

# ENGRAMI

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU  
PSIHOLOGIJU  
I GRANIČNE DISCIPLINE

1-2

Volume 36 • Beograd, januar-jul 2014.

UDK 159.9+616.89 • [www.kcs.ac.rs](http://www.kcs.ac.rs) • YU ISSN 0351-2665



Klinika za neurologiju  
Klinički centar Srbije

SRPSKO SOMNOLOŠKO DRUŠTVO  
SERBIAN SOMNOLOGIC SOCIETY

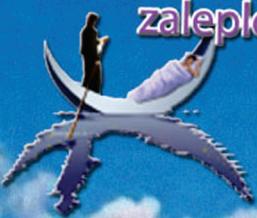
  
**Klinika za psihijatriju**  
Klinički centar Srbije  
Beograd

# Život je san!

calixta®  
mirtazapin



Zan®  
zaleplon



Cerson®  
nitrazepam



 BELUPO

# ENGRAMI

---

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU  
PSIHOLOGIJU  
I GRANIČNE DISCIPLINE

1-2



Volume 36 • Beograd, januar-jun 2014.

UDK 159.9+616.89

[www.kcs.ac.rs](http://www.kcs.ac.rs)

YU ISSN 0351-2665

# ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU, PSIHOLOGIJU I GRANIČNE DISCIPLINE

## JOURNAL FOR CLINICAL PSYCHIATRY, PSYCHOLOGY AND RELATED DISCIPLINES

Časopis ENGRAMI osnovao je prof. dr Dimitrije P. Milovanović 1979.

*Glavni i odgovorni urednik / Editor in chief*  
MIROSLAVA JAŠOVIĆ-GAŠIĆ

*Zamenik glavnog i odgovornog urednika*  
*Supplement editor in chief*  
SRĐAN D. MILOVANOVIĆ

*Gost urednik / Guest editor*  
SLAVKO JANKOVIĆ

*Pomoćnici urednika / Associate editors*  
MILAN B. LATAS  
MAJA IVKOVIĆ  
NAĐA MARIĆ  
OLIVERA VUKOVIĆ  
DUBRAVKA BRITVIĆ

*Uredivački odbor / Editorial board*  
NIKOLA ILANKOVIĆ  
JEZDIMIR ZDRAVKOVIĆ  
VERA POPOVIĆ  
IVANA TIMOTIJEVIĆ  
MILICA PROSTRAN  
DUŠICA LEĆIĆ-TOŠEVSKI  
LJUBICA LEPOSAVIĆ  
DRAGAN MARINKOVIĆ  
ALEKSANDAR JOVANOVIĆ  
ŠANJA TOTIĆ  
ŽANA STANKOVIĆ  
ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ  
DRAGAN PAVLOVIĆ  
GORDANA NIKOLIĆ-BALKOSKI  
DRAGANA STOJANOVIĆ  
NADA JANKOVIĆ  
NADA LASKOVIĆ  
OLIVERA ŽIKIĆ

*Izdavački savet / Consulting board*  
LJUBIŠA RAKIĆ  
JOSIP BERGER  
MIROSLAV ANTONIJEVIĆ  
JOSIF VESEL  
MILUTIN DAČIĆ  
SLAVICA ĐUKIĆ-DEJANOVIĆ (Kragujevac)  
MIRKO PEJOVIĆ  
JOVAN MARIĆ  
GROZDANKO GRBEŠA (Niš)  
ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ (Novi Sad)

*Internacionalni redakcioni odbor*  
*International editorial board*  
U. HALLBREICH (New York)  
D. KOSOVIĆ (New York)  
D. BLOCH (New York)  
P. GASNER (Budapest)  
N. SARTORIUS (Geneve)  
D. ŠVRAKIĆ (St. Louis)  
G. MILAVIĆ (London)  
V. STARČEVIĆ (Sydney)  
V. FOLNEGOMIĆ-ŠMALC (Zagreb)  
M. JAKOVLJEVIĆ (Zagreb)  
S. LOGA (Sarajevo)  
J. SIMIĆ-BLAGOVČANIN (Banja Luka)  
Z. STOJOVIĆ (Herceg Novi)  
L. INJAC (Podgorica)  
M. PĚKOVIĆ (Podgorica)  
A. TOMČUK (Kotor)  
A. MIHAJLOVIĆ (Chicago)  
*Sekretar / Secretary*  
GORDANA MARINKOVIĆ  
*Lektor za srpski i engleski jezik*  
SONJA ĐURIĆ

Časopis ENGRAMI izlazi četiri puta godišnje. • Rešenjem Sekretarijata za kulturu SRS broj 413-124/80-2a časopis ENGRAMI je proizvod iz čl. 36, st. 1, tačka 7, Zakona o operezivanju proizvoda i usluga u prometu za koji se ne plaća porez na promet proizvoda. • IZDAVAČ / EDITED BY: KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE I UDRUŽENJE PSIHIJATARA SRBIJE; THE CLINIC FOR PSYCHIATRY CLINICAL CENTRE OF SERBIA AND SERBIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION • ADRESA UREDNIŠTVA / ADDRESS OF EDITORIAL BOARD: ENGRAMI, Klinika za psihijatriju KCS, Pasterova 2, 11000 Beograd, E-mail: klinikazapsihijatrijukcs@gmail.com • časopis ENGRAMI je referisan u SCIndeks bazi (Srpski nacionalni citatni indeks); Journal ENGRAMI is listed in SCIndeks (Serbian national citation index)• Copyright © 2013 ENGRAMI. Sva prava zaštićena.

Štampanje ovog broja omogucilo je DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE

# SADRŽAJ

## CONTENTS

REČ GOSTA UREDNIKA .....	5
EDITORIAL BY GUEST EDITOR.....	7
<b><u>PREGLEDI LITERATURE / REVIEW ARTICLES</u></b>	
<i>Slobodanka Pejović Nikolić</i>	
EFEKTI RESTRIKCIJE SPAVANJA NA NEUROBIOLOŠKE PARAMETRE .....	9
THE EFFECTS OF SLEEP RESTRICTION ON NEUROBIOLOGICAL PARAMETERS .....	14
<i>Slavko M. Janković</i>	
POREMEĆAJI SPAVANJA KOJE KARAKTERIŠE NARUŠENJE GRANICE IZMEDJU SPAVANJA I BUDNOSTI I POREMEĆENA MOTORNA KONTROLA STADIJUMA SPAVANJA .....	17
DISORDERED SLEEP CHARACTERIZED BY DISORDERED FRONTIERS OF SLEEP STAGES AND WAKEFULNESS, WITH DISORDER MOTOR CONTROL.....	27
<i>Tijana Bojić</i>	
NESANICA KAO FAKTOR RIZIKA ZA KARDIOCEREBROVASKULARNE BOLESTI .....	31
INSOMNIA AS A RISK FACTOR FOR CARDIOCEREBROVASCULAR DISORDERS .....	35
<i>Nikola N. Trajanović, Srđan D. Milovanović</i>	
UPOTREBA HIPNOTIKA U RIZIČNIM GRUPAMA PACIJENATA .....	37
USE OF HYPNOTICS IN HIGH RISK PATIENT GROUPS.....	47
<i>Milan Latas</i>	
KOGNITIVNO-BIHEJVORALNI PRISTUP INSOMNIJI .....	51
COGNITIVE-BEHAVIOR TREATMENT OF INSOMNIA .....	57
<i>Ivan Kopitović, Marija Vukoja, Mirjana Drvenica-Jovančević</i>	
LEČENJE SINDROMA PREKIDA DISANJA U SPAVANJU .....	59
TREATMENT OF SLEEP APNOEA SYNDROME.....	67

<i>Vladimir Janjić, Slavica Đukić Dejanović, Dragan Milovanović, Branimir Radmanović, Zoran Bukumirić</i>	
FARMAKOEKONOMSKE KARAKTERISTIKE NESANICE .....	69
PHARMACOECONOMIC CHARACTERISTICS OF INSOMNIA .....	74
<i>Martin Popević, Aleksandar Milovanović</i>	
SINDROM OPSTRUKTIVNE APNEJE U SPAVANJU – UTICAJ NA PREKOMERNU POSPANOST U VOŽNJI I SAOBRAĆAJNI TRAUMATIZAM.....	77
EXCESSIVE SLEEPINESS AND THE RISK OF OBSTRUCTIVE APNOEA SYNDROME IN PROFESSIONAL AMBULANCE DRIVERS .....	86
<b>PRIKAZI BOLESNIKA / CASE REPORTS</b>	
<i>Jelena Stamenović, Stojanka Đurić, Vanja Đurić, Gordana Đorđević, Biljana Živadinović, Srđan Ljubisavljević</i>	
SAVREMENO LEČENJE SINDROMA „NEMIRNIH NOGU“ – DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI.....	91
THE MODERN TREATMENT OF THE RESTLESS LEGS SYNDROME – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC OPTIONS .....	105
<b>PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW</b>	
<i>Siniša Jovović, Srđan Milovanović</i>	
ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ „KA TUMAČENJU BIĆA – PSIHOBIOGRAFIJE“....	109
UPUTSTVO AUTORIMA .....	113

# REČ GOSTA UREDNIKA

Poštovane kolege,

Tematski broj „Engrama“ posvećen spavanju je prilika da se kroz nekoliko autorskih radova iznesu savremeni stavovi o fiziologiji i patologiji spavanja. Uz angažovanje cenjenih stručnjaka iz domena poremećaja spavanja, brzo smo prikupili radove autora koji se direktno ili indirektno bave fiziologijom, psihijatrijskim i socijalnim ili ekonomskim aspektima spavanja. Ovaj dvobroj „Engrama“ je nastao u saradnji Srpskog somnološkog društva i Klinika za neurologiju i psihijatriju Kliničkog centra Srbije i sadrži savremene stavove o neurobiologiji insomnija, sindromu nemirnih nogu i o poremećajima disanja u spavanju. Radovi u ovoj tematskoj svesci „Engrama“ sadrže lične stavove autora koji se baziraju na sopstvenom iskustvu. S druge strane, isti autori su izneli i savremene stave somnologije o prikazanim temama.

Spavanje je staro gotovo koliko i živa materija, a proces spavanja je predmet interesovanja od davnina, ipak, naša saznanja o spavanju značajno zaostaju za drugim oblastima medicine čije je postojanje znatno kraće. Iako su genetika ili molekularna biologija nastale tek pre nešto više od 100 godina, svedoci smo izvanrednih otkrića u ovim oblastima, koje ih i dalje drže na vrhu interesovanja savremene nauke. Nauka o spavanju još uvek nije doživela taj procvat. Iako verujem da su fiziologija i patologija spavanja u naj-

manju ruku podjednako važni u sistemu nauka o čoveku, savremena saznanja o spavanju svoj početak imaju tek sa prvim zvanično priznatim udžbenikom „Spavanje i budnost“ koji je 1939. godine u Čikagu objavio profesor Nataniel Klajtmann. Naredni značajan korak u proučavanju spavanja je opis njegove dualne prirode. Azerinski i Klajtmann su 1953. godine opisom REM i NREM spavanja omogućili nastanak savremenih stavova o procesu spavanja i sanjanja. Kod nas je 1977. godine prvi udžbenik o spavanju objavila akademik profesor Veselinka Šušić. Dalji napredak u shvatanju fiziologije i patologije spavanja su, tokom poslednje decenije prošlog veka, obezbedila saznanja o prirodi NREM i REM para-somnija kao i u njegovoj poslednjoj dekadi, otkrića uloge hipokretin/oreksin neuropeptida u fiziologiji budnosti i spavanja. Svakako da otkriće elektroencefalografije Hansa Bergera u Jeni, prvi put načinjeno 1908. godine, a objavljeno 20 godina kasnije, stoji u osnovi proučavanja neurofiziologije spavanja. S druge strane, neurohemija pa i klinička shvatanja spavanja i njegovih poremećaja predstavljaju tekovinu proučavanja obavljenih tokom poslednjih par decenija.

U Srbiji je oblast spavanja vrlo rano bila predmet proučavanja. Jedan od prvih radova sačuvanih do danas je rad profesora Vladimira Vujića iz 1932. godine, o merenju pritiska cerebrospinal-

nog likvora u budnosti i spavanju kod bolesnika sa različitim bolestima CNS-a. Vrlo obiman rad profesora Dimitrija Dimitrijevića o narkolepsiji je objavljen 1934. godine.

Prvo animalno registrovanje spavanja je obavila akademik prof. dr Veselinka Šušić koja je 1977. godine objavila knjigu „Budnost, spavanje i sanjanje“. Knjiga sadrži osnovne stavove o spavanju koji su proistekli iz radova na životinjama (sova, miš *Spalax leucodon Nordmann*, mačka, mongolski miš *Meriones Unguiculatus*). Profesorka Šušić je magistrirala i doktorirala u oblasti spavanja. Na Institutu za biološka istraživanja „Dr Siniša Stanković“, spavanjem na animalnim modelima se vrlo uspešno bavila naučni savetnik Dr Rosica Veskov.

Prvi EEG u Srbiji je postavljen 1950. godine na Vojno-Medicinskoj Akademiji u Beogradu, a prvi EEG pregled je kod bolesnika sa tumorom mozga obavio dr M. Ćurčić, koji je posle specijalizacije u Nemačkoj 1952. godine objavio originalni rad iz kliničke elektroencefalografije. Prvi EEG je u civilnu službu uveo akade-

mik profesor dr Jovan Ristić 1951. godine.

Prve polisomnografske studije na ljudima u Srbiji su izveli prof. dr Dragoslav Ercegovac i prof. dr Žarko Martinović koji je od 1972. do 1974. godine registrovao poslepodnevno, a od 1978. godine i celonoćno spavanje. U oblasti psihijatrije spavanjem se bavio profesor dr Nikola Ilanković koji je 1983. godine na tu temu i doktorirao.

Početkom 2011. godine osnovano je Srpsko somnološko društvo (Serbian sleep society) (<http://www.sss.rs>), sa sedištem u Beogradu, na Klinici za neurologiju, KCS, Dr Subotića 6.

Gotovo svi autori ovog broja „Engrama“ pripadaju mlađoj grupi, koji su ranije ili skorije već načinili svoje prve korake u somnologiji. Nadam se da će biti prilike da još jedan broj „Engrama“ obuhvati i druge, koji se bave bilo bazičnim istraživanjima (animalni modeli) bilo kliničkim aspektima (humana patologija) nauke o spavanju.

*Dr Slavko Janković, gost urednik*

## EDITORIAL BY GUEST EDITOR

Dear Colleagues,

This edition of the journal „Engrami“ (official journal of the Clinic for psychiatry from the Clinical Center of Serbia (CCS) - dedicated to psychiatry, psychology and related disciplines) covers the problems of sleep diseases and sleep research. On request of the editorial board of the Journal, we set out to collect a series of articles covering several aspects of sleep. Nine authors from all over Serbia wrote about the topics we found pertinent for this occasion.

Serbian Sleep Society (<http://www.sss.rs>) participated in the previous years in the European Sleep Day organized by the European Sleep Research Society (ESRS). This year, however, the sleep-dedicated volume of „Engrami“ takes part in the celebrations marking the World Sleep Day (WSD) to be held on March 13, 2015. and organized by the World Association of Sleep Medicine (WASM). The 2015 slogan is „When Sleep is Sound, Health and Happiness Abound“. The World Sleep Day, echoing also in Serbian medicine and society, serves to promote not only sleep medicine, but also education and social aspect covering the fields of driving and machine handling. The final goal of WSD is to encourage the prevention and minimize the medical and financial burden that sleep problems impose on society.

This volume of “Engrami”, organized by the Clinic of Neurology (CCS), Serbian Sleep Society and the Clinic of psychiatry,

CCS, is printed as a joint effort in spreading awareness about the importance of sleep and its study, as one of the most ancient and ubiquitous phenomenon in humans, but also in all living world. The texts give an opportunity to go through a number of original works presenting modern views on the physiology and pathology of sleep. Involving reputed experts in the field of sleep disorders, we quickly collected the works of authors who are directly or indirectly involved in physiology, psychiatric and social or economic aspects of sleep. It contains the latest thoughts on the neurobiology of insomnia, restless legs syndrome and disordered breathing during sleep. The texts in this thematic volume of “Engrami” contain personal views of the authors based on their own experiences. Furthermore, the same authors addressed contemporary attitudes of somnology on the mentioned topics. Sleep is almost as old as the living matter, and the process of sleep has been a subject of interest since ancient times, however, our knowledge on sleep is significantly behind our knowledge in other areas of medicine which are much younger. Although genetics or molecular biology have appeared only a little more than a hundred years ago, we have witnessed extraordinary discoveries in these areas, which enables them to hold the interest of modern science. On the other hand, the science of sleep has not yet experienced its bloom. Even though I believe that the physiology and pathology

of sleep are at least as important in the system of sciences of man, yet current knowledge on sleep owes its beginning to the first formally recognized textbook “Sleep and vigilance” released only in Chicago in 1939 by professor Nathaniel Kleitman. The next significant step in the study of sleep was a description of its dual nature. Aserinsky and Kleitman with their description of REM and NREM sleep from 1953, made it possible for the emergence of contemporary attitudes about the process of sleep and dreaming. Our first textbook on sleep was published by the academic Professor Veselinka Šusić in 1977. Further progress in understanding the physiology and pathology of sleep were procured in the last decade of the last century through information on the nature of NREM and REM parasomnias, likewise the discovery of the role of hypocretin/orexin neuropeptides in the physiology of sleep and wakefulness. It is certain that the finding of electroencephalography conducted by Hans Berger in Jena, firstly done in 1908 and published 20 years later, forms the base for the study on neurophysiology of sleep. On the other hand, neurochemistry and clinical understanding of sleep and its disorders represent the achievement of studies conducted over the last few decades. In Serbia, the area of ??sleep was very early the subject of studies. One of the first works, preserved to this day, is the work of Professor Vladimir Vujić from 1932, on measuring the pressure of the cerebrospinal fluid in wakefulness and sleep in patients with various diseases of the CNS. A very extensive work of Professor Dimitrije Dimitrijević on narcolepsy was published in 1934.

The first registration of animal sleep was conducted by the academic Prof. Dr. Veselinka Šusić, who in 1977 published a

book called “Vigilance, sleeping and dreaming” containing basic attitudes about sleep arising from her work on animals (owl, a Lesser Nordmann mole rat, cat, mouse Mongolian *Meriones unguiculatus* rat). Professor Šusić finished her MA and PhD degree in the field of sleep. At the Institute for Biological Research “Dr Siniša Stanković”, the scientific advisor Dr Rosica Veskov successfully performed sleep research in animal models. The first EEG in Serbia was set up in 1950 at the Military Medical Academy in Belgrade, and the first EEG examination in a patient with brain tumor was done by Dr. M. Ćurčić, who after finishing his specialization in Germany in 1952, published an original work in the field of clinical electroencephalography. The first EEG was introduced into the civil service, by the academic Professor Jovan Ristić in 1951. The first polysomnographic studies on humans in Serbia were performed by Prof. Dr. Dragoslav Ercegovac and Prof. Dr. Žarko Martinović who from 1972 to 1974 registered daytime sleep and from 1978 all-night sleep. In the field of psychiatry, sleep was dealt with by Professor Nikola Ilanković, who did his PhD on the subject in 1983. In early 2011, the Serbian Somnological Society (Serbian Sleep Society) was founded, with headquarters in Belgrade, at the Clinic of Neurology, CCS. Almost all the authors of this issue of “Engrami” belong to a younger group of scientists, who have more or less recently made their first steps in somnology. I hope there will be an opportunity for another number of “Engrami” that could deal either with basic research (animal models) or clinical aspects (human pathology) of the science of sleep.

Dr Slavko Jankovic, Guest Editor

# EFEKTI RESTRIKCIJE SPAVANJA NA NEUROBIOLOŠKE PARAMETRE

Slobodanka Pejović Nikolić

UDK: 612.821.7.014

Klinika za psihijatriju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

Restrikcija spavanja postala je jedna od obeležja modernog društva. Sve veći profesionalni zahtevi i promene životnog stila imaju za posledicu da ljudi tokom radne nedelje spavaju značajno kraće od osam sati dnevno, što se smatra neophodnom dužinom spavanja za održavanje optimalnog dnevног funkcionisanja [1]. Efekti restrikcije spavanja na zdravlje ljudi predmet su intenzivnijih istraživanja tokom poslednjih 20 godina.

## EFEKTI RESTRIKCIJE SPAVANJA NA POSPANOŠT I PERFORMANSU

Pospanost je stanje osnovne fiziološke potrebe i javlja se u 10 do 25% popula-

## Kratak sadržaj

U modernom 24-časovnom društvu, sve veći radni zahtevi i promene načina života imaju za posledicu da ljudi tokom radne nedelje spavaju značajno kraće od sedam sati dnevno, što se smatra neophodnom dužinom spavanja za održavanje optimalnog dnevног funkcionisanja. Epidemiološke studije su pokazale povezanost skraćenog spavanja i povećanog rizika od gojaznosti, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i karcinoma. Osim toga, laboratorijske studije, koje su uključivale zdrave, mlađe osobe, su dosledno pokazale da hronična restrikcija spavanja dovodi do velikog broja patofizioloških promena, uključujući povećanje inflamatornih markera i poremećaja regulacije glukoze u krvi, što ukazuje na potencijalne mehanizme putem kojih hronično skraćenje spavanja može uticati na zdravlje i dugovečnost. Isto tako, hronična restrikcija spavanja dovodi do značajnog smanjenja neurobihevioralne performanse (merene Testom psihomotorne vigilnosti) i povećanja nivoa objektivne pospanosti (merene Testom višestrukog uspavljivanja) što može dovesti do ozbiljnih neželjenih efekata u javnoj bezbednosti.

**Ključне reči:** restrikcija spavanja, inflamacija, pospanost, performanse

cije. Taj procenat varira u zavisnosti od definicije pospanosti. U drugoj polovini 20. veka ovaj simptom počeo je da biva predmet istraživanja čiji je rezultat veliki broj studija o prirodi i posledicama pospanosti u kliničkoj i opštoj populaciji [1, 2].

Merenje latence spavanja primenom Testa višestrukog uspavljivanja (MSLT - Multiple Sleep Latency Test) koristi se da bi se detektovala dnevna pospanost [3]. Restrikcija spavanja dovodi do povećanja pospanosti dok se pospanost smanjuje spavanjem. U ranoj studiji Carskadon-a i Dement-a, srednja latenca spavanja je bila značajno snižena posle 7 uzastopnih noći spavanja po 5 sati dnevno u poređenju sa bazalnim vrednostima [3]. Takođe,

srednja latance spavanja u navedenoj studiji se linearno smanjivala tokom svakog narednog dana restrikcije spavanja. Dozno zavisni efekat restrikcije spavanja na objektivnu pospanost, merenu MSLT-om, pokazan je u studiji tokom koje je spavanje profesionalnih vozača bilo skraćeno na 3 do 5 časova dnevno u trajanju od 7 dana [4]. Dozno zavisni efekat restrikcije spavanja na pospanost potvrđen je u nedavnoj eksperimentalnoj studiji Banks i autora [5]. Osim negativnih efekata umerene i izražene restrikcije spavanja na pospanost, više istraživanja pokazala su da i blaga restrikcija spavanja (dužina spavanja u trajanju 6 sati) tokom 5 ili 7 dana, kod zdravih, mladih ispitanika, dovodi do pad srednjih dnevnih vrednosti latence spavanja, kao i pojedinačnih vrednosti (u 9h, 12h, 15h, 17h, 19h i 21h) latenci spavanja [6,7].

## EFEKTI RESTRIKCIJE SPAVANJA NA PERFORMANSU

Performansa podrazumeva stepen psihomotorne budnosti (tj. vigilnosti). Procena psihomotorne budnosti odnosi se na reakciono vreme i održavanje pažnje, a to su elementarne crte širokog opsega ljudske performanse [8]. U tu svrhu, u istraživanjima spavanja, najčešće se koristi Test psihomotorne budnosti (PVT – psychomotor vigilance task) [8]. Zbog toga što zahteva visok stepen aktivne pažnje PVT jeste pouzdan, validan i senzitivan test procene efekata deprivacije spavanja na performansu [9].

Efekti restrikcije spavanja na performansu nisu ispitivani u istom obimu kao efekti potpune deprivacije spavanja na performansu. U slučaju hronične restrikcije spavanja, slično efektima ne pospanost, uočeno je da su posledice vezane za

performansu kumulativne. Konkretno, u istraživanju u kome je spavanje mladih ispitanika bilo ograničeno u proseku na 5 sati dnevno tokom 7 uzastopnih noći, učestalost i trajanje greški merenih PVT-om značajno su se uvećali sa svakim danom restrikcije spavanja, a oporavak od ovih deficitia je zahtevao 2 potpune noći spavanja [10]. U drugoj studiji, posledice hronične restrikcije spavanja od 4 do 6 sati na noć, u trajanju od preko 14 uzastopnih dana, uporedene su sa posledicama totalne deprivacije spavanja u toku 3 noći bez spavanja [11]. Hronična restrikcija spavanja rezultirala je kumulativnim, dozno zavisnim deficitima u performansi koji su bili slični deficitima posle totalne deprivacije spavanja [11]. Takođe, Van Dongen i autori su uočili, u kontrolisanim laboratorijskim uslovima, da neurobihevioralni deficit kao posledica gubitka spavanja značajno varira od osobe do osobe, što ukazuje na individualnu razliku u osetljivosti performanse posle deprivacije spavanja [12].

## EFEKTI RESTRIKCIJE SPAVANJA NA SEKRECIJU HORMONA STRESA-KORTIZOLA

Kortizol je krajnji proizvod hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (HPA) osovine. Endogenu sekreciju kortizola regulišu kortikotropni-oslobađajući-hormon (CRH) koji se sintetiše i oslobađa iz paraventrikularnog jedra i adrenokortikotropin (ACTH) koji se oslobađa iz hipofize. Kod osoba sa normalnim spavanjem, u većem broju studija je pokazano da sporotralasno spavanje ima inhibitorni efekat na sekreciju kortizola, dok su budnost i stadijum 1 spavanja praćeni povišenim vrednostima kortizola [13,14]. Takođe,

REM (rapid-eye-movement) spavanje, stanje aktivacije CNS, povezano je sa povišenom aktivnošću HPA osovine [14,15]. Dodatno, kod zdravih osoba, egzogeno ometanje spavanja povezano je sa značajnim povećanjem nivoa kortizola u plazmi [14,16].

U slučaju delimične deprivacije spavanja, studija koja je uključivala zdrave mlade osobe, pokazala je da jedna nedelja delimične deprivacije spavanja nije značajno uticala na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju kortizola, ni kod žena ni kod muškaraca [6]. Međutim, uočen je značajan efekat na cirkadijalni sekretorni ritam kortizola: maksimalna sekrecija kortizola, ujutru, bile je značajno niža posle restrikcije spavanja u poređenju sa maksimalnom bazalnom sekrecijom, a ta razlika je bila izraženija kod muškaraca. Kod ispitanika oba pola, maksimalna sekrecija kortizola bila je pomerena za dva sata, posle restrikcije spavanja u poređenju sa bazalnim vrednostima, tj. sa 08 časova na 06 časova. Restrikcija spavanja nije značajno uticala na minimalnu sekreciju kortizola, niti na podnevne ili večernje vrednosti [6]. U većini studija koje su usledile, pokazano je da je sekrecija kortizola ili ostala ista ili se smanjila posle manje stresne potpune ili delimične deprivacije spavanja [7,17-22], za razliku od efekta stresnijih protokola deprivacije spavanja koji mogu da dovedu do povećane sekrecije kortizola [23,24].

Protivrečnosti, vezane za sekreciju kortizola posle restrikcije spavanja, mogu se objasniti metodološkim razlikama u studijama: studije koje je karakterisala nestresogena restrikcija spavanja nisu povezane sa povećanjem nivoa kortizola (tokom perioda restrikcije spavanja, ispi-

tanici su mogli da se kreću, bilo im je dozvoljeno da gledaju televiziju, igraju kompjuterske i društvene igre za stolom, itd.) [17]. Studije u kojima je nađena povišena sekrecija kortizola posle deprivacije spavanja karakterisala je stresogena restrikcija spavanja (ispitanici su tokom noći restrikcije spavanja konstantno bili u ležećem položaju, u sobi sa prigušenim osvetljenjem i nisu im bile dozvoljene никакve aktivnosti). Takođe, nalaz povišenih večernjih vrednosti kortizola u nekim studijama u kojima je spavanje bilo smanjeno na početku noći može predstavljati promenu dvadesetčetvoročasovnog ritma; na primer, pojava tačke minimalne sekrecije, kasnije tokom noći [23].

## EFEKTI RESTRIKCIJE SPAVANJA NA NIVOË PROINFLAMATORNIH CITOKINA – INTERLEUKINA - 6 (IL-6) I TUMOR NEKROTIZIRAJUĆEG FAKTORA ALFA (TNF- $\alpha$ )

Poslednjih dvadeset godina naučnici intenzivno proučavaju ulogu proinflamatornih citokina u regulaciji spavanja. TNF- $\alpha$  je pleotropni citokin kojeg izmešu ostalog, sintetišu astrociti [26]. Studije su pokazale da TNF- $\alpha$  indukuje sporotalansko spavanje kod nekoliko vrsta i da TNF- $\alpha$  iRNA (informaciona ribonukleinska kiselina) i protein u mozgu, pokazuju cirkadijalni ritam, koji se poklapa sa ciklusom spavanje/budnost ukazujući na njegovu ulogu u regulaciji spavanja kod ljudi [27,28]. Kod ljudi, koncentracije TNF- $\alpha$  u plazmi pokazuju cirkadijalne ritmove koji su povezani sa sporotalanskom aktivnošću na EEG-u [29]. Pokaza-

no je da je cirkadijalni ritam TNF- $\alpha$  značajno promjenjen kod pacijente sa apnejom u spavanju. Maksimalne koncentracije TNF- $\alpha$  u plazmi, koje su se javile u toku noći kod kontrolne grupe, nisu bile prisutne kod pacijenata sa apnejom u spavanju [20]. Nasuprot tome, pacijenti sa apnejom u spavanju imali su povećane koncentracije TNF- $\alpha$  u popodnevniim časovima, kada su inače kod normalnih kontrolnih ispitanih koncentracije na minimumu. Takođe, u studiji koja je ispitivala citokinske profile kod pacijenata obolelih od poremačaja prekomerne dnevne pospanosti, TNF- $\alpha$  je bio povećan kod pacijenata sa apnejom u spavanju i kod pacijenata obolelih od narkolepsije, dok je korelaciona analiza pokazala pozitivnu povezanost TNF- $\alpha$  sa stepenom prekomerne dnevne pospanosti [31].

