0			0	
<b>3. АЦЕ инхибитори</b>										
еналаприл			4			1			1	
рамиприл			4			1			0	
квиналаприл			0			0			1	
фосиноприл			6			1			0	
цилазаприл			2			1			1	
<b>3.1. АЦЕ инхибитори у комбинацији са диуретицима</b>										
фосиноприл, хидрохлоротиазид			1			0			0	
еналаприл, хидрохлоротиазид			0			0			1	
<b>4. ангиадренергици централног деловања</b>										
метилдопа			1			0			0	

Од 450 обрађених узорака, у 47 узорака детектоване су супстанце из групе лекова за лечење поремећаја кардиоваскуларног система. Код већине анализираних узорака концентрације лекова биле су испод лимита квантификације. Изузетак представљају узорци добровољних давалаца, у којима је утврђено присуство лека метопролол (35 узорака) и бисопролол (12 узорака).

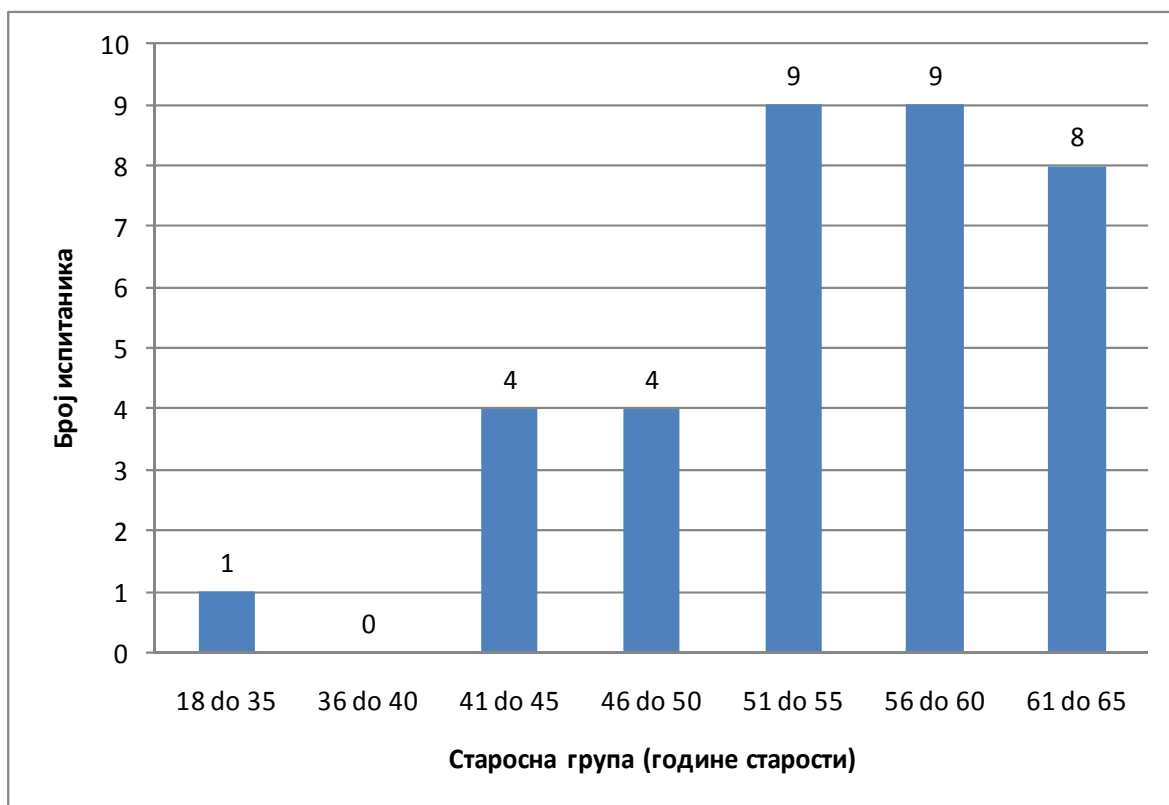
### **Метопролол**

Од укупног броја испитаника код којих је у узорцима плазме детектован метопролол више од две трећине су особе мушког пола (граф. 5).



**Графикон 5.** Структура испитаника по полу код којих је детектован метопролол.

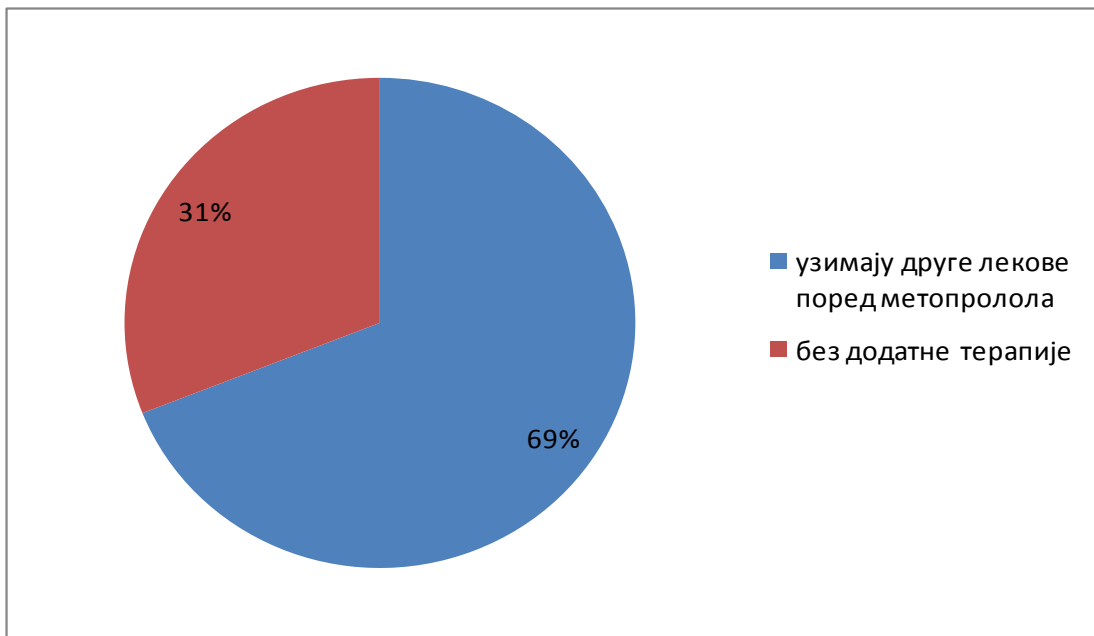
У односу на старостну структуру испитаника код којих је у узорцима плазме детектован метопролол, највећи број је од 51. до 65. године старости (граф. 6).



**Графикон 6.** Старосна структура испитаника код којих детектован метопролол.



Поред метопролола, 69% испитаника је користило додатну антихипертензивну терапију (граф. 7).



**Графикон 7.** Узимање додатне терапије код испитаника код којих је у узорцима плазме детектован метопролол.

Опште карактеристике испитаника и измерене концентрације метопролола у узорцима плазме код којих је детектован метопролол приказане су у табелама 14 и 15.

**Табела 14.** Опште карактеристике испитаника код којих је детектован етопролол.

	мушки пол	женски пол
<b>број испитаника</b>	27	8
<b>просечна старост</b>	54,03	55,25
<b>други лекови поред метопролола</b>	21	3
<b>просечна концентрација метопролола (mcg/mL)</b>	0,3616	0,4451

**Табела 15.** Измерене концентрације метопролола

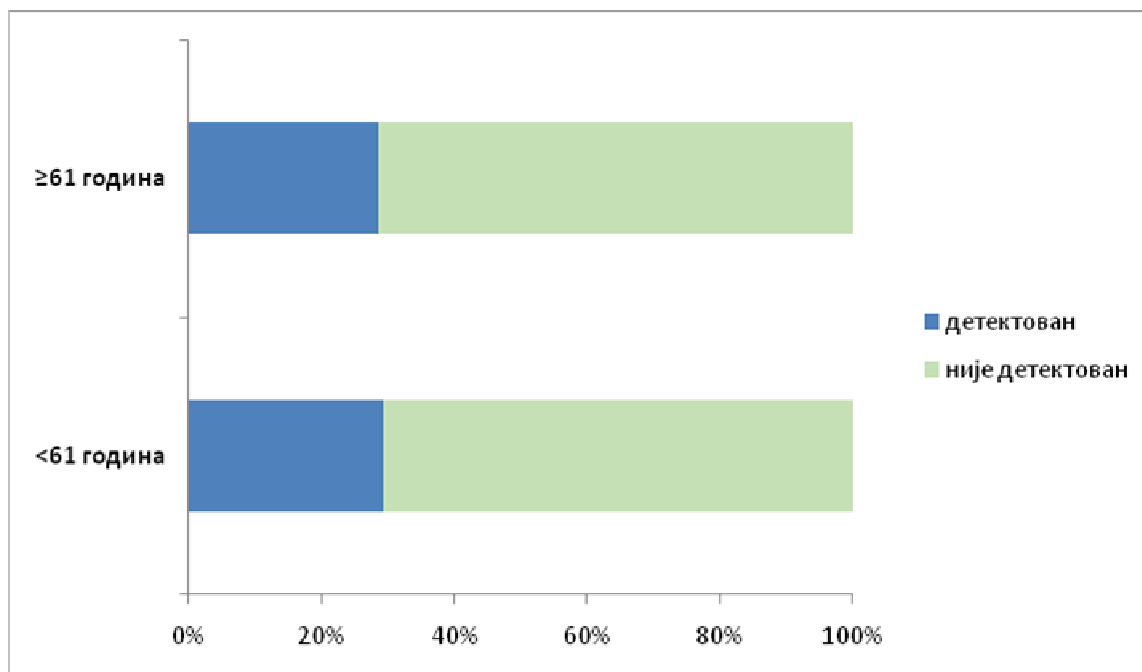
број узорка	концентрација mcg/mL	пол	старост	други лекови
БГ 2	0,475	М	61	Амлодипин
БГ 3	0,121	М	64	Лосартан
БГ 21	0,017	М	51	Еналаприл, Амлодипин
БГ 49	0,606	М	50	Амлодипин
БГ 50	0,237	М	54	-
БГ 60	0,361	М	64	Рамиприл
БГ 73	0,826	М	59	Еналаприл
БГ 98	0,481	Ж	52	-
БГ 120	1,036	М	64	Еналаприл
БГ 134	1,042	М	45	Квинаприл
БГ 140	0,170	М	54	Еналаприл
БГ 150	0,368	М	63	Лизиноприл
БГ 164	1,003	М	63	Еналаприл
БГ 172	0,516	Ж	62	Еналаприл
БГ 187	0,511	М	43	Амлодипин, Фосиноприл, Хидрохлоротиазид
БГ 203	1,507	Ж	58	Нифедипин
БГ 204	0,667	Ж	46	-
БГ 245	0,364	М	49	-
БГ 270	0,014	М	58	-
БГ 271	0,143	М	55	Амлодипин
БГ 283	0,576	М	35	Рамиприл
БГ 287	0,153	М	42	Нифедипин
БГ 291	0,259	М	52	-
БГ 296	0,549	М	56	Еналаприл
БГ 304	0,083	М	61	Фосиноприл
БГ 323	0,022	Ж	59	-
БГ 332	0,011	Ж	60	-
БГ 335	0,106	Ж	57	Еналаприл
БГ 345	0,111	М	51	Еналаприл, Хидрохлортијазид, Амлодипин
БГ 357	0,237	М	45	Рамиприл
БГ 366	0,259	Ж	48	-
БГ 397	0,012	М	56	-
БГ 399	0,263	М	51	Амлодипин
БГ 405	0,094	М	59	Еналаприл
БГ 446	0,136	М	54	-

Од свих испитаника који су навели да су узимали метопролол, лек је детектован код 35 (29,2%), а није детектован код 85 (70,8%) испитаника (таб.16).

**Табела 16.** Дистрибуција детекције метопролола у односу на животно доба

Метопролол	<61 година		≥61 година		укупно	
	n	%	n	%	n	%
детектован	27	29,3	8	28,6	35	29,2
није детектован	65	70,7	20	71,4	85	70,8
укупно	92	100,0	28	100,0	120	100,0

Метопролол је детектован код 29,3% испитаника старости <61 године и код 28,6% испитаника старости ≥61 године (граф. 8).



