

ХИПЕРКАЛЕМИЈА КОД БОЛЕСНИКА С ХИПЕРТЕНЗИЈОМ КОЈИ СЕ ЛЕЧЕ ХЕМОДИЈАЛИЗОМ ТОКОМ ПРИМЕНЕ ЕНАЛАПРИЛА И ФОЗИНОПРИЛА

Нада ДИМКОВИЋ¹, Тања ЂОРЂЕВИЋ¹, Јован ПОПОВИЋ¹, Синиша ДИМКОВИЋ²,
Бисерка ТИРМЕНИШТАЈН-ЈАНКОВИЋ³, Миленко ЖИВАНОВИЋ³, Светлана ЖИКИЋ³,
Јасминка БОБАНОВИЋ-ХАСКОВИЋ³

¹Центар за бубрежне болести и метаболичке поремећаје са центром за дијализе
„Проф. др Василије Јовановић”, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

²Центар за кардиоваскуларне болести, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

³Одељење нефрологије и хемодијализе, Здравствени центар, Зајечар

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хипертензија се јавља код 80-85% болесника с хроничном слабошћу бубрега, а медикаментна терапија је индикована код 25-30% болесника. Поред антихипертензивног ефекта, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима значајно смањују хипертрофију леве коморе и морталитет дијализних болесника. И поред тога, њихова примена је ограничена услед акумулације и потенцијалне хиперкалемије између две дијализе.

Циљ рада Циљ рада је био да се упореди ефекат фозиноприла и еналаприла на вредност калијума у серуму код болесника с хипертензијом који се лече хроничним хемодијализама.

Метод рада Студија је обухватила 16 болесника просечне старости од $58,9 \pm 9,6$ година са просечним трајањем хипертензије од $11,3 \pm 7,1$ године. Ефекат компаративних доза антихипертензивних лекова на вредности калијума у серуму испитан је током тромесечних периода: периода 1 (еналаприл), периода 2 (фозиноприл) и периода 3 (еналаприл). Код болесника није било знакова инфекције ни других оболења, а лабораторијске анализе су рађене једном месечно. Резултати, приказани као средње вредности са стандардном девијацијом, међусобно су поређани методом ANOVA за понављана мерења, а разлике парова варијабли између појединачних режима испитане су по Бонферонијевом методу.

Резултати Утврђена је статистички значајна разлика у средњим вредностима калијума у серуму по терапијским режимима ($5,88 \pm 0,38$ према $5,49 \pm 0,44$ према $5,46 \pm 0,46 \text{ mmol/l}$; $p < 0,001$). Разлика је била очигледна већ током првог месеца примене фозиноприла. Овај ефекат се не може објаснити ефикаснијом дијализама јер се вредности Kt/V нису разликовале између посматраних периода ($1,18 \pm 0,24$ према $1,25 \pm 0,21$ према $1,25 \pm 0,14$; p није значајно). Систолни крвни притисак је био значајно боље регулисан применом фозиноприла ($160,0 \pm 20 \text{ mm Hg}$ према $187,5 \pm 21,4 \text{ mm Hg}$; $p = 0,01$) и тај ефекат је био продужен и у периоду 3. Вредност хемоглобина је зависила од специфичне терапије за лечење анемије, а мање од врсте примењеног ACE инхибитора.

Закључак Код болесника с хипертензијом који су на хроничном програму лечења хемодијализама фозиноприл доводи до мањег ризика од хиперкалемије него еналаприл. Иако дефинитивни закључци захтевају добро дизајниране студије на већем броју болесника, наведени подаци указују на предност фозиноприла код болесника с хипертензијом који су склони хиперкалемији у међудијализном периоду.

Кључне речи: хиперкалемија; хемодијализа; еналаприл; фозиноприл

УВОД

Хипертензија се јавља код 80-85% болесника с хроничном слабошћу бубrega, а њена преваленција зависи од нивоа гломерулске филтрације [1]. Према подацима *Modification of Diet in Renal Disease Study*, степа преваленције хипертензије се повећава од 65% до 95% са снижењем нивоа гломерулске филтрације са $85 \text{ ml/min}/1,75 \text{ m}^2$ на $15 \text{ ml/min}/1,75 \text{ m}^2$ [1]. Разлога за то има много: задржавање натријума и повећање ванћелијске запремине, појачана активност система ренин-ангиотензин и симпатикуса, ендотелна дисфункција, калцификације артеријског стабла, сејундарни хиперпаратиреоидизам и примена рекомбинантног хуманог еритропоетина [2-5]. Уз то, код болесника на хемодијализи се чешће јављају изолована систолна хипертензија и повишен пулсни притисак [6], а ноћно снижење вредности крвног притиска изостаје (тзв. нондипери), за разлику од здравих особа [7].