IL-6 je inflamatorni citokin koga karakteriše pleotropnost a proizvode ga osim imunih ćelije mnoge neimune ćelije i organi, uključujući i mozak [32]. Nekoliko studija je ukazalo na somnogenski efekat IL-6 kod ljudi. Dokazano je da koncentracije IL-6 u plazmi imaju cirkadijalne ritmove koji se podudaraju sa ciklusom spavanje/budnost [33]. Nivoi IL-6 su značajno povišeni i kod eksperimentalno indukovane pospanosti posle potpune ili delimične depravacije spavanja kao i u poremećajima prekomerne dnevne pospanosti (apnea u spavanju, narkolpesija) [6,31,34]. Ovi podaci zajedno sugeriraju da navedni proinflamatori citokin igra ulogu u regulaciji spavanja kod ljudi.

Eksperimentalno izazvana restrikcija spavanja intezivno se koristi u istraživanju spavanja a prilikom ispitivanja veze

mogućih faktora koji utiču na regulaciju spavanja i ciklusa spavanje/budnost. Povećanje koncentracije proinflamatornih citokina u plazmi posle delimične depravacije spavanja pokazano je u više studija. Skraćenje spavanja za 2 sata, tokom jedne sedmice kod zdravih, mlađih muškaraca i žena, rezultira povećanjem IL-6 [6]. Ovo povećanje je povezano sa većom količinom sporotalsnog spavanja tokom noći i povišenom pospanošću tokom dana. U istoj studiji jedna sedmica delimične depravacije spavanja dovela je do značajnog povećanja TNF- $\alpha$  ali samo kod muškaraca, što je ukazalo na mogućnost da su žene otpornije na gubitak spavanja, što dalje, možda doprinosi manjem riziku od kardiovaskularnih bolesti i dužem životu žena [6]. Navedeni rezultati potvrđeni su nedavnim istraživanjem o efektima blage restrikcije spavanja (skraćenje dužine spavanja sa 8 na 6 časova dnevno) tokom 5 dana ukazala je na značajno povećanje dvadesetčetvoročasovnih nivoa IL-6 u plazmi u odnosu na bazalne vrednosti. Osim navedenog značajnog povećanja nivoa IL-6 u plazmi posle blage (6 sati spavanja dnevno tokom jedne nedelje) [6,7], pokazano je i povećanje IL-6 posle srednje do teške (4 sata spavanja dnevno tokom 12 dana) restrikcije spavanja [35], kao i povišena monocitna produkcija IL-6 [36] i povećanje nivoa IL-6 mRNA[37] tokom jutra posle restrikcije spavanja. Važno je naglasiti da je povećanje IL-6, markera sistemske inflamacije, povezano sa povećanim rizikom od insulinske rezistencije, kardiovaskularnih oboljenja i osteoporoze [38,39].

Zbirno, studije delimične depravacije spavanja ukazuju na to da je gubitak spavanja povezan sa značajnim povećanjem

IL-6. Prema tome, moglo bi se reći, da IL-6 ispunjava kriterijume humanog faktora spavanja i da je njegova sekrecija u skladu sa homeostatskim modelom akumulacije toksina spavanja tokom budnosti i pod uticajem i homeostatskih i cirkadijalnih faktora [48,49].

## ZAKLJUČAK

Veliki broj eksperimentalnih studija pokazao je da je restrikcija spavanja povezana sa povećanjem proinflamatornih citokina, naročito IL-6, koji su predloženi kao medijatori prekomerne dnevne pospanosti. Uskraćivanje spavanja u nestresogenim uslovima nije povezano sa povećanjem kortizola – krajnjeg proizvoda HPA osovine, dok se njegovi nivoi, izgleda, smanjuju tokom noći oporavka posle deprivacije spavanja. Stepen budnosti i performansa značajno su smanjeni kao posledica restrikcije spavanja. Zbirno, ovi rezultati ukazuju na: 1) adekvatno spavanje je neophodno ne samo za funkcionisanje centralnog nervnog sistema nego i za zdravlje i dugovečnost; 2)

čak i umerena deprivacija spavanja ima nepovoljne posledice po zdravlje, što dovodi u pitanje podelu spavanja na „neophodno“ i „izborne“; 3) deprivacija spavanja povezana je sa smanjenom aktivnošću HPA osovine, čime se može objasniti kratkotrajni antidepresivni efekat deprivacije spavanja; 4) iako ne izaziva povećanje kortizola, hormona stresa, gubitak spavanja ima nepovoljni efekti na budnost, performansu i inflamatorne markere, što ukazuje na to da je deprivacija spavanja „stres“ i za dušu i za telo.

---

## ZAHVALNOST

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr A. Vgontzas-u, direktoru Centra za istraživanje i lečenje poremećaja spavanja na Penn Stejt Univerzitetu, Pensilvanija, SAD, na nesobičnoj pomoći i sugestijama tokom izrade ovog rada.

# THE EFFECTS OF SLEEP RESTRICTION ON NEUROBIOLOGICAL PARAMETERS

Slobodanka Pejović Nikolić

Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

## Summary

In modern 24-h society, the increasing work demands and lifestyle changes have resulted in the adults sleeping during the weeknights considerably less than the eight hours per night which is considered to be necessary to sustain optimal daytime functioning. Epidemiological studies have shown the association of short sleep duration and the increased risk of obesity, diabetes, cardiovascular diseases and cancer. Furthermore, laboratory studies in healthy, young adults have consistently demonstrated that chronic sleep restriction results in a number of abnormal physiologic changes including increased inflammatory markers and impaired blood glucose regulation suggesting the potential mechanisms whereby chronic sleep curtailment may affect health and longevity. Also, chronic sleep restriction results in a significant decrease of neurobehavioral performance (measured by Psychomotor Vigilance Task) as well as an increase in objective sleepiness levels (measured by Multiple Sleep Latency Test) which may lead to serious adverse effects in public safety.

**Key words:** sleep restriction, inflammation, sleepiness, performance

## Literatura

1. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practices of sleep medicine*. Philadelphia, Pa: Saunders; 2000. p.13-23.
2. Bonnet MH, Arand DL. Sleepiness as measured by the MSLT varies as a function of preceding activity. *Sleep* 1998; 21:477-84.
3. Carskadon MA, Dement WC. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology* 1981; 18: 107-13.
4. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12: 1-12.
5. Banks S, Van Dongen HP, Maislin G, Dinges DF. Neurobehavioral dynamics following chronic sleep restriction: dose-response effects of one night for recovery. *Sleep* 2010; 33:1013-26.
6. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2119-26.

7. Pejovic S, Basta M, Vgontzas AN, et al. Effects of recovery sleep after one work week of mild sleep restriction on interleukin-6 and cortisol secretion and daytime sleepiness and performance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305:E890-6.
8. Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav Res Meth Instr Comp* 1985; 17:652-55.
9. Doran SM, Van Dongen HP, Dinges DF. Sustained attention performance during sleep deprivation: Evidence of state instability. *Arch Ital Biol* 2001; 139:253-67.
10. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20:267-77.
11. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003; 26: 117-26.
12. Van Dongen HPA, Baynard MD, Maislin G, et al. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 2004; 27:423-33.
13. Vgontzas AN, Chrousos P. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 15-36.
14. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, et al. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 352.
15. Chrousos GP, Kattah JC, Beck RW, et al. Side effects of glucocorticoid treatment. *JAMA* 1993; 269:2110-12.
16. Steiger A, Holsboer F. Neuropeptides and human sleep. *Sleep* 1997; 20:1038-52.
17. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 253-61.
18. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:126-33.
19. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010; 99:651-56.
20. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1476-82.
21. Wu H, Zhao Z, Stone WS, et al. Effects of sleep restriction periods on serum cortisol levels in healthy men. *Brain Res Bull* 2008; 77: 241-45.
22. Faraut B, Boudjeltia KZ, Dyzma M, et al. Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. *Brain Behav Immun* 2010; 25:16-24.
23. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20: 865-70.
24. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5762-71.
25. Van Cauter E. Endocrine Physiology. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practices of Sleep Medicine* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.p 266-82.

26. Breder CD, Tsujimoto M, Terano Y, et al. Distribution and characterization of tumor necrosis factor-a like immuno-reactivity in the murine central nervous system. *J Comp Neurol* 1993; 337:543-67.
27. Takahashi S, Kapás L, Fang L, et al. An anti-tumor necrosis factor antibody suppresses sleep in rats and rabbits. *Brain Res* 1995; 690:241-44.
28. Takahashi S, Kapás L, Seyer JM, et al. Inhibition of tumor necrosis factor attenuates physiological sleep in rabbits. *NeuroReport* 1996; 7:642-46.
29. Darko DF, Miller JC, Gillin C, et al. Sleep electroencephalogram delta-frequency amplitude, night plasma levels of tumor necrosis factor a, and human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12080-84.
30. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:1080-86.
31. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-16.
32. Papanicolaou DA, Vgontzas AN: Interleukin-6: the endocrine cytokine (invited editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1331-33.
33. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H-M, et al. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12: 131-40.
34. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2603-07.
35. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 2007; 30:1145-52.
36. Irwin MR, Wang M, Campomazor CO, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1756-62.
37. Irwin MR, Carrillo C, Olmstead R. Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 54-57.
38. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
39. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-58.
40. Borbély AA: A two-process model of sleep. *Hum Neurobiol* 1982; 1:195-204.
41. Krueger JM, Obal FJ, Fang J, et al. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933: 211-21.

---

Slobodanka Pejović Nikolić  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije,  
Beograd, Srbija  
bobapejovic@gmail.com

# **POREMEĆAJI SPAVANJA KOJE KARAKTERIŠE NARUŠENJE GRANICE IZMEĐU SPAVANJA I BUDNOSTI I POREMEĆENA MOTORNA KONTROLA STADIJUMA SPAVALA**

**Slavko M. Janković**

UDK: 612.821.7.014:616.89-008

Centar za poremećaje spavanja,  
Klinika za neurologiju,  
Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

## **Kratak sadržaj**

Iako je proces spavanja verovatno star koliko i celokupan živi svet; iako spavanje okupira 1/3 ljudskog života; iako je spavanje vitalan oblik ponašanja čiju svrhu ne poznajemo; ipak su prvi koraci, koji su nam omogućili da udjemo u neke tajne spavanja načinjeni tek u prošlom veku. Prvi elektroencefalogram (EEG) je 1908. godine registrovao Hans Berger u Jeni, a svoje otkriće je objavio dvadeset godina kasnije, 1929. godine. Prvi zvanično priznat udžbenik o spavanju sa nazivom „Sleep and Wakefulness“ je u Čikagu napisao američki profesor Nataniel Kleitman tek 1939. godine, a dualnu prirodu spavanja (NREM i REM) su prvi opisali Aserinski i Kleitman 1953 godine. U Srbiji je prvi udžbenik o spavanju, sa nazivom „Budnost, spavanje i sanjanje“, napasala Akademik Veselinka Šušić 1977. godine. Poslednje dekade XX veka „prodrome“ su domen spavanja sa novim otkrićima. Opisano je nekoliko poremećaja uz patofiziološka saznanja (npr. Sleep related eating kao NREM, i REM sleep behavior disorder kao REM sleep parasomnia). Okriven je CPAP aparat za tretman sleep apnee.

Poslednje dekade XX veka sa otkrićem neuropeptida hipokretina/oreksina donela su saznanja o prirodi narkolepsije, čija je terapija time značajno poboljšana. Patofiziologija NREM parasomnia (hodanje u spavanju ili mesečarenje, konfuzno razbudjivanje, noćni strahovi, ishrana ili seks vezani za spavanje) kao i nekih REM parasomnija (poremećaj ponašanja u REM spavanju) objašena je na novi način. Ova fundamentalna otkrića dala su i nove poglede na prirodi procesa spavanja. Omogućila su nam da bolje percipiramo proces spavanja, njegovu fiziologiju i patologiju i da bolje razumemo tzv. procese “disocijacije faza sna”

**Ključne reči:** spavanje, NREM, REM parasomnia, narkolepsija

*„Ukoliko spavanje nema absolutno vitalnu funkciju, to bi bila najveća greška koju je proces evolucije ikada napravio.“*

Allan Rechtschaffen  
University of Chicago  
Sleep Laboratory Smithsonian,  
Novembar 1978

Iako je proces spavanja verovatno star koliko i celokupan živi svet; iako spavanje okupira 1/3 ljudskog života; iako je spavanje vitalan oblik ponašanja čiju svrhu ne poznajemo; ipak su prvi koraci, koji su nam omogućili da udjemo u neke tajne spavanja načinjeni tek u prošlom veku. Prvi elektroencefalogram (EEG) je 1908. godine registrovao Hans Berger [1] i to otkriće, posle 20 godina tajnovitosti, objavio tek 1929. godine [2]. Prvi zvanično priznat udžbenik o spavanju sa nazivom „Sleep and Wakefulness“ je u Čikagu napisao američki profesor Nathaniel Kleitman tek 1939. godine [3], a dualnu prirodu spavanja (NREM i REM) su prvi opisali Aserinsky i Kleitman 1953 godine [4]. U Srbiji je prvi udžbenik o spavanju, sa nazivom „Budnost, spavanje i sanjanje“, napasala Akademik Veselinka Šušić 1977. godine [5]. Na Institutu za biološka istraživanja „Dr Siniša Stanković“, spavanjem na animalnim modelima se vrlo uspešno bavila naučni savetnik Dr sci Rosica Veskov.

Spavanje je u Srbiji vrlo rano postao predmet proučavanja. Medju prvim radovima koji su sačuvani do danas je rad profesora Vladimira Vujića iz 1932. godine o merenju pritiska cerebrospinalnog likvora u budnosti i spavanju kod bolesnika sa različitim bolestima centralnog nervnog sistema (CNS) [6]. Vrlo obiman rad profesora Dimitrija Dimitrijevića o

narkolepsiji koji je objavljen 1934. godine daje opis narkolepsije kome, u najširem smislu, nemamo mnogo šta da dodamo ni danas [7] (oba rada je moguće videti u celini na sajtu Srpskog somnološkog društva: [www.sss.rs](http://www.sss.rs)).

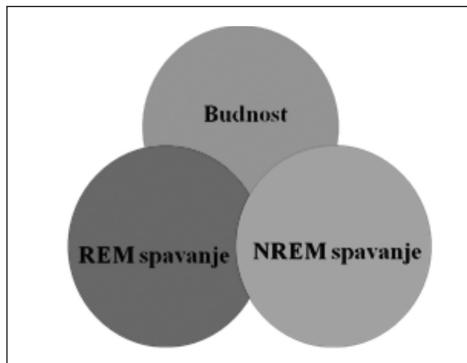
Dalji prodor u shvatajući fiziologije i patologije spavanja su tokom poslednjih nekoliko decenija prošlog veka obezbedila saznanja o prirodi NREM i REM parazomnija [8] kao i, u njegovoj poslednjoj dekadi, otkriće uloge hipokretin/oreksin neuropeptida u fiziologiji budnosti i spavanja [9].

Poslednjih decenija je više otkrića „potreslo“ svet spavanja. Opisano je nekoliko bolesti („Ishrana vezana za spavanje“ u okviru NREM parazomnija; „Poremećaj ponašanja u REM spavanju“ kao REM parazomnija) [10, 11] čija je patofiziologija u velikom stepenu shvaćena. Proizveden je i usavršen aparat (pozitivni kontinuirani vazdušni pritisak) koji gotovo u potpunosti sprečava prestanke disanja (*apnoea ad somnum*) u spavanju. Poslednja decenija XX veka je otkrićem neurotransmitera budnosti (hipokretin/oreksin) donela saznanja o prirodi Narkolepsije, bolesti spavanja u čijem lečenju su napravljeni značajni koraci. Otkrivena je patofiziologija NREM parazomnija (hodanje u spavanju ili mesečarenje, konfuzno razbudjivanje, noćni strahovi, ishrana ili seks vezani za spavanje) ali i REM parazomnija (poremećaj ponašanja u REM spavanju).

Ova fundamentalna dostignuća su donela nov pogled na prirodu procesa spavanja. Ona su omogućila da bolje sagledamo fiziologiju i patologiju spavanja i da shvatimo procese koji se nazivaju „disociirana stanja spavanja“.

Kod čoveka postoje tri osnovna oblike vigiliteta (stanja budnosti). To su bud-

nost, NREM spavanje (tokom koga se spava) i REM spavanje (tokom koga se sanja). To su tri biološka modusa našeg postojanja, od kojih je svaki „pod upravom“ odredjene grupe neurona koji su odgovorni za početak i kraj procesa. Dihotomija procesa spavanja je poznata od 1953. godine kada je, posle proučavanja na deci, shvaćeno da kako u bhevioralnom tako i u elektrofiziološkom smislu postoji spavanje (non-rapid eye sleep = NREM) i sanjanje (rapid eye movement sleep = REM) [4]. (slika 1)



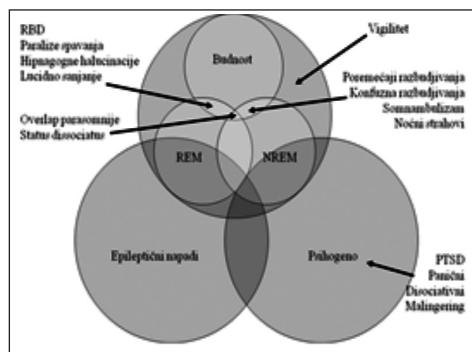
*Slika 1. Tri stanja vigiliteta (svesti) kod čoveka.*

*Figure 1. Three states of vigility (consciousness) at humans*

Postojanje disociranih stanja spavanja podrazumevaju postojanje izmešanih stanja vigiliteta tj. prisustvo određenog stadijuma spavanja istovremeno sa nekim drugim stadijumom spavanja ili prisustvo nekih elemenata određenog stadijuma spavanja u budnosti (Slika 2).

Koncept disociranosti elemenata spavanja je nastao 1965. godine kada je Michael Jouvet na univerzitetu Claude Bernard izveo eksperimente na mačkama i primetio da povreda moždanog stabla može da dovede do poremećaja u kome REM spavanje nema fiziološku atoniju

[12]. Njegove životinje su bile u stanju da „odigraju“ ili „odglume“ svoje snove, tj. njihova REM faza sanjanja nije bila praćena fiziološkom paralizom svih mišića (osim očnih i mišića disanja). Mačke su u skladu sa sadržajem sna (strah, napad, odbrana) odigrale svoj san. Otkriće RBD je omogućilo prepoznavanje drugih patoloških stanja kao što su Sindrom preklapanja parasomnija, udruženost narkolepsije i RBD, i status dissociatus-a.



*Slika 2. Preklapanje vigiliteta (stanja svesti) i motornih dogadjaja*

*Figure 2. Overlap of vigility (state of consciousness) and motoric events*

Sledeći korak je načinio Carlos Schenck 1986. godine koji je kod ljudi opisao bolest koju je nazvao Poremećaj ponašanja u REM spavanju (REM sleep behavior disorder, RBD) [10] u kojoj, obično stariji ljudi, odigraju svoje snove. Najčešće se dešava da sanjaju da ih napadaju životinje ili ljudi tako da im je život u opasnosti. U pokušaju odbrane povrede partnera s kojim spavaju (najčešće supruge koje trpe značajne torture u vidu fizičkog zlostavljanja a često i značajnih povreda). Karakteristično je da je bolest pogadjala dobroćudne bolesnike, koji u budnosti ne bi nikoga povredili a najmanje dugogodišnjeg člana porodice. Odmah je shvaćeno da se, umesto fiziološke

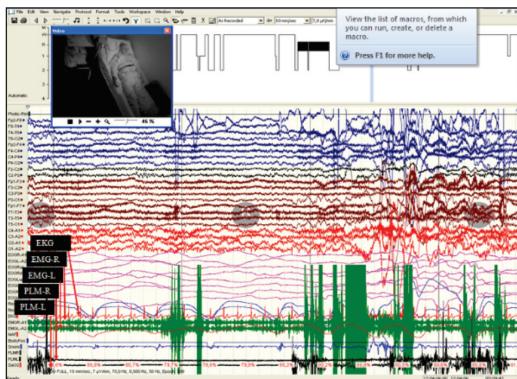
paralize poprečno-prugastih mišića, radi o očuvanju tonusa u svim mišićima tokom REM stadijuma; normalno kod čoveka tokom sanjanja postoji potpuno odsustvo mišićnog tonusa i to je jedini period kod čoveka kada je potpuna paraliza tela – normalan tj. fiziološki način. Disocijacija između sadržaja (halucinatorični materijal sna) i motorne aktivnosti (prisustvo tonusa i aktivnosti umesto potpune paralize) predstavlja glavnu karakteristiku REM spavanja u okviru RBD. Godine 1990. RBD je kao bolest uključen u Medjunarodnu klasifikaciju poremećaja spavanja [14, 15] sa tačno određenim dijagnostičkim kriterijumima.

NREM parasomnije, a medju njima mesečarenje (*somnambulismus*) je prva parasomnija koja je ukazala na mogućnost istovremene koegzistencije stadijuma ili delova stadijuma spavanja. Koncept da spavanje i budnost nisu uvek međusobno isključiva stanja svesti kao i da različite varijable koje deklarišu stanje svesti (budnost, NREM, REM) mogu da se javi simultano ili brzo da osciluju, predstavlja je novost. Ovakav stav je ujedno postavio osnov za shvatanje primarnih parasomnija. Oko 2000. godine su se postavila pitanja u vezi mesečarenja: 1) kako je moguće da neko spava i hoda? Ili, 2) kako je moguće da neko spava, hoda i obavlja manje ili više složene (automatske) motorne radnje (počev od hodanja pa do upravljanja automobilom)? Ili, 3) kako je moguće da neko spava, hoda, obavlja motorne radnje a da se ničega ne seća. Otvorila su se i neka pitanja na koja još nemamo odgovore, kao na primer: Da li je spavanje globalan ili lokalni proces? Koji deo mozga spava, a koji je budan? Koja je “minimalna jedinica spavanja”? Kakva je njena gradja: tačkasta ili

stubičasta? Da li je spavanje regulisano “odozgo” ili “odozdo”? Za sada je moguć odgovor samo na pitanje kako je moguće da neko delom mozga spava - a delom je budan; kako je moguće da je motorno aktivan, i da misli - a da se ne seća ničega.

Parasomnije predstavljaju značajan klinički fenomen koji se javlja zajedno sa reorganizacijom rada mozga tokom budnosti i stadijuma spavanja, pa se zato najčešće javljaju u izmeni iz jednog u drugo stanje. Tokom izmene budnosti i stadijuma NREM i REM spavanja odigrava se opsežna reorganizacija centralnog nervnog sistema (CNS). Veći deo CNS-a je aktiviran u sva tri stanja, ali na različite načine. Parasomnije su klinički dogadjaji koji se javljaju tokom reorganizacije CNS-a u budnosti ili spavanju pa njihovoj pojavi posebno odgovaraju brze tranzicije jednog u drugo stanje. Obzirom da veći broj neuralnih mreža, neurotransmitera i drugih supstanci koje određuju stanje svesti moraju da deluju sinhrono da bi obezbedile jasniju deklaraciju stanja svesti, kao i da postoje česte tranzicije između pojedinih stanja ciklusa budnost-spavanje, čudno je da greške u jasnom deklarisanju stadijuma svesti nisu češće [16] od ovih koje smo naveli ili onih koje će tek uslediti. Osim fenomena disocijacije svesti (stanja budnosti i spavanja) u kome se dva stanja svesti preklapaju ili se javljaju istovremeno, verovatno postoje i drugi uzročni fiziološki fenomeni koji do prinose pojavi kompleksnog motornog ponašanja tokom spavanja ko na primer 1) aktivacija lokomotornih centara tokom spavanja, 2) inercija spavanja (period konfuzije ili dezorientacije tokom tranzicije iz spavanja u budnost) tokom razbudjivanja i 3) nestabilnost stadijuma spavanja (oscilacija između budnosti i

spavanja). Postojanje parasomnija koje su posledica mešanja stanja svesti, i narcolepsije, podržava koncept da budnost i spavanje nisu medjusobno isključiva stanja, a da spavanje nije obavezno problem mozga kao celine [17]. Zapravo, istovremeno postojanje lokalne budnosti i lokalnog spavanja predstavlja osnov za shvatanje primarnih parasomnija. Ovakav nalaz ukazuje na postojanje generalizovanog poremećaja motorne kontrole tokom NREM i REM spavanja. Poremećaj ponašanja u REM spavanju (RBD) je često povezan sa „Periodičnim pokretima ekstremiteta u spavanju“ (PLMS) tokom NREM spavanja što je još jedan primer disfunkcije motorne kontrole kod jednog istog bolesnika tokom sanjanja odnosno spavanja (Slika 3). Ovo nam ukazuje da motorne disfunkcije tokom spavanja zahvataju više stanja vigilite: RBD u REM spavanju, PLMS u NREM spavanju, a „Periodični poremećaji pokreta ekstremiteta“ u budnosti (PLMW) i u spavanju (PLMS).



*Slika 3. Video-polisomnografija bolesnika sa RBD. Primetiti visok tonus mišića ispod brade (zelena boja).*

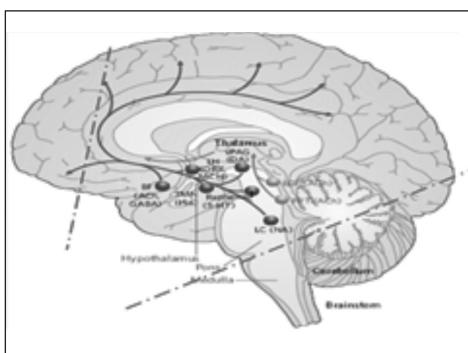
*Figure 3. Video-polysomnography of patient suffering REM disorder is sleep. Notice high tension of submental muscle (green colour)*

Često se dešava da kod istog čoveka postoji nekoliko poremećaja razbudjivanja. Na primer, nekada je kod odraslih teško razlikovati agitirani somnambulizam od noćnih mora/strahova. Ovaj primer ukazuje na postojanje višestrukog preklapanja simptoma medju poremećajima razbudjivanja. Povremeno se RBD vidja u vezi sa NREM parcijalnim razbudjivanjem, u kom slučaju se može dijagnostikovati nedavno opisan „Sindrom preklapanja parasomnija“. Ovakav nalaz ukazuje na postojanje generalizovanog poremećaja motorne kontrole tokom NREM i REM spavanja. RBD je često povezan sa Periodičnim pokretima ekstremiteta u spavanju (PLMS) tokom NREM spavanja, što je još jedan primer disfunkcije motorne kontrole tokom NREM i REM spavanja kod jednog istog bolesnika.

Osnovni poremećaj NREM parasomnija (bilo da se radi o somnambulizmu, noćnim strahovima, konfuznom razbudjivanju, ishrani ili seksu vezanim za spavanje) je istovremeno postojanje lokalne budnost i lokalnog spavanja. Radi se o rušenju granica izmedju budnosti i NREM spavanja, sa istovremenom koegzistencijom ova dva stanja kao osnovnim poremećajem. Prvi rad koji je dao naučnu potvrdu je SPECT studija tokom epizode somnambulizma koja je pokazala postojanje povećanog regionalnog protoka krvi u posteriornom cingularnom korteksu, kao i smanjenje u frontoparijetalnim asocijativnim kortikalnim regionima [18]. Drugi rad je kod bolesnika sa epilepsijom (intracerebralne elektrode i video postavljeni radi preoperativne pripreme) pokazao da tokom epizode razbudjivanja sa konfuznošću postoji: 1) preuranjena aktivacija motornog i cingularnog korteksa sa postojanjem brze aktivnosti

koja se vidja u budnosti; 2) frontoparijetalni asocijativni kortex je prikazao postojanje delta aktivnosti. Na taj način su razbudjenje motornog i cingularnog korteksa u konfliktu sa trajnim stanjem spavanja koje se vidi kod asocijativnog korteksa. Ovi nalazi predstavljaju neurofiziološki supstrat i potvrdu rezultata dobijenih analizom SPECT-a kod bolesnika u somnambulnoj epizodi. Rad na bolesniku sa epilepsijom i implantiranim dubokim elektrodamama kod koga je „uhvaćena“ epizoda mesečarenja je pokazao da čovek ne spava celim mozgom. Prvi put je jedan vekovni stav koji kaže da „ceo možak spava“, uzdrman shvatanjem da neki delovi mozga spavaju (odgovorni su za spavanje i razmišljanje na nivou mentacije) dok su drugi budni (odgovorni su za hodanje odnosno izvršavanje motornih zadataka). Kod ovog bolesnika je EEG pokazao da prednji (frontalni, asocijativni) regioni mozga spavaju i odgovorni su za nastanak sporo-talasne aktivnosti (NREM); s druge strane, isto registrovanje je pokazalo da centralni (motorni) regioni pokazuju aktivnost budnosti i da su odgovorni za istovremeno postojanje superpozicije brze aktivnosti budnosti na sporu aktivnosti spavanja kod istog ispitanika i u istom momentu. Sve se dešavalo kod jednog istog bolesnika („jedan možak“) u isto vreme ali iznad različitih regiona mozga. Time je Kartezijanska dogma koja predpostavlja postojanje isključivog dualiteta („ili spavam ili sam budan“) pala u vodu: bilo je moguće da u jednom istom momentu isti čovek bude i budan i da spava. Frontalni regioni koji spavaju su odgovorni za potpunu amneziju za dogadjaje koji se dese tokom mesečarenja, a motorni regioni su odgovorni za kretanje i izvršenje motornih zadataka (koji mogu biti prosti ili slo-

ženi, uključujući upravljanje mašinama, ali i seksualne ili kriminalne radnje uključujući i homicid). Koegzistencija ova dva procesa (budnost i spavanje) je realno moguća. Generatori motornih obrazaca koji su rasuti duž subkortikalnih (od diencefalona – medjumozga, pa do kičme- ne moždine) struktura su u stvari izvršni organi motornih centara korteksa. Odra- sle mesečare je teško, a decu gotovo ne- moguće probuditi pa se to i ne preporu- čuje. Kod mesečara postoji disocijativni fenomen koji je fascinantna paradoks: istovremena koegzistencija intenzivne en- dogene razbudjenosti i egzogene neraz- budljivosti kod istog čoveka u isto vreme (Slika 4) [16].



Slika 4. Funkcionalna kompartimentalizacija mozga kod parasomnija: koegzistencija budnosti i spavanja u istom mozgu u isto vreme.  
Figure 4. Functional compartmentalisation of brain in parasomnias: coexistence of wakefulness and sleep in the same brain in the same time.

Saznanje da čovek ne spava celim već samo određenim delom mozga zapravo ne iznenadjuje. Primeri u biološkom sve- tu koji nas okružuje su brojni a poznati su od davnina. Međutim, nije bilo po- znato da disocijativna „ponašanja“ mo- zga mogu da se vide i kod najviših prima- ta – čoveka.