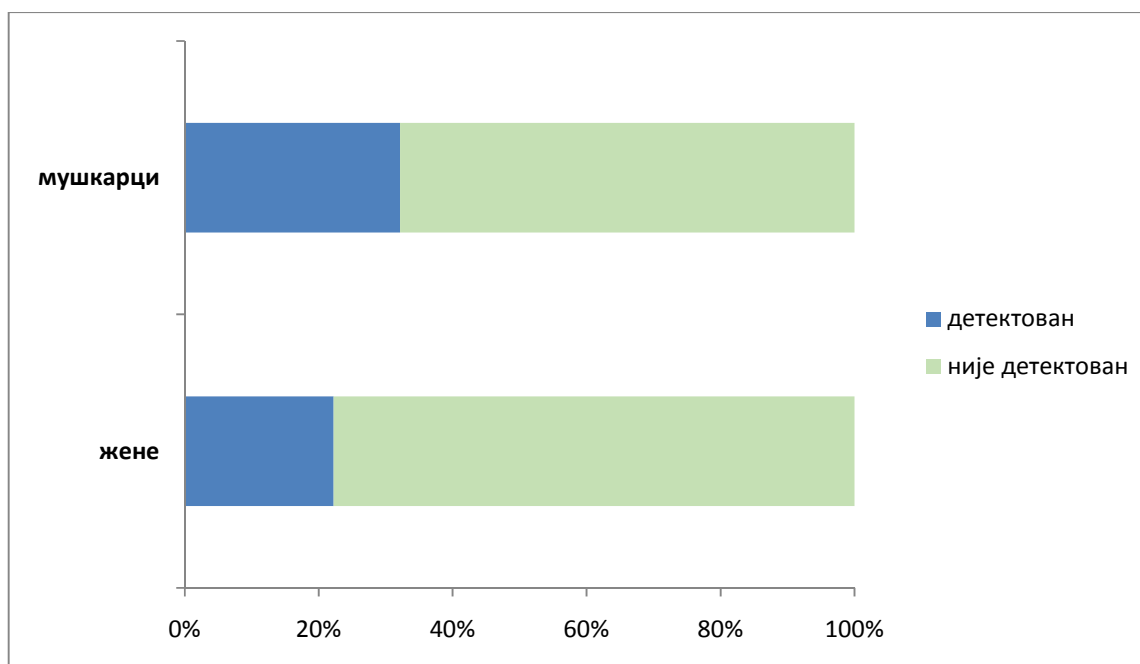
**Графикон 8.** Дистрибуција детекције метопролола у односу на године старости

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције метопролола између испитиваних група (Chi- квадрат тест=0,006; p=0,937).

**Табела 17.** Дистрибуција детекције метопролола у односу на пол

Метопролол	мушки		женски		укупно	
	n	%	n	%	n	%
детектован	27	32,1	8	22,2	35	29,2
није детектован	57	67,9	28	77,8	85	70,8
укупно	84	100,0	36	100,0	120	100,0

Метопролол је детектован код 32,1% испитаника мушког и код 22,2% испитаника женског пола (таб. 17 и граф. 9).



**Графикон 9.** Дистрибуција детекције метопролола у односу на пол

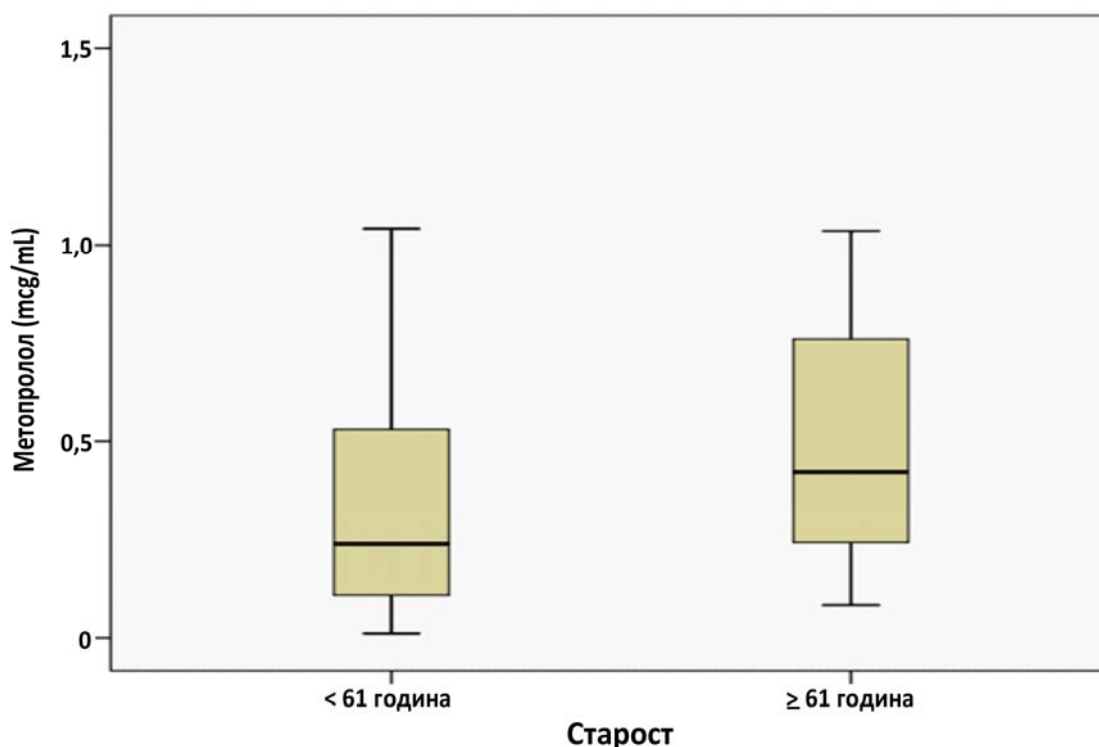
Није утврђено постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције метопролола између испитиваних група (Chi- квадрат тест=1,200; p=0,273).

Вредност медијане концентрације метопролола свих испитаника у истраживању, код којих постоји податак о тој варијабли, износи 0,26mcg/mL (опсег 0,01-1,51).

**Табела 18.** Вредности концентрације метопролола у односу на старосне групе испитаника у истраживању

Метопролол (mcg/mL)	n	$\bar{x}$	Sd	мед	мин	мак
<61 година	27	0,35	0,36	0,24	0,01	1,51
≥61 година	8	0,50	0,36	0,42	0,08	1,04
укупно	35	0,38	0,36	0,26	0,01	1,51

Вредност медијане концентрације метопролола код испитаника старости <61 године износи 0,24mcg/mL (опсег, 0,01-1,51), док је медијана концентрације метопролола код испитаника старости ≥61 године 0,42mcg/mL (опсег, 0,08-1,04) (таб.18 и граф. 10).



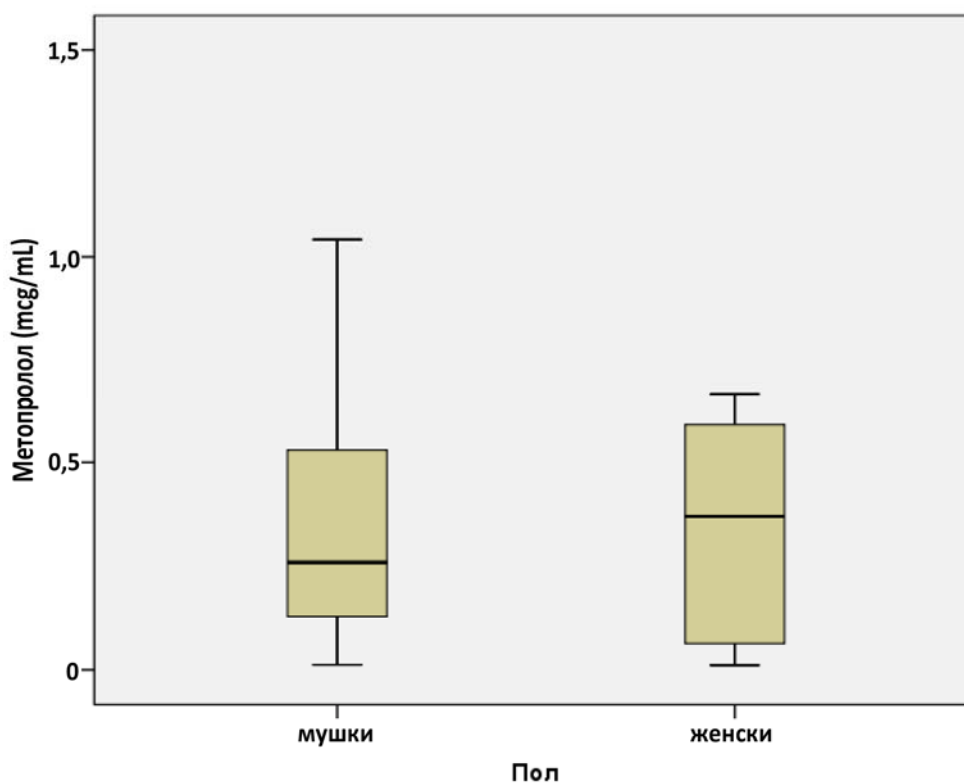
**Графикон 10.** Вредност медијане концентрације метопролола у односу на старост испитаника

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације метопролола између испитиваних група ( $U=80,0$ ;  $p=0,271$ ).

**Табела 19.** Вредности концентрације метопролола у односу на пол испитаника

Метопролол (mcg/mL)	n	$\bar{x}$	Sd	мед	мин	мак
мушкарци	27	0,36	0,32	0,26	0,01	1,04
жене	8	0,45	0,49	0,37	0,01	1,51
укупно	35	0,38	0,36	0,26	0,01	1,51

Вредност медијане концентрације метопролола код испитаника мушког пола износи 0,26mcg/mL (опсег, 0,01-1,04), док је медијана концентрације метопролола код испитаника женског пола 0,37mcg/mL (опсег, 0,01-1,51) (таб.19. и граф. 11).

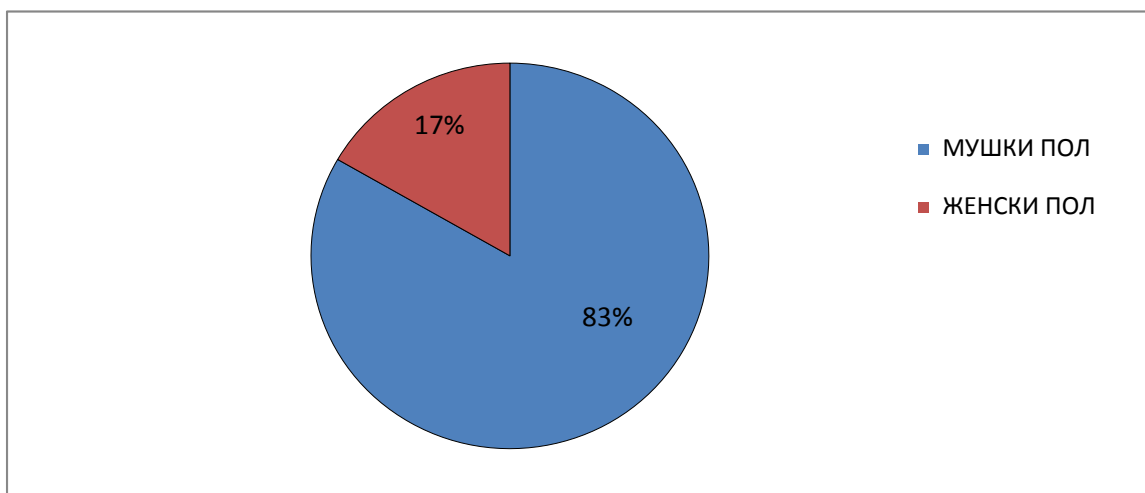


**Графикон 11.** Вредност медијане концентрације метопролола у односу на пол

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације метопролола између испитиваних група ( $U=105,5$ ;  $p=0,922$ ).

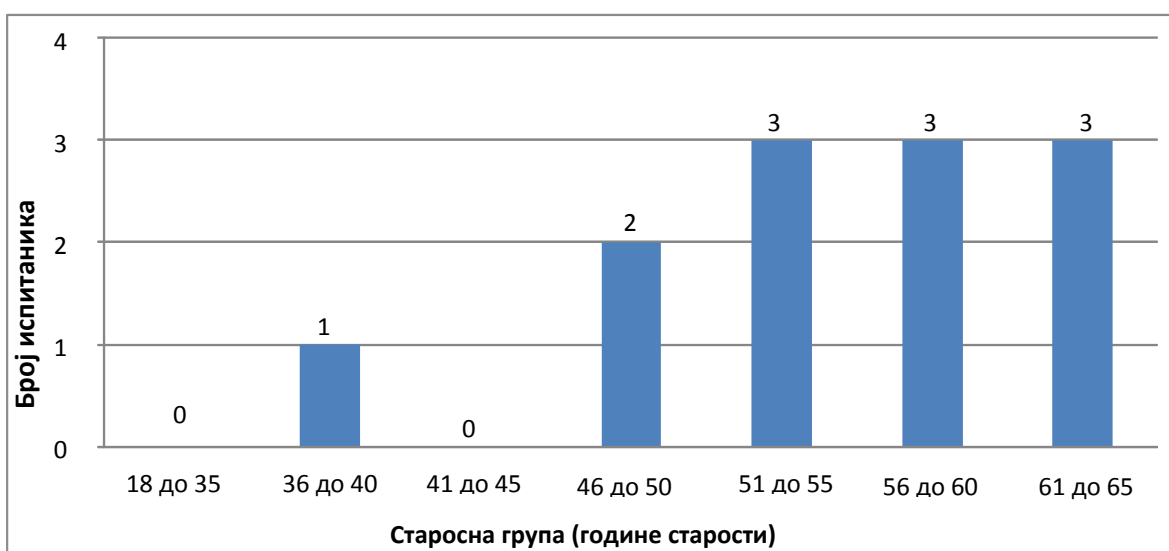
### **Бисопролол**

У односу на полну структуру доминирају особе мушког пола, код којих је у узорцима плазме детектован лек бисопролол (граф. 12).