Поред контроле равнотеже течности, примене адекватних дијализа и смањења садржаја натријума у дијализном раствору, примена медикаментне терапије има најважније место у лечењу хипертензије код болесника који се лече дијализама. Ова терапија је индикована код 25-30% болесника код којих постоји задовољавајућа контрола равнотеже течности. На основу резултата две велике студије закључено је да су најчешће примењивани антихипертензивни блокатори калцијумских канала (BCC), инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi), алфа блокатори (AB) и бета блокатори (BB) [8, 9]. ACE инхибитори, осим антихипертензивног ефекта, имају и значајну улогу у регресији хипертрофије леве коморе, што значајно смањује морталитет болесника на дијализи [10]. Уз примену ACE инхибитора ризик од смрти код дијализних болесника може бити смањен и до 52%, а тај ефекат је још израженији код болесника млађих од 65 година (79%); овај ефекат није зависио од антихипертензивног дејства [10]. И поред наведеног

них предности, примена ACE инхибитора код болесника са слабошћу бубрега ограничена је њиховом акумулацијом, стварањем резистенције на еритропоетин и, пре свега, хиперкалемијом.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове проспективне пилот-студије је био да се упореди ефекат фозиноприла и еналаприла на вредност калијума у серуму код болесника с хипертензијом који се лече хроничним хемодијализама.

МЕТОД РАДА

Болесници

Студијом је обухваћено 16 болесника просечне старости од $58,9 \pm 9,6$ година који су били на хроничном програму лечења хемодијализама у Центру за бubreжне болести и метаболичке поремећаје „Проф. др Василије Јовановић“ у Београду и Одељењу нефрологије и хемодијализе Здравственог центра у Зајечару од 1. јануара до 10. октобра 2004. Основно оболење бубрега је било: хипертензија (код шест болесника), дијабетес тип 2 (код четири болесника), интерстицијски нефритис (код три болесника) и адултна полицистична болест бубrega (код једног болесника). Хипертензија је у просеку трајала $11,3 \pm 7,1$ годину. Сви болесници су дијализирани преко артериовенске фистуле применом бикарбонатног пуфера, с просечним протоком крви од 290 ± 20 ml у минути и протоком дијализне течности од 500 ml у минути. Услови за обављање дијализе током студије се нису мењали, а болесници су били на уравнотеженој исхрани када је у питању калијум. Током истраживања нису забележена удружене оболења (укључујући инфекције) која би могла имати утицаја на ниво калијума у серуму. Болесници су били сами себи контрола кроз три посматрана терапијска периода.

Лечење хипертензије применом ACE инхибитора

Током лечења хипертензије приказана су три терапијска периода која су трајала по три месеца. Током прва три месеца (период 1) болесници су примали еналаприл у дневној дози од 10-40 mg, било као монотерапију или у комбинацији са ВСС. У другом тромесечју (период 2) еналаприл је замењен фозиноприлом, који је примењиван у истој дози (10-40 mg дневно), док остала терапија није мењана. У трећем тромесечју (период 3) фозиноприл је замењен еналаприлом у истим дневним дозама као и у периоду 1.

Лабораторијске анализе

Предијализне вредности калијума у серуму и крвне слике одређивани су једном месечно, а адекватност дијализе на свака три месеца током средње хе-

модијализе у току недеље. Приказана је вредност систолног крвног притиска, која је меродавнија за тежину хипертензије код болесника на дијализи. Мерења су вршена пре сваке хемодијализе, а месечно је изражавана средња вредност.

Статистичка анализа

Резултати су приказани као појединачне или средње вредности са стандардном девијацијом. Разлике у посматраним варијаблама по терапијским режимима анализиране су методом ANOVA за поновљена мерења (ANOVA one way). Разлике између парова варијабли појединачних терапијских режима испитане су по Бонферонијевом методу.

РЕЗУЛТАТИ

Вредности калијума током три терапијска периода приказане су у табели 1 и на графикону 1. Утврђена је високо статистички значајна разлика у средњим вредностима калијума по терапијским режимима ($5,88 \pm 0,38$ према $4,99 \pm 0,44$ према $5,46 \pm 0,46$ mmol/l; $p < 0,001$). Вредности калијума током другог терапијског режима (када су болесници лечени фозиноприлом) у односу на први и трећи терапијски режим (када су болесници лечени еналаприлом) биле су статистички значајно најниже ($p < 0,001$ и $p = 0,005$).