Prvi čovek koji je otkrio da sisari ne spavaju celim mozgom je bio ruski naučnik Mukhametov koji je sedamdesetih godina prošlog veka otkrio da delfini spavaju polovinom mozga [19, 20]. Kasnije se to pokazalo i za kitove kao i za sve *cetaceae*. Delfini spavaju u trajanju od oko 2 sata jednom polovinom mozga dok je oko na suprotnoj hemisferi zatvoreno (postoji potpuno ukrštanje vidnih puteva); zatim se strane menjaju a počinje da spava do tada budna hemisfera dok je oko suprotne strane zatvoreno (hemisfera koja je do tada spavala je sada budna a odgovarajuće oko otvoreno). Tokom spavanja jedno peraje je nepokretno i „spava“, a drugo koje je „budno“ radi, tako da ono održava u pokretu delfina koji spava, kružeći i skenirajući okolinu oko sebe. Kada se to ne bi odvijalo na opisani način delfini bi se udavili, jer kao i svi morski sisari moraju da udahnu vazduh. Interesantno je da delfini na severnoj polulopti Zemlje tokom spavanja kruže u pravcu kretanja skazaljke na satu, a na južnoj u suprotnom smeru, što je verovatno još jedan primer Koriolisovog fenomena. Takođe je interesantno da delfini posle radjanja mladih ne spavaju po mesec dana ili i znatno duži vremenski period, stalno su u pokretu a REM spavanje je odsutno [20a]. Kasnije ne postoji fenomen naknade izgubljenog spavanja.

S druge strane, poznato je da i ptice spavaju (prema potrebi) jednom hemisferom dok je druga budna, i obrnuto. Dugotrajnim nespavanjem odnosno naizmeničnim spavanjem hemisfera se objašnjava sposobnost ptica da kod migracije prelaze hiljade kilometara bez sletanja i spavanja. Unihemisferično spavanje ptica selica je verovatno izraz adaptacije na bazične zahteve opstanka.

Konačno, spavanje čoveka krije dobro poznatu disocijaciju u funkcionisanju mozga. Tokom REM spavanja kod čoveka postoji funkcionalna transekcija ili potpuno odvajanje aktivnosti hemisfera, zbog čega se i epileptični napadi odvijaju u jednoj hemisferi [21, 22]. Obzirom da je interhemisferični (transkalozni) saobraćaj odnosno celokupna komunikacija između dve hemisfere tokom REM-a u prekidu, favorizuje se opstanak fokalnih a poništava nastanak generalizovanih epileptiformnih pražnjena kod ljudi sa epilepsijom [23, 24]. U tom smislu REM spavanje ima protektivno odnosno antiepileptično dejstvo.

U okviru ovih disocijativnih stanja vredi pomenuti da su francuski naučnici otkrili da su deca koja su sklona mesečarenju sposobna da, ukoliko ih tokom NREM spavanja uspravimo i postavimo na noge, hodaju kao da su spontano ušla u epizodu somnambulizma.

Tokom poslednje 2 decenije 20. veka opisane su još dve interesantne bolesti. Pokazano je da u okviru NREM spavanja postoji parasomnija tipa „Ishrana vezana za spavanje“ (sleep related eating disorder, SRED) tokom koje, mahom žene, ustaju tokom spavanja, odlaze u kuhinju i jedu specifičnu hranu, a ujutru se ničega ne sećaju. [25]. Obično se lekaru jave zbog dobijanja na težini i gojaznosti (ugoje se i po nekoliko desetina kilograma) iako su svesne da preko dana ne jedu gotovo ni malo. Tokom spavanja ti bolesnici uzimaju obično visoko-kalorijsku (ugljeni hidrati), ali i svaku drugu jestivu materiju koja se može staviti u usta i proglutati (počev od slatkisa, cele šerpe pasulja, preko masti, imalina ili pomada u kupatilu). Obično ih probudi neprijatan ukus odredjene hrane ili nered u krevetu nastao zbog odnošenja svega što je

du u postelju koja se tako i zaprlja. SRED je bolest koja spada u NREM parasomnije i odlično se leči primenom specifičnih lekova [8].

Druga bolest koja je opisana je „seks tokom spavanja“ (sleep-sex) [26]. Bolesnici mogu da obave polni odnos sa osobom koja to ne želi, a da se sami toga ne sećaju. Njihove žrtve su obično drugarice ili prijateljice koje su imale nameru samo da puspavaju kod poznanika. Ti bolesnici kao i svi drugi sa nedovoljnom razbudiđenošću, prema našem zakonu, nisu kričivo odgovorni za svoje postupke jer ne postoji svest o postupcima. Zato često oslobadajuća presuda za „izvršitelja“ čini žrtvu gnevnom i nezadovoljnom sudskom odlukom.

Bolesnici sa narkolepsijom često imaju „automatsko ponašanje“ koje podrazumeva da se negde upute i hodaju, a da se posle ne sećaju nijednog dela prednjeg puta. Jedan naš bolesnik je prvog januara 2012. godine tokom šetnje Skopljem, spavajući ušao u hladan Vardar do pojasa, pa ga je tek ledena voda razbudiла. Radi se o tome da bolesnici predju deo ili ceo put spavajući, pa je jasno zašto se ničega i ne sećaju. Ovaj poremećaj se odvija u NREM spavanju kada je mišićni tonus još uvek dovoljan da održi čoveka na nogama [27].

Dešava se da bolesnici sa narkolepsijom imaju kataplektičku krizu tokom koje, premda su budni i potpuno svesni svoje okoline, nemaju tonus karakterističan za budnost pa nisu u stanju da se pokrenu ili kreću. Kod njih postoji potpuna paraliza svih poprečno-prugasti, voljno regulisanih, mišića (osim respiratornih i mišića pokretača očnih jabučica). Epizode katapleksiјe traju kratko, posle čega bolesnik ili zaspi ili produži aktivnosti uz potpuno očuvano sećanje za period budno-

sti. Radi se o specifičnom vidu disocijaciјe tokom koga u budnost „upada“ atonija koja je karakteristična za REM spavanje i održava se kraće vreme. Ovaj poremećaj nema karakteristike niti veze sa epilepsijom. Ukoliko traje duže (npr. nekoliko sati) radi se o *status cataplecticus* u. S druge strane, bolesnici sa narkolepsijom često, obično posle budjenja ili tokom usnivanja, imaju potpunu paralizu svih mišića („paraliza spavanja“) tokom koje, kao i kod katapleksiјe, imaju očuvano disanje i pokrete mišića bulbomotora. Bolesnici se veoma uplaše jer su svesni da su budni ali i da su paralizovani i da u tom stanju nisu sposobni nikoga da dozovu u pomoć niti na bilo koji način skrenuti pažnju na sebe i svoj problem. Srećom, i ovaj poremećaj je kratkotrajan (obično se trajanje meri sekundama, mada ponekad može da potraje i satima), a radi se o „intruziji“ atonije karakteristične za REM spavanje u budnost. U pitanju je bolesnik koji je potpuno budan i očuvane svesti, ali je delom zadržao karakteristiku REM stadijuma spavanja, tokom koga se sanja. Kod bolesnika sa narkolepsijom se takodje dešava da, prilikom uspavljivanja ili budjenja vide sliku sna koji se odvija pred njihovim očima. Iako su još uvek budni, ideacioni ili hipnagogni materijal se odvija, pa se često san preklapa sa realnom slikom (npr. obično vide svoju sobu u kojoj spavaju) kao kada se na televiziju dve slike preklapaju. Ovaj poremećaj je posledica pojave sadržaja sna dok je bolesnik budan. Karakterističan je za REM stadijum spavanja čija je jedna komponenta (atonija) prodrla ili se zadržala u budnosti. Ukoliko se dešavaju pri usnivanju nazivaju se hipnagogne, a pri budjenju hipnapompne halucinacije. Zapravo se radi o disocijaciјi.

ji i istovremenoj pojavi snova i budnosti [28].

Opisane bolesti predstavljaju vrlo diskretnе izraze narušene granice izmedju budnosti i spavanja NREM ili REM tipa. Često se radi o upadu elemenata REM spavanja u budnost (paralize spavanja, hipnagogne halucinacije, lucidno spavanje ili RBD), ili upadu NREM spavanja u budnost ili obrnuto, kao posledica nedovoljnog razbudjenja (mesečarenje, konfuzno razbudjivanje, noćni strahovi, SRED itd.). Navedeni poremećaji (prisustvo tonusa budnosti u REM spavanju ili pojava atonije REM spavanja u budnosti) predstavljaju izraz narušene granice izmedju budnosti i datog stadijuma spavanja.

Postojanje ovakvih disociranih stanja odnosno ponašanja ukazuje da ona imaju odvojene neuronske sisteme kontrole, što znači da je spavanje regulisano neuronskom mrežom koja integrise i orkestira funkciju odredjenog broja manjih neuronskih krugova koji su u stanju da, kod odredjenog poremećaja, nezavisno i samostalno obavljaju svoju funkciju. Proizilazi da je spavanje fundamentalno, samoorganizujuće svojstvo odredjene grupe neurona.

Ne samo da je moguće da se odredjena svojstva spavanja mešaju sa budnošću i medju sobom, nego je moguće i da se same parasomnije medju sobom izmešaju. Na primer, istovremena pojava RBD i nekog poremećaja razbudjivanja NREM tipa (somnambulizam, noćni strahovi, konfuzna razbudjivanja) dovodi do nastanka „Sindroma preklapanja parasomnija“ (parasomnia overlap sindrom) [29, 30, 31]. Ukoliko je gubitak granice izmedju stadijuma spavanja i budnosti vrlo izražen, nastaje video-polisomnografska i klinička slika stalnog disociranog stanja

(„*status dissociatus*“) kada nije moguće, ni klinički a ni pomoćnim metodama, odrđiti da li je bolesnik budan ili spava, kao ni kojim stadijumom [32]. Kompleksna klinička slika koja se sastoji od “odigravanja snova” koje podseća na RBD uz smenu ili preklapanje sa budnošću ili drugim ponašanjima vezanim za spavanje. PSG pokazuje miksturu NREM spavanja, budnosti i REM-a sa obrascem koji ne odgovara u potpunosti ni jednom od ovih stanja svesti. Ovaj poremećaj je obično vezan sa narušenim funkcionalnjem generatora motornih obrazaca pa je stanje povezano sa nevoljnim pokretima i halucinatornim (verovatno oneiroidnim) sadržajem sna koje je prisutno u budnosti. Bolest je deo sistemske bolesti koja zahvata više delova CNS-a i verovatno predstavlja formu degenerativnog oboljenja koje zahvata CNS. Posle prvog opisa od strane američkih somnologa [33], opisani su i drugi slučaji *status dissociatus*-a kod ljudi u kontekstu raznih bolesti: narkolepsije, Parkinsonove bolesti, multiple sistemske atrofije, obustave zloupotrebe alkohola, nedavne hirurgije srca, opstruktivne apneje u spavanju, ležije moždanog stabla ili fatalne familijarne insomnije. *Status dissociatus* je stanje u kome postoji nesloga duž granice stanja budnosti i spavanja. Postojanje ovakvih disociranih ponašanja ukazuje da imaju različite kontrolne sisteme, pa je spavanje sinhronizovan rad grupa neuronskih sistema. Povreda mozga menja sisteme odgovorne za održavanje i integritet budnosti, NREM i REM spavanja. Kao posledica, bazični elementi stanja svesti se mogu pomešati i dovesti do izmena svesti, elektrofiziologije mozga i bihevioralne i poligrafske ekspresije spavanja i budnosti.

Postojanje parasomnija koje su posledica mešanja stanja svesti i hipersomnije tipa narkolepsija, podržava koncept da budnost i spavanje nisu međusobno isključiva već koegzistentna stanja, a da spavanje nije obavezno problem mozga kao celine.

Konačno, možda kao izraz terminalnog stadijuma jednog hipotetičnog kontinuma, postoji i poremećaj koji se zove „uznemirena budnost“ (*agrypnia excita-*ta). Karakteriše se generalizovanom hiperaktivnošću uz gubitak NREM spavanja, mentalnim oneirizmom (nemogućnost otpočinjanja i održavanja spavanja sa snovima u budnosti) i značajnim motornom i autonomnom simpatičkom aktivacijom [34]. Ovakva klinička slika se vidi u situacijama nagle obustave uzimanja alkohola kod pijanaca (*delirium tremens*), ali i kod drugih poremećaja tipa Morvanov sindrom ili fatalna familijarna insomnija. Navedene bolesti su izraz teškog degenerativnog oboljenja CNS sa наруšenim granicama stanja vigilitea i motorne kontrole koja prati odredjene stadijume spavanja i budnosti [35].

Vredi spomenuti poremećaj spavanja koji je za sada registrovan samo kod nekih sisara (monotrema, npr. ehidna) kod kojih moždano stablo pokazuje REM aktivnost istovremeno sa NREM aktivnošću hemisfera. Ovakav nalaz se označava kao „mozaično spavanje“ i predstavlja odličan model za izučavanje poremećaja spavanja kod čoveka [36, 32].

Izneti poremećaji spavanja prikazuju sliku mozga čija disfunkcionalnost pogodja sve oblike vigilitea čoveka. Poremećaji spavanja ukazuju da je spavanje kompleksan i visoko regulisan proces, a ne prost prestanak aktivnosti. Svaki od poremećaja ukazuje da se mozak sastoji od diskretnih funkcionalnih celina od kojih je svaka, u posebnim uslovima (bolest), u stanju da funkcioniše samostalno i odvojeno od celine.

Na kraju, kao što smo počeli, završavamo izrekom koja, verujem, odlično ilustruje prirodu doživljaja vezanih za spavanje ljudi. „*U svakome od nas, čak i u dobrim ljudima, postoji priroda divlje zveri, koja se javlja tokom spavanja*“. (Platon, Republika, 1941) [37].

# **DISORDERED SLEEP CHARACTERIZED BY DISORDERED FRONTIERS OF SLEEP STAGES AND WAKEFULNESS, WITH DISORDER MOTOR CONTROL**

**Slavko M. Jankovic**

Center for sleep and sleep disturbances,  
Clinic for neurology, Clinical Center  
of Serbia, Belgrade, Serbia

## **Summary**

Although the process of sleep is probably as old as the whole living world and although it occupies one third of our lives, and although it is a vital form of behavior whose purpose we do not fully understand - still, the first steps enabling us to enter some of the secrets of the process of sleep were made only in the past century. The first human electroencephalogram (EEG) was performed by the German neurologist Hans Berger in 1908. in Jenna. He published his discovery some twenty years later, in 1929. Formally the first school-textbook on sleep, with the title „Sleep and Wakefulness“, was published in Chicago (USA) in 1939. by professor Nathaniel Kleitmann. The dual nature of sleep was described by Eugen Aserinsky and Nathaniel Kleitmann in 1953. In Serbia, the first textbook on sleep with the title “Wakefulness, sleep and dreaming” was written by the Academician professor Veselinku Šušić in 1977. The last decades of the 20<sup>th</sup> century “shook” the world of sleep with new discoveries. Several diseases were described (i.e., Sleep related eating disorder as NREM sleep, and REM sleep behavior disorder as REM sleep parasomnia) whose pathophysiology was comprehended. A CPAP apparatus was produced and perfected for the treatment of sleep apnea. The last decades of the past century with the discoveries of neurotransmitters hypocretin/orexin brought about the knowledge on the nature of narcolepsy whose therapy was significantly improved. The pathophysiology of NREM parasomnias (sleep walking or somnambulism and sleep terrors, confusional awakenings and nightmares, sleep related eating or sex) as well as some of the REM parasomnias (REM sleep behavior disorder) were explained in a novel manner. These fundamental discoveries threw new views on the nature of the process of sleep. They enabled us to better perceive the nature of the sleep process its physiology and pathology, and to better comprehend the processes called “the dissociation of sleep stages”.

**Key words:** sleep, NREM and REM parasomnia, narcolepsy

## Literatura

1. Brazier M. A. A history of electrical activity of the brain: the first half-century. Pitman medical publishing, 1961.
2. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 87: 527-70, 1929.
3. Kleitman N. „Sleep and Wakefulness“. Chicago University press, 1939
4. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 118: 273-274, 1953.
5. Šušić V. Budnost, spavanje i sanjanje. Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika, Beograd, 1977.
6. Vujić V. „Schlaf und Liquordruck. Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Schlafes“. (Universitätsklinik für Geistes- und Nervenkrankheiten; vorstand Professor Dr L. Stanojević, Belgrad, Serbien). Sonderabdruck aus Heft 1/3, Band 49 der Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie, Verlag von Julius Springer aus Wien, p: 113-128, 1932.
7. Dimitrijević D. "Beitrag zur Kenntniss der traumatischen Narkolepsie" (in Serbian and German), "Medical Review", No 3, March 1934.
8. Schenck C. Paradox lost. Midnight in the Battleground of Sleep and Dreams. Extreme-Nights, LLC, 2005.
9. De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao XB, Foye PE et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA, 95:322-327, 1998.
10. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep, 1986.
11. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. Sleep, 2002.
12. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C R Soc Biol; 159: 895-9, 1965.
13. Thorpy M J. Classification of Sleep Disorders. Journal of Clinical Neurophysiology, 1990.
14. ICSD—International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990.
15. Mahowald MW, Schenck CH. Insights from studying human sleep disorders. Nature, 437, 1279-1285, 2005.
16. Saper CB, Scammill TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature, 437: 1257-1263, 2005.
17. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. The Lancet 356:484–485, 2000.
18. Mukhametov LM, Supin YA, Polyakova IG. Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins. Brain Research, 134, 581-584, 1977.
19. Mukhametov LM. Sleep in marine mammals. Experimental brain research. Suppl 8, 227-238, 1984.
20. Mukhametov LM. Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, Inia geoffrensis. Neuroscience Letters, 79, 128-132, 1987.
21. Broughton RJ. Epilepsy and sleep: a synopsis and prospectus. In: Degen R, Niedermeyer E, Ed: Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Elsevier, 1984.
22. Rossi GF, Colicchio G, Pola P, Roselli R. Sleep and epileptic activity. In: Degen R, Niedermeyer E, Ed: Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Elsevier, 1984.
23. Halász P. Sleep, arousal and electroclinical manifestations of generalized epilepsy with spike-wave pattern. In: Degen R, Niedermeyer E, Ed: Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Elsevier, 1984.
24. Baldy-Moulinier M, Touchon J, Basset A, Billiard M, Cadilhac J, Passouant P. Sleep architecture and epileptic seizures. In: Degen R, Niedermeyer E, Ed: Epilepsy, sleep and sleep deprivation. Elsevier, 1984.
25. Schenck C. A study of circadian eating and sleeping patterns in night eating syndrome

- (NES) points the way to future studies on NES and sleep-related eating disorder. *Sleep Medicine*, 7(8) 653–656, 2006.
26. Schenck CH, Mahowald MW. Parasomnias associated with sleep-disordered breathing and its therapy, including sexsomnia as a recently recognized parasomnia. *Somnologie*, 12: 38-49, 2008.
  27. Zorick FJ, Salis PJ, Roth T, Kramer M. *Journal of Clinical Psychiatry*. 40(4), 194-197, 1979.
  28. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of sleep medicine*. Fifth Ed. Elsevier Saunders, 2011.
  29. Schenck CH, Boyd JL, Mahowald. A parasomnia overlap disorder involving sleep-walking, sleep terror, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep*, 20(11) 972-981, 1997.
  30. Provini F, Tinuper P, Bisulli F, Lugaresi E. Arousal disorders. *Sleep Medicine* 12 S22–S26, 2011.
  31. Thorpy MJ, Piazz G. *The parasomnias and other sleep-related movement disorders*. Cambridge University Press, 2010
  32. Vetrugno R, Montagna P. From REM sleep behaviour disorder to status dissociatus: Insights into the maze of states of being. *Sleep Medicine*, 12 S68–S71, 2011
  33. Mahowald MW, Schenck H. Status dissociatus: A perspective on states of being. *Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 14(1), 69-79, 1991.
  34. Guaraldi P, Calandra-Buonaura C, Terlizzi R, Montagna P, Lugaresi E, Tinuper P, Cortelli P, Provini F. Oneiric stupor: The peculiar behaviour of agrypnia excitata. *Sleep Medicine* 12 S64–S67, 2011.
  35. Lugaresi E, Provini F, Cortelli P. Agrypnia Excitata. *Sleep Medicine* 12 S3–S10, 2011
  36. Krueger JM, Rector DM, Roy S, Van Dongen HPA, Belenkay G, Panksepp J. Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nature Rev Neurosci* 9:910–9, 2008.
  37. Plato. *Republic*. Oxford University press, 1945

---

Slavko M. Janković  
 Klinika za neurologiju,  
 Klinički centar Srbije, Beograd  
 Centar za poremećaje spavanja  
 Srpsko somnološko društvo  
 11000 Beograd, Dr. Subotića 6, Srbija,  
 Tel: +381 63 8275748, Fax: +381 2684577,  
 Web: <http://neurologija.bg.ac.rs/>  
 Web: <http://www.sss.rs>  
 slavko@sezampro.rs



# NESANICA KAO FAKTOR RIZIKA ZA KARDIO-CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Tijana Bojić

UDK: 612.821.7:616.12

Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku 080, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## UVOD

Regulacija centralnog i perifernog krvotoka, uključujući i rad srca u tesnoj su vezi sa ciklusom budnosti i spavanja [4, 5]. Integrativna fiziologija spavanja je neophodan preduslov razumevanju mehanizama efekata patološki izmenjenog sna. Patološki izmenjeno spavanje (nesanica) je u tehnološki razvijenom svetu potvrđen faktor rizika [1, 6], a po pokazateljima socijalne strukture i profila mor-

## Kratak sadržaj

Nesanica i poremećaji spavanja predstavljaju zdravstveno pa i ekonomsko opterećenje tehnološki razvijenog sveta. Procenat stanovništva pogodenih ovim problemom kreće se od 23% u Japanu preko 31% u EU do 56% u SAD. Faktori rizika za nesanicu su starost populacije, svest o sopstvenom lošem zdravlju, nezaposlenost i stres kao ključni faktori rizika. Nesanica za pojedinca podrazumeva pre svega psihološke poremećaje, zatim poremećaj imuniteta, poremećaj metabolizma i kardiovaskularna oboljenja. Srbija se nalazi na prvom mestu u Evropi po smrtnosti od kardiovaskularnih poremećaja (410/100000 Evropa, 504/100000 Srbija). S obzirom na očigledne faktore rizika društvenog ambijenta i prevalence odnosno dominacije kardiovaskularnog oboljevanja na teritoriji Republike Srbije, očigledno je da nesanica postoji kao neprepoznati faktor rizika u nastanku za mortalitet populacije Srbije. Nesanica kao faktor rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti je neobrađen element doprinosa manifestaciji ovih bolesti u Srbiji. Cilj analitičke studije je da se ovaj problem determiniše kao takav i da se pokrene praktična akcija u cilju njegovog rešavanja.

**Ključne reči:** nesanica, faktori rizika, kardiocerebrovaskularne bolesti

biditeta predstavlja neprepoznat faktor rizika za cerebrokardiovaskularne bolesti i u Srbiji [3,7].

## REZULTATI IZ STUDIJA U SVETU

### Integrativna fiziologija

Integrativna fiziologija predstavlja granu medicinskih nauka koja na savremen način posmatra fenomen istraživa-

nja (spavanje) u celosti. Fenomen spavanja je fenomen mozga, fenomen za mozak i posredovan moždanim mehanizma [8], tako da je sagledavanje spavanja nemoguće bez integrativnog pristupa u analizi njegovih manifestacija.

Rezultati istraživanja Bojić i saradnika ukazuju da je odnos centralnog („feed forward“) i perifernog (barorefleksnog) upliva u regulaciji srčane frekvencije različit u ciklusu budnosti i spavanja. Periferni upliv je dominantan u NREM-u, centralni upliv je dominantan u REM-u, dok se stanje mirne budnosti nalazi između ova dva stanja. Predlog, proizašao iz ove studije potkrepljuje postojeći stav da NREM treba da bude referentno stanje („baseline“) za merenje fizioloških funkcija [9]. Obzirom na rezultat, REM faza je okarakterisana kao potencijalna faza fiziološkog rizika za paciente koji boluju od neurokardiovaskularnih bolesti kao što su ventrikularne tahiaritmije [10, 11].

Nastavak istraživanja Bojić i saradnika razrađuje ambijentalnu komponentu-ambijentalni zahtevi često preoprete adaptacione kapacitete glavnog regulacionog mehanizma kao što je kardiovaskularni sistem. Zvuk je jednostavan i primenljiv stimulus koji omogućava i opis dinamike pomenutih regulacionih mehanizama. Po prvi put je predložen od strane Lenzi (Lenzi) i saradnika [4] model za izazvani odgovor na osnovi regulisanih varijabli-na nivou autonomnog nernog sistema. Ovaj pristup izazvanog odgovora je potvrđio da je NREM faza najpodešenije dominantno barorefleksne regulacije. Stanje REM faza je faza manje fine regulacije bifaznog odgovora dok mirna budnost nije mogla biti definisana. U najbolje definisanoj fazi, NREM-u, uočen je dinamski feno-

men kašnjenja između dinamike barorefleksnog luka na nivou regulacije srčane frekvencije i barorefleksnog luka na nivou perifernih rezistencija [12].

Australijski rezultati na modelu novorođenčeta (jagnjad) potvrdili su navedene rezultate da je kardiovaskularna regulacija zavisna od faze spavanja. U ovom radu primenjena je istovetna metodologija (spontane fluktuacije) [13]. Koordinacija laboratorijskog rada profesora Adrijana Vokera (*Adrian Walker*) omogućila je lakšu interpretaciju laboratorijskih podataka.

Moždana cirkulacija je cilj izučavanja i pokazatelj moždane aktivnosti. U toku različitih faza spavanja ne dolazi do dodatnog angažmana kapilarne mreže bez obzira na različit nivo metaboličke aktivnosti [14]. Pošto su potrebe za nutrijentima (glukozom) povećane u stanjima povišene metaboličke aktivnosti, radna hipoteza je da propusnost kapilara za glukozu može biti različita. U radu primenom dvojnog radioaktivnog markera u jednom prolasku (fluorodezoksiglukoza i C14 jodoantipirin) meren je transport radioaktivne glukoze uz paralelno merenje moždanog protoka. Nije utvrđena zavisnost transportne propustljivosti krvnomoždane barijere u odnosu prema budnosti i REM-u [15].

Patofiziološki značaj ovih rezultata, uz potvrdu u objavljenim rezultatima [11, 16-18], podrazumeva neophodnost izostanka nesanice za fiziološki cirkadijalni, od stanja zavistan ciklus regulacije kardiovaskularnog sistema.

Moždani krvotok predstavlja put kojim se može izučavati nivo moždane aktivnosti. Moždana cirkulacija je fazno zavisna [19]. Koncept o regionalnom obrascu moždane aktivnosti kao neuro-

fiziološkom supstratu svesti prvi put je objavljen u saradnji Bojić et al 2005. godine [5]. Koncept je uočen kao jedinstvo u koordinisanoj aktivnosti centralnih struktura mozga (talamomezencefalična osa) u REM-u, NREM-u i anesteziji. Jedinstvo u funkcionalnosti kore velikog mozga kao dodatni uslov stanja budnosti [5] potvrđeno je rezultatima radova Kalauzi i Bojić [20, 21]. Metodološki pristupi koji su doveli do ovih rezultata su silom prilika bili različiti ali je rezultat bio postojan. Ovi rezultati daju osnovu za dalja patofiziološka istraživanja.

## NESANICA

Nesanica se definiše kao 1. nemoćnost usnivanja, 2. isprekidano spavanje, 3. izostanak okrepljućeg efekta spavanja ili 4. rano jutarnje buđenje (preneto iz Edinger et al. 2005).

### Nesanica kao naučni problem

Usled objektivne činjenice da nespanjanje uzrokuju različiti uzroci i da se istraživanja sprovode na heterogenim populacijama, rezultati istraživanja ovog problema su heterogeni.

### Nesanica kao klinički problem

Kliničke klasifikacije koje su u upotrebi (DSM, MKB, ICS, preuzeto iz Edinger et al 2005) kao osnovni klasifikacioni kriterijum imaju mogućnost terapije. Budući kriterijumi koji će neizbežno uključiti naučni pristup problemu nesanice biće zasnovani na principu neuro-psihobiološkog kauzaliteta, sa jasnim rasvetljavanjem posledica [22]. U svrhu primene u praksi savremenog vi-

đenja ovog problema od posebnog značaja je saradnja sa kliničkim delom naučne prakse.

### Nesanica i kardiovaskularne bolesti

Najčešći tipovi nesanice koja dovodi do kardiovaskularnih posledica su:

1. Primarna nesanica
2. Nesanica u vezi sa poremećajem disanja

Ova dva oblika nesanice predstavljaju nezavisne faktore rizika za kardiovaskularne bolesti i to:

- hipertenziju [23]
- koronarnu bolest srca [24, 25]
- nastanak i pogoršanje srčane insuficijencije [26].

Individualni podaci koji se odnose na nesanicu kao faktor rizika nisu jasno definisani. Daleko bolja preglednost rezultata postoji za oblik definisan kao nesanica sa poremećajem disanja. U ovom slučaju, veza sa kardiovaskularnim posledicama je evidentna. Težina poremećaja, koja se meri stepenom oštećenja disajne funkcije, u tesnoj je vezi, između ostalog sa kardiovaskularnim poremećajima [27]. Glavni mehanizmi razvoja kardiovaskularnih oboljenja kod nesanice sa poremećajem disanja su: razvoj hipertenzije i razvoj dijabetogenog profila. Ova dva puta potenciraju aterosklerotski proces čime dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti. Pogoršanje kardiovaskularnih oboljenja podrazumeva porast rizika od insuficijencije srca (više od 3 puta)[26], veći rizik od aritmija [27] kao i pogoršanje stanja grudne aneurizme.

### Nesanica i moždani udar

Standardni faktori rizika za moždani udar (hipertenzija, dijabetes, duvanski

dim, gojaznost) u 50% slučjeva predstavljaju glavni faktor rizika za ovu bolest [28]. Od ostalih ispitanih faktora rizika na prvom mestu se nalazi se nesanica sa ostalim poremećajima spavanja. Nesanicu udvostručava rizik od moždanog udara u opštoj, a u populaciji mlađih od 18 do 34 godine predstavlja i osnovni faktor rizika. U specifičnoj populaciji žena srednje dobi i nižeg socioekonomskog statusa predstavlja osnovni faktor rizika.

Izostanak spavanja se dobro toleriše do pojave tegoba u kognitivnom rasudovanju i pojave zamora. Alfa stanje (Hori stadijum 1-4), [29] nadoknađuje osećaj obnovljenosti koji donosi fiziološka dužina spavanja od 7 do 8 sati [30]. Alfa stanje je uvod u kognitivnu tranziciju, prelazak od pažnje usmerene ka spoljašnjem ambijentu ka pažnji usmerenoj unutrašnjim događajima [20] i predstavlja fundament shvatanja kognitivne insuficijencije nesanice [21, 31].

Alfa stanje (Hori 1-4) predstavlja stanje smanjene metaboličke aktivnosti parietalne i frontalne kore [32].