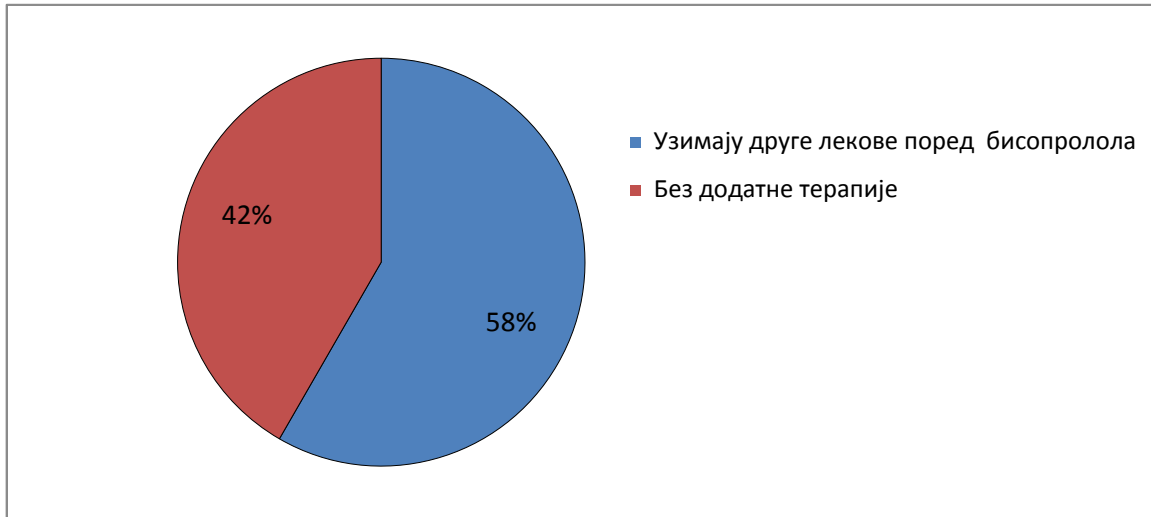
**Графикон 12.** Структура испитаника по полу код којих је детектован бисопролол

У односу на старостну структуру испитаника, код којих је у узорцима плазме детектован бисопролол, највише је испитаника од 51 до 65 година старости (граф. 13).



**Графикон 13.** Старосна структура испитаника код којих је детектован бисопролол

Заступљеност додатне антихипертензивне терапије код испитаника код којих је узорцима плазме детектован бисопролол (граф. 14).



**Графикон 14.** Узимање додатне терапије код испитаника код којих је детектован бисопролол

Опште карактеристике испитаника и измерене концентрације метопролола у узорцима плазме код којих је детектован бисопролол приказане су у табелама 20. и 21.

**Табела 20.** Опште карактеристике испитаника укључених у студију код којих је у узорцима плазме детектован бисопролол.

	мушки пол	женски пол
<b>број испитаника</b>	10	2
<b>просечна старост</b>	53,6	59
<b>други лекови поред метопролола</b>	5	2
<b>просечна концентрација метопролола (mcg/mL)</b>	0,039	0,031



**Табела 21.** Измерене концентрације бисопролола

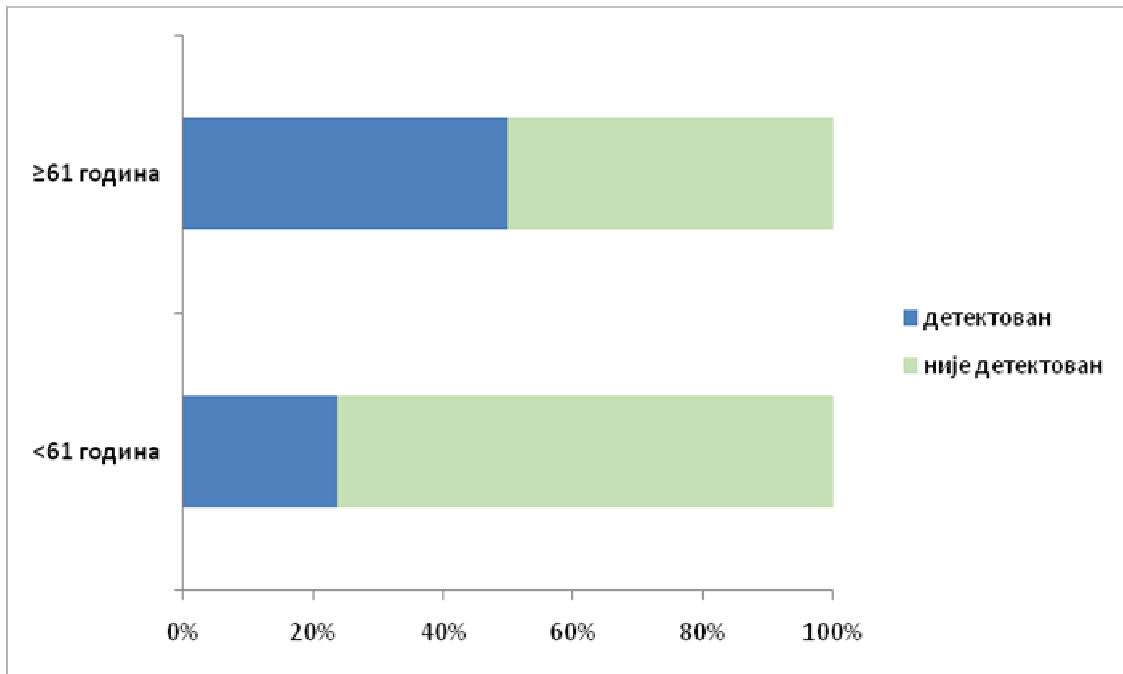
број узорка	концентрација mcg/mL	пол	старост	други лекови
БГ 38	0,010	М	61	Рамиприл
БГ 55	0,011	М	53	Хидрохлоротијазид, Амилорид
БГ 61	0,041	М	65	-
БГ 132	0,033	Ж	61	Рамиприл
БГ 133	0,108	М	54	-
БГ 155	0,004	М	58	-
БГ 169	0,022	М	47	Еналаприл
БГ 215	0,048	М	56	Цилазаприл, Амлодипин, Хидрохлоротијазид
БГ 222	0,064	М	48	-
БГ 242	0,029	Ж	57	Рамиприл
БГ 247	0,030	М	40	-
БГ 407	0,055	М	54	Каптоприл, Хидрохлоротијазид

Од свих испитаника који су навели да узимају бисопролол, лек је детектован код 12 (27,3%), а није детектован код 32 (72,7%) испитаника (таб. 22).

**Табела 22.** Дистрибуција детекције бисопролола у односу на животно доба

Бисопролол	<61 година		≥61 година		укупно	
	n	%	n	%	n	%
детектован	9	23,7	3	50,0	12	27,3
није детектован	29	76,3	3	50,0	32	72,7
укупно	38	100,0	6	100,0	44	100,0

Бисопролол је детектован код 23,7% испитаника старости <61 године и код 50% испитаника старости ≥61 године (таб. 22 и граф. 15).



**Графикон 15.** Дистрибуција детекције бисопролола у односу на животно доба

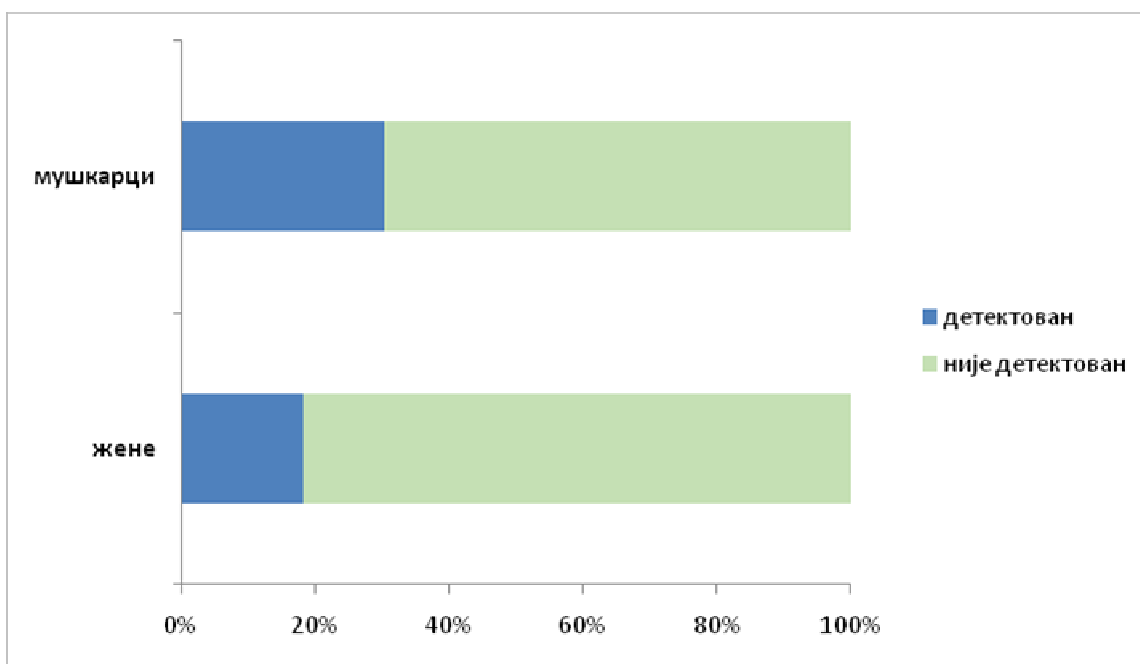
Није утврђено постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције бисопролола између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,321$ ).

**Табела 23.** Дистрибуција детекције бисопролола у односу на пол

Бисопролол	мушки		женски		укупно	
	n	%	n	%	n	%
детектован	10	30,3	2	18,2	12	27,3
није детектован	23	69,7	9	81,8	32	72,7
укупно	33	100,0	11	100,0	44	100,0

Бисопролол је детектован код 30,3% испитаника мушког и код 18,2% испитаника женског пола (таб. 23 и граф. 16).

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције бисопролола између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,698$ ).



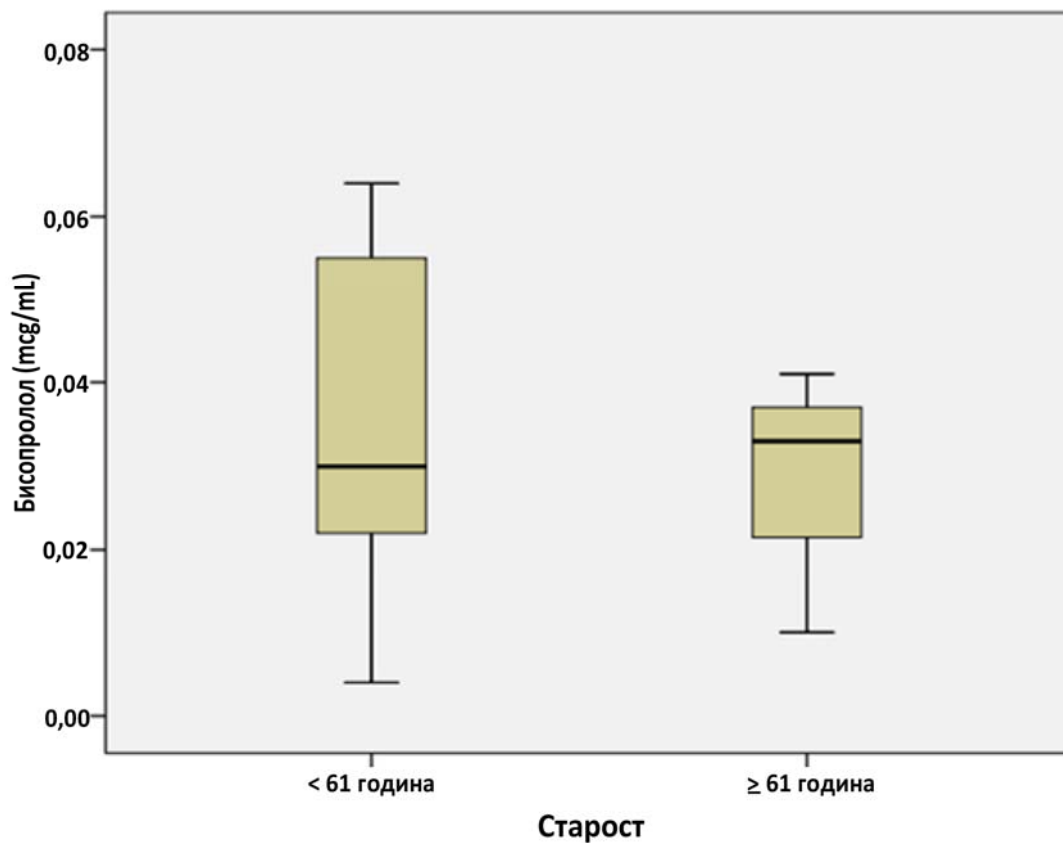
**Графикон 16.** Дистрибуција детекције бисопролола у односу на пол

Вредност медијане концентрације бисопролола свих испитаника у истраживању код којих постоји податак о тој варијабли износи 0,03mcg/mL (опсег <0,01-0,11).