У табели 2 су приказане средње вредности Kt/V , хемоглобина и систолног крвног притиска. Вредност Kt/V је била нешто виша у периоду 2 него у периодима 1 и 3, али та разлика не достиже ниво статистичке значајности ($1,18 \pm 0,24$ према $1,25 \pm 0,21$ према $1,25 \pm 0,14$). Вредност хемоглобина се смањује од периода 1 ка периоду 2 и периоду 3, а разлика достиже ниво статистичке значајности ($8,29 \pm 0,32$ према $7,9 \pm 1,2$ према $7,6 \pm 1,2$ g/dl; $p = 0,01$; $p = 0,002$). Такође, вредност систолног крвног притиска у периодима 2 и 3 значајно је нижа од вредности крвног притиска у периоду 1 ($160,0 \pm 20$ mm Hg и $160,0 \pm 26,1$ mm Hg према $187,5 \pm 21,4$ mm Hg; $p = 0,01$).

ДИСКУСИЈА

Приказани резултати показују да су предијализне вредности калијума у серуму током примене фозиноприла код болесника с хипертензијом који се налазе на редовном лечењу хемодијализама биле значајно ниže у односу на период примене еналаприла. Статистичка значајност разлике је очигледна већ у првом месецу и одржава се и у другом и трећем месецу лечења фозиноприлом. Изгледа да је дејство лека продужено, имајући у виду да се у периоду 3 (при поновној примени еналаприла) одржавају ниже вредности калијума него у првом периоду. Како се вредности Kt/V нису значајно разликовале између три терапијска периода, то се ниже вредности калијума током примене фозиноприла у периоду 2 не могу приписати ефикаснијој дијализи, већ промени у антихипертензивном леку.

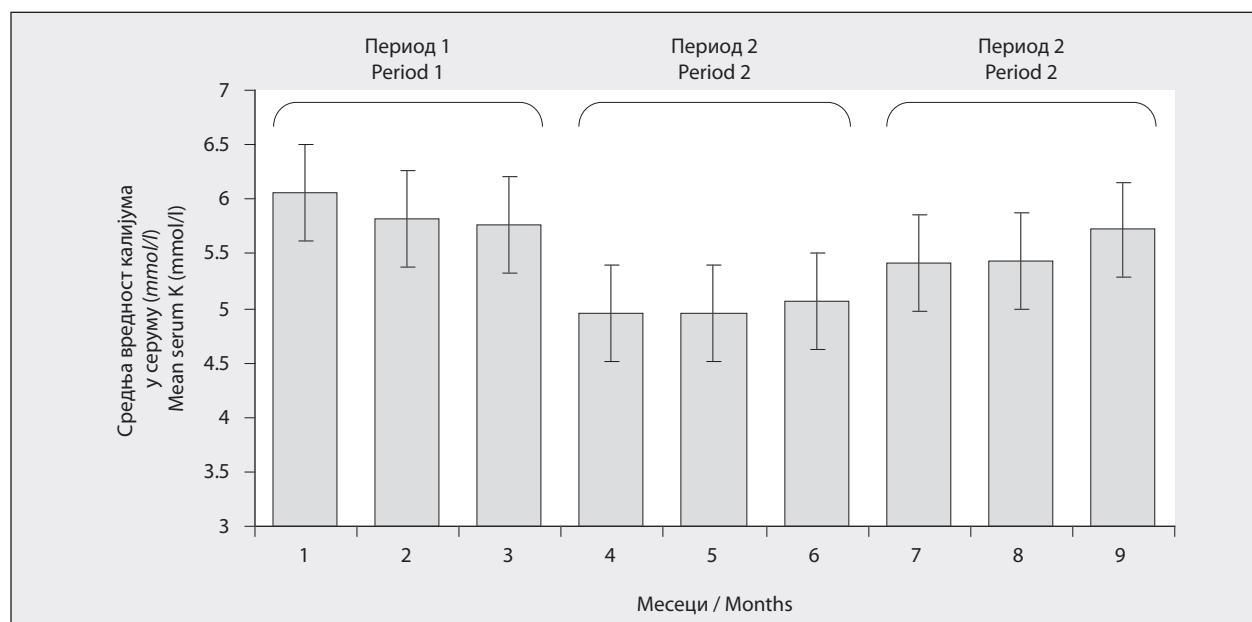
ТАБЕЛА 1. Предијализне вредности калијума у серуму ($mmol/l$) код болесника на хемодијализи током лечења еналаприлом (период 1 и период 3) и фозиноприлом (период 2).