U nesanici regionalna adaptacija moždanog krvotoka metaboličkim potrebama specifičnim za spavanje [5] izostaje. Obrazac moždanog krvotoka u toku nesanice nema fiziološku smenu obrazaca metaboličke aktivnosti specifičnih za spavanje [30]. Regenerativni efekat na stanje moždane aktivnosti [33] izostaje i moždana aktivnost neuravnotežena prilivom kiseonika ulazi u stanje propensivnosti ka moždanom udaru. Ekstenzivna literatura o ovoj problematici je nedostatna a prirodnji zaključak je da su istraživanja u ovom pravcu neophodna.

## ZAKLJUČAK

Nesanica je ozbiljan problem za pojedincu i značajan društveni problem. Posledice nesanice su u uskoj vezi sa najučestalijim oboljenjima populacije u Srbiji. Pristup ovom najprisutnijem poremećaju spavanja u evropskoj populaciji zahteva sistematičan i sveobuhvatni pristup. Fundamentalna istraživanja spavanja daju osnov za pokretanje poboljšavanja ukupnog obrazovnog stanja populacije Srbije.

# INSOMNIA AS A RISK FACTOR FOR CARDIO-CEREBROVASCULAR DISORDERS

Tijana Bojić

Laboratory for radiobiology and molecular genetics 080, Institute for nuclear sciences „Vinča“, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Summary

Insomnia and sleep disorders represent health and social burden of developed countries. Percentage of burdened population varies from 23% in Japan, 31% in EU up to 56% in the USA . Social risk factors for insomnia are aging of population, awareness about personal illness, unemployment, and stress as a key factor. Personal consequences of insomnia include, first of all, psychological disturbances, than immunity break down, metabolic disturbances and cardiovascular diseases. Serbia is on the third place in Europe (after Russia and Ukraine) by the burden of cardiovascular diseases (410/100000 Europe, 504/100000 Serbia). By the circumstances that social ambient on one side and prevalence and dominance of cardiovascular diseases on the other side comprise, it is evident that insomnia represents unrecognized mortality risk factor in Serbia. Insomnia as the risk factor for cerebrocardiovascular diseases is neglected contributory factor to the development of these diseases in Serbia. The aim of this analytical research is to point on and mobilize action on this problem.

**Key words:** insomnia, risk factors, cerebrovascular disorders

## Literatura

1. Leger D. et al., An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin*, 2008. 24(1): p. 307-17.
2. Edinger JC, MC Means. Overview of Insomnia: Definitions, Epidemiology, Differential Diagnosis and Assessment, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W. Dement, Editors. 2005, W. B. Saunders Company. p. 702-790.
3. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni program prevencije, lečenja i kontrole kardiovaskularnih bolesti u Republici Srbiji do 2020. godine.
4. Bojić T. Mechanisms of cardiovascular control and effects of acoustic stimulation on cardiovascular system during the wake-sleep cycle, in Department of Human and General Physiology. 2003, Alma Mater Universit di Bologna: Bologna.
5. Zoccoli G, T Bojić, Franzini C. Regulation of cerebral circulation during sleep, in *The Physiological Nature of Sleep*, P.L. Parmegiani and R. Velluti, Editors. 2005, Imperial College Press: London. p. 351-369.
6. Katz DA, McHorney C.A. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*, 1998. 158(10): 1099-107.
7. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse (2013) Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Nesanica. Klinički vodič 21/13.
8. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 2005. 437(7063): 1254-6.
9. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995. 7(2): 251-67.

10. Zoccoli G, et al. Central and baroreflex control of heart rate during the wake-sleep cycle in rat. *Sleep*, 2001. 24(7): 753-8.
11. Verner RL, Josephson ME. Cardiac Arrhythmogenesis during Sleep: Mechanisms, Diagnosis, and Therapy, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W. Dement, Editors. 2005, W. B. Saunders Company. p. 1171-1180.
12. Silvani A, et al. Effects of acoustic stimulation on cardiovascular regulation during sleep. *Sleep*, 2003. 26(2): 201-5.
13. Silvani A, et al. Sleep-dependent changes in the coupling between heart period and arterial pressure in newborn lambs. *Pediatr Res*, 2005. 57(1): 108-14.
14. Silvani A, et al. Brain capillary perfusion in the spontaneously hypertensive rat during the wake-sleep cycle. *Exp Brain Res*, 2004. 154(1): 44-9.
15. Silvani A, et al. Sleep-related brain activation does not increase the permeability of the blood-brain barrier to glucose. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005. 25(8): p. 990-7.
16. Skinner JE, Mohr DN, P. Kellaway, Sleep-stage regulation of ventricular arrhythmias in the unanesthetized pig. *Circ Res*, 1975. 37(3): 342-9.
17. Orr WC, et al. Physiological sleep patterns and cardiac arrhythmias. *Am Heart J*, 1979. 97(1): 128-9.
18. Otsuka K, et al. Sleep and night-type arrhythmias. *Jpn Heart J*, 1982. 23(4): 479-86.
19. Loos N, et al. Sympathetic nervous control of the cerebral circulation in sleep. *J Sleep Res*, 2005. 14(3): 275-83.
20. Bojic T, Vuckovic A, Kalauzi A. Modeling EEG fractal dimension changes in wake and drowsy states in humans—a preliminary study. *J Theor Biol*, 2010. 262(2): 214-22.
21. Kalauzi A, Vuckovic A, Bojic T. EEG alpha phase shifts during transition from wakefulness to drowsiness. *Int J Psychophysiol*, 2012. 86(3): 195-205.
22. Harvey CJ, Gehrmann P, Espie CA. Who is predisposed to insomnia: a review of familial aggregation, stress-reactivity, personality and coping style. *Sleep Med Rev*, 2014. 18(3): 237-247.
23. Nagai M, et al. Sleep duration and insomnia in the elderly: associations with blood pressure variability and carotid artery remodeling. *Am J Hypertens*, 2013. 26(8): 981-9.
24. Cappuccio FP, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 2010. 33(5): 585-92.
25. Sands-Lincoln M, et al. Sleep duration, insomnia, and coronary heart disease among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013. 22(6): 477-86.
26. Tofield A. Insomnia linked to increased risk of heart failure. *Eur Heart J*, 2013. 34(24): 1771.
27. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2014.
28. WuMP, et al. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort. *Stroke*, 2014. 45(5): 1349-1354.
29. Hori T, Hayashi M, Morikawa T. Topography and coherence analysis of the hypnagogic EEG, in *Sleep '90*, J. Horne, Editor. 1990, Pontenagel press: Bochum. p. 10-12.
30. Voderholzer U, et al. Transient total sleep loss in cerebral Whipple's disease: a longitudinal study. *J Sleep Res*, 2002. 11(4): 321-9.
31. Kalauzi A, Vuckovic A, Bojic T. Topographic distribution of EEG alpha attractor correlation dimension values in wake and drowsy states in humans. *In press*, 2014.
32. Laufs H, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*, 2003. 19(4): p. 1463-76.
33. Tononi G, Cirelli C. A Possible Role of Sleep in Synaptic Homeostasis, in *The Physiological Nature of Sleep*. 2005, Imperial College Press: London. p. 77-103.

---

Tijana Bojic  
Laboratorija za radiobiologiju  
i molekularnu genetiku 080  
Institut za nuklearne nauke "Vinča"  
Univerzitet u Beogradu  
P.Fah 522, Mike Petrovića Alasa 11-14  
11000 Beograd, Srbija

# UPOTREBA HIPNOTIKA U RIZIČNIM GRUPAMA PACIJENATA

Nikola N. Trajanović<sup>1</sup>  
Srđan D. Milovanović<sup>2,3</sup>

UDK: 615.214.24.07

## Kratak sadržaj

Terapija nesanice hipnoticima često zahteva pažljivo razmatranje terapijskih opcija, pogotovo kod visoko rizične populacije. Poseban oprez je potreban kod davanja hipnotika trudnicama, deci i starijim osobama, delimično zbog nedovoljno jasnih terapijskih smernica u ovom domenu kada se radi o izboru hipnotika, načinu ordiniranja i odluci da li je uopšte indikovano ordiniranje hipnotika. U tri osnovne grupe medikamenta sa hipnotičkim (sopoforičnim) delovanjem spadaju benzodijazepini, nebenzodijazepinski agonisti gama-aminobuterne kiseline (GABA) (Z-hipnotici), kao i melatoninski agonisti i sekundarni hipnotici (neurotropni lekovi koji pored osnovnog imaju i sekundarno hipnotičko dejstvo). Pregled literature koji se odnosi na ozbiljne komplikacije kod trudnica i novorođenčadi u situaciji kada je trudnica tokom trudnoće koristila hipnotike ukazuje na slične šanse za nastanak poremećaja kao i prilikom trudnoće tokom koje se nisu koristili hipnotici. Velike kohortne studije ukazuju na povećanu verovatnoću pojave neželjenih dejstava prilikom primene u poslednjem trimestru.

Primena hipnotika u pedijatrijskoj populaciji predstavlja takodje izazov, ali iz druge perspektive. Neki hipnotici sa dobrom profilom u domenu farmakokinetike i blagih neželjenih dejstava, poput Z-hipnotika mogu agravirati tipično prisutna stanja kod dece poput paroxijske. Situacija kod adolescenata je komplikovana zbog povećanog rizika za zloupotrebu, potenciranih neželjenih događaja, poput paradoksalne psihomotorne agitacije ili izražene konfuzije i dnevne somnolentnosti kao posledice produženih efekata. Velike kohortne studije ukazuju na sve veću primenu hipnotika u ovoj dobroj grupi, uglavnom zbog porasta primene melatoina.

Kod starije populacije je povećana potreba za hipnoticima, ali i povećana incidenca neželjenih efekata. Primena benzodijazepina može biti uzrok povećanog rizika za padove i povrede; koji je nešto manji kod primene Z-hipnotika. Primena sopoforičnih antidepresiva koji ne pripadaju grupi tricklika kao i melatoninskih agonista je relativno bezbedna opcija. Uopšteno, a pogotovo kod grupe starijih pacijenata, bubrežne, hepatičke i plućne bolesti kao i skorije hospitalizacije predstavljaju okolnosti gde primena hipnotika, pogotovo benzodijazepina nosi najveći rizik za ispoljavanjem glavnih neželjenih efekata.

Na kraju, odluka da li će se ordinirati hipnotik, ne bi trebalo da bude vođena preteranim oprezom i nepoznanicama jer nelečenje nesanice može takođe imati ozbiljne posledice. Odluka u vezi terapije treba da bude zasnovana na naučnim principima i utvrđenim činjenicama, što znači da ordinarijus treba da bude u ovom trendu. Ne treba zaboraviti ni da upotreba hipnotika kod poremećaja spavanja nije jedini uspešni terapijski pristup, i da, gde je to god moguće, treba iskoristiti sve nefarmakološke modalitete lečenja. U svakom slučaju, koristi od popravljanja simptoma nesanice često ima dramatičan uticaj na život pacijenta i na opšti osećaj dobrobiti, što je nešto o čemu lekar koji odlučuje o lečenju mora da uzme u obzir prilikom donošenja kliničkih odluka.

**Ključne reči:** hipnotici, nesanica, starija populacija, deca, adolescenti, rizične grupe

- 1 Jedinica za istraživanje spavanja, Zapadna bolница u Torontu, Univerzitetska zdravstvena mreža, Toronto, Kanada
- 2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 3 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

## UVOD

Jedna od danas u kliničkoj praksi najčešće prepisivanih grupa lekova su sigurno hipnotici. Broj prepisanih hipnotika po pacijentu je godinama u konstantnom porastu, i u svakom trenutku značajan procenat populacije koristi neki od ovih lekova. Kao primer služi američko istraživanje iz 2010. koje pokazuje da je u datom mesecu 4.1% stanovništva starijeg od 20 godina koristilo neki od hipnotika (prvenstveno iz grupe benzodiazepina i benzodiazepinskih derivata), kao pomoć za poboljšanje spavanja [1], kao i portugalsko istraživanje [2] koje pokazuje još veći stepen upotrebe ovih lekova (13% pacijenata koristi neki od hipnotika u datom trenutku). Isto istraživanje pokazuje da, bez obzira na univerzalne smernice o dužini upotrebe hipnotika, 69% pacijenata koji ih koriste imaju staž upotrebe duži od 3 godine. Podaci iz Francuske pokazuju sličan odnos (9% stanovništva koristi hipnotik, od kojih samo polovina povremeno), s tim da je opterećenje zdravstvenih fondova na nivou od 110 miliona evra godišnje (2007.). Britanske studije iz 2006. i 2012. ukazuju na povećanje upotrebe antidepresiva i smanjenje upotrebe anksiolitika, sedativa i hipnotika (ASH) u toku perioda 1977-2010, s tim da se primiče blago povećanje relativnog udela indikacija u korist upotrebe ASH lekova kao hipnotika, uz godišnje troškove od 93.6 miliona evra u 2010 [4,5].

Inidikacije za davanje hipnotika nisu uvek jasne, delom zbog nedovršenih smernica dobre kliničke prakse, što je slučaj i u našoj zemlji koja ima aktuelan Vodič za nesanicu, delom zbog širine kliničkih indikacija na koje lekovi iz ove grupe mogu uticati, ali najvećim delom i zbog same prirode poremećaja zbog kojih se hipnotici prepisuju. Ovde nesrazmerno veliki deo uzimaju poremećaji spavanja, a

znatno manji deo perioperativne pripreme i intervencije, pripreme za medicinska snimanja, stomatološke intervencije, itd. Naime, poremećaji spavanja se podjednako često javljaju kao izolovani fenomen, ali i kao prominentni simptom u sklopu velikog broj ostalih psihijatrijskih i nepsihiatrijskih poremećaja, u kom slučaju prepisivanje leka kojim se leči osnovni poremećaj može popraviti simptom poremećenog spavanja, i samim time uticati na odluku da li i u kom obliku treba prepisati i hipnotik. Poslednjih godina raste i ideo prepisivanja hipnotika zbog neklijničkih faktora (uglavnom socio-ekonomskih), kao i zbog maladaptivnih obrazaca u sklopu „treatment-seeking“ ponašanja [6].

U osnovne podgrupe hipnotika spadaju benzodiazepini, nebenzodiazepinski hipnotici (tzv. Z-hipnotici, kao i melatoninski, odnosno M-agonisti) i sekundarni hipnotici, odnosno lekovi koji pored osnovnog imaju i hipnotičko dejstvo. Lekovi iz grupe barbiturata koji su pre nekoliko decenija bili u širokoj upotrebi kao hipnotici se u ovoj indikaciji više ne koriste zbog svojih neželjenih dejstava.

Poseban problem u prepisivanju hipnotika predstavlja njihova upotreba u, sa medicinskog stanovišta, rizičnim grupama, gde davanje leka u ubičajenoj dozi može izazvati neželjene posledice sa većom učestalošću, ili uticati na pogoršanje osnovnog poremećaja ili javljanje novog. U rizične grupe prvenstveno spadaju žene u trudnoći, deca, stariji pacijenti ili pacijenti sa (težim) komorbidnim stanjem. U ovom pregledu ćemo se prvenstveno osvrnuti na probleme vezane za upotrebu hipnotika kod trudnica i dece, sa kratkim pregledom problematike vezane za upotrebu ovih lekova kod starijih osoba.

## TRUDNOĆA

Upotreba svih lekova, pa i hipnotika, kod žena u trudniči predstavlja vrhunski klinički izazov i etičku dilemu. Relativno je malo lekova koji se u trudnoći mogu davati bez rizika po plod ili trudnicu [7]. Radi boljeg uvida u rizike pri prepisivanju lekova, regulatorna tela mnogih država su uvela kategorizaciju prema tome u kojoj meri je neki lek ispitana u ovoj populaciji, odnosno da li uopšte postoje podaci o štetnosti tog leka u toku trudnoće, pri čemu su kategorije modifikovane i prema rezultatima istraživanja na animalnom uzorku.

Što se tiče hipnotika, ukoliko koristimo široko prihvaćenu kategorizaciju koju je izradila američka FDA (Food and Drug Administration), većina benzodijazepinskih i nebenzodijazepinskih hipnotika spadaju u kategoriju „D“, retki (noviji) u kategoriju „C“. Od sekundarnih hipnotika, gotovo svi spadaju u kategoriju „C“, retki u grupu „D“. Iako upotreba lekova iz kategorije „D“ dolazi sa povećanim rizikom od ozbiljnih kongenitalnih malformacija (OKM), hipnotici su relativno često prepisivani, čak i prvom trimestru trudnoće. Očigledno je da postoji diskrepanca između smernica koje postavljaju regulatorna tela sa jedne, i kliničke prakse sa druge strane. Imajući ovo u vidu, postavlja se pitanje koliko su hipnotici sigurni u trudnoći? Opterećujući faktor koji utiče na percepciju ovog problema je svakako tragično iskustvo iz sredine prošlog veka kada je upotreba sedativa/hipnotika talidomidida dovela da brojnih teških malformacija kod novorođenčadi i promenila način na koji se generalno prepisuju lekovi u trudnoći.

U međuvremenu su rađene brojne studije koje su na velikom uzorku proučavale odnos između upotrebe hipnotika i verovatnoće da se zbog te upotrebe poveća

procenat pojave težih i ireverzibilnih malformacija ploda. Prema studiji koju su izveli Ban i saradnici [8], na velikom uzorku od 400 000 trudnoća u Velikoj Britaniji u periodu od 1990. do 2010., hipnotici su bili prepisani u prvom trimestru u 0.8% slučajeva. Od ukupnog broja trudnoća, 1.2% su u pitanju bile trudnice sa komorbidnim psihiatrijskim oboljenjima za koje postoje podaci da nezavisno dovođe do OKM, i ovaj deo uzorka nije ušao u ukupni broj trudnica kojima su prepisani hipnotici. Učestalost pojave teških malformacija nije bila povećana kod upotrebe BZD ili Z-hipnotika, i porediva je sa procentom OKM kod trudnica koje nisu koristile lekove (2.9% BZD, 2.5% Z-hipnotici, 2.7% kontrolna grupa).

U starijoj studiji iz 1992., u uzorku od 411 trudnoća tokom kojih je korišćen alprazolam u prvom trimestru, nije uočen povećani rizik od OKM ili drugih komplikacija [9]. Studija rađena na animalnom uzorku takođe nije našla značajne malformacije u uzorku posle upotrebe diazepama, s tim da je uočeno da plod u ovom uzorku ima manju prosečnu telesnu težinu (animalni uzorci tipično dobijaju veće koncentracije leka u istraživanjima, u ovom slučaku ekvivalent od 240 mg diazepama po kilogramu telesne težine na dan) [10]. Bitno je napomenuti da je starija studija [11] koja je pratila efekte upotrebe diazepama kod trudnica našla povećanu verovatnoću pojave rasepa nepca kod ploda, ali kasnije studije ovo nisu potvrđile, ali su našle (u malom uzorku) češću pojавu atrezije digestivnog trakta [12].

U značajnoj meta-analizi, podaci iz svetske medicinske literature su upoređeni sa populacionim podacima iz Švedskog registra upotrebe lekova u trudnoći, koji je pokazao da je oko pola procenta trudnica koristilo sedative/hipnotike u trudnoći (oko tri puta više u prvom trimestru u poređenju sa trećim trimestrom i pred-po-

rođajnim periodom) [13]. Učestalost OKM, naročito atrezija, je bila viša kod upotrebe nekih hipnotika u prvom trimestru (u ovoj grupi su identifikovani alprazolam, diazepam, flunitrazepam i oksazepam), međutim, observacija se odnosi na mali uzorak. Alprazolam je takođe bio povezan sa učestalijom pojavom kardiovaskularnih defekata, uglavnom septuma. Kod upotrebe u drugom i trećem trimestru, uočena je češća pojava pre-eklampsije kod trudnica, prevremenog porođaja i smanjene težine ploda kod upotrebe benzodiazepina i Z-hipnotika, i nešto manje kod upotrebe antihistaminika prve generacije kao hipnotika (uporedne svetske studije su pokazale i pojavu sindroma „mlitave bebe“ i „withdrawal sindroma“). Preporuka studije je da se BZD i Z-hipnotici koriste ređe i u manjim dozama posle prvog trimestra, kada god je to moguće. Analiza upotrebe antidepresiva sa hipnotičkim osobinama je pokazala povećanu učestalost kardiovaskularnih kom-

plikacija kod upotrebe tricikličnih antidepresiva (klomipramin, amitriptilin) u prvom trimestru, odnosno pre-eklampsije, povećanog krvarenja u periodu oko porođaja, prevremenog porođaja i reverzibilnih simptoma kod novorođenčeta prilikom upotrebe tokom 2. i 3. trimestra. Iako je upotreba mirtazapina, maprotilina i trazodona registrovana na malom uzorku, uočeno je odsustvo ozbiljnih komplikacija, što ove lekove čini prihvatljivijim za upotrebu u trudnoći [13]. Podaci za agomelatin i triptofan su, za sada, gotovo nepostojeći. Donekle zbuljujući podaci se odnose na uporednu upotrebu hipnotika i antidepresiva (AD) – dok uporedna upotreba BZD i AD dovodi do povećanog rizika od ozbiljnijih malformacija, kombinacija Z-hipnotika i AD dovodi do smanjenja rizika (protektivno dejstvo).

Zaključak ovih studija je da su benzdijazepini relativno sigurni za upotrebu u trudnoći (sa mogućim izuzetkom alprazolama), pogotovo u prvim mesecima, ali da

**Tabela 1 FDA kategorizacija lekova za upotrebu u trudnoći**  
**Table 1. FDA categorisation for medication use during pregnancy**

Kategorija A	Adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama nisu pokazale da postoji rizik za fetus u prvom trimestru trudnoće ili kasnije
Kategorija B	Studije na životinjama nisu pokazale da postoji rizik za fetus i ne postoje odgovarajuće studije na trudnicama – ili – studije na životinjama su pokazale neželjene efekte leka ali ih adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama u prvom trimestru trudnoće nisu potvrđile
Kategorija C	Studije na životinjama su pokazale neželjeno dejstvo na fetus i nema adekvatnih i dobro kontrolisanih studija na trudnicama, ali potencijalna dobit pri upotrebi leka nadmašuje potencijalni rizik
Kategorija D	Postoje jasni dokazi o neželjenom dejstvu leka na fetus na bazi podataka tokom razvoja, istraživanja ili istorije kliničke upotrebe leka, ali potencijalna dobit pri upotrebi leka nadmašuje potencijalni rizik
Kategorija X	Studije na životinjama ili na ljudima su pokazale da postoje anomalije u fetalnom razvoju i/ili postoji jasan dokaz o riziku za fetus na bazi istraživačkih podataka ili istorije kliničke upotrebe, Pri čemu rizici upotrebe leka nadmašuju potencijalnu dobit.
Kategorija N	FDA još nije klasifikovala lek u neku od kategorija

je potrebno ukalkulisati i rizike vezane za povećanu verovatnoću pojave neželjenih dejstava kod upotrebe u poslednjem trimestru. Z-hipnotici su pokazali još manju učestalost pojave povećanog rizika komplikacija, što ih čini lekovima prve linije terapije nesanice u trudnoći. Antihistaminični prve generacije mogu da budu zameni za benzodijazepine u trećem trimestru, pogotovo kod povremene upotrebe. Upotreba antidepresiva sa sedativnim dejstvom nije bez rizika, pogotovo ukoliko se koriste triciklični antidepresivi. Za postizanje hipnotičkog efekta kod depresivnih pacijentkinja može se razmišljati i o kombinovanoj terapiji koja obuhvata

upotrebu Z-hipnotika i selektivnih inhibitora preuzimanja serotoninina (SSRI) ili bupropiona. U svakom slučaju, bitno je dati objašnjenje da izbegavanje upotrebe lekova u trudnoći ne smanjuje prirodnji rizik od pojave malformacija, kao i na to da na pojavu malformacija i komplikacija značajno utiču genetski i sredinski faktori, kao i bihevioralni obrasci, te da je potrebno pažljivo ukalkulisati sve ove faktore i uporediti sa potencijalnom dobiti od upotrebe nekog leka, u ovom slučaju hipnotika, uz dogovor sa pacijentom. (Tabela 1, 2, 3)

U kliničkoj praksi se, međutim, često javlja raskorak između praktičnih potre-

**Tabela 2. Australijska klasifikacija farmaka za upotrebu u trudnoći**  
**Table 2. Australian classification for medication use during pregnancy**

<b>Kategorija A</b>	Lek je korišćen kod velikog broja trudnica i žena u fertilnom dobu bez pojave većeg broja malformacija ili indirekntih neželjenih dejstava na fetus
<b>Kategorija B1</b>	Lek je korišćen kod ograničenog broja trudnica i žena u fertilnom dobu, bez pojave većeg broja malformacija ili indirekntih neželjenih dejstava na fetus Studije na životinjama nisu dale dokaz o povećanom riziku za oštećenje fetusa.
<b>Kategorija B2</b>	Lek je korišćen kod ograničenog broja trudnica i žena u fertilnom dobu, bez pojave većeg broja malformacija ili indirekntih neželjenih dejstava na fetus. Studije na životinjama su neadekvatne ili ih nepotpune, ali postoje neki podaci koji ukazuju da nema povećanja rizika za oštećenje fetusa
<b>Kategorija B3</b>	Lek je korišćen kod ograničenog broja trudnica i žena u fertilnom dobu, bez pojave većeg broja malformacija ili indirekntih neželjenih dejstava na fetus. Studija na životinjama su pokazale da postoji povećani rizik za oštećenje fetusa, ali da nije moguće proceniti rizik kod trudnica.
<b>Kategorija C</b>	Lek koji, zbog svog farmakološkog dejstava, može da izazove neželjeno dejstvo na ljudski fetus ili novorođenče, bez uzrokovanja malformacija. Ovi efekti mogu biti reverzibilni..
<b>Kategorija D</b>	Lekovi koji su uzrokovali ili za koje se sumnja da mogu da izazovu povećen broj fetalnih malformacija ili ireverzibilnu štetu. Ovi lekvi takođe mogu imati neželjeno farmakološko dejstvo..
<b>Kategorija X</b>	Lekovi koji imaju tako visoku učestalost pojave trajnih neželjenih dejstava na fetus da ih u trudnoći ne treba koristiti, ako ni u situacijama potencijalne trudnoće.

ba lečenja i zvaničnog stava regulatornih tela koja ne preporučuju upotrebu hipnotika u trudnoći [14, 15]. Razlog za ovaku diskrepanciju između kategorizacije leka, naročito kod FDA, i podataka iz studija i kliničke prakse leži utome što FDA zahteva neuobičajno visoki stepen potvrde koji je moguće dobiti jedino kroz kontrolisana istraživanja na velikom broju trudnica, što je retko moguće ostvariti. Praktično se ne prihvataju klinički podaci i retrospektivne studije, kao ni post-marketinške dopune podataka. S druge strane, u Australiji, delimično V. Britaniji, kao i u većini evropskih zemalja koriste se prilagođene i praktičnije kategorizacije koje ove faktore uzimaju u obzir. Zato se javljaju i razlike u kategorizaciji istog leka u ovim zemljama, u poređenju sa SAD i Kanadom, u kojoj zdravstveni sistem blisko prati FDA kategorizaciju. U tabeli [4] se nalazi uporedni pregled pojedinih hipnoti-

ka koji ove razlike u kategorizaciji dobro ilustruje.

Drugi problem je što FDA prikuplja podatke na takav način da novi lek dugo ostaje nekategorizovan (kategorija N), što ga praktično diskvalificuje iz upotrebe kod trudnica. Studija iz 2011. je pokazala da je tipično vreme za kategorizaciju novog leka ili promenu kategorizacije na osnovu post-marketinških podataka u proseku 27 godina [16].

## PEDIJATRIJSKI PACIJENTI

Upotreba hipnotika kod dece je još jedan problem za koji ne postoje jasne smernice, odnosno postoji raskorak između kliničke prakse i regulative. S druge strane, kod ove populacije postoje relativno dostupni podaci iz različitih izvora, prvenstveno kroz analize upotrebe ovih lekova kod bolničkog lečenja. Studija rađe-

*Tabela 3. Nemačka kategorizacija lekova u trudnoći  
Table 3. German classification for medication use during pregnancy*

<b>Gr 1</b>	Intenzivna istraživanja na ljudima i živorinjama nisu pokazali da je lek embiotoksičan/teratogen.
<b>Gr 2</b>	Intenzivna istraživanja na ljudima nisu pokazali da je lek embiotoksičan/teratogen.
<b>Gr 3</b>	Intenzivna istraživanja na ljudima nisu pokazali da je lek embiotoksičan/teratogen. Ipak, lek pokazuje da je embiotoksičan/teratogen kod životinja
<b>Gr 4</b>	Nisu dostupne adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama. Studija na živorinjama nisu pokazali da je lek embiotoksičan/teratogen.
<b>Gr 5</b>	Nisu dostupne adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama
<b>Gr 6</b>	Nisu dostupne adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama. Studija na živorinjama nisu pokazali da je lek embiotoksičan/teratogen.
<b>Gr 7</b>	Postoji rizik da je lek embiotoksičan/teratogen kod ljudi, najmanje u prvoj trimestru.
<b>Gr 8</b>	Postoji rizik da je lek embiotoksičan/teratogen kod ljudi, tokom drugog i trećeg trimestra.
<b>Gr G9</b>	Postoji dokaz da lek uzrokuje prenatalne komplikacije i abnormalnosti.
<b>Gr 10</b>	Postoji rizik da lek uzrokuje specifičnu hormonsku reakciju kod ljudskog fetusa.
<b>Gr 11</b>	Postoji dobro dokumentovan rizik da je lek mutagen/karcinogen.

na u Viskonsinu [17] pokazuje da su midazolam i donekle lorazepam često korišćeni na pedijatrijskim odeljenjima, uprkos nedostatku smernica od strane FDA, odnosno vodiča dobre kliničke prakse, i to u svim starosnim grupama ove populacije (0-19 godina). S druge strane, kod pedijatrijskih pacijenata se benzodiazepini već dugo koriste kod neuroloških indikacija, prvenstveno za dugotrajnu kontrolu epilepsije (klonazepam, dijazepam, lorazepam, klobazam i dr.). U istraživanju većeg uzorka (267 pedijatrijskih pacijenata) koji su u kontrolisanoj međunarodnoj studiji adjuvantno koristili klobazam, nađeno je da se kod višegodišnje upotrebe ovog leka javljaju neželjeni efekti kod 60% uzorka (najčešće su bile prijavljene respiratorne infekcije, hiperpireksija i somnolencija). Od ovog uzorka, 43% je imalo ozbiljne neželjene efekte (konvulzije, pneumonija, aspiraciona pneumonija, status epileptikus i infekcije urinarnog trakta), uz napomenu da su svi pacijenti dobijali

uporedno još najmanje jedan lek kao deo terapije epilepsije. Od ukupnog broja, registrovano je 10 smrtnih ishoda, gde 9 smrtnih ishoda nisu bili u vezi sa upotrebom klobazama, dok za jedan nije mogla da se isključi posledična veza. Preporuka studije je da se klobazam može davati pedijatrijskoj populaciji, u ovom slučaju kao deo kontrole epilepsije [18]. Druga česta indikacija za (kratkotrajnu) upotrebu benzodiazepina su perioperativne situacije i dijagnostička snimanja, gde se najčešće koriste midazolam i ne-benzodiazepinski hipnotik propofol.