**Табела 24.** Вредности концентрације бисопролола у односу на старосне групе испитаника у истраживању

Бисопролол (mcg/mL)	n	$\bar{x}$	Sd	мед	мин	мах
<61 година	9	0,04	0,03	0,03	<0,01	0,11
≥61 година	3	0,03	0,02	0,03	0,01	0,04
укупно	12	0,04	0,03	0,03	<0,01	0,11

Вредност медијане концентрације бисопролола код испитаника <61 године износи 0,03mcg/mL (опсег <0,01-0,11), док је медијана концентрације бисопролола код испитаника ≥61 године 0,03mcg/mL (опсег 0,01-0,04) (таб. 24 и граф. 17).



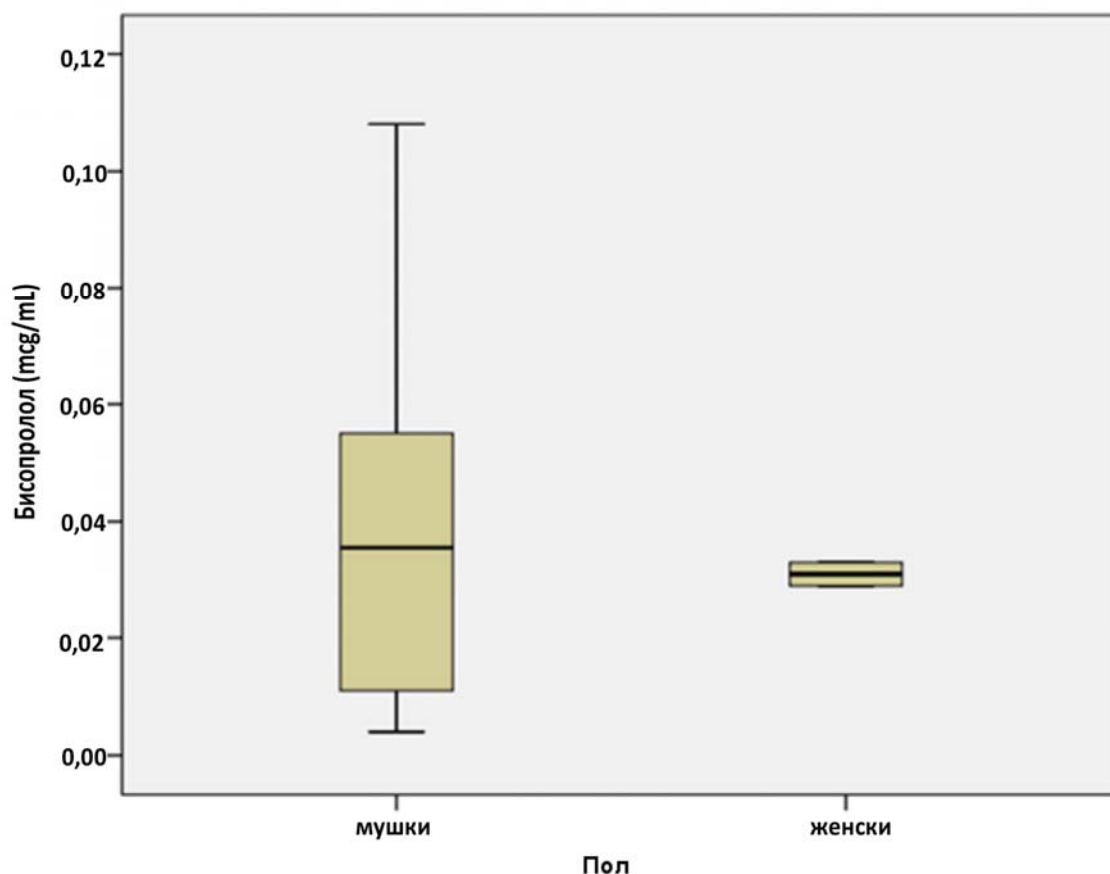
**Графикон 17.** Вредност концентрације медијане бисопролола у односу на старост испитаника

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације бисопролола између испитиваних група ( $U=11,0$ ;  $p=0,644$ ).

**Табела 25.** Вредности концентрације бисопролола у односу на пол испитаника у истраживању

Бисопролол (mcg/mL)	n	$\bar{x}$	Sd	мед	мин	мак
мушкарци	10	0,04	0,03	0,04	<0,01	0,11
жене	2	0,03	0,00	0,03	0,029	0,033
укупно	12	0,38	0,36	0,26	0,01	1,51

Вредност медијане концентрације бисопролола код испитаника мушког пола износи 0,04mcg/mL (опсег, <0,01-0,11), док је медијана концентрације бисопролола код испитаника женског пола 0,03mcg/mL (опсег, 0,029-0,033) (таб. 25).



**Графикон 18.** Вредност медијане концентрације бисопролола у односу на пол

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације бисопролола између испитиваних група ( $U=9,0$ ;  $p=0,830$ ).

## 7. ДИСКУСИЈА

У модерном систему здравствене заштите, служба трансфузије крви заузима значајно место с обзиром на правовремено и ефикасно снабдевање здравствених установа безбедним јединицама крви и крвним продуктима. Представља основну стратегију развијеног система здравствене заштите. Сигурност у трансфузијској медицини, као један од главних циљева, повезан је са свим процесима рада у циљу добијања безбедне јединице крви и крвне компоненте. У последње три декаде рађено је на повећању квалитета компонената крви, што је резултирало побољшању безбедности крвних компонената (1). Предуслов за остварење поменутих циљева је добро организована трансфузиолошка служба, која обезбеђује висок степен квалитета сваког процеса укључујући процес колекције крви, процесирање, чување, тестирање и дистрибуцију крви, што представља основу за успешно лечење крвним продуктима. У трансфузиолошком смислу одговарајући крвни продукт у право време, на правом месту и по одговарајућој цени, значи квалитет. Квалитет је континуирани процес кога карактерише контрола процеса и непостојање варијација. Тешко га је дефинисати, али представља доследно и поуздано извођење процеса, у складу са прецизно дефинисаним стандардима (145).

У циљу постизања Система квалитета у трансфузиолошким установама, потребно је да у свим процедурама рада буду уграђени елементи обезбеђења квалитета у складу са захтевима Добре произвођачке праксе (Good Medical Practice- GMP), у складу са законском регулативом, са Директивама Европске Уније и међународним стандардима ISO 9001:2000, ISO 14001 и OHSAS 18001. Имплементирани стандарди ISO 9001:2000, ISO 14001 и OHSAS 18001, као и смернице GMP- а у трансфузиолошким службама, имају за циљ производњу безбедних јединица крви и продуката од крви, квалитетне услове рада са аспекта безбедности за запослене и за животну средину, с обзиром да је хумана крв биохазардни материјал (146). Систем квалитета се мора имплементирати тако да осигура квалитет и безбедност производње крви и компонената крви, и да осигура безбедност давалаца и прималаца крви и крвних компонената.

Такође, систем квалитета мора да дефинише све активности које утичу на квалитет крви и компонената крви које се производе (10).

Према принципима Добре произвођачке праксе у трансфузиолошким установама основни процеси, који морају дефинисати систем управљања квалитетом су:

- управљање квалитетом и променама
- организација и кадрови
- просторије и места за прикупљање крви на терену
- опрема, материјал и документација
- прикупљање крви и припрема компонената
- складиштење и дистрибуција
- праћење квалитета
- тестирање крви
- управљање опасним биохазардним отпадом и заштита запослених
- одступања, жалбе, грешке, нежељене реакције, повлачење јединица крви, корективне и превентивне мере
- интерне и екстерне провере и корективне мере (140).

Систем обезбеђења квалитета уједно мора обезбедити да се сви процеси рада, а обрађени у одговарајућим упутствима, извршавају у складу са принципима Добре произвођачке праксе. Систем мора да угради и механизам за оцењивање и непрекидно унапређење, као и редовну ревизију система у циљу потврђивања ефикасности и уколико је потребно спровођење корективних и превентивних мера (10).

Приликом селекције и одабира давалаца један од битних елемената је одсуство, односно присуство лекова или његових метаболита у крви, услед дуготрајне терапије неких хроничних болести. Једно од таквих хроничних обољења је и артеријска хипертензија, која представља један од основних узрочних фактора настанка кардиоваскуларних болести са процењеним учешћем од 49% и представља узрок 62% свих цереброваскуларних обољења (147).

Хипертензија, која се означава и као артеријска хипертензија, је обољење у којем се констатује повишен крвни притисак у артеријском крвном систему. Нормалне вредности крвног притиска у миру крећу се у опсегу од 100 до 140mm/Hg за систолни крвни притисак и 60 до 80mm/Hg за дијастолни крвни притисак. Повишен крвни притисак се констатује у случају када је он перманентно изнад вредности 140/90mm/Hg.

Према начину настанка, артеријска хипертензија може бити примарна (90-95%) или секундарна (5-10%).

Примарна или есенција артеријска хипертензија нема јасан узрок настанка. Основу обољења највероватније чини комбиновано деловање генетске базе и фактора околине. Секундарна артеријска хипертензија настаје због јасних разлога и то најчешће као последица обољења бубрега, док мањи је број случајева је изазван ендокриним обољењима, као што су Кушингов синдром, хипертиреозидизам, хипотиреоидизам, феохромоцитом, Кронов синдром. Основни патофизиолошки механизам настанка примарне хипертензије је повећан отпор при протоку крви кроз крвне судове уз истовремено очуван проток крви кроз срце. Повишен отпор при протоку крви кроз крвне судове је најчешће узрокован њиховим структуралним променама, односно сужењем малих артерија и артериола. Поред тога, повећану васкуларну резистенцију могу изазвати поремећаји у систему ренин-ангиотензин и промене симпатичког нервног система. Улога вазоконстрикције артерија у развоју хипертензије није у потпуности јасна, али је редукција броја капилара у развоју хипертензије значајан доприносни фактор.



У свету око милијарду људи болује од артеријске хипертензије што чини око 26% укупне популације. Обољење се у односу на развијене и неразвијене земље појављује у односу 1:2. У европским земљама од хипертензије у 2013. години болује око 30-45% становника. Хипертензивна болест је чешћа код мушкараца и код особа лошијег социо-економског статуса (148).

Хипертензивна болест је распрострањено обољење у популацији, а према литературним подацима, проценат одраслог становништва са повишеним крвним притиском се креће у доби од 20. до 34. године (8,3%), 35. до 44. године (17,1%), 45. до 54. године (36,6%), 55. до 64. године живота (53,1%) (147).

Висока заступљеност хипертензивне болести у свету, очекивано доводи до високе заступљености артеријске хипертензије и у испитиваној популацији добровољних давалаца крви. Критеријум за прихватање давалаца са кардиоваскуларним болестима заснива се на индивидуалној способности појединца да толерише хемодинамске промене током давања крви. Спроведена истраживања у Сједињеним Америчким Државама сугеришу да особе оболеле од кардиоваскуларних болести могу бити даваоци крви. Недостатак ових истраживања је у чињеници да су она вршена у току пре оперативног аутологног спасавања крви. Ипак, неки трансфузиолошки центри прихватају асимптоматске даваоце 6 месеци након прележаног инфаркта миокарда и асимптоматске даваоце са исхемичном болести срца. Давање крви могуће је само у посебним ситуацијама, када постоје докази о сигурности давалаца и уз мониторинг давања крви. Потребна је и писана сагласност кардиолога (16).

У случајевима постојања симптоматских исхемичних болести срца, срчаних аритмија, промена на срчаним залисцима или њихова замена, урођене срчане мане, кардиомиопатије, даваоци се трајно одбијају (149).

Хипертензивна болест је хронично обољење и често захтева дуготрајну медикаментозну терапију антихипертензивним лековима. Особе које болују од артеријске хипертензије, која је стабилна и добро контролисана антихипертензивним лековима и чија доза није мењана последње четири недеље, могу бити даваоци крви. Не постоје подаци да примена антихипертензивних лекова може да утиче на квалитет крвног деривата и да нашкоди пацијенту.