TABLE 1. Pre-dialysis serum potassium level ($mmol/L$) in patients on hemodialysis during therapy with enalapril (period 1 and period 3) and fosinopril (period 2).

Болесник Patient	Период 1 Period 1			Период 2 Period 2			Период 3 Period 3		
	1 месец 1 month	2 месеца 2 months	3 месеца 3 months	1 месец 1 month	2 месеца 2 months	3 месеца 3 months	1 месец 1 month	2 месеца 2 months	3 месеца 3 months
1.	5.2	5.4	5.0	5.6	5.3	5.8	5.2	4.5	5.6
2.	5.9	5.4	5.7	5.2	4.0	5.6	5.7	5.3	5.6
3.	6.3	6.0	5.7	4.9	5.7	5.4	5.6	5.2	5.7
4.	5.6	5.7	6.0	4.4	4.3	3.8	4.1	4.9	4.5
5.	6.1	6.2	6.5	6.0	5.5	5.1	6.8	6.5	5.9
6.	5.4	5.8	5.9	5.1	4.5	5.7	5.5	5.7	5.1
7.	5.0	5.6	5.1	5.6	5.1	5.0	4.9	5.2	5.5
8.	6.3	6.1	5.9	5.4	5.7	5.9	5.5	6.0	6.5
9.	6.5	5.9	5.9	4.4	4.7	4.6	5.9	5.9	5.7
10.	6.0	6.0	5.8	5.0	5.0	5.0	5.5	4.9	6.0
11.	5.8	4.9	6.0	4.3	4.6	4.8	4.7	5.2	4.5
12.	7.4	6.0	6.2	5.7	5.2	5.1	5.4	6.4	6.5
13.	5.9	6.3	5.7	4.5	5.4	4.8	6.0	5.9	7.0
14.	6.8	6.4	5.4	4.0	4.2	4.9	5.3	5.0	5.9
15.	5.5	5.6	6.2	4.8	5.4	4.8	5.4	5.5	6.3
16.	7.3	5.9	5.4	4.6	4.6	4.7	5.2	5.0	5.3
Средња вредност Mean value	5.88±0.38 mmol/l			4.99±0.44*# mmol/l			5.46±0.46 mmol/l		

*Статистичка значајност у односу на период 1 ($p<0.001$) / *Statistical significance in comparison with period 1 ($p<0.001$)

#Статистичка значајност у односу на период 3 ($p=0.005$) / #Statistical significance in comparison with period 3 ($p=0.005$)

**ГРАФИКОН 1.** Средње предијализне вредности калијума у серуму код болесника на хемодијализи током лечења еналаприлом (месеци 1, 2, 3, 7, 8, 9) и фозиноприлом (месеци 4, 5, 6).

GRAPH 1. Mean predialysis serum potassium level in patients on hemodialysis during therapy with enalapril (months 1, 2, 3, 7, 8, 9) and fosinopril (months 4, 5, 6).

ТАБЕЛА 2. Вредности Kt/V , хемоглобина и систолног крвног притиска код болесника на хемодијализи током лечења еналаприлом (период 1 и период 3) и фозиноприлом (период 2).

TABLE 2. Kt/V , hemoglobin and systolic blood pressure in patients on hemodialysis during therapy with enalapril (period 1 and period 3) and fosinopril (period 2).

Параметар Parameter	Период 1 Period 1	Период 2 Period 2	Период 3 Period 3
Kt/V	1.18±0.24	1.25±0.21	1.25±0.14
Хемоглобин (g/dl) Hemoglobin (g/dl)	8.29±0.32	7.9±1.2*	7.6±1.2#
Систолни крвни притисак ($mm Hg$) Systolic blood pressure ($mm Hg$)	187.5±21.4	160.0±20.0*	160.0±26.1*

*Статистичка значајност разлике у односу на период 1 ($p=0.01$) / *Statistical significance in comparison with period 1 ($p=0.01$)

#Статистичка значајност разлике у односу на период 1 ($p=0.002$) / #Statistical significance in comparison with period 1 ($p=0.002$)