Što se tiče psihiatrijskih oboljenja, upotreba hipnotika/anksiolitika je relativno česta, sa nekim specifičnostima i razlikama u prilazu, kada se poredi sa upotrebom u odrasloj populaciji [19, 20, 21]. Primarna indikacija za davanje hipnotika (insomnija), je ređa u pedijatrijskoj populaciji, i u osnovi najčešće ima bihevioralnu etiologiju. Samim tim, hipnotici po pravilu nisu rešenje ovog problema, naročito

**Tabela 4. Uporedni prikaz regulative pojedinih hipnotika**  
**Tabla 4. Comperative review of regulative concerning various hypnotics**

	SAD (FDA) USA (FDA)	Australija Australia
klonazepam	D	C
alprazolam	D	kontrolisan
diazepam	D	C
buspirone	B	B1
flunitrazepam	C	kontrolisan
midazolam	D	C
lorazepam	D	C
temazepam	X	C
nitrazepam	D	D
zolpidem	C	B3
zaleplon	C	bez kat.
ramelteon	C	bez kat.
feniramin	C	A
amitriptilin	C	C
mirtazapin	C	B3
propofol	B	C

ne dugoročno. Bihevoralne intervencije, instrukcije roditeljima i poštovanje mera higijene spavanja u ovoj populaciji daju dobre rezultate. Kada je to potrebno, mogu se kratkoročno prepisati i hipnotici, s tim da je potrebno dozu korigovati prema telesnoj težini pacijenta. BZD (primarno klonazepam) se često daju mlađoj deci koja imaju rekurentnu parasomniju u okviru koje postoji opasnost od (samo)povređivanja, mada većina slučajeva dečje parasomnije ne zahteva nikakvo farmakološko lečenje. Prolazne (situacione) nesanice se mogu tretirati benzodijazepinskim lekovima (lorazepam, klonazepam, midazolam), ili sa Z-hipnoticima (uz oprez, imajući u vidu moguću pojavu ili pogoršanje parasomničkih aktivnosti kod upotrebe hipnotika iz ove podgrupe). U ovom segmentu pedijatrijske populacije se mogu koristiti i soporifični antihistamini. Kod sekundarne insomnije sa psihiatrijskim komorbiditetom, moguće je iskoristiti sporedno hipnotičko dejstvo većine tricikličnih antidepresiva (TCA), kao i trazodona i mirtazapina, iako kod ova poslednja dva leka nema dovoljno studija rađenih na pedijatrijskoj populaciji da bi se potpuno procenila mogućnost nastajanja neželjenih dejstava. Isto tako, još uvek nema dovoljno podataka o sigurnosti upotrebe melatoninskih agonista u ovoj populaciji, iako su prvi podaci iz studija obećavajući. Upotreba TCA može biti dodatno komplikavana potrebom da se redovno prate moguće promene na EKG-u, kao i česta pojava antiholinergičkih neželjenih dejstava.

Kod starije dece, odnosno adolescenata (12-19 godina starosti), upotreba hipnotika zahteva više opreza. Upotreba benzodijazepina nosi dodatni rizik od moguće zloupotrebe, kao i upotrebe lekova zbog ne-kliničkih indikacija. Uz to, postoji rizik od pogrešnog prepoznavanja hroničnih teškoća sa uspavljivanjem

koje su, u ovoj populaciji, znatno češće vezane za promene cirkadijalnog ritma nego što su simptom (inicijalne) insomnije. Takođe je primećeno da je odgovor na terapiju sekundarnih nesanica u ovoj populaciji nespecifičan – na primer, kod pojave depresije sa izraženim poremećajem spavanja, uporedna upotreba nekog od primarnih antidepresiva (SSRI, SNRI) i trazodona uzrokuje višestruko puta češći izostanak terapeutskog odgovora u pogledu lečenja poremećaja afekta nego kod upotrebe samo tog istog antidepresiva, ili kod primene isključivo kognitivno-bihevoralnih mera, što je različito od iskustva sa primenom ovih kombinacija lekova kod odraslih. Takođe je kod upotrebe trazodona u ovoj populaciji, bilo u vidu monoterapije ili adjuvantne terapije, češća pojava neželjenih dejstava, uključujući suicidalnu ideaciju [21]. Upotreba sopoforičnih antihistaminika u ovoj populaciji nosi dodatni rizik u vidu namernog predoziranja radi izazivanja euforigeničnog efekta. Posebnu pažnju treba obratiti na neželjena dejstva tipičnih BZD, čije posledice mogu biti izraženije kod adolescenata, kao što su paradokslana reakcija u vidu psihomotornog nemira i agitacije, ili prekomerna pospanost, konfuzija i letargija kao posledica produženog dejstva ovih hipnotika. Ovo može dovesti do teškoća u praćenju nastave, ili do nezgoda u saobraćaju.

Uz sve ove činjenice, upotreba hipnotika kod adolescenata je u stalnom porastu, s tim da taj rast nije ravnomerno za-stupljen. U nedavnoj epidemiološkoj studiji iz Norveške [22], predstavljeni su podaci koji ukazuju na značajan porast upotrebe melatonina (koji u osnovi i nije hipnotik, već hronobiotik – regulator cirkadijalnog ritma), kao i, donekle, soporifičnih antihistaminika, dok je, nasuprot tome, upotreba benzodijazepina i

Z-hipnotika u stagnaciji. Slična studija rađena u SAD pokazuje takođe porast upotrebe prepisanih sedativa/hipnotika kod adolescenata u periodu od 1994. do 2007., bez razdvajanja na podgrupe [23]. Jedno od objašnjenja za ovaj rast u prepisivanju hipnotika koje je ponuđeno u zaključku ove studije je da je tokom ovog perioda došlo do bitnog porasta spoznaje o značaju insomnije i njenog uticaja na zdravlje i dobrobit pojedinaca.

Najveći broj studija koji se bavi problemom upotrebe ASH kod dece preporučuje upotrebu hipnotika kada za to postoji jasna klinička indikacija, uz prepoznavanje specifičnosti ove populacije koja zahteva prilagođavanje vrste, doziranja, satnice i trajanja uzimanja leka. Nije za očekivati da će se broj kontrolisanih studija na ovoj populaciji bitno povećati, ali je izvesno da će buduće smernice upotrebe hipnotika delom biti zasnovane na kompjuterskom modelu procene farmakokinetike, kojim će bar biti olakšano i ubrzano donošenje odgovora na pitanja doziranja, hemodinamike, klirena i ostalih farmakokinetskih parametara [24]. Do tada će najveći procenat upotrebe ASH lekova u ovoj populaciji biti po „off-label“ principu, odnosno u sivoj zoni smernica za njihovu upotrebu [25].

## STARIJA POPULACIJA

Sledeća rizična grupa u kojoj prepisivanje hipnotika zahteva posebnu pažnju su starije osobe, sa svojim specifičnostima i izazovima. S jedne strane, ova populacija u velikom broju pati od poremećaja spavanja koji dolaze ne samo kao posledica primarnih i komorbidnih oboljenja, nego i kao posledica prirodnih fizioloških procesa tokom kojih se kvalitet i trajanje spavanja postepeno narušava-

ju. Dodatnu zabrinutost donose studije koje dovode u vezu upotrebu hipnotika i povećanu smrtnost u ovoj populaciji, što otežava procenu u kojoj meri lečenje poremećaja spavanja narušava, a u kojoj unapređuje zdravstveno stanje pacijenta [26, 27, 28]. Međutim, jedan broj novijih studija dovodi u pitanje tačnost ovih podataka, prvenstveno putem procesa detaljnijeg uvođenja povezujućih varijabli (confounders), kojima se precizno određuje postojanje ili ne postojanje korelacije i kauzaliteta između upotrebe hipnotika i povećane smrtnosti [29, 30]. Ove studije na taj način pobijaju pretvodne nalaze i nude objašnjenje da je povećana smrtnost povezana pre svega sa (multiplim) komorbidnim stanjima kod pacijenata. Još jedno od ponuđenih objašnjenja je da je povećana smrtnost povezana sa dužinom korišćenja hipnotika, odnosno akumulacijom negativnog efekta (Drug Burden Index) [31].

Drugo pitanje je da li insomnija (i, implicitno, neuzimanje hipnotika) može da poveća mortalitet? Jedan broj studija je pokazao da dugotrajna nesanica dovodi do raznih ozbiljnih oboljenja i, posredno, do povećane smrtnosti; postoje i brojne studije koje, na bazi manjeg broja povezujućih varijabli, pokazuju da insomnija, ili određeni podtipovi insomnije, mogu biti u koralaciji sa povećanim mortalitetom (slabost ovih studija je metodološki ista kao i kod studija koje povezuju upotrebu hipnotika sa povećanim mortalitetom). Posebno mesto u dinamici međusobnih kauzaliteta imaju depresija, insomnija i povećani mortalitet, gde se može prepoznati tipična situacija u kojoj se *circulus vitiosus* potencijalno prekida (između ostalog) i upotrebom hipnotika.

Važno je napomenuti da je pravilan izbor hipnotika kod starijih pacijenata izuzetno bitan. Loše izabrani hipnotik

može negativno uticati na zdravstveno stanje i povećati verovatnoću negativnog ishoda, kao što je pokazao jedan broj studija – tipičan primer je upotreba BZD i Z-hipnotika koji mogu, u starijoj populaciji, da dovedu do češćih padova i povreda. Novija japanska studija [36] pokazuje da su pojedini hipnotici manje rizični u ovom pogledu (zolpidem, triazolam, flunitrazepam, nitrazepam), dok su u drugoj grupi, sa povećanim rizikom, hipnotici brotizolam, zopiklon i estazolam. Da bi situacija bila komplikovanija, za svaku studiju koja ne nalazi povećani rizik od neželjenih ishoda kod upotrebe pojedinih lekova, postoji druga studija koja pobija ovakav nalaz, kao što je, na primer, slučaj kod zolpidema [37] i drugih Z-hipnotika [38]. Zaključak je da, uprkos povoljnomy kliničkom i farmakodinamskog profilu, Z-hipnotike, i pogotovo BZD, treba prepisivati samo kada su pažljivo procenjeni rizici od padova, kognitivne sposobnosti pacijenta (konfuzija po buđenju, kognitivno usporenje), rizik od apneje u spavanju (ukoliko su u pitanju ASH sa mišićno-ralaksantnim dejstvom), gubitka motornih funkcija, paradoksalne reakcije sa agitacijom, i dr.

Drugi hipnotici koji se mogu dati starijim pacijentima uključuju antidepresive sa hipnotičkim dejstvom, naročito trazodon u manjoj dozi [39], melatoninske agoniste (uključujući agomelatin kod depresivnih pacijenata), i potencijalno antipsihotike druge generacije koji imaju soporificno dejstvo (prvenstveno kvetiapin) [40]. Kod ove poslednje grupe je primetna diskrepanca između novije kliničke prakse i smernica za upotrebu koje, u najmanju ruku, ne preporučuju upotrebu u ovoj indikaciji [41]. Jedno od objašnjenja za ovakvu praksu je percipirani višestruki efekat lekova kao što je kvetiapin, gde se jednom (ve-

černjom) dozom potencijalno rešavaju problemi agitacije, nesanice, depresije, opozicionog ponašanja, kognitivnog pada, i sl. U ovoj gupi pacijenata, upotreba TCA zahteva veliki opez zbog dokažanih kardioloških i antiholinergičnih neželjenih dejstava. Posebnu pažnju pri prepisivanju BZD i delom Z-hipnotika zahtevaju pacijenti sa bolestima kardiovaskularnog sistema, bolestima jetre, respiratornim bolestima i bolestima bubrega, kod kojih su neželjeni ishodi najizvesniji (visoka korelacija upotrebe BZD sa povećanom stopom mortaliteta, bez, za sada, jasno definisanog kauzalnog odnosa) [42]. Statistički gledano, trazodon, lorazepam i zolpidem su najčešće prepisivani hipnotici u bolničkim uslovima i u domovima za smeštaj starih lica [43, 44].

## ZAKLJUČAK

Sve do sada navedeno nam sugerije da upotreba hipnotika kod rizičnih grupa nije sama po sebi štetna. Pravilno postavljena dijagnoza, prepoznavanje farmakoloških svojstava leka i pažljivo praćenje pacijenta mogu značajno smanjiti mogućnost pojavе neželjenih ishoda. Ovo je, svakako, univerzalno pravilo u medicini koje je u slučaju ovih specifičnih grupa pacijenata samo posebno naglašeno. Ne treba zaboraviti ni da upotreba hipnotika kod poremećaja spavanja nije jedini uspešni terapijski pristup, i da, gde je to god moguće, treba iskoristi sve nefarmakološke modalitete lečenja. U svakom slučaju, korist od popravljanja simptoma nesanice često ima dramatičan uticaj na život pacijenta i na opšti osećaj dobrobiti, što je nešto o čemu lekar koji odlučuje o lečenju mora da uzme u obzir prilikom donošenja kliničkih odluka [45, 46].

# USE OF HYPNOTICS IN HIGH RISK PATIENT GROUPS

Nikola N. Trajanović<sup>1</sup>  
Srđan D. Milovanović<sup>2,3</sup>

## Summary

Treatment of insomnia with hypnotics often requires careful consideration by a physician treating a high-risk patient. This is particularly true for pregnant women, paediatric patients and elderly patients, in part because there are not always clear practice guidelines on what hypnotic could be chosen and how it should be administered, if at all. There are three principal groups of medication that have a hypnotic (soporific) effect – benzodiazepines and nonbenzodiazepine GABA agonists (Z-hypnotics), melatonin agonists and secondary hypnotics (neurotropic medication with a secondary hypnotic property).

Review of recent literature suggests that the odds for major foetal malformations, serious complications in pregnant women and serious complications in the newborn, in situations when the mother is taking hypnotics during pregnancy, is comparable to odds of the naturally occurring adverse events. Large cohort studies suggest that the relative risk for occurrence of serious adverse events increases towards the third trimester.

Use of hypnotics in paediatric patients also presents a challenge, this from a different perspective. Some of the hypnotics with the favourable profile, in terms of the pharmacokinetics and infrequent or mild adverse reactions, may aggravate conditions typically present in children, such as the case of Z-hypnotics and parasomnia. The adolescent population is even more difficult to treat because of the added caveats, mainly related to the increased risk of medication abuse and amplified adverse reactions, such as paradoxical psychomotor agitation or pronounced confusion and daytime somnolence as a result of the ‘carry-over effect’. The large cohort studies show increased use of hypnotics in this group, mainly as a result of an increase of melatonin use.

Elderly patients have an increased need for hypnotic use on one hand, and a higher incidence of adverse events as result of such practice on the other. Use of benzodiazepines may lead to an increased risk of falls and injuries; the risk is marginally lower with the use of Z-hypnotics. Use of alternative hypnotics may be a better option for this group of patients, mainly in the form of use of melatonin agonists and soporific non-tricyclic antidepressants. Generally, and particularly within the group of elderly patients, medical conditions such as renal, cardiac, hepatic and lung diseases, and recent hospitalization present the situation where the use of hypnotics, and principally benzodiazepines, comes with the highest risk for occurrence of major adverse events.

At the end, the decision whether the hypnotic should be prescribed should not be governed by the unnecessary caution and based on unsubstantiated information – the failure to treat insomnia may result in serious consequences, and may negatively affects patient's every-day life and his well-being. Such decision should rather be made based on the scientific principles and established evidence, meaning that the physician must always stay current. It also means that the considerations should include all of the available modalities of insomnia treatment, including both the pharmacological and non-pharmacological therapy, and implementation of measures of good sleep hygiene.

**Key words:** hypnotics, insomnia, elderly, children, adolescents, risk groups

- 1 Sleep Research Unit, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Canada
- 2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 3 Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

## Literatura

1. Chong Y, Fryar CD, Gu Q. Prescription sleep aid use among adults: United States, 2005–2010. NCHS data brief, no 127. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2013.
2. Marques-Vidal P, Dias CM. Hypnotic consumption in the Portuguese population: data from the National Health Survey 1998–1999. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(1):63-9.
3. Touitou Y. [Sleep disorders and hypnotic agents: medical, social and economical impact]. *Ann Pharm Fr.* 2007;65(4):230-8.
4. Colman I, Wadsworth ME, Croudace TJ, Jones PB. Three decades of antidepressant, anxiolytic and hypnotic use in a national population birth cohort. *Br J Psychiatry.* 2006;189:156-60.
5. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998–2010. *Br J Psychiatry.* 2012;200(5):393-8.
6. Colman I, Croudace TJ, Wadsworth ME, Jones PB. Factors associated with antidepressant, anxiolytic and hypnotic use over 17 years in a national cohort. *J Affect Disord.* 2008;110(3):234-40.
7. Pirec V. Aktuelne dileme u tretmanu depresivnih trudnica. Engrami - časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline. 2011; 33(2):51-62
8. Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, Hubbard R, Smeeth L, Tata LJ. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(6).
9. St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol.* 1992;80(5):843-6.
10. Gulati DK, Grimes L, Barnes LH, Chapin RE. Reproductive Toxicology: Diazepam. *Environ Health Perspect.* 1997;105 (Suppl 1):297-8.
11. Safra, MJ; Oakley, GP. Valium: An oral cleft teratogen? *Cleft. Palate J.* 1976, 13, 198–200.
12. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(10):1221-86.
13. Einarson A.; Choi J.; Einarson TR.; Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: Results of a large prospective cohort study. *Can. J. Psychiatry* 2009; 54:242–246.
14. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlström I, Alván G, Prame B, Ridley E. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf.* 1996;14(2):69-77.
15. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician.* 2010;56(3):239-41.
16. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3).
17. Hsu B, Brazelton T. Off-label medication use in an academic hospital pediatric critical care unit. *WMJ.* 2009;108(7):343-8.
18. Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, Mitchell WG, Veidemanis R, Drummond R, Isojarvi J, Lee D, Paolicchi JM; OV-1004 Study Investigators. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia.* 2014;55(4):558-67.
19. Pao M, Bosk A. Anxiety in medically ill children/adolescents. *Depress Anxiety* 2011;28(1):40-9.
20. Kodish I, Rockhill C, Varley C. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(4):439-52.

21. Shamseddine W, Clarke G, Keller MB, Wagner KD, Birmaher B, Emslie GJ, Ryan N, Asarnow JR, Porta G, Brent DA. Adjuvantive sleep medications and depression outcome in the treatment of serotonin-selective reuptake inhibitor resistant depression in adolescents study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(1):29-36.
22. Steffenak AK, Wilde-Larsson B, Nordström G, Skurtveit S, Hartz I. Increase in psychotropic drug use between 2006 and 2010 among adolescents in Norway: a nationwide prescription database study. *Clin Epidemiol* 2012;4:225-31.
23. Fortuna RJ, Robbins BW, Caiola E, Joynt M, Halterman JS. Prescribing of controlled medications to adolescents and young adults in the United States. *Pediatrics* 2010;126(6):1108-16.
24. Maharaj AR, Barrett JS, Edginton AN. A workflow example of PBPK modeling to support pediatric research and development: case study with lorazepam. *AAPS J*. 2013;15(2):455-64.
25. Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odilind V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care—a nationwide study. *Acta Paediatr*. 2011;100(9):1272-5.
26. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Is usage of hypnotics associated with mortality? *Sleep Med*. 2009;10(3):279-86.
27. Chen HC, Su TP, Chou P.A nine-year follow-up study of sleep patterns and mortality in community-dwelling older adults in Taiwan. *Sleep*. 2013;36(8):1187-98.
28. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Cromie I, Bashford J, Fisher M. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014;348
29. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Is usage of hypnotics associated with mortality? *Sleep Med*. 2009;10(3):279-86.
30. Jaussent I, Ancelin ML, Berr C, Pérès K, Scali J, Berset A, Ritchie K, Dauvilliers Y. Hypnotics and mortality in an elderly general population: a 12-year prospective study. *BMC Med*. 2013;11:212.
31. Gnjidic D, Hilmer SN, Hartikainen S, Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, Bell JS. Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's disease: a national population cohort study. *PLoS One*. 2014;9(1):e83224.
32. Matthews KA, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Lee L, Janssen I, Sutton-Tyrrell K. Do reports of sleep disturbance relate to coronary and aortic calcification in healthy middle-aged women?: Study of women's health across the nation. *Sleep Med*. 2013;14(3):282-7.
33. Rod NH, Kumari M, Lange T, Kivimäki M, Shipley M, Ferrie J. The joint effect of sleep duration and disturbed sleep on cause-specific mortality: results from the Whitehall II cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e91965.
34. Lee E, Cho HJ, Olmstead R, Levin MJ, Oxman MN, Irwin MR. Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults. *Sleep*. 2013;36(11):1685-91.
35. Motivala SJ, Levin MJ, Oxman MN, Irwin MR. Impairments in health functioning and sleep quality in older adults with a history of depression. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(8):1184-91.
36. Obayashi K, Araki T, Nakamura K, Kurabayashi M, Nojima Y, Hara K, Nakamura T, Yamamoto K. Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. *Drugs R D*. 2013;13(2):159-64.
37. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morganthaler TI. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *J Hosp Med*. 2013;8(1):1-6.
38. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *AMA Intern Med*. 2013;173(9):754-61.

39. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, Quintas JL, Lima Jde O, Miranda LC, Pi-mentel W, Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):44-9.
40. Milovanović S, Trajanović N. The influence of psychopharmaceuticals on sleep. *Glas Srp Akad Nauka Med.* 2011;(51):117-39
41. Hermes ED, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep.* 2013;36(4):597-600.
42. Amarasuriya UK, Myles PR, Sanders RD. Long-term benzodiazepine use and mortality: are we doing the right studies? *Curr Drug Saf.* 2012;7(5):367-71.
43. Huang WF, Lai IC. Patterns of sleep-related medications prescribed to elderly outpatients with insomnia in Taiwan. *Drugs Aging.* 2005;22(11):957-65.
44. Gillis CM, Poyant JO, Degrado JR, Ye L, Anger KE, Owens RL. Inpatient pharmacological sleep aid utilization is common at a tertiary medical center. *J Hosp Med.* 2014;9(10):652-7.
45. Andrews LK, Coviello J, Hurley E, Rose L, Redeker NS. "I'd eat a bucket of nails if you told me it would help me sleep": perceptions of insomnia and its treatment in patients with stable heart failure. *Heart Lung.* 2013;42(5):339-45.
46. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje nesanice. Ur.: Nadežda Čoviković Šternić. Ministarstvo zdravlja Srbije, Beograd, 2013.

---

Nikola Trajanović  
Sleep Research Unit,  
Toronto Western Hospital  
750 Dundas Street West; Suite 2-279A  
Toronto, ON; M6J 3S3  
Telephone: (416) 603-5723  
Fax: (416) 603-6919  
Canada  
E:mail somnolog@gmail.com

# KOGNITIVNO-BIHEJVORALNI PRISTUP INSOMNIJI

Milan Latas

UDK: 615.851:616.89-008:612.821.7

Medicinski fakultet, Univerzitet  
u Beogradu, Beograd, Srbija

Klinika za psihijatriju, Klinički centar  
Srbije, Beograd, Srbija

## UVOD

Tretman insomnije se zasniva na primeni dva pristupa: farmakološkom i nefarmakološkom pristupu, najčešće uz primenu kognitivno-bihevioralne terapije [1]. Lekovi se obično smatraju primenljivim za kratkotrajno lečenje akutne insomnije, dok je kognitivno-bihevioralni tretman primenljiviji kod hroničnih insomnija jer daje dugoročnije rezultate [2]. Pored toga, iako su medikamenti efikasni u rešavanju problema insomnije, veliki broj ljudi se nerado odlučuje za ovaku vrstu lečenja, pre svega zbog straha od "oslanjanja samo na lek", straha od mogućeg javljanja tolerancije ili zavisnosti, straha od pospanosti tokom dana nakon

## Kratak sadržaj

Pored farmakoterapije, primena kognitivno-bihevioralne terapije predstavlja značajan pristup u pomoći osobama koje imaju problem insomnije. Kognitivno-bihevioralna terapija insomnije se sastoji od više komponenti od kojih su neke nespecifične (odnose se na higijenu spavanja), a neke su direktno usmerene na disfunkcionalna poнаšanja, razmišljanja i stavove, a uključuju: edukaciju u vezi sa spavanjem, kontrolu stimulusa, higijenu spavanja, restrikciju spavanja, relaksaciju i kognitivnu restrukturaciju. Prednost ove terapije je što ne postoje rizici kao kod primene farmakoterapije (problem zavisnosti, tolerancije, sporednih efekata...). Klinička istraživanja su pokazala da primena kognitivno-bihevioralne terapije dovodi do poboljšanja kvaliteta spavanja kod većine osoba koje imaju problem insomnije, ali nedovoljan broj edukovanih terapeuta predstavlja ograničenje u široj primeni kognitivno-bihevioralne terapije ovog problema insomnije.

**Ključne reči:** insomnija, kognitivno-bihevioralna terapija, psihoterapija, farmakoterapija

uzetog leka itd. Nadalje, osobe sa insomnjom često imaju i neko somatsko obojenje koje zahteva lečenje medikamentima, pa zbog toga smatraju da bi im "bilo bolje da ne uzimaju još lekova (npr. za lečenje insomnije)". Sve ovo predstavlja značajno polje za primenu kognitivno-bihevioralne terapije kod osoba koje imaju problem insomnije.

Kognitivno-bihevioralna terapija predstavlja sintezu dve terapije koje su se nezavisno razvijale - bihevioralne terapije i kognitivne terapije [3]. Bihevioralna terapija predstavlja specifičan terapijski metod koji se bazira na teoriji učenja i koji se koristi sa ciljem da se uklone simptomi psihijatrijskih poremećaja prome-

nom načina ponašanja koje je uzročno povezano sa pojmom ili održavanjem poremećaja. Kognitivna terapija je psihoterapijski metod koji se koristi sa ciljem da se uklone simptomi psihijatrijskih poremećaja promenom načina razmišljanja koje je uzročno povezano sa pojmom ili održavanjem poremećaja. Sveobuhvatni cilj ove terapije je: 1) otkrivanje pogrešnog načina razmišljanja (procene, tumačenja, razumevanja) i njegova promena u zdraviji (realniji, korisniji, logičniji) način razmišljanja i 2) promena pogrešnog načina ponašanja i prihvatanje korisnijeg načina ponašanja. Na taj način dolazi do promene emocionalnog reagovanja i načina ponašanja što uslovjava umanjenje simptoma poremećaja ili njegovo potpuno isčezavanje uz omogućavanje zdravijeg načina života.

Kognitivno-bihevioralni tretman pacijenata koji imaju problem insomije se sastoji od primene različitih terapijskih metoda kognitivne i bihevioralne terapije koji imaju za cilj uklanjanje širokog spektra simptoma i etioloških faktora koji su povezani sa pojmom ili održavanjem problema insomije. Ti metodi uključuju, između ostalog, edukaciju u vezi sa spavanjem, kontrolu stimulusa, higijenu spavanja, restrikciju spavanja, relaksaciju i kognitivnu restrukturaciju. Navedene terapijske metode su pokazale značajnu efikasnost u tretmanu problema insomije i predstavljaju dobru terapijsku opciju koja je relativno laka za primenu kod pacijenata sa problemom insomije [4]. S druge strane, prednost primene kognitivno-bihvioralnih metoda kod pacijenata koji imaju problem insomije je i u tome što ne postoji problem polifarmacije, neželeljnih efekata, apstinentijalnih simptoma i slično, kao kod primene psihofarmaka.

## METODI KOGNITIVNO-BIHEVIORALNE TERAPIJE

U tekstu koji sledi biće opisani osnovni metodi kognitivno-bihevioralne terapije koji se koriste kod pacijenata koji imaju problem insomnije.

### Edukacija u vezi sa spavanjem

Pacijenti (ali i šira populacija) koji imaju problem insomnije često imaju pogrešne informacije i/ili zablude vezane za proces spavanja, usnivanja, dužine spavanja i slično, naročito ukoliko postoji i komorbidno somatsko oboljenje [5]. Informisanje i edukacija pacijenata vezano za spavanje su veoma korisne za razumevanje procesa spavanja, otklanjanje zabluda i uspostavljanje kvalitetnijeg spavanja. Ta edukacija, između ostalog, podrazumeva da pacijenti treba da budu informisani da optimalna dužina spavanja nije ista za sve osobe (neko ima potrebu za dužim, a neko za kraćim spavanjem), da se optimalna dužina spavanja menja kod iste osobe u zavisnosti od različitih faktora (iscrpljenošć, starost, stresovi...), da proces uspavljivanja normalno može da traje i do 30 minuta, da su faze buđenja tokom noći normalne i slično [6]. Iako ova uputstva mogu da izgledaju trivijalno, postoji značajan broj ljudi koji ih zanemaruje i time usložnjava svoj problem sa spavanjem. Zbog toga ih je potrebno prodiskutovati sa pacijentima koji imaju insomniju.

### Higijena spavanja

Primena higijene spavanja ima za cilj da obezbedi optimalne uslove za spavanje promenom disfunkcionalnog ponašanja i promenom sredinskih uticaja koji mogu da ometaju spavanje. Time se obezbeđuje

kvantitativno i kvalitativno poboljšanje spavanja, pre svega, umanjenjem ili eliminacijom faktora koji smetaju spavanju. Tu se, pre svega, misli na:

- učestalo dremanje,
- različito (neujednačeno) vreme kada osoba ide na spavanje i kada se budi,
- preterano provođenje vremena u krevetu,
- korišćenje stimulativnih sredstava pre spavanja (alkohol, cigarete, kafa...),
- stimulativne aktivnosti pred spavanje (kao što je profesionalna aktivnost, intezivna fizička aktivnost, rešavanje stresogenih situacija, plaćanje računa...),
- korišćenje kreveta za aktivnosti koje nisu direkto povezane sa spavanjem (kao što je gledanje televizije, čitanje, grickanje...),
- loše uslove spavanja (kao što je neudoban krevet, previše svetla, buka, preterana toplota ili hladnoća...).

Sve ove aktivnosti bi trebalo da se izbegavaju u periodu neposredno pre spavanja, a pacijenti bi trebalo da budu potpuno informisani o higijeni spavanja. Ipak, dozvoljavaju se individualne varijacije, u skladu sa potrebama, afinitetom i senzibilnošću svake osobe. Tako, na primer, postoje osobe koje bolje tolerišu kofeinske napitke i kojima unošenje kofeina pred uspavljanje ne smeta, ali postoje i one koje su izrazito senzibilne na kofein pa ne bi smeće da ga upotrebljavaju satima pred spavanje.