Потребно је, у складу са фармакокинетским карактеристикама лека, терапију одложити пре давања крви. Ако терапија хипертензивне болести захтева примену три или више антихипертензивна лека, даваоца крви треба привремено одбити уз захтев за додатном медицинском документацијом. Давалац који је започео коришћење антихипертензивне терапије или код кога је доза лекова мењана, препоруке су да га треба привремено одбити на период од 28 дана, до стабилизације крвног притиска.

Коришћење антихипертензивне терапије у циљу лечења неке друге кардиоваскуларне болести која није компатибилна са давањем крви, давалац се трајно одбија. Уколико давалац крви поред хипертензивне болести болује и од удружене болести кардиоваскуларног система или неког другог система, треба га трајно одбити (8,16,27).

Према устаљеној трансфузиолошкој пракси у циљу постизања квалитетних и безбедних јединица крви и крвних компонената, неопходно је одсуство терапијских доза лекова у крви давалаца у циљу спречавања појаве нежељених реакција код прималаца крви и крвних компонената (7).

Стандардна пракса је да се приликом селекције и одабира давалаца добије анамнестички податак о предходном узимању медикамента и протеклом времену примене последње дозе. Препорука је да се непосредно пре давања крви прекине редовна терапија на одређени временски период. За различите групе лекова у складу са фармакокинетским карактеристикама лекова, терапија се одлаже за одређене временске периоде. Уколико се користе нестероидни антиинфламаторни лекови период прекидања терапије износи 72 часа, за антикоагулансне лекове од 7 дана, а за антибиотску терапију 10 до 14 дана (7). Употреба одређених група медикамената је инкомпатибилна са давањем крви. Сматра се, да су препоручени периоди у складу са фармакокинетичким карактеристикама лекова и да се након поменутог периода у крви давалаца не могу детектовати терапијске дозе лекова (10,149).

У нашем истраживању анализирани су даваоци крви код којих је дијагностикована хипертензивна болест, као самостално обољење и који у циљу терапије употребљавају антихипертензивне лекове.

Употреба антихипертензивних лекова у циљу терапије других кардиоваскуларних болести није обухваћена овим истраживањем. Према препорукама за селекцију и одабир давалаца крви датих у Водичима, обољења кардиоваскуларног система, осим артеријске хипертензије и употреба антихипертензивних лекова за терапију истих, није компатибилна са давањем крви (7,10). Истаживањем су били укључени даваоци крви који у циљу терапије хипертензивне болести користе различите групе антихипертензивних лекова као што су:  $\beta$ - адренергички блокатори, АЦЕ инхибитори, блокатори калцијумских канала, диуретици,  $\alpha$  и  $\beta$ -блокатори, блокатор АТ1 рецептора, периферни вазодилататори или њихове комбинације. За све ове групе лекова потребно је да давалац крви прекине редовну антихипертензивну терапију 24 часа пре давања крви.

Овај период је препоручен и изведен дугогодишњом праксом у селекцији давалаца крви, али није до сада прецизно дефинисан употребом квалитативне и/или квантитативне методе.

Циљ овог рада био је да се у крви давалаца квантитативно одреди евентуално постојање антихипертензивних лекова по истеку 24 часа од последњег узимања лека и егзактно дефинише потребан временски период привременог одбијања давалаца крви након престанка узимања антихипертензивних лекова. На овај начин период привременог одбијања од 24 часа би био адекватно потврђен у смислу одсуства или присуства терапијских доза појединих група антихипертензивних лекова. Такође би се на основу добијених резултата могле ревидирати препоруке временског периода привременог одбијања давалаца у правцу смањења или продужења препорученог периода у односу на поједине групе антихипертензивних лекова.

У истраживање спроведено током 2012. године, укључено је 450 испитаника-добровољних давалаца крви. Након увида у медицинску документацију и позитивних анамнестичких података у погледу узимања антихипертензивне терапије, испитаници су потписали информисани пристанак и на тај начин су укључени у студију.

Приближно три четвртине испитаника биле су особе мушког пола (339; 75%), што је делом и очекивано, будући да је до 50. године живота појава хипертензије чешћа код мушкараца (105,106), у односу на особе женског пола (111; 25%) (граф. 2).

Са променом вредности систолног крвног притиска од 120 до 150mm/Hg и дијастолног крвног притиска од 80mm/Hg, односно 90 до 100mm/Hg, у испитиваној популацији однос полова је такође 1:3 (таб. 10,11,12,13).

Старост испитаника се кретала од 18 до 65 година живота. Просечна старост испитаника износила је  $52,78 \pm 7,84$  година ( $x \pm SD$ ). Преко половине испитаника чиниле су особе старије од 50 година (289 испитаника, 64,22%) (таб. 7).

Са променом вредности систолног крвног притиска од 110 до 140mm/Hg и дијастолног крвног притиска од вредности 70 до 105mm/Hg обухваћени су испитаници од 46. до 65. година живота (таб.10,11). Са повећањем вредности систолног и дијастолног крвног притиска (таб. 12) старостна граница се повећавала и обухвата испитанике од 51. до 65. година.

Вредностима систолног крвног притиска од 160, 170 и 180mm/Hg и вредностима дијастолног крвног притиска од 100mm/Hg, припадали су испитаници најстарије испитиване групе (од 56. до 65. година живота) (таб.13).

Просечна вредност индекса телесне масе испитаника (BMI) износила је  $28,74 \pm 3,71 \text{ kg/m}^2$  ( $x \pm SD$ ) (таб. 7).

Од 450 испитаника минимална вредност систолног крвног притиска износила је 110mm/Hg, а максимална вредност 180mm/Hg, а средње вредности су биле  $136,02 \pm 12,85 \text{ mm/Hg}$  ( $x \pm SD$ ). За дијастолни крвни притисак минимална вредност је била 70mm/Hg, максимална вредност 110mm/Hg, а средња вредност  $88,57 \pm 8,16 \text{ mm/Hg}$  ( $x \pm SD$ ) (таб. 7).

Иако успешна терапија хипертензије често подразумева комбиновану примену два или више лекова, преко половине испитаника укључених у студију узимало је 1 антихипертензивни лек (263, 58,4%). Приближно 37% потврдило је приликом анамнезе да у терапији хипертензије истовремено примењује 2 лека (166 испитаника) (таб. 8).

Од група лекова, који се користе за лечење артеријске хипертензије, најзаступљенији у примени били су: блокатори ензима ангиотензин конвертазе и блокатори ангиотензинских рецептора, које је користило 45% испитаника укључених у студију. На другом месту по учесталости употребе нашли су се блокатори  $\beta$ - адренергичких рецептора, које је употребљавало 30% испитаника укључених у студију. Преостале групе лекова по редоследу заступљености међу испитаницима, биле су: блокатори калцијумских канала (14%), диуретици (9%), остали (2%) (граф. 4).

Од појединачних лекова, које су у терапији хипертензије користили испитаници укључени у студију, најзаступљенији су били метопролол (120 испитаника), амлодипин (84 испитаника), еналаприл (78 испитаника), рамиприл (70 испитаника), фосиноприл (60 испитаника), бисопролол (44 испитаника), хидрохлоротијазид (39 испитаника), лизиноприл (32 испитаника), цилазаприл (26 испитаника), атенолол (24 испитаника) (таб. 9).

Независно од промена систолног крвног притиска чије се вредности крећу од 110 до 180mm/Hg и дијастолног крвног притиска у интервалу од 70 до 110mm/Hg испитаници су употребљавали 25 медикамената из различитих група антихипертензивних лекова, у циљу терапије хипертензивне болести. На основу фармакокинетичких карактеристика, ови лекови су сврстани у шест основних и најчешће коришћених група антихипертензива: блокатори  $\beta$ - адренергички рецептора, блокатори калцијумских канала, АЦЕ инхибитори, диуретици, периферни вазодилататори, антиадренергици централног деловања. Највећи број коришћених лекова припада групи АЦЕ инхибитора, следе блокатори бета адренергичких рецептора и блокатори калцијумских канала (таб. 10,11,12,13). Највећи број испитаника, обухваћени истраживањем имали су детектоване вредности артеријског крвног притиска у физиолошким границама (120/80mm/Hg) и вредностима које дефинишу артеријску хипертензију (140/90mm/Hg). Претпоставка је да су измерене вредности артеријског притиска последица добро контролисане хипертензивне болести и последица редовно коришћене антихипертензивне терапије.

У односу на промене вредности систолног и дијастолног крвног притиска од укупног броја медикамената добијених анамнестичким подацима од давалаца, издвајају се лекови из групе  $\beta$ - адренергичких рецептора: метопролол и бисопролол, као највише употребљивани лекови. Амлодипин, из групе блокатора калцијумских канала, је најзаступљенији медикамент у групи испитаника са крвним притиском у интервалу од 130-140/80-100mm/Hg.

Из групе АЦЕ инхибитора, лекови (еналаприл и рамиприл) који се често користе као медикаменти првог избора у терапији хипертензивне болести, присутни су независно од вредности систолног и дијастолног крвног притиска. Медикаменти из осталих група антихипертензивних лекова су евидентирани код давалаца крви, али у знатно мањем броју.

### **Присуство лекова за лечење хипертензије у узорцима испитаника**

При анализи узорака прикупљених од испитаника, утврђено је присуство антихипертензивних лекова изнад лимита квантификације код око 10% анализираних узорака (47 узорака). Од тога је у 35 узорака утврђено присуство метопролола, док је у 12 узорака утврђено присуство бисопролола.

У преосталим узорцима забележено је присуство испитиваних лекова у количинама које су биле изнад лимита детекције, али испод лимита квантификације коришћеног аналитичког метода.

### **Блокатори $\beta$ - адренергичких рецептора**

Из анамнестичких података испитаника утврђено је да су из групе  $\beta$ - блокатора коришћени метопролол (120 испитаника), бисопролол (44 испитаника), атенолол (24 испитаника), небиволол (10 испитаника), карведилол (3 испитаника) и пропранолол (2 испитаника).

Изузев метопролола и бисопролола, измерене вредности концентрација  $\beta$ - адренергичких блокатора биле су испод лимита квантификације (атенолол 0,1mcg/mL, карведилол 0,01mcg/mL, небиволол 1mcg/mL, пропранолол 0,01mcg/mL).

Ове вредности налазиле су се испод терапијског опсега за ове лекове, односно налазиле су се у количинама које би након давања јединица крви пацијентима, у крви примаоца биле у концентрацији која је испод вредности терапијских концентрација (150,151). Код атенолола се терапијски ефекат на вредност крвног притиска види у распону концентрација лека у плазми 0,02-200mcg/mL (152). У случају пропранолола вредности терапијских концентрација су у распону 0,050-0,1mcg/mL (152), док је код карведилола максимална концентрација 0,066mcg/mL, после примене дозе од 50mg. Нешто виши лимит квантификације за небиволол оставља простор за унапређење метода детекције.

Код 35 испитаника који су узимали метопролол, измерене концентрације у узорцима плазме биле су изнад лимита квантификације. Максимално измерена концентрација метопролола износила је 1,507mcg/mL, док је минимално измерена концентрација износила 0,011mcg/mL (таб. 15).

Од 35 испитаника код којих су измерене вредности метопролола изнад лимита квантификације, 27 (77%) особа је било мушког пола, а преосталих 8 (23%) особа женског пола, што одговара полној структури испитаника на укупном узорку (граф. 5). У погледу старосне структуре преко 57% испитаника чиниле су особе старије од 50 година (граф. 6). Из анамнестичких података утврђено је да 69% испитаника поред метопролола узима и друге лекове за лечење хипертензије (граф. 7).

Код већине испитаника у питању је само један лек, најчешће из групе инхибитора ензима ангиотензин конвертазе.

Међу испитаницима мушког и женског пола, код којих су концентрације метопролола биле изнад лимита квантификације, утврђено је постојање извесних разлика.

Просечна старост испитаника мушког пола износила је 54,03 године, а женског пола 55,25 година. Код 78% испитаника мушког пола забележена је коадминистрација других антихипертензива, док је код само 37% испитаника женског пола забележена допунска терапија.

Просечне вредности измерених концентрација метопролола такође су се разликовале – испитаници мушког пола 0,3616 mcg/mL; испитаници женског пола 0,4451 (таб. 14).

Метопролол је детектован код 29,3% испитаника старости <61 године и код 28,6% испитаника старости ≥61 године (таб.16), а није утврђено постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције метопролола између испитиваних група (Хи-квадрат тест=0,006; p=0,937). Вредност медијане концентрације метопролола код испитаника старости <61 године износи 0,24 mcg/mL (опсег, 0,01-1,51), док је медијана концентрације метопролола код испитаника старости ≥61 године 0,42mcg/mL (опсег 0,08-1,04) (таб. 18 и граф. 10). Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације метопролола између испитиваних група (У=80,0; p=0,271).