Укупна инциденција хиперкалемије током примене ACE*i* је око 10%. Код болесника са нормалном функцијом бубрега ACE*i* доводе до повећања вредности калијума у серуму за око 0,5 mEq/l [11]; код болесника са слабошћу бубрега повећање ових вредности је још израженије [12]. Главни механизам хиперкалемије се огледа у инхибиторном дејству ACE*i* на ангиотензин II и алдостерон, два значајна хормонска стимулуса за излучивање калијума мокраћом. Хиперкалемија се потенцира и могућом акумулацијум ACE*i*, чија елиминација зависи искључиво од бубрега. Код болесника са слабошћу бубрега калијум „тражи” остала путеве излучивања, те је лучење знојем и цревима веће него код здравих особа [13]. Панезе (Panese) и сарадници [13] су показали да је код болесника с хроничном слабошћу бубrega избацивање калијума из ректума било два и по пута већа него код испитаника контролне групе. Изгледа да фозиноприл може да стимулише овај пут излучивања. Кајлани (Keilani) и сарадници [14] су доказали да фозиноприл није снижавао ниво алдостерона у серуму после осам и 12 недеља примене. Ректум представља циљно место дејства алдостерона, што може објаснити ниже вредности калијума у серуму током примене фозиноприла.

Иако је фозиноприл уведен на тржиште као лек са двојном елиминацијом (јетра и бубрези), чија се предност у односу на друге ACE*i* може изразити мањом акумулацијом и инциденцијом хиперкалемије, подаци из литературе који указују на ефекат фозиноприла на вредности калијума у серуму код болесника на хемодијализи су веома ретки. На основу података Мусе (Mousa) и сарадника [15], фозиноприл је значајно смањио ниво калијума у серуму код 21 болесника на хемодијализи већ после једне недеље примене, а највећи ефекат је достигнут после треће недеље од примене лека. Хиперкалемија се поново вратила по замени фозиноприла еналаприлом. Занимљиво је да је овај ефекат фозиноприла уочен и код болесника на хемодијализи који нису имали хипертензију.

Овај рад је показао да се, поред повољног ефекта на калијум у серуму, лечење фозиноприлом повољно одразило и на вредности систолног крвног притиска. Како се боља регулација крвног притиска у периоду 2 наставила и у периоду 3 (поновна примена еналаприла), могуће је да постоји продужено дејство фозиноприла, мада се то може објаснити и тзв. ефектом студије. Снижење вредности хемоглобина током студије захтева посебно образложение. Наиме, ACE*i* су лекови који могу довести до резистенције на еритропоетин [16] и још нема података да ли постоји разлика између појединих ACE инхибитора у том смислу. Како се у приказаној групи болесника еритропоетин примењивао нередовно и у неадекватној дози (због оскудице у леку), то се лоша крвна слика пре може објаснити неадекватним лечењем анемије код ових болесника него дејством ACE*i*.

ЗАКЉУЧАК

Примена фозиноприла код болесника с хипертензијом који су на хроничном програму лечења хемодијализама доводи до мањег ризика од хиперкалемије у међудијализном периоду него примена еналаприла. Имајући у виду његови двојни пут излучивања (јетра и бубрези), могућ механизам јесте мањи степен акумулације, али се не може искључити ни могућност појачаног излучивања калијума кроз слузницу ректума механизном који је посредован алдостероном. Иако су за дефинитивни закључак потребне добро дизајниране студије које би обухватиле већи број болесника, наведени подаци указују на то да је фозиноприл погодан лек за болеснике с хипертензијом који су склони хиперкалемији у међудијализном периоду.