### Kontrola stimulusa

Primena tehnika kontrole stimulusa se bazira na teoriji učenja. Ta teorija prepostavlja da se teškoće u spavanju javlja-

ju kao posledica uslovljavanja/asociranja/povezivanja stimulusa, pre svega anksioznost i uzbuđenje, sa teškoćama u uspavljanju. Ove tehnike imaju za cilj uspostavljanje i/ili pojačavanje veza između kreveta/spavaće sobe i uspavljanja/spavanja a slabljenje i/ili elemeniciju veza između kreveta/spavaće sobe i aktivnosti koje ometaju spavanje. Navedene tehnike mogu da se svedu na sledeća uputstva koja se daju pacijentima:

1. Idite na spavanje tek kada ste pospani.
2. Ne koristite krevet za bilo koje druge aktivnosti osim sna i seksa. Nemojte jesti, čitati, gledati televiziju... u krevetu.
3. Ako ne možete zaspati u roku od 20 minuta, ustanite i predite u drugu sobu. Vratite se u krevet kada osetite pospanost.
4. Ako se vratite u krevet i još ne možete da zaspete, ponovite korak 3.
5. Podesite alarm i ustanite u isto vreme svakog jutra bez obzira na to koliko ste spavali tokom noći. To će Vam pomoći da steknete konstantan ritam spavanja.
6. Ne spavajte tokom dana.

Primena navedenih tehnika u značajnoj meri može da poveća kvalitet spavanja, pre svega u smanjenju latence uspavljanja, uvećanju efikasnosti spavanja - odnos vremena spavanja i vremena koje se provodi u krevetu [7,8].

### Restrikcija spavanja

Restrikcija spavanja se fokusira na smanjenje vremena koje osoba provodi u krevetu tokom noći a da ne spava i, s druge strane, uvećanje vremena spava-

nja tokom noći. Instrukcije za primenu restrikcije spavanja se svode na [9]:

1. Svakodnevno vođenje dnevnika spavanja. Dnevnik počinje da se vodi nedelju-dve pre započinjanja specifičnog tretmana i tokom samog tretmana. Dnevnik spavanja, obavezno, treba da sadrži podatke o ukupnom vremenu spanja (VS), provedenom vremenu u krevetu (VuK), efikasnosti spavanja - odnos vremena spavanja i vremena koje se provodi u krevetu (ES) i ukupnom vremenu budnosti (VB).
2. Određivanje prosečnih vrednosti za VS i VuK u prethodne dve nedelje.
3. Zadavanje novog VuK: prosečno VuK + 30 minuta (a ne manje od 5,5 sati).
4. Zadavanje i održavanje stalno istog vremena odlaska u krevet i ustajanja, u skladu sa novim VuK.
5. Praćenje VuK i zadavanje novog VuK u skladu sa preporukama:
  - a. Ako je prosečna ES>90%, dodajte 30 minuta VuK.
  - b. Ako je prosečna ES<85%, oduzmite 30 minuta od VuK.
  - c. Ako je ES između 85% i 90%, ne menjati VuK.
6. Informisanje da se ne ide u krevet pre dogovorenog režima za spavanje, a da se ustaje iz kreveta u dogovoren vreme svakog jutra.
7. Izbegavanje dremanja tokom dana.

Navedene tehnike restrikcije spavanja mogu vrlo brzo da dovedu umanjenja neefikasnog vremena provodenog u krevetu. Time se podiže ukupni kvalitet

spavanja, pre svega slabljenjem uslovljene veze između budnosti i ležanja u krevetu indukovanjem delimičnog lišavanja sna. Time se aktivira nagon za spavanjem, olakšava brži početak spavanja i manje buđenje tokom noći [10]. Nakon uspešne konsolidacije vremena spavanja (mereno efikasnošću spavanja), vreme u krevetu može postepeno da se uvećava kako bi se omogućilo duže spavanje.

Ipak, restrikcija spavanja ima i svoje kontraindikacije. Naime, ovu tehniku ne bi trebalo primenjivati kod maničnih pacijenata ili kod pacijenata sa epilepsijom jer može da uslovi pojavu reaktivacije ovih bolesti.

## Relaksacija

Brojne tehnike relaksacije se koriste kod pacijenata koji imaju problem insomnije. Najčešće se koriste tehnike abdominalnog disanja, biofeedback, meditacija i slično. Cilj relaksacije je da se umanji nivo psihološkog i fiziološkog uzbuđenja, a time da se obezbede optimalni uslovi za spavanje.

Jedan od preporučenih metoda (prema *American Academy of Sleep Medicine*) je progresivna mišićna relaksacija [11]. Ovaj metod uključuje vežbe dubokog abdominalnog disanja zajedno sa naizmeničnom primenom stezanja i opuštanja različitih mišićnih grupa (na primer, vrat, ruke, leđa, noge...). Pacijentima se daju instrukcije da obrate pažnju na osećaj opuštanja nakon završenog svakog koraka. Preporuka je da vežbaju ove procese i tokom dana, kao i pre odlaska na spavanje. Relaksacija bi trebalo da se primeni pre procesa uspavljivanja ali i nakon noćnog buđenja (sve radi olakšanja uspavljivanja).

Relaksacija može da bude kombinovana sa kontrolom stimulusa i sa drugim tehnikama u okviru terapije.

## Kognitivna terapija

Pacijenti koji imaju problem insomije često imaju disfunkcionalna uverenja i stavove vezane za spavanje (na primer: "moram odmah da zaspim", "moram da se odmorim", "biće grozno ako ne spavam dovoljno", itd.) koji mogu da uslove pojavu zabrinutosti za mogućnost njihovog uspavljivanja i spavanja [12]. Ova zabrinutost može da uslovi pojavu uzbudjenja koje remeti uspavljanje, što dovodi do novog rasta uzbudjenja i sve manje mogućnosti za spavanje [13]. Ovako nastao začarani krug brige, uzbudjenja i nespavanja ima tendenciju da perzistira ili se čak i pojačava i učvršćuje i teško ga je prekinuti bez prave kognitivne intervencije. Kognitivna terapija se fokusira na otkrivanje ovakvih uverenja i stavova i njihovo menjanje u logičnije, korisnije i realnije stavove i uverenja. Prvi korak u kognitivnom delu terapije je edukacija pacijentata (prikazana u predhodnom tekstu). Time se rešavaju nedoumice i pogrešna znanja koja otežavaju spavanje. Kasnije se primenjuju i ostale tehnike kognitivne terapije, među kojima su aktivno osporavanje iracionalnih uverenja, traženje racionalne alternative, traženje dvostrukе prednosti, preformulisanije itd. sa ciljem nalaženja i usvajanja racionalnih alternativa disfunkcionalnom načinu razmišljanja. Neke od racionalnih alternativa, koje bi pacijenti trebalo da usvoje, su: "Naučiću šta da radim, a šta da ne radim da bih bolje spavao.", "Čak i ljudi koji dobro spavaju ponekad se bude noću i imaju problem da

zaspe, pa im to ne smeta.", "Čak i ako ne spavam dobro, mogu da funkcionišem narednog dana." Ovako primenjena uverenja pomoći kognitivne terapije dovode do značajnih poboljšanja u procesu uspavljivanja i spavanja [14].

## EFIKASNOST KOGNITIVNO-BIHEVIORALNE TERAPIJE

Kognitivno-bihevioralna terapija pokazala je efikasnost u tretmanu insomnije merenu kako subjektivnim tako i objektivnim parametrima procene spavanja [15]. Meta-analitičke studije su pokazale da kognitivno-bihevioralna terapija insomnije umanjuje: latencu uspavljivanja, broj buđenja tokom noći, dužinu budnog stanja tokom noći;だlje, produžava vreme spavanja i poboljšava subjektivan kvalitet sna [16]. Tako je pokazano [17] da kognitivno-bihevioralna terapija dovodi do umanjenja latence uspavljivanja za 27.7 minuta, a da se, nakon usnivanja, produžava vreme buđenja za 32.7 minuta, mereno u odnosu na kontrolne grupe koje su dobijale placebo ili su bile na listi čekanja. Pored toga, efekat tretmana se održavao najmanje 8 meseci po njegovom završetku.

U poređnju sa samostalnom prijom hipnotika, kognitivno-bihevioralna terapija je pokazala veću efikasnost i dugoročniji efekat [18]. Međutim, kombinovana primena farmako- i kognitivno-bihevioralne terapije u odnosu na samostalnu primenu i farmako i kognitivno-bihevioralne terapije, je pokazala najveću efikasnost u terapiji insomnije, specifično, u produženju vremena ukupnog spavanja [19].

## BUDUĆNOST PRIMENE KOGNITIVNO-BIHEJVIORALNE TERAPIJE U TRETMANU INSOMNIJE

Postoji nekoliko ključnih tačaka koje mogu da odrede budućnost primene kognitivno-bihevioralne terapije u tretmanu pacijenata koji imaju problem insomnije. Biće navedene nake od njih. Prvo, u našoj sredini postoji nedovoljan broj i neravnomerna rasporedjenost edukovanih terapeuta koji primenjuju ovu vrstu terapije. Zbog toga je potrebno, pored edukacije većeg broja terapeuta, odrediti jednostvne i fokusirane terapijske intervencije koje bi mogla da primeni većina lekara (opšte medicine, psihijatara, neurologa...) ili psihologa i drugih koji dolaze u kontakt sa problemom insomnije. Drugo, insomija je često prisutna u komorbiditetu psihičkih i somatskih bolesti ili kao posledica somatskih bolesti *per se* [20]. Zbog toga je potrebno odrediti (nakon fokusiranih istraživanja) koje su terapijske intervencije najdelotvornije u slučaju postojanja somatskih bolesti, a da mogu da ih primenjuju i lekari koji nisu fokusirano edukovani za primenu kognitivno-bihevioralne terapije. Treće, bilo bi kori-

sno da se definišu, formulišu i publikuju smernice za samostalnu (*self-help*) primenu bihevioralnih intrvencija, a sa ciljem veće dostupnosti i primene adekvatnog tretmana problema insomnije.

## REZIME

Pored farmakoterapije, primena kognitivno-bihevioralne terapije daje osobama koje pate od problema insomnije mogućnost poboljšanja kvaliteta spavanja, a time i mogućnost poboljšanja dnevne funkcionalnosti i ukupnog kvaliteta života. Kognitivno-bihevioralna terapija insomnije se sastoji od više komponenti od koji su neke nespecifične (odnose se na higijenu spavanja), a neke su direktno usmerene na disfunkcionalna ponašanja, razmišljanja i stavove. Klinička istraživanja su pokazala da primena kognitivno-bihevioralne terapije dovodi do poboljšanja kvaliteta spavanja kod većine osoba koje imaju problem insomnije. Njena glavna prednost je što ne postoji rizici kao kod primene farmakoterapije (problem zavisnosti, tolerancije, sporednih efekata, itd.), ali nedovoljan broj edukovanih terapeuta predstavlja ograničenje u široj primeni kognitivno-bihevioralne terapije problema insomnije.

# COGNITIVE-BEHAVIOR TREATMENT OF INSOMNIA

Milan Latas

School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

## Summary

Beside pharmacotherapy, cognitive-behavior therapy is an important approach to treating people with problem of insomnia. Cognitive-behavior therapy of insomnia is multicomponent treatment with some non-specific components (like hygiene of sleeping) and some specific components directed to dysfunctional behavior and way of thinking, like sleep education, stimulus control, sleep restriction, relaxation training, and cognitive therapy. The advantage of this therapy vs. pharmacotherapy of insomnia is that there are no problems of addiction, tolerance, side effects etc. The results of clinical trials suggest that the cognitive-behavior therapy leads to better quality of sleeping of most people with problem of insomnia, but insufficient number of educated cognitive-behavior therapists limits the much wider use of cognitive-behavior therapy in the treatment of insomnia.

**Key words:** insomnia, cognitive-behavior therapy, psychotherapy, pharmacotherapy

## Literatura

1. National Institutes of Health. National institutes of health state of science conference statement: manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Sleep* 2005; 28:1049–57.
2. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(11):991-9.
3. Latas M , Lečić Toševski D. Psihoterapija – Kognitivno-bihevioralne terapije. U: Udžbenik psihijatrije za studente medicine (ured. M. Jašović Gašić, D. Lečić Toševski), Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd 2007; 271-9; drugo dopunjeno i izmenjeno izdanie 2010.
4. Harvey AG, Bélanger L, Talbot L, Eidelman P, Beaulieu-Bonneau S, Fortier-Brochu E, Ivers H, Lamy M, Hein K, Soehner AM, Mérette C, Morin CM. Comparative Efficacy of Behavior Therapy, Cognitive Therapy, and Cognitive Behavior Therapy for Chronic Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *J Consult Clin Psychol* 2014.
5. Belanger L , Savard J , Morin CM . Clinical management of insomnia using cognitive therapy. *Behav Sleep Med* 2006; 4(3):179-98.
6. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al . Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study . *Sleep* 2006; 29(8):1009–14.

7. Chesson AL Jr, Anderson WM, Littner M, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the nonpharmacological treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 1999; 22(8):1128–33.
8. Harvey L, Inglis SJ, Espie CA. Insomniacs' reported use of CBT components and relationship to long-term clinical outcome. *Behav Res Ther* 2002; 40(1):75-83.
9. Williams J, Roth A, Vatthauer K, McCrae CS. Cognitive behavioral treatment of insomnia. *Chest*. 2013; 143(2):554-65.
10. Friedman L, Benson K, Noda A, et al. An actigraphic comparison of sleep restriction and sleep hygiene treatments for insomnia in older adults . *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(1):17–27.
11. Morganthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006; 29:1415–9.
12. Harvey AG. A cognitive theory and therapy for chronic insomnia. *J Cogn Psychother* 2005; 19(1):41–59.
13. Harvey AG. Insomnia: symptom or diagnosis? *Clin Psychol Rev*. 2001;21(7):1037-59.
14. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Does cognitive-behavioral insomnia therapy alter dysfunctional beliefs about sleep? *Sleep* 2001; 24(5):591–9.
15. Maliaffo M, Espie CA. Cognitive and behavioural treatments of primary insomnia. *Mirnerva Psichiatr* 2007; 48:313–27.
16. Murtagh DR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63:79–89.
17. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1172–80.
18. Siversten B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs Zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2851–8.
19. Morin CM, Vallieres A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia a randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 301:2005–15.
20. Drake CD, Roehrs T, Roth R. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety* 2003; 18:163–76.

---

Milan Latas

Klinika za psihijatriju

Klinički centar Srbije

Pasterova 2, 11 000 Beograd, Srbija

Tel: +381 11 366 2115

latasm@eunet.rs

# LEČENJE SINDROMA PREKIDA DISANJA U SPAVANJU

Ivan Kopitović  
Marija Vukoja  
Mirjana Drvenica-Jovančević

UDK: 612.821.7:616.24-008.4

Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Sremska Kamenica, Srbija

## Kratak sažetak

Lečenje pacijenata sa sindromom prekida disanja tokom spavanja („sleep apneom“) podrazumeva multidisciplinarni pristup. U svim slučajevima potrebno je sprovoditi adekvatan higijensko-dijetetski režim života, kao preduslov aktivne terapije.

Neinvazivna ventilacija (NIV) je zlatni standard u terapiji, i nju sprovode dominantno internisti-pulmolozi i pneumoftiziolozi. Stomatolozi–protetičari su uključeni u situacijama kada specijalno konstruisane oralne aplikacije (koje dokazano omogućavaju otvaranje disajnog puta u ždrelu), bivaju primenjene na osnovu predhodne kliničke procene o benefitu, a u slučaju odbijanja NIV tretmana od strane pacijenta sa normalnim BMI.

Hirurške metode prevashodno su vezane za ORL intervencije na strukturama međog nepca i usne duplje uz korekciju nosne prohodnosti, sa ciljem rešavanja mehaničke opstrukcije protoku vazduha. Obimnija maksilofacialna hirurgija se sprovodi kod značajnih kraniofacijalnih abnormalnosti, veoma je zahtevna procedura, stoga i strogo selektivna. U najtežim slučajevima tracheostomija je opcija za hitan tretman vitalno ugroženih pacijenata rezistentnih na NIV tretman, uz veoma često izuzetno visok BMI.

Medikamentna terapija je još uvek nedovoljno efikasna, zapravo je danas važnije pacijentu skrenuti pažnju koje lekove *ne treba* da koristi (narocito sedative) jer mogu pogoršati stepen apnea u snu i još više poremetiti arhitektoniku spavanja.

**Ključne reči:** apnea, spavanje, neinvazivna ventilacija, terapija

## UVOD

Sleep apnea predstavlja periodični prestanak disanja tokom spavanja, sa trajanjem pojedinačne epizode prekida 10 i više sekundi, uz kriterijum da je protok vazduha umanjen za najmanje 85% od normalnog disajnog volumena van apnee. Deli se na opstruktivnu, centralnu i mešovitu sleep apneu [1,2]. Osim apnoičnih kriza, u procenjivanju stepena težine bolesti posmatraju se i hipopnee koje nastaju istim mehanizmima kao i apnee, uz kriterijum da je protok vazduha redukovani za više od 50%. Logično je zaključiti da su hipopnee češći događaji tokom noći nego apnee, ali takođe mogu kompromitovati pravilnu razmenu gasova u velikoj meri [3].

Ukupan broj apnea i hipopnea tokom noći registrovan polisomnografski (snimanje toka spavanja) se izražava kao apnea-hipopnea indeks (broj se deli sa ukupnim vremenom spavanja u satima, te imamo prosečnu vrednost na jedan sat spavanja) ili skraćeno AHI. Ovaj indeks je bitan u kvantifikaciji poremećaja sto ima i terapijske implikacije. Normalnim se smatra do 5 respiratornih događaja na sat spavanja (AHI  $\leq 5$ ). AHI 6-15 je blaga, 16-30 srednje teška, a preko 30 teška sleep apnea [1,3-9]. Sleep apnea sindrom dovodi do povećane dnevne pospanosti koja se kvantitativno najbolje izražava preko internacionalne Epfortove skale pospanosti (ESS) [10].

Polisomnografija (PSG) je metoda kojom se snimaju vitalni parametri ispitani ka tokom noći (osnovni parametri koji se mogu odrediti i tzv. skrining aparatima su: protok vazduha, pokreti grudnog koša, saturacija kiseonika u krvi, srčana frekvencija). Dodatni parametri podrazumevaju snimanje moždane aktivnosti,

pokreta očiju, tonusa mišića (EEG, EOG, EMG za tzv. hipnogram), te praćenje EKG, kompleksa torako-abdominalnih pokreta, kretanja ekstremiteta.

U izvesnim dopunskim pregledima sofisticirane dodijagnostike, određuje se i ezofagealni pritisak i kapnogram. Analizom zapisa spavanja dobijaju se dragoceni podaci kojima opisujemo kvalitet spavanja, a sa osnovnim parametrima možemo da procenimo postojanje sleep apnee [4]

Lečenje pacijenata sa sleep apneom podrazumeva multidisciplinarni pristup. U svim slučajevima potrebno je sprovoditi adekvatan higijensko-dijetski režim života, kao preduslov aktivne terapije. Neinvazivna ventilacija (NIV) je zlatni standard u terapiji, i nju sprovode dominantno internisti-pulmolozi i pneumoftiziolozi. Stomatolozi-protetičari su uključeni u slučajevima kada specijalno konstruisane oralne aplikacije koje dokazano omogućavaju otvaranje disajnog puta u ždrelu, bivaju predložene na osnovu predhodne kliničke procene i odbijanja NIV tretmana od strane pacijenta [8]. Hirurške metode prevashodno su vezane za ORL intervencije na strukturama mekog nepca i usne duplje uz korekciju nosne prohodnosti [7]. Obimnija maksilofacialna hirurgija se sprovodi kod značajnih kraniofacijalnih abnormalnosti [9]. U najtežim slučajevima traheostomija je procedura za hitan tretman vitalno ugroženih pacijenata rezistentnih na NIV tretman uz veoma često jako visok BMI.

Postoje različiti terapijski modaliteti, zavisno od tipa i stepena poremećenog disanja tokom spavanja, ali je u osnovi svih pokušaj da se redukuje izmenjeno disanje u snu, odnosno *irregularna ventilacija*. U suštini su dominantne metode potpomaganja ventilacije neinvazivnim pri-

stupom (NIV), koji bi trebao da bude takvog oblika da se što lakše prihvati od strane pacijenata (dobra adherencija). U tom slučaju je jako važna i psihička priprema pacijenta na dugotrajnost terapije i njenu redovnu, praktično svakodnevnu primenu, uz usvajanje novih obrazaca ponašanja, naročito vezanih za higijenu spavanja (Tabela 1).

Lečenje OSA se sprovodi u slučajevima ako postoji srednje teška i teška sleep apnea, pa čak i kod blagih stanja, ukoliko postoje kardiovaskularni ili neki drugi komorbiditeti ili ukoliko je prisutna izrazita dnevna pospanost (ESS iznad 12). Pre svega se pacijentima sugerise već помињана adekvatna higijena spavanja: kvalitetan krevet i jastuk uz pokušaj pozicioniranja na bok (većinom su apnee izražene u supinacionom položaju tj. pri ležanju na leđima). Tu spada i higijensko-dijjetetski režim života sa redukcijom tele-sne mase, uz izbegavanje alkohola i sedativa (hipotonija muskulature i depresija respiratornog centra) te pušenja (izaziva otok sluznice ždrela i dalje kompromituje lumen gornjeg disajnog puta, i stimuli-

še CNS), kao i konzumiranja hrane par sati pre odlaska na počinak. Pred spavanje se sprovode pojedini rituali koji doveđe do relaksacije (tuširanje, masaža, lagana šetnja). Ove mere su dovoljne za najblaže poremećaje.

Kod težih oblika, naročito sa AHI preko 30, terapija izbora je *neinvazivna ventilacija* (NIV). Još 1981. je Sullivan [2] dokazao da primena kontinuiranog pritiska u disajnim putevima (CPAP) tokom spavanja praktično eliminiše apnoične krize i dnevnu pospanost (slika 1). CPAP aparat bez prekida pravi pozitivan pritisak u disajnom sistemu ne dozvoljavaći da zidovi ždrela kolabiraju i kompromituju protok. Širi fiziološki efekat se ogleda u povećanju rezidualnog volumena, te otvaranju slabo ventiliranih alveola, što poboljšava oksigenaciju. Pozitivan pritisak u toraksu smanjuje transmuralnu tenziju u miokardu i time redukuje after-load, odnosno poboljšava pražnjenje komora. Ovi efekti su veoma blagotvorni kod srčane dekompenzacije bilo kog uzroka. Višegodišnjim ispitivanjima je potvrđeno da se CPAP terapijom kod

**Tabela 1. Postulati formiranja idealnih uslova za spavanje. Savremenom čoveku su teško ostvarivi.**

**Table 1. Postulates of the formation the ideal conditions for sleep. Modern man are difficult to achieve.**

Osnovni postulati higijene spavanja
Basic postulates of sleep hygiene
Spavati samo kada si pospan
Ukoliko san ne dolazi u toku 20min ustati i zanimati se nečim do pojave pospanosti
Ne treba spavati tokom dana (posle posla, ručka)
Ustajati i ići na spavanje u istim terminima svakog dana
Fizički zahtevne vežbe/treninge izbegavati bar 4 sata pre spavanja
Razvijati rituale pre spavanja (toaleta, oblačenje pidžame...)
Koristi krevet samo za spavanje i seksualnu aktivnost
Izbegavati kofein, nikotin i alkohol 4-6 sati pre spavanja
Spavaća soba i krevet moraju biti ugodni i tihi
Tokom dana se redovno baviti fizičkom aktivnošću

OSA redukuje kardiovaskularni morbiditet, dok su metaboličke komplikacije manje senzitivne na terapiju [3].

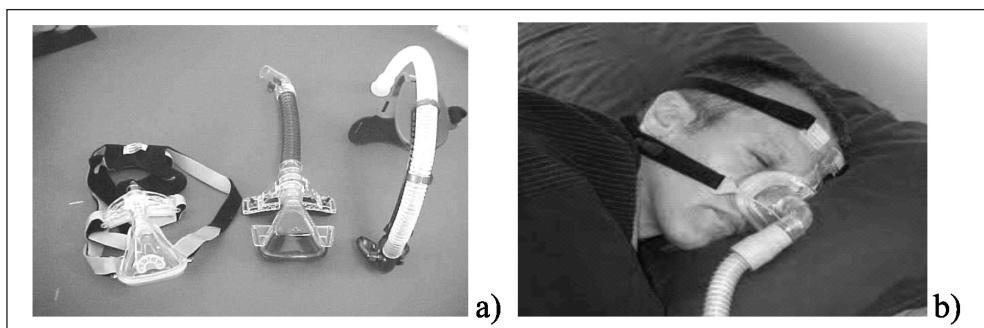
Važan aspekt upotrebe CPAP, pa i svakog drugog NIV aparata, je i konekcija pacijent – ventilator, odnosno maska za ventilaciju. Izbor je kod očuvane nosne prohodnosti uvek prema upotrebi nazalne (nosne) maske, jer je putanja vazduha kroz nos fiziološka, vazduh se prirodnim putem vlaži, a postoji i refleksna stimulacija koja utiče na tonus faringsa. Često se radi bolje tolerancije pacijenata koriste tzv. *nosni jastučići* koji pokrivaju samo nozdrve.

Oronazalna maska i maska za celo lice (*full facial*) koriste se kod otežane prohodnosti nosa, prevelikog curenja vazduha (*leakage*) ili velikih aktivnih pritisaka (preko 20cmH<sub>2</sub>O). Ove maske se više koriste kod NIV u bolničkim uslovima (akutna respiratorna insuficijencija, edem pluća, celodnevni tretman teške neuromuskularne insuficijencije), te kod dugotrajne NIV u kućnim uslovima (teška stabilna HOBP, neuromuskularne bolesti), kao i ako pacijentu više odgovara maska koja pokriva i usta i nos. Oronazalne maske pokrivaju samo područje usta i nosa, te imaju manji „mrtvi“ prostor ventilaci-

je od maski za celo lice, ali kod senzitivnijih osoba, koje ne tolerišu direktni pritisak ruba maske oko nosa i usta, bolje se prihvataju „full facial“ maske.

Neželjeni efekti NIV terapije ogledaju se u *rino-faringitisu* (često zbog sušenja sluznice, pa se dodaje ovlaživač vazduha), *konjuktivitisu* (zbog curenja vazduha u gornjem delu maske), *abrazijama i ulceracijama kože* kod loše nameštene maske ili loše higijene iste. Aerofagija je jedini češći neželjeni efekat samog ventilatora koji može kompromitovati adhrentnost na terapiju.

Postoje *konvencionalni CPAP aparati* sa konstantnom zadatim pritiskom koji stvara stabilan „pneumatski klin“ u predelu faringsa i drže ga patentnim, eliminujući pri tome i izraženost hrkanja (slika 2). Pošto pacijenti teže tolerišu visok konstantni pritisak, koji često može biti i preko 20cmH<sub>2</sub>O, u poslednjih desetak godina razvijeni su tzv. *autoCPAP ventilatori* koji tokom noći drže bazični pritisak oko 4cmH<sub>2</sub>O i senzorima protoka i pritiska prate stanje disanja, te „intervenišu“ dodavanjem pritiska ukoliko se pojavi veća negativnost u lumenu faringsa. Ova preventivna aktivnost faktički smanjuje prosečne vrednosti pritiska neohodne za odr-



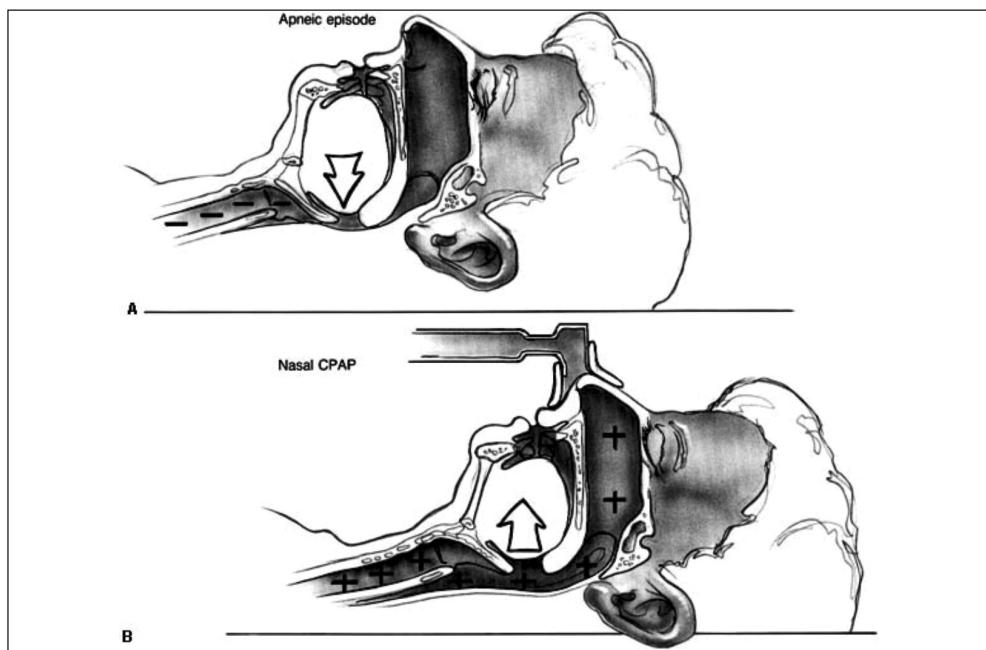
Slika 1. Različiti tipovi maski za NIV aparate u lečenju sleep apnee (a).  
Nazalna maska „in situ“ (b)

Figure 1. Different types of masks for NIV appliances in the treatment of sleep apnoea (a).  
Nasal mask „in situ“ (b).

žavanje prohodnosti gornjeg disajnog puta i do 2-3cmH<sub>2</sub>O u proseku, ali zbog cene koštanja automatskih modela, konvencionalni CPAP uređaji su pogodniji za blage sleep apnee, gde ne treba veći maksimalni pritisak od 10cmH<sub>2</sub>O.