У погледу учесталости детекције према полу, метопролол је детектован код 32,1% испитаника мушког и код 22,2% испитаника женског пола (таб. 17), при чему ни у овом случају није утврђено постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције метопролола између испитиваних група (Хи- квадрат тест=1,200; p=0,273). Вредност медијане концентрације метопролола код испитаника мушког пола износи 0,26mcg/mL (опсег 0,01-1,04), док је медијана концентрације метопролола код испитаника женског пола 0,37mcg/mL (опсег 0,01-1,51) (таб. 19 и граф. 11). Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације метопролола између испитиваних група (У=105,5; p=0,922).

Просечне вредности измерених концентрација метопролола налазе се нешто изнад концентрација које се очекују као максималне код примене дозе од 200mg метопролола (153). Међутим, треба напоменути да податке о узимању метопролола нисмо били у могућности да проверимо, односно није било могућности да се провери да ли је испитаник заиста направио прекид у дозирању у трајању од 24 сата, као ни каква је комплијанса односно коју дозу и колико пута на дан пацијент узима. Уколико претпоставимо да испитаник донира 450mL крви у којој се налази просечно 400ng/mL метопролола, у узроку крви налази се укупно 180mcg/mL метопролола.



Уколико би се такав узорак крви дао пацијенту којем је крв неопходна, код примаоца би концентрација у почетку износила приближно 40ng/mL, ако претпоставимо да је запремина циркулишуће крви приближно 5 литара. Ове концентрације се налазе у терапијском распону и за очекивати је да би код примаоца били мерљиви знаци ефекта метопролола (154).

Код 12 испитаника, који су узимали бисопролол, измерене концентрације у узорцима серума биле су изнад лимита детекције. Максимално измерена концентрација бисопролола износила је 0,108mcg/mL, док је минимално измерена концентрација износила 0,010mcg/mL (таб. 21).

Од 12 испитаника, код којих су измерене вредности бисопролола изнад лимита квантификације, 10 (83%) особа је било мушког пола, а преостале 2 особе (17%) женског пола, што приближно одговара полној структури испитаника на укупном узорку (граф. 12). У погледу старосне структуре три четвртине испитаника чиниле су особе старије од 50. година (граф. 13). Из анамнестичких података утврђено је да 58% испитаника поред бисопролола узима и друге лекове за лечење хипертензије (граф. 14).

Код мало преко половине испитаника у питању је само један лек, најчешће из групе инхибитора ензима ангиотензин конвертазе.

Између испитаника мушког и женског пола, код којих су концентрације бисопролола биле изнад лимита квантификације, утврђено је постојање разлика у погледу просечне старости, учесталости коадминистрације других антихипертензива као и просечно измерених концентрација бисопролола. Просечна старост испитаника мушког пола износила је 53,6. година, а женског пола 59. година (таб. 20).

Код 50% испитаника мушког пола забележена је коадминистрација других антихипертензива, док је код свих испитаника забележена допунска антихипертензивна терапија.

Просечне вредности измерених концентрација бисопролола износиле су код испитаника мушког пола 0,039mcg/mL, а код особа женског пола 0,031mcg/mL (таб. 20).

Бисопролол је детектован код 23,7% испитаника старости <61 године и код 50% испитаника старости ≥61 године (таб. 22).

Постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције бисопролола између испитиваних група није утврђено (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,321$ ).

Вредност медијане концентрације бисопролола код испитаника <61 година износи 0,03mcg/mL (опсег <0,01-0,11), док је медијана концентрације бисопролола код испитаника ≥61 година 0,03mcg/mL (опсег 0,01-0,04) (таб.24). Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације бисопролола између испитиваних група ( $U=11,0$ ;  $p=0,644$ ).

Бисопролол је детектован код 30,3% испитаника мушког и код 18,2% испитаника женског пола (таб. 23). Постојање статистички значајне разлике у учесталости детекције бисопролола између испитиваних група није утврђено (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,698$ ).

Вредност медијане концентрације бисопролола код испитаника мушког пола износи 0,04mcg/mL (опсег <0,01-0,11), док је медијана концентрације бисопролола код испитаника женског пола 0,03mcg/mL (опсег 0,029-0,033) (таб.25). Није утврђено постојање статистички значајне разлике у медијанама концентрације бисопролола између испитиваних група ( $U=9,0$ ;  $p=0,830$ ).

Измерене вредности концентрација бисопролола у плазми налазе се у распону терапијских концентрација. Када би се јединица крви ових испитаника дала примаоцу, почетне концентрације бисопролола износиле би око 0,004mcg/mL. Код овако ниских концентрација вероватноћа појаве терапијског ефекта је ниска, али се не може искључити с обзиром да бисопролол показује терапијске ефекте у распону концентрација од 0,01 до 0,06mcg/mL (155,156).

## АЦЕ инхибитори

Из групе антихипертензива - инхибитори ензима ангиотензин конвертазе нашло се чак 5 лекова у групи 10 најзаступљенијих лекова а то су: еналаприл (78 испитаника), рамиприл (70 испитаника), фосиноприл (60 испитаника), лизиноприл (32 испитаника), цилазаприл (26 испитаника) које су узимали испитаници укључени у студију. Поред ових лекова забележена је и употреба каптоприла (11 испитаника) и квинаприла (11 испитаника). У анализираним узорцима детектовани су сви побројани лекови, али су концентрације биле изнад лимита детекције, а испод лимита квантификације.

Лимит детекције износио је: еналаприл ( $>1\text{mcg/mL}$ ), рамиприл ( $>0,1\text{mcg/mL}$ ), фосиноприл ( $>0,1\text{mcg/mL}$ ), лизиноприл ( $>0,1\text{mcg/mL}$ ), цилазаприл ( $>0,1\text{mcg/mL}$ ), каптоприл ( $>0,1\text{mcg/mL}$ ) и квинаприл ( $>0,1\text{mcg/mL}$ ).

Примењена аналитичка метода за неке од лекова из групе АЦЕ инхибитора има нешто виши лимит детекције (еналаприл), те постоји извештан простор за унапређење методе као и допуну у погледу одређивања концентрација активних облика лекова из ове групе. Максималне концентрације које се очекују код примене ових лекова износе: еналаприл (доза од 10mg,  $0,140\text{mcg/mL}$  (157)), рамиприл (доза од 10mg,  $0,052\text{mcg/mL}$  (158)), фосиноприл (доза од 10mg,  $0,099\text{mcg/mL}$  (159)), лизиноприл (доза од 10mg,  $0,038\text{mcg/mL}$  (160)), цилазаприл (доза од 2,5mg,  $0,082\text{mcg/mL}$  (161)), каптоприл (доза од 100mg,  $0,8\text{mcg/mL}$  (157)) и квинаприл (доза од 40mg,  $0,579\text{mcg/mL}$  (162)).

Осетљивост метода је и поред нешто виших лимита квантификације задовољавајућа, односно за већину лекова из ове групе, количине лека које су испод лимита квантификације у крви примаоца биле би испод терапијских вредности.

## **Блокатори калцијумских канала**

Лекови из групе блокатора калцијумских канала чинили су 14% од свих лекова за које су испитаници, укључени у студију, узимали у циљу лечења хипертензије.

Од ових лекова по заступљености, коришћени су: амлодипин (84 испитаника), нифедипин (7 испитаника) и дилтиазем (1 испитаник).

У узорцима плазме детектована су сва три поменута лека, при чему су вредности концентрација биле испод лимита квантификације: амлодипин (1mcg/mL), нифедипин (0,1mcg/mL), дилтиазем (0,1mcg/mL). Стога се код пацијената који примају крв не очекује појава терапијских ефеката.

Као и у случају АЦЕ инхибитора за неке од блокатора калцијумских канала примењени метод има нешто виши лимит детекције (амлодипин). С обзиром на релативно ниске терапијске концентрације амлодипина (0,0067mcg/mL (152)), потребно је унапређење осетљивости метода за детекцију овог лека.

Појава терапијског ефекта осталих детектованих блокатора калцијумских канала не може се очекивати код примаоца. Терапијске концентрације дилтијазама износе 0,020-0,050mcg/mL (152), а нифедипина 0,015-0,035mcg/mL (163).

## **Диуретици**

Укупно 57 испитаника (приближно 9% од укупног броја) навело је да за лечење хипертензије узима лекове из групе диуретика. Од лекова из ове групе по заступљености, коришћени су хидрохлоротиазид (39 испитаника), индапамид (16 испитаника) и амилорид (2 испитаника).

У узорцима плазме детектована су сва три поменута лека при чему су вредности концентрација биле испод лимита квантификације: хидрохлоротиазид (1mcg/mL), индапамид (0,01mcg/mL), амилорид (0,01mcg/mL). Иако је лимит квантификације хидрохлоротиазида нешто виши, количине диуретика које су се нашле у узорцима серума налазе се испод терапијских вредности.

Максималне концентрације након примене хидрохлоротиазида су 0,450mcg/mL (доза од 50mg (164)), индапамида 0,049mcg/mL (доза од 5mg (165)), амилорида 0,02mcg/mL (доза од 10mg (166)). Појава терапијског ефекта детектованих диуретика не може се очекивати код примаоца крви.

Скрининг лекова и токсичних супстанци, као и идентификација непознатих супстанци у биолошком материјалу је један од главних циљева клиничке и форензичке токсикологије (167). Анализа присуства антихипертензивних лекова у биолошком материјалу (крв) је вршена помоћу HPLC методе која је у могућности да идентификује и квантификује лекове, стога је одговарајућа за постављене циљеве овог истраживања. Недостаци овог метода уочљиви су код појединих лекова код којих је ниво детекције висок (еналаприл, амлодипин, хидрохлоротиазид).

Међутим одлика скрининг метода, попут методе која је коришћена у овом истраживању, је та да се овом методом истовремено у релативно кратком временском периоду одређује присуство већег броја супстанци од интереса. С друге стране, због разнородне хемијске структуре овакве методе нису апсолутно осетљиве за детекцију свих супстанци, односно имају недостатак у виду нешто вишег лимита детекције за поједине супстанце.

Код давалаца крви који болују од хипертензивне болести и који у циљу терапије користе антихипертензивне лекове, лекови се могу детектовати и квантификовати у узорцима крви након препорученог времена прекидања редовне терапије. Са аспекта трансфузиолошке медицине, односно сигурности и безбедности, значај детекције лекова у крви огледа се у потенцијалном терапијском или токсичном ефекту код прималаца крви и крвних компонената.

## 8. ЗАКЉУЧАК

На основу постављених циљева одређивања концентрација антихипертензивних лекова код давалаца крви, а у складу са дефинисаним хипотезама може се закључити:

1. Након 24 часа од последњег узимања антихипертензивне терапије, у узорцима крви већине давалаца налазе се концентрације ниже од терапијских;
2. Временски период привременог престанка узимања антихипертензивних лекова, за већину испитиваних лекова, је одговарајући и износи 24 часа пре давања крви;
3. Период привременог прекидања терапије од 24 часа пре давања крви за метопролол и бисопролол, потребно је кориговати у смислу његовог продужења;
4. Имплементација коригованог периода привременог прекидања антихипертензивне терапије пре давања крви за лекове из групе блокатора  $\beta$ - адренергичких рецептора у Водиче за селекцију и одабир давалаца, значајна је у циљу постизања што квалитетнијег рада на пољу трансфузијске медицине и производње сигурних и безбедних јединица крви и крвних компонената;
5. Особе које болују од хипертензивне болести и које у циљу терапије користе антихипертензивне лекове, могу бити даваоци крви ако се обезбеди довољно дуг период од последњег узимања лека да би се избегле терапијске концентрације у донираној крви.

## **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Cooley E. Emily Cooley Lecture 2002: transfusion safety in the hospital. *Transfusion* 2003;43:1190-99.
2. Libek V. Apsolutno bezbedna transfuzija- realnost ili utopija? *Bilt Transfuziol* 2008;54:5-10.
3. Blajchman MA. Definition of transfusion medicine. *Transfusion Medicine Reviews* 2002;16(2):85.
4. Rouger P. Transfusion medicine in Europe. *Transfusion Clinique et Biologique* 2004;11:11-4.
5. Ramezani H, Bozorgi HS, Nooranipozr M. et al. Successful exclusion of blood- borne viral disease in blood donors. *European Journal of Internal Medicine* 2011;22:71-74.
6. Wendel S. Rational testing for transmissible diseases. *ISBT Science Series* 2007;2:19-24.
7. Grgičević D. *Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada;2006.
8. *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK*. 7 th Edition;2005.
9. Tagnu TC, Kouao DM, Toure H. et al. Transfusion safety in francophone African countries: an analysis of strategies for the medical selection of blood donors. *Transfusion* 2012;52:134-43.
10. *Vodiči za pripremu, korišćenje i obezbeđenje kvaliteta komponenata krvi*. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 16 izdanje;2011.