ЛИТЕРАТУРА

- Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis 1996; 28(6):811-21.
- Argiles A, Lorho R, Servel MF, Chong G, Kerr PG, Mourad G. Seasonal modifications in blood pressure are mainly related to intradialytic body weight gain in dialysis patients. Kidney Int 2004; 65:1795-801.
- Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance and treatment. Kidney Int 2004; 65:1568-76.
- Shichiri M, Hirata Y, Ando K, et al. Plasma androthelin levels in hypertension and chronic renal failure. Hypertension 1990; 15:493-6.
- Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. Kidney Int 1993; 43:700-5.
- London G, Guerin A, Pannier B, Barchias S, Benelos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. Hypertension 1992; 20:10-9.
- Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Cappana M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. Am J Hypertens 1991;4:20-6.
- Zazgornik J, Biesenbach G, Forstenlechner M, Stummvoll K. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). Clin Nephrol 1997; 48(6):337-40.
- Griffith TF, Chua BS, Allen AS, Klassen PS, Reddan DN, Czzech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 2003; 42(6):1260-9.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40:1023-9.
- Reardon LS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. Arch Int Med 1998; 158:26-32.
- Palmer BF. Managing hypokalemia caused by inhibitor of renin-angiotensin-aldosterone system. N Engl J Med 2004; 351:585- 92.
- Panese S, Martin R, Virginillo M. Mechanism of enhanced cellular potassium secretion in man with chronic renal failure. Kidney Int 1989; 31:1377-82.
- Keilani T, Schlueter W, Molteni A, Batlle DC. Converting enzyme inhibition with fosinopril does not suppress plasma aldosteron and may not cause hyperkalemia despite moderate renal impairment. J Am Soc Nephrol 1991; 2:281.
- Mousa D, Rassoul Z, Popovich W, et al. A new treatment for interdialytic hyperkalemia – the use of fosinopril sodium. Am J Nephrol 1999; 19:395-9.
- Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:1206-10.

HYPERKALEMIA IN HYPERTENSIVE PATIENTS UNDERGOING REGULAR HEMODIALYSIS DURING ENALAPRIL AND FOSINOPRIL THERAPY

Nada DIMKOVIĆ¹, Tanja ĐORĐEVIĆ¹, Jovan POPOVIĆ¹, Siniša DIMKOVIĆ², Biserka TIRMENŠTAJN-JANKOVIĆ³, Milenko ŽIVANOVIĆ³, Svetlana ŽIKIĆ³, Jasmina BOBANOVIĆ-HASKOVIĆ³

¹Center for renal diseases and metabolic disorders with dialysis center „Prof. Dr. Vasilije Jovanović”, Zvezdara University Medical Center, Belgrade; ²Center for cardiovascular diseases, Zvezdara University Medical Center, Belgrade;

³Department of Nephrology and Hemodialysis, Medical Center, Zaječar

INTRODUCTION Hypertension is evident in 80%-85% of patients with chronic renal failure and antihypertensive therapy is needed in 25%-30% of patients. Apart from antihypertensive effect, ACEi's decrease the left ventricular hypertrophy and mortality in dialysis patients. Even so, their use is limited due to hyperkalemia.

OBJECTIVE The objective of the study was to compare the effect of fosinopril and enalapril on serum potassium level in hypertensive hemodialysis patients.

METHOD Prospective pilot study included 16 patients undergoing chronic hemodialysis, with mean age of 58.9 ± 9.6 years and mean duration of hypertension 11.3 ± 7.1 years. The effect of antihypertensive drugs of equivalent dose was followed during three periods (three months each): period 1 (therapy with enalapril), period 2 (therapy with fosinopril) and period 3 (therapy with enalapril). Dialysis conditions were constant and patients were without signs of catabolic state. Laboratory results were followed on monthly basis and mean values were compared by ANOVA-one way test. Difference between variables between periods was tested using Bonferroni method.

RESULTS There was significant difference between mean serum potassium levels throughout three therapeutic periods (5.88 ± 0.38 vs. 4.99 ± 0.44 vs. 5.46 ± 0.46 mmol/l; $p < 0.001$). Difference was evident even in the first month of fosinopril therapy.

The effect can not be explained by dialysis adequacy since Kt/V was similar throughout three treatment periods (1.18 ± 0.24 vs. 1.25 ± 0.21 vs. 1.25 ± 0.14 ; $p = ns$). Systolic blood pressure was regulated even better with fosinopril than with enalapril (187.5 ± 21.4 mmHg vs. 160.0 ± 20.0 mmHg; $p = 0.01$) and this effect was prolonged during period 3 (160.0 ± 26.1 mmHg). Hemoglobin values mainly depended on specific anemia therapy and not on particular ACEi drug.

CONCLUSION Fosinopril carries less risk of hyperkalemia in hypertensive hemodialysis patients than enalapril. Although definite conclusion may be drawn after well-designed studies, the results presented in this pilot study suggest that fosinopril may be recommended for hypertensive hemodialysis patients who are at risk to develop inter-dialytic hyperkalemia.

Key words: hyperkalemia; hemodialysis; fosinopril; enalapril

Nada DIMKOVIĆ
Centar za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje sa
centrom za dijalize „Prof. dr Vasilije Jovanović“
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd
Tel.: 011 308 8053
E-mail: dim@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 24. 2. 2006. године.