Kod izrazito gojaznih pacijenata, pojedinih osoba sa mešovitom apneom ili čistom CSA, te postojanja hipoventilacionog sindroma gojaznih (OHS), metoda izbora može biti *bi-level ventilacija*. Tokom ove ventilacije, o kojoj je već bilo reči, u inspirijumu se generiše veći pritisak (IPAP – inspiratori pritisak) u odnosu na ekspirijum (EPAP – ekspiratori pritisak), a taj ekspirijumski pritisak bi se mogao nazvati bazičnim, jer ispod njega ne pada pozitivnost pritiska u disajnom sistemu. To je kao da na CPAP u inspiriju-

mu dodate još pritiska (*pressure support*). Inspiratori dodatak pritiska, dakle, predstavlja podršku disanju i rešava problem dugotrajne hipoventilacije koja dovodi do hiperkapnije, odnosno *hiperkapničke respiratorne insuficijencije*. Naravno, ovi aparati su i u najosnovnijoj verziji složeniji od CPAP uređaja, i poseduju mogućnost podešavanja senzitivnosti prekopčavanja inspirijum – ekspirijum, trajanja obe faze disanja, brzinu porasta/opadanja pritiska, itd. Složeniji bilevel aparati imaju sem *pressure support* i *pressure control* mod ventilacije, koji je naročito koristan kod neuromuskularnih bolesnika i teških dugotrajnih centralnih apnea, kada nakon duže respiratorne pauze iniciraju (trigeruju) inspirijum.



Slika 2. Efekat aplikacije pozitivnog pritiska u disajnim putevima preko CPAP – otvara se disajni put, te promptno eliminiše pospanost i dnevne tegobe.

Figure 2. The effect of the application of positive airway pressure through CPAP - opens the airway , and promptly eliminate sleepiness and daily problems .

Lečenje CSA bazira se najviše na upotrebi NIV, mada je efikasnost lečenja manjna nego kod OSA, uz često značajno teže titriranje moda ventilacije. Iako ima kontraverzi, CPAP tretman je kod normokapničnih slučajeva zadovoljavajuće efektivnosti, naročito kod mešane sleep apnee (MSA). Mehanizam dejstva kontinuiranog vazdušnog klina u disajnim putevima je u distenziji faringsa koja stimuliše disanje, te povećavanju protoka vazduha kroz nos, što refleksno takođe stimuliše moždane centre. Povećavanje FRC i distenzija receptora u plućima isto deluje centralno stimulatorno i poboljšava oksigenaciju, smanjujući hipoksemiju tokom spavanja. Kod hiperkapničkih slučajeva je obim ventilacije smanjen, pa je neophodna ventilatorna potpora u inspirijumu (*pressure support*) te IPAP mora biti veći od EPAP, (IPAP-EPAP=PS) što znači da se koristi bi-level mod ventilacije.

*Oksigenoterapija* nije terapija izbora u lečenju sleep apnee, naročito opstruktivnog tipa, jer nedostatak protoka vazduha neće biti popravljen povećanjem koncentracije udahnutog O<sub>2</sub>. Može u nekim slučajevima doprineti redukciji hipoksemije i efekata sistemske inflamacije, ali jedino CPAP popravlja povećanu dnevnu pospanost kod OSA (ESS). U praksi se primenjuje gotovo isključivo kod postojanja komorbiditeta u smislu intrizinčke plućne bolesti (HOBP, fibroza pluća), kada se aplikuje često zajedno sa NIV. Povećana efektivnost izolovane primene O<sub>2</sub> se primećuje kod periodičnog disanja (CSR), budući da korekcija hipoksemije stabilizuje ventilaciju i senzitivnost na CO<sub>2</sub>, kao i tokom boravka na velikim visinama gde je snižen nivo O<sub>2</sub> u udahnutom vazduhu.

Alternativni terapijski modaliteti primene NIV-a podrazumevaju upotrebu *oralnih aplikatora* (slika 3) kao što su uređaji koji povlače jezik prema napred koristeći fenomen sukcije, postavljaju se na vrh jezika i fiksiraju ga između prednjih zuba. Složenija forma oralnih aplikatora su protetski uložci koji pomeraju odnosno „izvlače“ mandibulu napred u temporomandibularnom zglobo. Na ovaj način se pokušava spričiti zapadanje jezika koje zatvara ždrelni prostor. Aplikatori mogu pomoći kod blage do umerene OSA u negojaznih osoba. Koriste se kod slabe adherencije na NIV terapiju ili ako ista nije primenjiva iz bilo kog razloga. Neželjeni efekti su ekscesivna salivacija, bol u Zubima/gingivi, ređe i ulceracije na desnima.

*Medikamentni tretman* sleep apnee je u fokusu pažnje pacijenata, koji bi na listi svojih terapijskih želja videli gotovo isključivo „pilulu za spavanje“. Nažalost, većina u samoterapiji poseže za sedativima, pretežno benzodijazepinima, koji prolongiraju apnee redukcijom mišićnog tonusa i povećanjem praga za buđenje. Oni se retko bude noću nakon konzumacije sedativa, ali su još izmoreniji i pospaniji tokom dana. Sličan je efekat antiepileptika, kodeina i glikokortikoida.

Zbog toga bi najvažniji postulat o medikamentnom tretmanu sleep apnee bio *zapravo koje to lekove izbegavati u slučaju postojanja apnea u snu*, zbog pogoršanja disanja tokom spavanja.

Primena tricikličnih antidepresiva i inhibitora preuzimanja serotoninina opravданa je samo kod depresivnih pacijenata i nije pokazala signifikantno smanjenje AHI indeksa. Acetazolamid (inhibitor karboanhidraze) izaziva metaboličku acidozu i stimuliše disajne centre, te je upotrebljiv kod CSA, ponekad pomaže i kod

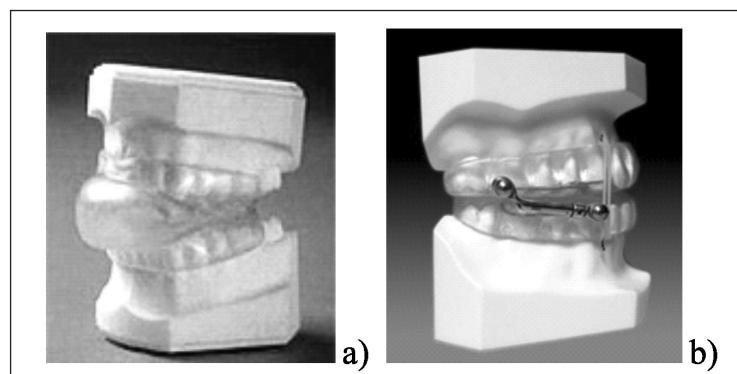
CSR. Progesteron je snažan centralni stimulator disanja, međutim kod muškaraca redukuje libido. U praksi je koristan kod žena u menopauzi u kombinaciji sa estrogenima kada generalno gledano smanjuje AHI. Upotreba inhibitora protonske pumpe smanjuje AHI povezan sa GERB. Specifični medikamenti koji bi (p)održavali tonus faringsa tokom spavanja još nisu na vidiku.

*Hirurške metode lečenja rezervisane su za teške mandibulomaksilosfajalne anomalije* [8], dok su ORL intervencije indikovane za održavanje nosne prohodnosti zbog preferiranja korišćenja nazalne maseke u NIV tretmanu, te *uvulopalatofaringoplastike* (UPPP) kod izrazitih hrkača bez postojanja teške sleep apnee9 (slika 4).

UPPP je navise primenjivana hirurška metoda lečenja sleep apnee kod odabranе grupe pacijenata koji su teški hrkači sa relativno niskim AHI indeksom (manji od 30). Sprovodi se resekcijom uvule i mekog nepca. OSA pacijenti obično imaju voluminoznej strukture mekih tkiva usne duplje i dugačku masivnu uvulu koja se često

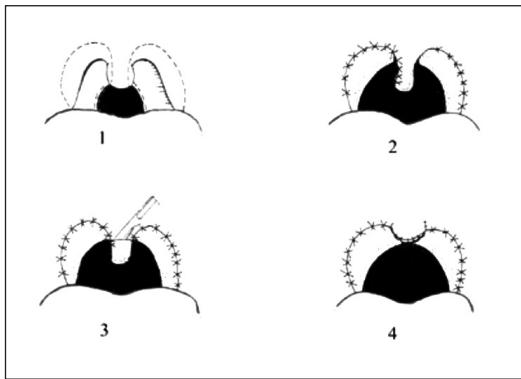
kao čep zavlaci u faringealni prostor. Budući da kolaps žrela nije čisto mehaničke već složene neuromuskularne etiologije poremećaja koordinacije tonusa mišića faringsa, jasno je da uklanjanje mehaničke prepreke ne rešava problem u potpunosti. No, u pojedinim slučajevima i kod prime-ne CPAP aparata je potrebno predhodno redukovati masivne mekotkivne strukture koje mogu iziskivati visoke pritiske ventilacije. Tu se koristi i radiofrekventna abla-cija (sommoplastika) mekog nepca koja je manje invazivna, ali više redukuje snoring nego AHI indeks, i dobra je metoda leče-nja izolovanog nepodnošljivog hrkanja.

Pun benefit ORL hirurgija daje kod korekcije devijacije septuma i drugih inter-vencija koje poboljšavaju nosnu prohod-nost, odnosno smanjuju intranasalni ot-por strujanju vazduha, što je često predu-slov dobre NIV terapije. Zato je neophodno svakog bolesnika sa poremećajima di-sanja tokom spavanja uputiti i na detaljan ORL pregled i u koordinaciji sa specijali-stom ORL ordinirati NIV tretman.



*Slika 3. Oralni aplikatori. Fotografija a) je uređaj za pridržavanje jezika. Fotografija b) je protetski uređaj za izvlačenje mandibile koji istu može pomeriti u temporomandibularnom zglobu prema anterirono za 1-2cm.*

*Figure 3. Oral applicators. Photo a) a device for holding the tongue. Photo b) a prosthetic device to pull the mandible that the same can be moved in the temporomandibular joint to the anterior 1-2cm .*



*Slika 4. Uvulopalatofaringoplastika (UPPP) prikazana shematski prema fazama tokom procedure redukcije struktura mekog nepca.*

*Figure 4. Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) is shown schematically according to the phases of the procedure of reduction of soft palate.*

Korekcija anomalija gornje i donje vilice najviše u smislu njihovog „izvlačenja“ prema napred (*Maxillary/Mandibular Advancement Surgery – MMA*), oslobađa neophodan prostor u orofaringsu, ali je veoma složena i skupa hirurška intervencija sa još uvek neizvesnim ishodom u smislu signifikantne redukcije AHI indeksa i saturacije tokom spavanja. Ostaje kao mogućnost za strogo selektovane i motivisane pacijente normalnog BMI, koji teško podnose NIV.

*Barijatrijska hirurgija* koristi se u tretmanu morbidne gojaznosti (BMI veći od 40). Već je više puta pomenuto da je visok BMI dominirajući faktor rizika u poremećajima disanja tokom spavanja, indukujući i opstruktivne i centralne iregularnosti ventilacije. Redukcijom volumena želuca, dobija se neto efekat smanjenja unosa hrane i značajno umanjenje BMI, što dovodi do pada AHI i poboljšanja ventilacije pluća i u budnom stanju.

*Traheostomija* je indikovana u manje od 1% slučajeva veoma teške OSA gde standardni NIV tretman ni sa jako povиenim pritiscima ne može da trasira opstrukciju, te preti opasnost akutne respiratorne insuficijencije i ugušenja. Intervencija rešava opstrukciju ali donosi niz problema koji remete kvalitet života, a vezani su prvenstveno za toaletu disajnih puteva i mogućnost nastanka respiratorne infekcije.

## ZAKLJUČAK

Respiratori poremećaji tokom spavanja (SDB), na čelu sa sleep apnea sindromom, predstavljaju patologiju koja je u fokusu savremene medicine, sa razlogom, jer u pitanju je veliki sociomedicinski problem. Ako se drugi poremećaji spavanja često veoma teško leče (nesanice), mogućnost efikasnog tretmana SDB je evidentna, a rezultati se vide veoma brzo u smislu eliminacije ekscesivne pospanosti, a kasnije u opštem poboljšanju zdravstvenog stanja pojedinca. Nadalje, lečeni pacijenti postižu bolju radnu efikasnost i smanjuje se mogućnost incidenata, naročito u saobracaju.

Zato na osobe koje imaju sleep apneu ne treba gledati kao na „hrkače“ koji prave veliku buku noću i smetaju drugima. Naprotiv, ove osobe najviše škode same sebi, odnosno svom zdravstvenom stanju zbog patofizioloških mehanizama indukovanih prevashodno intermitentnom hipoksemijom i disrupcijom spavanja. One dovode do sistemske inflamacije i endotelne disfunkcije sa insulinskom i leptinskom rezistencijom i „plimom“ kateholammina u krv. Širi dugoročni štetni efekti su nemerljivi.

# TREATMENT OF SLEEP APNOEA SYNDROME

Ivan Kopitović

Marija Vukoja

Mirjana Drvenica-Jovančević

## Summary

Treatment of patients with sleep disordered breathing and especially sleep apnea syndrome, involves a multidisciplinary approach. In all cases, it is necessary to implement adequate hygiene and diet lifestyle, as a prerequisite for active therapy. Non-invasive ventilation (NIV) is the gold standard for therapy, and it is carried predominantly by internists and pulmonologist. Dentists-orthodontists are involved in cases where a specially designed oral proven applications enable opening the airway in the throat. They are applied on the basis of preliminary estimates of clinical benefit, after the NIV refusal of treatment by patients with normal BMI.

Surgical methods are primarily related to ENT interventions on the structures of the soft palate and mouth, with correction of nasal patency, with the aim of solving the mechanical obstruction of air flow. Extensive maxillofacial surgery is performed with significant craniofacial abnormalities and it is very demanding procedure, therefore strictly selective. In severe cases, tracheostomy is an option for emergency treatment of vitally endangered patients resistant to NIV treatment, often with very high BMI.

Medical therapy is still inefficient. It is actually more important today to draw attention to the patient what medications should not be used (particularly sedatives), because they can worsen the degree of apnea during sleep and further disrupt the architecture of sleep.

**Key words:** sleep disordered breathing, sleep apnoea, noninvasive ventilation, therapy

Institute for pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

## Literatura

1. Martinez-Garcia M. A., Gomez-Aldaravi R., Soler-Cataluna J-J., Martinez T. G., Bernacer-Alpera B., and Roman-Sanchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension Eur Respir J 2007; 29(5): 951 - 957.
2. Sullivan CE , Issa FG , Berthon-Jones M , Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares.: Lancet, 1(8225): 862-5 1981.
3. Coughlin SR., Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JPH, Calverley PVA. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA Eur Respir J 2007; 29: 720 - 727.
4. Sanner BM, Klewer J, Trumm A, Randerath W, Kreuzer I, Zidek W. Long-term treatment with continuous positive airway pressure improves quality of life in obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2000;16:118–122.
5. Elliott MW. Non-invasive ventilation during sleep: time to define new tools in the systematic evaluation of the technique. Thorax. 2011;66(1):82-4
6. Kopitovic I, Kojicic M, Jovancevic Drvenica M, Ilic M. LABA in patients with stage I COPD and mild sleep apnea: a pilot study. Cent Eur J Med 2011; 6(1):26-30.
7. Marrone O, Resta O , Salvaggio A , Giliberti T , Stefano A, Insalaco G. Preference for fixed or automatic CPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 2004;5(3): 247-51.
8. Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, Zeng B, Petocz P, Lee RW, Darendeliler MA, Cistulli PA. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. Thorax. 2010;65(8):726-32
9. Weaver EM: Judging sleep apnea surgery. Sleep Med Rev 2010;14(5):283-5.
10. Kopitovic I, Trajanovic N. Jovancevic Drvenica M, Ilic M, Kuruc V., Kojicic M. The Serbian version of Epworth Sleepiness scale Sleep Breathing 2011;15(4):775-80.

---

Ivan Kopitović

Centar za patofiziologiju disanja  
sa medicinom sna

Klinika za urgentnu pulmologiju

Institut za plućne bolesti Vojvodine  
21204 Sremska Kamenica, Republika Srbija

Tel: +381 21 48 05 175

Mob: +381 62 490 975

ikopitovic@gmail.com

# FARMAKOEKONOMSKE KARAKTERISTIKE NESANICE

Vladimir Janjić<sup>1,2</sup>

Slavica Đukić Dejanović<sup>2,3</sup>

Dragan Milovanović<sup>2,4</sup>

Branimir Radmanović<sup>1,2</sup>

Zoran Bukumirić<sup>5</sup>

UDK: 612.821.7:615.214.23

1 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

2 Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, Srbija

3 Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

4 Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

5 Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

## Kratak sažetak

Nesanica predstavlja veliki zdravstveni i ekonomski problem savremenog društva. Analizom podataka iz većeg broja epidemioloških studija dolazi se do zaključka da je u opštoj populaciji stvarna prevalenca (raširenost) nesanice svih oblika oko 30%. Nesanica može biti povezana sa značajnim dnevnim efektima poput zamora, razdražljivosti, slabe koncentracije i promena raspoloženja, pa su posledično mnoge životne aktivnosti zbog toga poremećene.

Uzimajući u obzir učestalost i posledice nesanice, nema sumnje da ona prouzrokuje ogromne materijalne gubitke i predstavlja veliki zdravstveni i ekonomski problem. Ekonomske posledice nesanice su u vezi sa direktnim, indirektnim i povezanim troškovima.

Istraživanje u našoj sredini je pokazalo da su ukupni troškovi primarne nesanice lečene hipnoticima za čitavo društvo značajani i čine blizu jedne trećine prosečne zarade zaposlenog u Republici Srbiji. Troškovi koji proističu iz smanjenja radne sposobnosti obolelih od primarne nesanice čine glavninu troškova nesanice koji dominantno padaju na teret osobe koja pati od hronične nesanice, a delom opterećuju poslodavca i fond zdravstvenog osiguranja, dok medicinski troškovi primarno opterećuju budžet nacionalnog fonda zdravstvenog osiguranja.

**Ključne reči:** nesanica, farmakoekonomija, hipnotici

## UVOD

Nesanica (insomnija) je stanje neadekvatnog kvaliteta i kvantiteta spavanja [1]. Sa praktičnog aspekta nesanica najčešće nastaje zbog otežanog usnivanja, održavanja sna, te ranog buđenja. Loš san ne odmara što se izrazito nepovoljno reflektuje na dnevne aktivnosti [2].

Nesanica predstavlja veliki zdravstveni problem savremenog društva. Epidemiološke studije urađene u više zemalja pokazale su da su milioni odraslih hronično oboleli od raznih poremećaja spavanja, a najčešće od nesanice. Svaka treća do pete osobe u razvijenim zemljama pati od nesanice [3, 4], a tokom života polovina ljudi bar jednom ima probleme sa snom [5]. Procenjuje se da od 50 do 70 miliona Ame-

rikanaca hronično pati od nekog poremećaja spavanja [6], dok je u Francuskoj prevalenca nesanice 19 % [7]. Oko 40% ljudi sa nesanicom ima neko mentalno oboljenje, a dugotrajna nesanica je u tesnoj vezi sa depresijom, anksioznim poremećajima i zloupotrebom psihoaktivnih supstanci [8, 9]. Pažljivom analizom podataka iz većeg broja epidemioloških studija dolazi se do zaključka da je u opštoj populaciji stvarna prevalenca (raširenost) nesanice svih oblika oko 30% [10].

Socijalni aspekti ukazuju da nesanica može biti povezana sa značajnim dnevnim efektima poput zamora, razdražljivosti, slabe koncentracije i promena raspoloženja. Posledično, mnoge životne aktivnosti su zbog toga poremećene. Veruje se, na primer, da je nesanica povezana sa većim odsustvom sa posla [11] i može biti povezana sa uvećanim rizikom od saobraćajnih nesreća [12]. Nakon olakšavanja bola obaveza lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je omogućavanje zadovoljavajućeg sna pacijentu [13]. Postoji nada da će napredak u razumevanju neurobiologije sna iznediti efektnije i sigurnije medicinske tretmane za nesanicu i njoj slične poremećaje [14].

## EKONOMSKE KARAKTERISTIKE NESANICE

Uzimajući u obzir učestalost i posledice nesanice, nema sumnje da ona prouzrukuje ogromne materijalne gubitke i predstavlja veliki zdravstveni i ekonomski problem [15].

Ekonomski posledice nesanice su u vezi sa direktnim, indirektnim i pove-

zanim troškovima. Direktni troškovi nesanice su troškovi medicinske nege i/ili tretmana koji padaju na teret pacijenata, pružaoca zdravstvenih usluga, osiguravajućih društava ili drugih institucija društva. Indirektni troškovi se odnose na troškove koji padaju na teret pacijenata, zdravstvenog servisa, poslodavaca i drugih društvenih institucija i koji rezultuju iz morbiditeta i mortaliteta u vezi sa nesanicom. Povezani troškovi su drugi troškovi koji mogu biti u vezi sa bolescu kao što su troškovi oštećenja imovine koji rezultuju iz nesreća povezanih sa nesanicom [16].

Autori nekoliko studija bavili su se utvrđivanjem troškova nesanice. Rezultati jedne od njih pokazuju da su direktni medicinski troškovi nesanice u SAD procenjeni na više od 13 milijardi dolara na godišnjem nivou [17], što i ne čudi s obzirom da su složene dijagnostičke procedure kod nekih oblika nesanice skupe čak i za bogate zemlje [18]. U Francuskoj direktni medicinski troškovi nesanice su procenjeni na 2.1 milijardu dolara [19]. Negativan uticaj nesanice na materijalne resurse ne iznenađuje jer je to u skladu sa saznanjima da i druga mentalna oboljenja prouzrokuju ogromnu ekonomsku štetu. Ukupni troškovi depresije i shizofrenije u SAD su oko 80 milijardi dolara na godišnjem nivou [20, 21], dok u Velikoj Britaniji godišnji troškovi zbog oboljevanja od shizofrenije iznose 2.6 milijardi funti. Zbog toga razvijene zemlje stavljaju akcenat na farmakoekonomiske analize koje treba da otkriju opravdanost ulaganja u nove, skupe lekove [23].

Prema nekim procenama ukupni direktni i indirektni gubici u SAD zbog nesanice su 32,5 milijardi dolara a najslabodnije procene idu do 60, čak i 110 milijardi dolara [24]. Uzimajući u obzir broj stanovnika (~267 miliona), prevalencu nesanice i njenih oblika, stopu detekcije i lečenja, te komparaciju sa podacima za druga mentalna oboljenja dolazi se do procene da dnevne ekonomске štete prouzrokovane nesanicom iznose ~8,4 \$ po obolelom. Od toga, 3,6 \$ (43%) pripada direktnim medicinskim troškovima, a ~4,8 \$ (57%) indirektnim troškovima kao što je, recimo, gubitak radne produktivnosti. Dakle, godišnji trošak dostiže vrednost od ~3066 \$ po svakoj osobi sa hroničnom nesanicom srednje teškog i teškog oblika. Šestomesečna studija u SAD-u pokazala je da pacijenti sa nesanicom imaju za 1253 \$ veće direktnе i indirektnе troškove u odnosu na pacijente bez nesanice [25]. Daley i saradnici su u Kanadskoj pokrajini Kvebek utvrdili da direktni trošak vezan za nesanicu po osobi iznosi 293 kanadskih \$ za osobe sa sindromom nesanice, 160 kanadskih \$ za osobe sa simptomima nesanice i 45 kanadskih \$ za dobre spavače, dok je indirektni trošak po osobi 4717 kanadskih \$ za osobe sa sindromom nesanice, 1271 kanadskih \$ za osobe sa simptomima nesanice ili nesanicom, i 376 kanadskih \$ za dobre spavače. Na nivou zemlje, procena ukupnih direktnih troškova nesanice je 547,5 miliona kanadskih \$, a indirektnih troškova 6 milijardi kanadskih \$, od čega su godišnji indirektni troškovi odsustva sa posla povezanog sa nesanicom proce-

njeni na 970,6 miliona kanadskih \$, a gubici produktivnosti povezanih sa nesanicom na 5 milijardi kanadskih \$ [26].

## TROŠKOVI NESANICE U NAŠIM USLOVIMA

Nema sumnje da nesanica i u našoj zemlji prouzrokuje ogromne materijalne gubitke kako za pojedinca tako i za najširu društvenu zajednicu [27, 28]. Pažljivo sagledavanje svih troškova koji mogu nastati zbog nesanice i njениh posledica daje odgovor na pitanje zašto su ekonomске štete tako velike.

U našoj zemlji je u periodu od 2003. do 2010. godine na Klinici za psihijatriju KC Kragujevac sprovedeno istraživanje kojim je obuhvaćen 41 pacijent sa dijagnozom primarne nesanie. U okviru istraživanja su praćeni klinički i farmakoekonomski parametri tretmana primarne nesanie. Farmakoekonomski parametri tronedenljnog tretmana primarne nesanie analizirani su kako kroz ukupni trošak tako i kroz troškove nacionalnog fonda zdravstvenog osiguranja i pacijenta [29].

Naše istraživanje je pokazalo (tablica 1) da teret medicinskog lečenja prvenstveno pada na nacionalne fondove dok indirektni i direktni nemedicinski troškovi predstavljaju pre svega teret za pojedinca. U ukupnim troškovima nesanie u našoj studiji dominantni deo, devet desetina, čine direktni i indirektni troškovi van zdravstvenog sistema. Među njima, smanjenje radne sposobnosti prouzrokuje najveće ekonomске štete. One se ogledaju kroz izgubljenu

produktivnost zaposlenih (nadoknada bolovanja), a kod pojedinca i kroz nemogućnost radne aktivnosti nezaposlenih lica ili zaposlenih osoba u njihovo slobodno vreme. Medicinski troškovi u našoj studiji su obuhvatili troškove konsultativno-dijagnostičkih pregleda i medikacije. Troškovi za lekove su uključivali kako medikamente koji se propisuju i izdaju na recept (studij-ski hipnotici i lekovi za lečenje neželjениh dejstava) tako i OTC preparate koje ispitanci koriste u samomedikaciji (po pravilu analgetici, vitamini i drugi dijetetski suplementi). U celini, troškovi konsultativno-dijagnostičkih pregleda čine blizu dve trećine medicinskih

troškova a troškovi medikacije nešto manje od dve petine.

Naša studija je pokazala da su ukupni troškovi lečenja nesanice (zbir troškova nacionalnih fondova i troškova koje direktno ili indirektno snosi sam pojedinac) blizu trećine prosečnog ličnog dohotka zaposlenog u Republici Srbiji [30]. Ovakvi podaci ukazuju da primarna nesanica predstavlja izuzetno ekonomsko opterećenje i za društvo u celini i za samog pojedinca, posebno imajući u vidu hronični tok i značajne indirektne posledice, pre svega u sferi radne produktivnosti. S obzirom da su ovakvi troškovi zabeleženi pod uslovima nadzora nad farmakote-

**Tabela 1. Odnos prosečnih ukupnih troškova Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (NFZO) i pacijenta**

**Table 1. Ratio of average total cost of the National Health Insurance Fund (NHIF) and the patient**

Ispitivane varijable Examined variables	NFZO NHIF		Pacijent Patient		Stat. značajnost Statistical significance
	n	x;̄	n	x;̄	
Medicinski pregledi Medical examinations	41	258,38	41	31,7	p=0,406
Laboratorijske analize Laboratory analysis	41	278,82	41	10,97	p=0,838
Dijagnostičke procedure Diagnostic procedures	41	32,16	41	4,87	p=0,885
Lekovi za ND Medication	41	45,32	41	63,01	<b>p=0,002</b>
Transport Transport	41	0	41	165,85	<b>p&lt;0,001</b>
Bolovanje Sick benefit	41	2855,74	41	2318,14	p=0,932
Smanjena produktivnost Reduced productivity	41	0	41	4329,26	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Ukupni trošak Total costs</b>	<b>41</b>	<b>3651,58</b>	<b>41</b>	<b>7359,35</b>	<b>p=0,032</b>

\*Svi troškovi su iskazani u dinarima (RSD)

All costs are expressed in dinars (RSD)

rapijom u kontrolisanim (istraživačkim) uslovima, može da se pretpostavi da su sveukupne ekonomske posledice nelečene nesanice svih kliničkih oblika u samoj praksi značajno veće. Kako je naša studija obuhvatila samo osobe sa primarnom nesanicom i to tokom kratkotrajnog lečenja, dodatna farmakoekonomska istraživanja su neophodna. Ukoliko se podaci naše studije extrapoliraju na čitavo odraslo stanovništvo Republike Srbije, sa pretpostavkom incidence samo hronične (primarne) nesanice od 5%, a za ukupno odraslo stanovništvo (oko 7 miliona), procena ukupnih godišnjih troškova lečenja dostiže vrednost od oko 45 milijarde dinara. Koliko je ovo ekonomsko opterećenje lako se sagleda ako se uporedi npr. sa podatkom da su gubici u poljoprivredi zbog suše u 2007. godini u našoj zemlji upravo procenjeni na 45,8 milijardi dinara [31].

## ZAKLJUČAK

Nesanica je poremećaj spavanja koji zbog učestalosti i posledica predstavlja veliki zdravstveni i ekonomski problem savremenog društva. Ekonomske posledice nesanice su u vezi sa direktnim, indirektnim i povezanim troškovima, kako medicinskim tako i nemedicinskim.

Istraživanje u našoj sredini je pokazalo da su ukupni troškovi primarne nesanice lečene hipnoticima za čitavo društvo značajani i čine blizu jedne trećine prosečne zarade zaposlenog u Republici Srbiji. Troškovi koji proističu iz smanjenja radne sposobnosti obolelih od primarne nesanice čine glavninu troškova nesanice koji dominantno padaju na teret osobe koja pati od hronične nesanice, a delom opterećuju poslodavca i fond zdravstvenog osiguranja, dok medicinski troškovi primarno opterećuju budžet nacionalnog fonda zdravstvenog osiguranja.

# PHARMACOECONOMIC CHARACTERISTICS OF INSOMNIA

Vladimir Janjić<sup>1,2</sup>

Slavica Đukić Dejanović<sup>2,3</sup>

Dragan Milovanović<sup>2,4</sup>

Branimir Radmanović<sup>1,2</sup>

Zoran Bukumirić<sup>5</sup>

## Summary

Insomnia represents great health and economic problem of modern society. By analyzing data from great number of epidemiological studies it can be concluded that the real prevalence of all insomnia forms in general population is about 30%. Insomnia can be related to significant daily effects such as fatigue, irritability, poor concentration and mood changes, and consequently many of the life activities are being disturbed.

Considering the frequency and the consequences of insomnia, there is no doubt that it causes huge material losses and represents great health and economic problem. Economic consequences of insomnia are associated to direct, indirect and related costs.

The research in our environment has shown that total costs of primary insomnia treated with hypnotics are significant for entire society, and represent up to one third of the average salary in Republic of Serbia. Costs arising from the reduction of work capacity of patients with primary insomnia represent the majority of insomnia related costs which dominantly are borne by the individual suffering from chronic insomnia, and in some part are also a burden to employer as well as the health insurance fund, while medical costs are primarily a burden to the budget of the National health insurance fund.