11. Council of Europe: Guide to the Preparation Use and Quality Assurance of Blood Components. Council of Europe Publishing 11 th Edition;2004.
12. Council of Europe: Guide to the Safety and Quality Assurance for Organs, Tissues and Cells. Components. Council of Europe Publishing. 2 th Edition;2004.
13. Fifty-Eighth World Health Assembly. Resolution WHA58.13: Blood safety: proposal to establish World Blood Donor Day. Geneva, World Health Organization; 2005. (<http://www.who.int/bloodsafety/resolutions/en/index.html> & [http://www.who.int/entity/bloodsafety/BTS ResolutionsAdopted.pdf](http://www.who.int/entity/bloodsafety/BTS_ResolutionsAdopted.pdf) accessed on 17 August 2012).
14. Sixty-Third World Health Assembly. Resolution WHA63.12: Availability, safety and quality of blood products. Geneva, World Health Organization; 2010. (<http://www.who.int/bloodsafety/resolutions/en/index.html> & [http://www.who.int/entity/bloodsafety/BTS Resolutions Adopted.pdf](http://www.who.int/entity/bloodsafety/BTS_Resolutions_Adopted.pdf) accessed on 17 August 2012).
15. WHO handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization; 2012. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf) accessed on 10 August 2012).
16. Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. Blood Donor Selection. World Health Organization; 2012.



17. Zakon o transfuziološkoj delatnosti Republike Srbije. Službeni glasnik Republike Srbije 17/2009.
18. Seifried E. et al. How much blood needed? *Vox Sanguinis* 2011;100:10-21.
19. Custer B. et al. Community blood supply model: development of a new model to assess the safety, sufficiency and cost of the blood supply. *Medical Decision Making* 2005;25(5):571-82.
20. Strategija obezbeđenja adekvatnih količina bezbedne krvi i komponenata krvi u Republici Srbiji;2009.
21. Aide-memoire. Blood safety Geneva. World Health Organization; 2002. ([http://www.who.int/bloodsafety/publications/who\\_bct\\_02\\_03/en/index.html](http://www.who.int/bloodsafety/publications/who_bct_02_03/en/index.html) accessed on 17 August 2012).
22. The Melbourne Declaration on 100% voluntary non-remunerated donation of blood and blood components. Geneva, World Health Organization ; 2009. ([http://www.who.int/worldblooddonorday/Melbourne\\_Declaration\\_VNRBD\\_2009.pdf](http://www.who.int/worldblooddonorday/Melbourne_Declaration_VNRBD_2009.pdf) accessed on 17 August 2012).
23. Reiss RF. Blood donor well-being: a primary responsibility of blood collection agencies. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2011;41(1):3-7.
24. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishment. WHO Technical Report Series No. 961;2011.
25. Chassigne M. Recent trends in donor selection and donor recruitment in Europe: French experience. *Vox Sanguinis* 1996;70(Suppl.):147-53.

26. Goldman M et al. The Canadian donor health assessment questionnaire: can it be improved? *Transfusion* 2006;46:2169–75.
27. Whole Blood and Components Donor selection Guidelines in the UK; 2011.
28. Alaishuski LA, Grim RD, Domen RE. The informed consent process in whole blood donation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2008;132(6):947-51.
29. Blood donations, safety and incentives. Editorial *Transfusion* 2001;41:165-67.
30. Kalibatas V. Payment for whole blood donations in Lithuania: the risk for infectious disease markers. *Vox Sanguinis* 2008;94:209-15.
31. Muller- Breikreutz K. Result of viral marker screening of unpaid blood donors and probability of window period donations in 1997. EPFA Working Group on Quality Assurance. *Vox Sanguinis* 2000;78:149-57.
32. Aide- Memoire for National Health Authorities. Safe blood components. WHO; 2005.
33. Van dre Poel CL, Seifried E, Schaasberg WP. Paying for blood donations: still a risk? *Vox Sanguinis* 2002;83:285-93.
34. Strauss RG. Blood donations, safety and incentives. *Transfusion* 2001;41:165-67.
35. Atsma F, Veldhuizen I, Verbeek A. et al. Healthy donor effect: its magnitude in health research among blood donors. *Transfusion* 2011;51:1820-28.

36. Eder AF, Dy BA, Kennedy JM, Perez J, Demaris P, Procaccio A. et al. Improved safety for young new selection criteria for total estimated blood volume. *Transfusion* 2011;51:1522-31.
37. Tomasulo P, Kamel H, Bravo M, James RC, Custer B. interventions to reduce vasovagal reaction rate in young whole blood donors. *Transfusion* 2011;51:1511-21.
38. Eder AF, Hillyer CD, By BA. et al. Adverse reaction to allogenic whole blood donation by 16- and 17- year olds. *JAMA* 2008;299:2279-86.
39. Reiss RF, Harkin R, Lessing M, Mascari J. Rates of vasovagal reactions among first time teenaged whole blood, double red cell and platelepheresis donors. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39:138-43.
40. Boulton F. Evidence- based criteria for the care and selection of blood donors, with some comments and relationship to blood supply, and emphasis on the management of donation- included iron depletion. *Transfus Med* 2008;18:13-27.
41. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14 th edition. Strasbourg: Council of Europe; 2008.
42. France CR, Ditto B, Wissel ME, France JL, Dickert T, Rader A. predonation hydration and applied muscle tension combine to reduce presyncopal reactions to blood donation. *Transfusion* 2010;50:1257-64.
43. Newman B, Tommolino E, Andreozzi C, Joychan S, Povedic J, Heringhausen J. The effect of a 473 ml (16-oz) water drink on vasovagal donor reaction rates in high school students. *Transfusion* 2007;47:1524-33.

44. Ditto B, France CR, Lavoie P, Roussos M, Adler PS. Reducting reactions to blood donation with applied muscle tension: a randomized controlled trial. *Transfusion* 2003;43:1269-75.
45. Ditto B, France CR, Albert M, Byrne N. Dismantling applied tension: mechanism of a treatment to reduce blood donation- related symptoms. *Transfusion* 2007;47:2217-22.
46. Zeiler T, Lander-Kox J, Eichler H, Alt T, Bux J. The safety of blood donation by elderly blood donors. *Vox Sanguinis* 2011;101:313-19.
47. Wells AW, Mounter PJ, Chapman CE. et al. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *BMJ* 2002;325:803-30.
48. Greinacher A, Fendrich K, Alpen U. et al. Impact of demographic changes on blood supply: Mecklenburg- West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion* 2007;47:395-401.
49. Boulton F. Evidence- based criteria for the care and selection of blood donors, with some comments on the relationship to blood supply, and emphasis on the management of donation -induced iron depletion. *Transfus Med* 2008;18:13-27.
50. Janetzko K, Bocher R, Klotz KF. et al. Blood donation after reaching 65 years of age. *BeitrInfusionsther Transfusions med* 1996;33:76-80.
51. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul- Ehrlich- Institut: Richtlinien zur Blutgruooenbestimmung und Bluttransfusion (Hamotherapie). Koln, Deutscher- Arzte- Verlang GmbH;1996.

52. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung (Hämotherapie). Bundesanzeiger; 2005.
53. Lakatta EG. Age- associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002;7:29-49.
54. Shehata N, Kusano R, Hannach B. et al. Reaction rates in allogenic donors. *Transfus Med* 2004;14:327-33.
55. Goldman M, Fournier E, Cameron- Choi K. et al. Effect of changing the age criteria for blood donors. *Vox Sanguin* 2007;92:368-72.
56. Pindyck J, Avorn J, Kuriyan M. et al. Blood donation by the elderly. Clinical and policy considerations. *JAMA* 1987;257:1186-88.
57. Eder A et al. The American Red Cross donor vigilance programme: complications of blood donations reported in 2006. *Transfusion* 2008;48:1809–19.
58. Janetko K et al. Effects of blood donation on the physical fitness and hemorheology of healthy elderly donors. *Vox Sanguinis* 1998;75:7–11.
59. McVay P et al. Donation reactions among autologous donors. *Transfusion* 1990;30(3):249-52.
60. Pindyck J, Avoron J, Kuryan M. Blood donation by the elderly. Clinical and policy considerations. *Journal of the American Medical Association* 1987;257:1186–88.
61. Müller-Steinhardt M et al. Safety and frequency of whole blood donations from elderly donors. *Vox Sanguinis* 2012;102(2):134–39.

62. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn C, Barosi G, Ferrant A. et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert panel on Radionuclides of the International Council for Standardisation in Hematology. *Hematology* 1995;89:748-56.
63. Klein H, Anstee D. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11th edition. London, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2005.
64. Boulton F. The 13% rule. Comments. *Transfusion Today* 2007;71:7-9.
65. Trouern-Trend J. et al. A case-controlled multi-centre study of vasovagal reactions in blood donors: influence of sex, age, weight, blood pressure and pulse. *Transfusion* 1999;39:316-20.
66. Wiltbank TB. et al. Faint and prefaint reactions in whole-blood donors: an analysis of predonation measurements and their predictive value. *Transfusion* 2008;48(9):1799-1808.
67. Lemmens HJM, Bernstein DP, Brodsky JB. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obesity Surgery* 2006;16:773-76.
68. Beutler E, West C. Haematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia and hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood* 2005;106:740-45.
69. Mast AE. et al. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II. Demographic correlates of low haemoglobin deferral among prospective whole blood donors. *Transfusion* 2010;50(8):1794-1802.
70. Brittenham GM. Editorial. Iron deficiency in whole blood donors. *Transfusion* 2011;51:458-61.

71. WHO/CDC. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization; 2008. ([http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596657/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/index.html) accessed on 17 August 2012).
72. Beutler E, Waalen J. The definition of anaemia: what is the lower limit of normal of the blood haemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747–50.
73. Delaney M, Schellhase KG, Young S, Geiger S, Fink A, Mast AE. Blood center and education for blood donors with anemia. *Transfusion* 2011;51:929-36.
74. Mast AE, Foster TM, Pinder HL, Beczkiewicz CA, Bellissimo DB, Murphy AT. Behavioral, biochemical, and genetic analysis of iron metabolism in high- intensity blood donors. *Transfusion* 2008;48:197-204.
75. Page EA, Coppock JE, Harrison JF. Study of iron stores in regular platelepheresis donors. *Transfus Med* 2010;20:22-9.
76. Newman B. Improving the US blood supply and blood donation safety for both women and men. *Transfusion* 2008;48:1032-35.
77. Mast AE, Schlumpf KS, Wright DJ, Custer B, Spencer B, Murphy EL. et al. Demographic correlates of low hemoglobin deferral among prospective whole blood donors. *Transfusion* 2010;50:1794-802.
78. Custer B, Johnson ES, Sullivan SD, Hazlet TK, Ramsey SD, Hirschler NV. et al. Quantifying losses to the donated blood supply due to the donor deferral and miscollection. *Transfusion* 2004;44:1417-26.

79. Bianco C, Brittenham G, Gilcher RO, Gordeuk VR, Kushner JP, Sayers M. et al. Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. *Transfusion* 2002;42:798-805.
80. Figueiredo MS. Anemia and the Blood Donor. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(5):323-33.
81. Bryant BJ, Yan YY, Arceo SM, Daniel- Yohnson J, Hopkins JA, Leitman SF. Iron replacement therapy in the routine management of blood donors. *Transfusion* 2012;52:1566-75.
82. Gandhi MJ, Duffy K, Benike M, Jenkins S, Stubbs JR. Effect of increasing hemoglobin cutoff in male donors and increasing interdonation interval in whole blood donors at a hospital- based blood donor center. *Transfusion* 2012;52:1880-88.
83. Newman B. Iron depletion by whole- blood donation harms menstruating females: the current whole- blood collection paradigm needs to be changed. *Transfusion* 2006;46:1667-81.
84. Blood Pressure and Pulse as Blood Donor Eligibility Criteria. *Blood Products Advisory Committee.* Bethesda; 2009.
85. FDA. Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion of for Further Manufacturing Use. *Federal Register* 2007;72:63416-444.
86. Mackowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*, 6th edition. Philadelphia, PA, Elsevier Churchill Livingstone; 2005.



87. Kitchen A, Barbara J. Transfusion-transmitted infections. In: Murphy M, Pamphilon D (eds). Practical transfusion medicine: 221–224. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK; 2005.
88. Republička Stručna Komisija za izradu i implementaciju Vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni Vodič Dobre Kliničke Prakse za dijagnozu i lečenje arterijske hipertenzije. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije; 2012.
89. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 16th edition. Strasbourg, Council of Europe; 2010.
90. Stainsby D. et al. Safety of blood donation from individuals with treated hypertension or non-insulin dependent type 2 diabetes – a systematic review. *Vox Sanguinis* 2010;98(3):431–40.
91. Janković S, Vlajinac H, Bjegović V, Marinković J, Šipetić- Grujičić S, Marković- Denić Lj. et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health* 2006; 17(1):80–5.
92. WHO Statistical Information System. World Health Statistics 2009. [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf) [Accessed 1 April 2012].
93. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. 2005. British Heart Foundation. London.
94. Kern J, Strnad M, Coric T, Vuletic S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *British Medical Journal* 2005;331:208–10.

95. Republički zavod za statistiku. Statistički godišnjak Republike Srbije 2012. Republički zavod za statistiku. Beograd, 2012
96. Fried LP. Epidemiology of ageing. *Epidemiol Rev* 2000;22(1):95–106.
97. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM . The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000;56:501–09.
98. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002;55:809–817.
99. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *Journal of the American Medical Association* 2002;287:337–44.
100. Dickson M, Jacobzone S. Pharmaceutical use and expenditure for cardiovascular disease and stroke: a study of 12 OECD countries. Paris (France): Organisation for Economic Co-operation and Development; 2003. DELSA/ ELSA/ WD/ HEA (2003). Available: [www.oecd.org/dataoecd/61/8/2502315.pdf](http://www.oecd.org/dataoecd/61/8/2502315.pdf) (accessed 2013 Apr. 16).
101. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2009. godini. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Beograd;2010.

102. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal* 2008; 336:1121–23.
103. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *British Medical Journal* 2009; 338:b1665.
104. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal* 2011;32(6):670-9.
105. Pella D, Mechirova V. Systolic hypertension arrived the time for its effective control. Is the age the determining factor of the type of hypertension? (In Slovak). *Int. Med* 2006;6:425-29.
106. Pella D, Mechirova V. Systolic hypertension arrived the time for its effective control. Is the age the determining factor of the type of hypertension? (In Slovak). *Int. Med* 2006;6:425-29.
107. Ćatić T, Begović B. Outpatient antihypertensive drug utilization in Canton Sarajevo during five years period (2004-2008) and adherence to treatment guidelines assessment. *Bosn J Basic Med Sci* 2011;11(2):97-102.
108. Sica D. Rationale for fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443–62.

109. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *British Medical Journal* 2003;326:1427–34.
110. Borchard U. Pharmacological properties of  $\beta$ -adrenoceptor blocking drugs. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 1998;1(1):5-9.
111. Simpson WT. Nature and incidence of unwanted effects with atenolol. *Postgraduate Medical Journal* 1977;53:162.
112. Lohmöller G, Conca W, Pötzl CH. Klinische Bedeutung der ISA des Betablockers Carteolol. *Medizinische Klinik* 1987;82:47.
113. Greminger P, Vetter H, Boelin HJ, Baumgart P, Havelka J, Walger P, Lüscher T, Siegenthaler W, Vetter W. Atenolol, Pindolol und Propranolol bei essentieller Hypertonie: Ansprechquote und Verträglichkeit. *Schweiz med Wschr* 1982;112:1831.
114. Knauf H, Schäfer-Korting M, Mutschler E. Pharmakokinetik und biologische Wirkdauer von  $\beta$ -Rezeptorenblockern bei Niereninsuffizienz. *Internist*. 1981;22:616–21.
115. Godfraind T. Classification of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1987; 59:11B–23B.
116. Godfraind T. Classification of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1987; 59:11B–23B.
117. Lüscher TF, Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A reappraisal. *Drugs* 1998;55:509–17.

118. Nayler WG. Classification and tissue selectivity of calcium antagonists. *Zeitschrift Fur Kardiologie* 1990;79:107–111.
119. Reid IA. Vasoactive peptides. In:Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 7th ed. Stamford (CT): Appleton and Lange 1998:287-91.
120. Reid IA. Vasoactive peptides. In:Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 7th ed. Stamford (CT): Appleton and Lange 1998:287-91.
121. Song JC, White MC. Clinical Pharmacokinetics and Selective Pharmacodynamics of New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors An Update. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41(3):207-24.
122. Patchett AA, Harris E, Tristram EW et al. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature* 1980;288:280–83.
123. Aulakh GK, Sodhi RK, Singh M. An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators", *Life Sciences* 2007;81(8):615–39.
124. Hunyady L, Ji H, Jagadeesh G, Zhang M, Gáborik Z, Mihalik B, Catt, KJ. Dependence of AT1 Angiotensin Receptor Function on Adjacent Asparagine Residues in the Seventh Transmembrane Helix, *Molecular Pharmacology* 1998;54(2):427–34.
125. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355(9204): 637–45.
126. Aram B, Chobanian MD, George L. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation. *JAMA* 2003;289(19):2560-71.

127. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *New England Journal of Medicine* 2009;361:2153-64.
128. Finnerty FA, Maxwell MH, Lunn J, Moser M. Long-term effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a two-year comparison of efficacy and safety. *Angiology* 1977;28:125-33.
129. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension: evidence for persistent alterations in plasma volume and rennin activity. *Circulation* 1970; 41:709-17.
130. Gifford RW, Mattox VR, Orvis AL, Sones DA, Rosecear JW. Effect of thiazide diuretics on plasma volume, body electrolytes, and excretion of aldosterone in hypertension. *Circulation* 1961;24:1197-205.
131. Shah S, Khatri I, Freis ED. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Am Heart J* 1978;95:611-18.
132. Welling PG. Pharmacokinetics of the thiazide diuretics. *Biopharm Drug Disposition* 1986;7:501-35.
133. Riess W, Dubach UC, Burckhardt D, Theobald W, Vuillard P, Zimmerli M. Pharmacokinetic studies with chlorthalidone (Hygroton) in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1977;12:375-382.
134. Brater DC. Diuretic therapy. *New England Journal of Medicine* 1998;339:387-95.
135. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical Pharmacokinetics of Vasodilators Part I. *Clinical Pharmacokinetics* 1998a;34(6):457-82.

136. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical Pharmacokinetics of Vasodilators Part II. *Clinical Pharmacokinetics* 1998b;35(1):9-36.
137. Sharon R, Kidroni G, Michel J. Presence of aspirin in blood units. *Vox Sang* 1980;38:284-87.
138. Sharon R, Menczel Z, Kidroni G. Incidence of acetaminophen in donated blood. *Vox Sang* 1982a;43:138-141.
139. MacIntyre A, Gray JD, Gorelick M, Renton K. Salicylate and acetaminophen in donated blood. *CMAJ*. 1986;135:215-16.
140. Sharon R, Frutkoff I, Kidroni G. et al. Applicability and significance of salicylate screening in sera of voluntary blood donors: evaluation of two analytical methods. *J Clin Pathol* 1982b;35:59-62.
141. Michel J, Sharon R. Detection of penicillins in the sera of "healthy" blood donors. *Vox Sang* 1980a;38:19-21.
142. Michel J, Sharon R. Non-hemolytic adverse reaction after transfusion of a blood unit containing penicillin. *Br Med J* 1980b;208:152-53.
143. Stanulović M, Jakovljević B, Mikov M. et al. Lekovi u prometu: ATC klasifikacija. Priručnik o lekovima i njihovoj primeni. Novi Sad: Ortomedics; 2013.
144. Grujić V, Jakovljević Đ. Primena statistike u medicinskim istraživanjima. Novi Sad: Medicinski fakultet;2011.
145. Jovanović R. Sistem upravljanja kvalitetom u službi transfuzije krvi. *Bilt Transfuziol* 2006;52(2-3):70-4.

146. Jovanović R. Uspostavljanje nacionalnog integrisanog sistema menadžmenta u službi transfuzije krvi u Srbiji. 32. Nacionalna konferencija o kvalitetu. Kragujevac maj 2005.
147. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije i Instituta za Javno zdravlje Srbije „ Dr Milan Jovanović Batut“. Finalni izveštaj i Osnovni rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Republike Srbije;2006.
148. Messerli FH, Williams B, Ritu E. Essential hypertension. *The Lancet* 2007;370(9587):591-603.
149. Balint B. Transfuziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.
150. Kirch W, Gorg KG. Clinical pharmacokinetics of atenolol – a review. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 1982;7(2):81-91.
151. Conway FJ, Fitzgerald JD, McAnich J, Rowlands DJ, Simpson WT. Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol (ICI 66,082), a new cardioselective beta-adrenoreceptor blocking drug. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1976;3:267-72.
152. AHFS – Drug Information. Editor - Gerald K. McEvoy. American Hospital Formulary Service. Bethesda, USA;1997.
153. Prakach A, Markham A. Metoprolol A Review of its Use in Chronic Heart Failure. *Drugs* 2000;60(3):647-78.
154. Gengo FM, Ulatowcki JA, McHugh WB. Metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol concentrations and reduction in essential tremor. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984;36(3):320-5.



155. Kirch W, Roce I, Demerc HG, Leopold G, Pabct J, Ohnhauc EE. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated administration to normal subjects and patients with kidney or liver disease. *Clinical Pharmacokinetics* 1987;13:110–17.
156. Martindale: The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press;2005.
157. Kubo SH, Cody RJ. Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors: a review. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:377-91.
158. Thuillez C, Richer C, Giudicelli JF. Pharmacokinetics, converting enzyme inhibition and peripheral arterial haemodynamics of ramipril in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1987;59:38D-44D.
159. Singhvi SM, Duchin KL, Morricon RA, Willard DA, Everett DW, Frantz M. Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:9-15.
160. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, Till AE, Hand E, Vassil TC, Biollaz J, Brunner HR, Schelling JL. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK521):disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:357-62.
161. Williams PEO, Brown AN, Rajaguru S, Francis RJ, Bell AJ, Dewland PM. The pharmacokinetics and bioavailability of cilazapril in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:181S-88S.
162. Ferry JJ, Cetnarowcki AB, Sedman AJ, Thomac RW, Horvath AM. Multiple dose cimetidine administration does not influence the single-dose pharmacokinetics of quinapril and its active metabolite (CI- 928). *J Clin Pharmacol* 1988;28:48-51.

163. Ahmad M, Ahmad T, Sultan RA, Murtazal G. Pharmacokinetic Study of Nifedipine in Healthy Adult Male Human Volunteers. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2009;8(5):385-91.
164. Redalieu E, Tipnis VV, Wagner Jr WE. Determination of plasma hydrochlorothiazide levels in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1978; 67(5):726–28.
165. Li G, Zhang X, Tian Y, Zhang Z, Rui J, Chu X. Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Two Indapamide Formulations after Single-dose Administration in Healthy Chinese Male Volunteers. *Drug Research* 2013;63:13–8.
166. Ismail Z, Triggs EJ, Smithurst BA, Parke W. The pharmacokinetics of amiloride-hydrochlorothiazide combination in the young and elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37(2):167-71.
167. Sturm S. A general unknown screening for drugs and toxic compounds in human serum. Thesis; 2005.

Прилог 1.

### УПИТНИК ЗА ДАВАОЦЕ КРВИ

- Да ли први пут дајете крв?
- Ако није, да ли редовно дајете крв?
- Колико пута сте до сад пута дали крв?
  
- Пол ( заокружити) М Ж
- Датум и година рођења.
- Телесна висина.
- Телесна маса.
  
- Да ли имате повишен крвни притисак?
- Да ли користите лекове за лечење повишеног крвног притиска?
- Да ли редовно користите терапију?
- У циљу лечења да ли користите један, два или више лекова?
- Наведите лекове које користите.
- Да ли поред повишеног крвног притиска болујете још од неке друге болести срца?
- Да ли болујете од неке хроничне болести?

## Листа скраћеница:

- СЗО- Светска здравствена организација (World Health Organization)
- CoE- (Council of Europe) Савет Европе
- GTS- Експертска радна група
- CD-P-TS- European Committee for blood transfusion (Европски Комитет за трансфузију крви)
- СОП- Стандардно оперативне процедуре
- ЕУ- Европска Унија (European Union)
- Ph EuR- (European Pharmacopoeia) Европска фармакопеја
- EDQM- (European Directorate for the Quality of Medicine) Европски Директорат за квалитет лекова и заштиту здравља
- OMLC- (Official Medicines Control Laboratories) Официнална медицинска контролна лабораторија
- GDG- (Guideline development group) Група за израду Водича
- ERG- (External review group) Спољашња група за ревизију
- ICSH- (International Council for Standardisation in Haematology) Међународни савет за стандардизацију у хематологији
- AABB- (American Association of Blood Banks) Америчко удружење крвних банака
- FDA- (Food and Drug Administration) Администрација за храну и лекове
- HgB- хемоглобин
- HCV- вирус хепатитиса Ц
- HBsAg- хепатитис Б антиген
- HIV- (human immunodeficiency virus) humani virus imunodeficijencie

НАТ- тестирање нуклеинских киселина

БЦГ- вакцинација против туберкулозе

КВБ- кардиоваскуларне болести

ДДД- дефинисана дневна доза

АЦЕ инхибитори- инхибитори ензима ангиотензин конвертазе

WHO/BTC- Група за безбедност трансфузије крви Светске здравствене организације

HPLC-MS- (high performance liquid chromatography mass spectrometry) течна хроматографија високих перформанси

GMP- Добра произвођачка пракса

BMI- (body mass index) Индекс телесне масе

АТЦ класификација – Анатомско- терапијско- хемијска класификација лекова

ИНН- Интернационални незаштићени назив