**Key words:** insomnia, pharmacoeconomics, hypnotics

## Literatura

1. Lloyd GG. Psychiatry. In: Edwards CRW, Bouchier IAD, Haslett C, Chilvers ER, eds. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 17th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995: 978-1019.
2. Lustbader AS, Morgan C, Pelayo R, Vasquez LS, Yuen K. Insomnia. In: Rucker LM, ed. Essentials of adult ambulatory care. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 607-17.
3. Southcott AM. Sleep studies. Aust Prescr 1998; 21: 40-43.
4. Escourrou P, Luriau S, Rehel M, Nedelcoux H, Lanoe JL. Needs and costs of sleep monitoring. Stud Health Technol Inform 2000; 78: 69-85.
5. George CFP. Pyrazolopyrimidines. Lancet 2001; 357: 1623-26.
6. Colten HR, Altevogt MB, eds. Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington, DC: The National Academies Press 2006; pp 1-18.
7. Leger D, Poursain B, Neubauer D, Uchihama M. An international survey of sleeping problems in the general population. Curr Med Res Opin 2008;24: 307-17.
8. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? JAMA 1989; 262:1479-84.
9. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. Biol Psychiatry 1996; 39: 411-8.
10. Evelyn M, Buysse JD. Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. Sleep Med Clin. 2008 ; 3(2): 167-174.
11. Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. Am J Psychiatry 1997; 154: 1417-23.
12. Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. J Clin Psychiatry 1992; 53 (suppl 12): 34-9.
13. Longmore M, Wilkinson I, Torok E. Oxford handbook of clinical medicine. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.
14. Pace-Schott EF, Hobson JA. Neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nature Reviews Neuroscience 2002; 3: 591-605.
15. Brunello N, Armitage R, Feinberg I, Holsboer-Trachsler E, Leger D, Linkowski P, et al. Depression and sleep disorders: clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. Neuropsychobiology 2000; 42: 107-19.
16. Leger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. Sleep Medicine Reviews 2010; 14(6): 379-389.
17. Walsh JK, Engelhardt CL. The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. Sleep 1999; 22 Suppl 2:386-93.
18. Peter JH. Economic aspects of sleep medicine. Wien Med Wochenschr 1996; 146: 395-401.
19. Leger D, Levy E, Paillard M. The direct costs of insomnia in France. Sleep 1999; 22 (Suppl 2): S394-401.
20. Hall RC, Wise MG. The clinical and financial burden of mood disorders. Cost and outcome. Psychosomatics 1995, 36: S11-8.
21. Morris S, Hogan T. The cost-effectiveness of clozapine: a survey of the literature. Clin Drug Invest 1998, 15: 137-52.
22. Knapp M. Costs of schizophrenia. Br J Psychiatry 1997; 171: 509-18.

23. NICE (National Institute for Clinical Excellence). Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal No.43. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002.
24. Stoller MK. Economic effects of insomnia. *Clin Ther* 1994; 16:873- 97.
25. Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK. The Direct and Indirect Costs of Untreated Insomnia in Adults in the United States. *SLE-EP* 2007;30(3): 263-73.
26. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep* 2009;32:55-64.
27. Đukić Dejanović SM, Milovanović D, Ravančić D. et al. Nesanice- zdravstveni i ekonomski problem savremenog društva. Medicinski fakultet Kragujevac 2003.
28. Đukić Dejanović SM, Janjić V, Milovanović D. Etiopatogeneza nesanice. *Psihijatrija Danas* 2003; 35(1): 5-21.
29. Janjić V. Klinički i farmakoekonomski parametri tretmana primarne nesanice. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Kragujevac 2012.
30. Zarada po zaposlenom u Republici Srbiji. Beograd: Republički zavod za statistiku, 2011. pristupljeno Junu 2011 kod <http://webbrzs.stat.gov.rs/WebSite/public/PublicationView>.
31. Šteta od suše 45 milijardi dinara. Agencija Beta. Beograd: B92, 2007, pristup Junu 2011 kod [http://www.b92.net/info/vesti/index.php?yyy=2007&mm=11&dd=09&nav\\_category=9&nav\\_id=271603](http://www.b92.net/info/vesti/index.php?yyy=2007&mm=11&dd=09&nav_category=9&nav_id=271603).

---

Vladimir Janjić  
Klinika za psihijatriju  
Klinički centar Kragujevac  
Kragujevac, Srbija  
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac  
Tel: +381 64 1133706  
vladadok@yahoo.com

# SINDROM OPSTRUKTIVNE APNEJE U SPAVANJU – UTICAJ NA PREKOMERNU POSPANOŠT U VOŽNJI I SAOBRĀCAJNI TRAUMATIZAM

**Martin Popević**  
**Aleksandar Milovanović**

**UDK:** 612.821.7:614.86

Medicinski fakultet, Univerzitet  
u Beogradu, Beograd, Srbija

Institut za medicinu rada Srbije  
"Dr Dragomir Karajović", Beograd, Srbija

## Kratak sadržaj

Saobraćajni traumatizam predstavlja značajan problem u zemljama Evrope i sveta. Ukupan broj saobraćajnih nezgoda u Srbiji pokazuje trend pada, uz porast teških telesnih povreda i smrtnih ishoda, a gubici u opremi i uslugama mere se milijardama dinara. Prekomerna pospanost u vožnji je direktno uzročno-posledično povezana sa nastankom saobraćajnih nezgoda. Smatra se da 20-25% nezgoda u Evropi nastaje kao posledica prekomerne pospanosti. Poremećaji disanja u snu, pre svega sindrom opstruktivne apneje u spavanju (OSA) imaju veliki uticaj na pojavu prekomerne pospanosti, pospanosti za volanom i nastanak saobraćajnih udesa. Procenjuje se da 13% muškaraca i 6% žena uzrasta 30-70 godina boluje od umerene do teške forme bolesti, a da kod 85% pacijenata oboljenje nije prepoznato. Prevalenca OSA je 26-50% u populaciji profesionalnih vozača. Vozaci sa nelečenom ili nedijagnostikovanim OSA imaju dva do sedam puta veći rizik od saobraćajne nezgode. Primena terapije OSA dovodi do redukcije pospanosti i saobraćajnih nezgoda. U velikom broju zemalja postoji obaveza zdravstvenih pregleda vozača na prisustvo OSA. U Srbiji ne postoje epidemiološki podaci o prevalenci OSA, o učestalosti prekomerne pospanosti ili OSA u populaciji vozača učesnika saobraćajnih nezgoda. Preliminarna istraživanja na uzorku profesionalnih vozača ukazuju da trećina ispitanika ima prekomernu pospanost i povećan rizik od OSA koji su povezani sa pojmom saobraćajnih nezgoda.

**Ključne reči:** apneja u spavanju, prekomerna pospanost, saobraćajne nezgode, vozači

## UVOD

Saobraćajni traumatizam predstavlja jedan od najznačajnijih zdravstvenih i ekonomskih problema u zemljama Evrope i sveta. Saobraćajna nezgoda se definiše kao događaj na putu ili drugom mestu otvorenom za saobraćaj ili koji je započet na takvom mestu, u kome je učeštovalo najmanje jedno vozilo u pokretu i u kome je jedno ili više lica povređeno ili je nastala materijalna šteta [1]. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, nezgode u drumskom saobraćaju zauzimaju osmo mesto među svim uzrocima smrti, a u populaciji uzrasta 15-29 godina su vodeći uzrok smrti u svetu. Svake godine 1,3 miliona ljudi pogine, a 50 miliona ljudi bude teško povređeno u saobraćajnim udesima širom sveta. Približno 90% smrtonosnih povreda se dešava u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Procjenjeni ekonomski efekti povreda u transportu su preko 500 milijardi dolara, ne računajući troškove lečenja i gubitka radne sposobnosti povređenih [2]. Svetska zdravstvena organizacija je za period od 2011. do 2020. godine kreirala globalni plan aktivnosti za poboljšanje sigurnosti u drumskom saobraćaju [2]. Osnovni ciljevi su poboljšanje bezbednosti puteva, vozila, učesnika u saobraćaju, kao i poboljšanje organizacije celokupnog sistema bezbednosti pre i nakon saobraćajnog udesa. Slična kampanja je pokrenuta na nivou Evrope [3], gde je od 2001. do 2010. godine broj udesa smanjen za 43% u zemljama članicama EU. I pored navedenih uspeha, smatra se da će broj udesa u zemljama u razvoju do 2020. godine porasti za 80% ukoliko se ne preduzmu odgovarajuće mere prevencije [4]. Evropska unija je postavila novi cilj

da se do 2020. godine broj poginulih u saobraćajnim udesima redukuje za 50% u odnosu na broj poginulih 2010. godine [5].

## SAOBRĀCAJNE NEZGODE U SRBIJI

Saobraćajni traumatizam predstavlja značajan problem i u Srbiji. Ukupan broj saobraćajnih nezgoda u Srbiji poslednjih godina pokazuje trend pada, uz porast teških telesnih povreda i smrtnih ishoda, a gubici u opremi i uslugama mere se miliardama dinara [6]. Prema izveštaju Evropskog udruženja za bezbednost transporta (European transport safety council, ETSC), stopa smrtnih ishoda u saobraćajnim udesima u EU je 2013. godine bila 51 poginulih na milion, a u Srbiji 91 poginulih na milion stanovnika. U protekle tri godine u EU se registruje pad broja poginulih za 18%, a u Srbiji redukcija od samo 2% u fatalnim ishodima [7]. Saobraćajne nezgode nastaju u interakciji četiri faktora: čovek, vozilo, put i okruženje [1]. Čovek najviše doprinosi nastanku nezgoda, a dominantan uticaj ima pol, uzrast, stavovi, sposobnosti, iskustvo i psihofizičko stanje učesnika u saobraćaju. Kao najčešći uzroci saobraćajnih nezgoda u Srbiji se navode prekomerna ili neprilagođena brzina, neadekvatno uključivanje i ponašanje učesnika u saobraćaju ili psihofizičko stanje vozača. Poslednja stavka se uglavnom odnosi na nedozvoljeno konzumiranje alkohola ili psihotaktivnih supstanci [8]. U retkim slučajevima pominju se druga stanja vozača, na primer akutni kardiovaskularni ili cerebrovaskularni događaji [9]. Uticaj umora i pospansnosti vozača na pojavu saobraćajnih nezgoda u Srbiji su više predmet novinskih članaka nego naučno-istraživačkih rada.

## PREKOMERNA DNEVNA POSPANOST U VOŽNJI

Prekomerna pospanost u vožnji je u velikom broju istraživanja direktno uzročno-posledično povezana sa nastankom saobraćajnih nezgoda [10]. Potrebno je razlikovati fiziološku od patološke tzv. prekomerne dnevne pospanosti. Pospanost se definiše kao fiziološko stanje potrebe, poput gladi i žeđi. Što duže traje budnost, raste potreba organizma za spavanjem, a merilo te potrebe je pospanost [11]. Pospanost zavisi od interakcije dva procesa koji regulišu ciklus budnosti i spavanja čoveka [12].

Homeostatski proces (tzv. proces S) ima za cilj održanje konstantnog kvantiteta i intenziteta spavanja, i sva odstupanja od normalnog moraju biti kompenzovana u narednim ciklusima spavanja. Od homeostatskih faktora ističe se značaj ekstracelularnog adenozina, čiji nivoi u mozgu postepeno rastu tokom budnosti, a smanjuju se tokom spavanja [13]. Cirkadijalni proces (tzv. proces C) reguliše fiziološke funkcije organizma u skladu sa približno 24-časovnim ciklусом i ciklусом svetlost-tama. Kao glavni nosilac regulacije pominje se nucleus suprachiasmaticus (SCN) prednjeg dela hipotalamus. Fiziološki ciklus budnost-spavanje kod čoveka je relativno konstantan (16 časova budnosti i 8 sati spavanja). U toku budnog stanja, nivo pospanosti se menja zavisno od fizičke ili mentalne aktivnosti, položaja tela, faktora životne i radne sredine (svetlost, buka, temperatura vazduha) i individualnih faktora (dužina spavanja, navike ustajanja, godine života) [14]. Fiziološka pospanost prati normalni ciklus budnost-spavanje, pa se maksimalna potreba za snom javlja neposredno pred početak sna, a sekundarni skok u ranim popodnevним časovima (fenomen „po-

podnevne dremke“). Pospanost nastaje postepeno, u predvidljivim okolnostima, blagog je do umerenog intenziteta i ne naorušava normalno funkcionisanje organizma [12]. Patološka pospanost (prekomerna dnevna pospanost) se javlja u istim situacijama, ali značajno većeg intenziteta, ili u situacijama kada se normalno očekuje visok nivo budnosti. Osnovni uzroci su restrikcija ili poremećaj u strukturi spavanja, kao i promena u cirkadijalnim ritmovima organizma [15]. Posledice prekomerne pospanosti su: pad koncentracije, usporeno vreme reagovanja i neadekvatna psihomotorna koordinacija. Kod vozača dolazi do progresivnog pada usmernosti pažnje na zahteve puta, usporene i izmenjene reakcije na situacije u saobraćaju, i u najgorim slučajevima, uspavljavaња i spavanja u toku vožnje. Efekti pospanosti na sposobnost vožnje se mogu izjednačiti sa efektima konzumiranja alkohola u količinama većim od zakonom dozvoljenih vrednosti [16]. U velikom istraživanju sprovedenom u Francuskoj, 28% vozača je navelo da su jednom u prethodnih 12 meseci prekinuli vožnju zbog pospanosti, a procenjeno je da u Francuskoj godišnje nastaje 90.000 udesa usled pospanosti ili zaspivanja vozača [17]. U sličnom istraživanju u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), 30% vozača je priznalo da su u prethodnih mesec dana volili pospani, 41% je zaspalo za volanom, a 16,5% nezgoda sa ljudskim žrtvama je povezano sa prekomernom pospanošću [18]. Prema nedavno objavljenoj „Beloj knjizi o pospanosti za volanom“ [19], prekomerna pospanost je uzročnik 20-25% svih saobraćajnih nezgoda u Evropi, dominantno nezgoda sa teškim ili fatalnim povredama. U SAD pospanost je odgovorna za 7% svih nezgoda i 16,5% nezgoda sa smrtnim ishodom. Prekomerna pospanost se ustanavljava na osnovu

anamneze i heteroanamnestičkih podataka. U praksi se koriste upitnici za procenu akutne ili hronične pospanosti (Epfortova, Stanford, Karolinska skala pospanosti) [20-22]. Objektivna procena se zasniva na prepoznavanju specifičnih znakova (infracrvena refleksiona okulografija, pupilometrija) ili na utvrđivanju latence uspavljivanja u uslovima koji stimulišu ili destimulišu potrebu za spavanjem (Test višestruke latence uspavljivanja-MSLT, test održanja budnosti-MWT) [23-25].

## PREKOMERNA POSPANOST I POREMEĆAJI SPAVANJA

Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja, prekomerna pospanost predstavlja dominantnu karakteristiku ili bitan element za postavljanje dijagnoze hipersomnije, narkolepsije, periodičnih pokreta ekstremiteta u snu, sindroma nedovoljnog spavanja i poremećaja disanja u spavanju [26]. Poremećaji disanja u snu, pre svega sindrom opstruktivne apneje u spavanju (Obstructive sleep apnea - eng. OSA) imaju veliki uticaj na pojavu patološke pospanosti, pospanosti za voljom i saobraćajnih udesa [27-29].

### Opstruktivna apnea u spavanju (OSA)

Sindrom opstruktivne apneje u spavanju se karakteriše repetitivnim prekidima u ventilaciji tokom spavanja usled kolapsa faringealnog dela disajnog puta. Prekid disanja je praćen padom saturacije oksihemoglobina kiseonikom i/ili buđenjem. Smatra se da osoba boluje od OSA ukoliko je Apnea-Hipopnea Indeks (AHI; broj apnea i hipopnea u toku jednog sata spavanja) veći od 5 i kada postoje izraženi dnevni ili noćni simptomi (prekomerna

pospanost, glavobolja, hrkanje, nesanica itd). Dijagnoza OSA se postavlja i ukoliko je AHI veći od 15 u odsustvu simptoma. Težina oboljenja se utvrđuje na osnovu kliničke slike i vrednosti AHI: blaga do umerena (AHI 5-15/h), umerena do teška (15-30/h) i veoma teška forma OSA (AHI>30/h). Od značaja su i stepen i dužina desaturacije oksihemoglobina, poremećaj strukture sna i prisustvo pratećih oboljenja [30]. Sindrom opstruktivne apneje u spavanju je hronično progresivno oboljenje sa visokom incidencijom i prevalencijom u opštoj populaciji, koje bez adekvatne dijagnoze i terapije može dovesti do značajnih posledica po zdravlje i kvalitet života pacijenata [31]. Prema rezultatima velikih epidemioloških studija, oko 20% populacije odraslih ima blagu do umerenu OSA, a 6-7% ima tešku i vrlo tešku OSA. U nedavnim istraživanjima sprovedenim u SAD, procenjuje se da 13% muškaraca i 6% žena 30-70 godina starosti boluje od umerene do teške OSA [32]. Procenjena incidencija bolesti je 7,5% za umerenu do tešku, a 16% za blagu do umerenu formu OSA na petogodišnjem nivou [33].

Faktori rizika za pojavu OSA su: muški pol, starost preko 50 godina, obim vrata preko 40 cm, gojaznost centralnog tipa, građa lica, hrkanje, konzumiranje alkohola i cigareta, menopauza i druga oboljenja (sindrom policističnih jajnika, neurološki i neuromuskularni poremećaji) [34]. U osnovi zdravstvenih efekata OSA se nalaze hronična intermitentna hipoksija (hipoksemija) i fragmentacija sna [35]. OSA je često prisutna kod osoba sa kardiovaskularnim, metaboličkim i psihičkim poremećajima i predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak ovih bolesti [36-38]. Prisustvo nelečene teške OSA je povezano sa porastom ukupnog i mortaliteta od koronarnih događaja [39, 40].

Kod pacijenata sa nedijagnostikovanom ili nelečenom OSA se javljaju i poremećaji neurokognitivnih funkcija u domenu pažnje, memorije i izvršnih funkcija [41], što dovodi do problema u svakodnevnim aktivnostima. Opada radna sposobnost, uz porast rizika od povređivanja na radu (relativni rizik 2,88) i odsustvovanja sa posla [42, 43]. Dijagnoza OSA se zasniva na karakterističnoj anamnezi, kliničkoj slici i identifikaciji posledica i komplikacija oboljenja. U praksi se često koriste upitnici (Berlin upitnik, Somni Sage upitnik) [44,45], i dijagnostički modeli koji kombinuju subjektivne tegobe i objektivne parametre (telesna visina, težina, obim vrata, uzrast, pol) kao što je STOP-BANG upitnik [46]. Zlatni standard za dijagnozu OSA je celonoćna kompletна polisomnografija (tzv. tip I PSG) koja podrazumeva celonoćno ispitivanje i snimanje više EEG, EOG, EMG, EKG kanala, praćenje disanja, saturacije kiseonika, pokreta grudnog koša i abdomena i ponašanja pacijenta. S obzirom da se radi o složenoj i skupoj dijagnostičkoj proceduri, koja zahteva hospitalizaciju pacijenta, poslednjih godina se preporučuje ispitivanje u kućnim uslovima, tzv tip III PSG. Ova procedura podrazumeva praćenje manje parametara (na račun indikatora faza sna – EEG, EOG) i pogodna je za primenu kod pacijenata gde se sumnja isključivo na opstruktivne poremećaje disanja u spavanju [47]. Smatra se da kod 85% pacijenata sa izraženom kliničkom slikom oboljenja nikada ne bude postavljena dijagnoza OSA [48].

### OSA i saobraćajne nezgode

Jedna od kardinalnih manifestacija sindroma opstruktivne apneje u spavanju je prekomerna dnevna pospanost, bitan uzročnik saobraćajnih nezgoda. Ne izne-

nađuje činjenica da je brzo ustanovljena veza između OSA i udesa.

Već u prvim opisima sindroma, pomjeraju se pacijenti sa napadima pospanosti ili zaspivanja u vožnji i sa amnezijom na pređene delove puta. Prva ozbiljnija istraživanja počinju od George-a i saradnika [49], koji su 1987. godine utvrdili dvostruku veći rizik od saobraćajnih udesa kod OSA pacijenata u odnosu na zdrave kontrole. Findley 1988. godine nalazi 2,6 puta veću stopu udesa u odnosu na prosek u Virdžiniji, a trećina OSA ispitanika je imala udes u proteklih 5 godina [50]. Ista grupa istraživača je 1989. ustanovila da pacijenti sa teškom OSA prave više grešaka u vožnji u odnosu na kontrole a da primena terapije vazduhom pod kontinuiranim pozitivnim pritiskom preko nazalne mase (Nasal Continous Positive Air Pressure, NCPAP) dovodi do poboljšanja senzomotornih sposobnosti [51]. Haraldson (*Haraldson*) i saradnici [52] su na uzorku pacijenata klinike za uho, grlo i nos ustanovili da pacijenti sa kliničkom slikom OSA imaju veći rizik od saobraćajnih udesa u odnosu na kontrolnu grupu, i pokazuju lošije rezultate na simulaciji vožnje, koji se mogu poboljšati primenom hirurške terapije OSA (uvulopalatofarinoplastika, UPPP) [53].

Teran-Santos (*Teran-Santos*) i saradnici menjaju pristup istraživanju: njihovi ispitanici su pacijenti hospitalizovani zbog saobraćajne nezgode, a kontrolna grupa pacijenti primarnih zdravstvenih ustanova upareni po svim varijablama [54]. Nakon PSG, ustanovljeno je da je OSA znacajno više prisutna u uzorku pacijenata sa udesima, a unakrsni odnos (Odds ratio) za pojavu saobraćajnih udesa je bio u rasponu od 8,2(AHI>5) preko 6,3 (AHI>10) do 5,8(AHI>15). Prekomerna pospanost kod OSA pacijenata nije ukazivala na povećan rizik od saobraćajnih

udesa. Ovi rezultati su u skladu sa studijom Janga (*Young*) i saradnika [29], koji su istraživali učestalost saobraćajnih nesreća kod ispitanika uključenih u jednu od najvećih studija o prirodnom toku poremećaja disanja u spavanju (*Wisconsin Sleep Cohort Study*). Ustanovili su da muškarci sa  $AHI > 5$  imaju tri puta veće šanse, a da ispitanici oba pola sa  $AHI > 15$  imaju sedam puta veće šanse da dožive više udesa u petogodišnjem intervalu. Prekomerna dnevna pospanost nije značajno uticala na rizik od udesa. U prvom sistematskom pregledu publikovanom 2006. godine [28], osnovni zaključak je bio da postoji jasna povezanost OSA sa saobraćajnim udesima. Unakrsni odnos (Odds ratio) se kretao u rasponu od 1,3 do 13 (prosečno 3,1). Drugi važan zaključak je bio da težina bolesti utiče na pojavu udesa, za razliku od prekomerne pospanosti, gde korelacija nije tako jasna. Treći zaključak je da terapija OSA (CPAP ili UPPP) smanjuje rizik od saobraćajnih nezgoda.

U meta studiji objavljenoj 2004. godine, utvrđeno je da bi lečenje svih vozača u SAD kojima je postavljena dijagnoza OSA koštalo 3,18 milijardi dolara, ali bi dovelo do ušteda od 11,1 milijardi dolara i spasilo 980 života godišnje [55]. U meta analizi, Treagear (*Treagear*) i saradnici [27] potvrdili su da vozači sa neprepoznatom ili nelečenom OSA imaju značajno povišen rizik od saobraćajne nezgode u odnosu na vozače bez OSA (relativni rizik 2,43). Glavni faktori rizika za nastanak udesa su indeks telesne mase,  $AHI$ , stepen hipoksemije, dok patološka pospanost verovatno ima značaja, ali testovi (ESS, MSLT) ne prepoznaju pospanost vozača na zadovoljavajući način. U meta analizi objavljenoj 2010. godine [56], ista istraživačka grupa je pokazala da primena CPAP terapije značajno redukuje rizik od

udesa kod OSA pacijenata, sa smanjenjem prekomerne pospanosti već nakon 24 časa, i poboljšanjem sposobnosti upravljanja vozilom nakon 2- 7 dana.

### OSA i profesionalni vozači

Prevalenca OSA u populaciji profesionalnih vozača dostiže 26- 50% [27, 57]. Razlozi su višestruki: a) dominacija muškaraca b) udruženi faktori rizika (srednja i starija životna dob, gojaznost, konzumiranje alkohola i cigareta, prateća oboljenja) i v) rizici radnog mesta (radno vreme, smenski rad, neadekvatni uslovi za odmor). Stuhs (*Stoohs*) i saradnici [58] su utvrdili da 46% vozača kamiona ima poremećaje disanja u snu. Prekomerna pospanost i gojaznost vozača značajno povećavaju rizik od udesa. Howard i saradnici [59] su anketirali 2342 vozača kamiona u Australiji i uradili polisomnografiju kod 161 vozača. Ustanovili su da 24% vozača ima prekomernu pospanost, 59,6% ima OSA ( $AHI > 5$ ) a 16% vozača ima simptomatsku OSA ( $AHI > 5$ , ESS > 11). Glavni faktori rizika za pojavu udesa su prekomerna pospanost i upotreba sedativa. Pack i saradnici su 2004. istraživali uticaj dužine spavanja i OSA na pospanost i performanse profesionalnih vozača [60]. Vozači su na osnovu procenjenog rizika od OSA podeljeni u dve grupe, prošli subjektivne i obektivne testove pospanosti (ESS, Karolinska i Stanford skala pospanosti, MSLT), testove motorne reakcije i pažnje i celonoćnu polisomnografiju. Prevalenca OSA je bila 28%, a glavni faktor rizika za subjektivnu i objektivnu pospanost je bila dužina sna. OSA nije povezana sa subjektivnom, ali jeste sa objektivno procenjenom pospanošću. Sharwood i saradnici su analizirali vozače kamiona putem upitnika i tzv. tip IV PSG uređaja [61], i utvrdili da 12%

vozača navodi prekomernu pospanost, a da je OSA prisutna kod 43% ispitanika. Osim toga, 4,4% ispitanika navodi ranije dijagnostikovanu OSA, ali samo polovina koristi terapiju. Karimi i saradnici su u uzorku vozača u javnom transportu u Göteborgu utvrdili OSA kod 25% ispitanika [62], i veću učestalost saobraćajnih udesa u odnosu na kontrolnu grupu. Kod novodijagnostikovanih slučajeva OSA primenjene terapijske mere (CPAP ili oralni aparat) su redukovale pospanost i poboljšale neurokognitivne sposobnosti ispitanika.

U sistematskom pregledu i meta studiji pospanosti i rizika od saobraćajnih nezgoda profesionalnih vozača [63], Zhang i saradnici su analizirali uticaj prekomerne pospanosti (ESS>10), akutne pospanosti, OSA i insomnije. Utvrdili su da sve istivane varijable osim nesanice imaju umeren uticaj na pojavu saobraćajne nezgode (unakrsni odnos 1,72-1,85), što je značajno manje u odnosu na neprofesionalne vozače. Verovatni razlog ove razlike je nedovoljan kvalitet i kvantitet istraživanja u populaciji profesionalnih vozača. U međuvremenu se pojavljuju istraživanja koja ukazuju na značajno prisustvo OSA, pospanosti i udesa i kod mašinovođa [64] i taksi vozača [65].

## OSA i zdravstvena sposobnost za upravljanje motornim vozilom

Visoka prevalenca OSA i potvrđena veza sa saobraćajnim udesima su nametnuli potrebu za uvođenjem preventivnih pregleda opšte populacije i visoko rizičnih grupa poput profesionalnih vozača u cilju isključivanja prisustva OSA [66].

Gurubhagavatula (*Gurubhagavatula*) predlaže dvostepeni model [67] skrinininga profesionalnih vozača, koji u prvom koraku obuhvata prisustvo simptoma bole-

sti i visok indeks telesne mase, a u drugom koraku celonoćnu oksimetriju. Model je u ovom istraživanju pokazao senzitivnost i specifičnost od 91% za tešku OSA. Prekomerna pospanost nije obavezan element dijagnoze OSA s obzirom da se radi o pacijentima kojima mogućnost održanja zaposlenja često zavisi od tog podatka. Tokom 2006. godine pojavljuje se zajednička preporuka više udruženja lekara specijalista (American College of Chest Physicians, American College of Occupational and Environmental Medicine, National Sleep Foundation) kako sprovoditi preventivne preglede vozača na OSA, i kako ocenjivati radnu sposobnost vozača sa potvrđenom dijagnozom OSA [68]. Kao glavni parametri se koriste prekomerna pospanost, klinička slika, visok indeks telesne mase, obim vrata i arterijska hipertenzija.

Poslednje preporuke koje se odnose na preglede i radnu sposobnost profesionalnih vozača u odnosu na OSA su publikovane 2012. godine, ali nisu zaživele u praksi [69]. Kriterijumi za upućivanje vozača na polisomnografiju su indeks telesne mase preko 35 kg/m<sup>2</sup>, karakteristični simptomi i znaci i drugi faktori rizika za OSA (mala ili uvučena vilica, smanjen faringealni prostor, hipertenzija, dijabetes, hipotireoidizam i sl.). Granična vrednost za obaveznu terapiju je AHI>20, a terapija izbora je CPAP najmanje 4 sata svake noći tokom 70% noći. Ove smernice su našle na velike kritike zbog značajnih finansijskih troškova polisomnografije koje u većini slučajeva snose sami vozači.

Osnovna direktiva koja reguliše pitanje sposobnosti za upravljanje motornim vozilima u zemljama Evropske Unije je Direktiva 2006/126/EC. U aneksu III ove direktive je definisan minimalni spisak oboljenja koja predstavljaju kontraindikaciju za upravljanje vozilom od strane

vozača amatera i profesionalaca. U ovom spisku se do 2014. godine ne pominje sindrom opstruktivne apneje u spavanju niti prekomerna pospanost. U studiji koju je 2005. godine sproveo Institut za ekonomiju saobraćaja u Norveškoj [70] analiziran je rizik od saobraćajnih udesa osoba sa oboljenjima sa liste Aneksa III i oboljenjima van liste, uključujući OSA i narkolepsiju. Utvrđeno je da sva navedena oboljenja nose povećani rizik od saobraćajnog udesa, ali da najveći rizik imaju osobe sa OSA. Relativni rizik za udes osobe sa OSA je 3,7. Radi poređenja, kod osobe sa kardiovaskularnim oboljenjem relativni rizik za udes je 1,23, a kod osobe sa epilepsijom 1,86. Od 01.07.2014. godine, stupila je na snagu direktiva Evropske unije 2014/85/EU, kojom se OSA stavlja na listu oboljenja od značaja za upravljanje motornim vozilom [71]. Prema ovoj direktivi, kandidat za vozača kod kog postoji sumnja na umerenu ili tešku OSA mora biti upućen na pregled lekara specijaliste. Pacijenti sa potvrđenom umerenom ili teškom OSA moraju redovno koristiti terapiju i kontrolisati se najmanje jednom godišnje (profesionalni vozači) ili jednom u tri godine (vozači amateri) ukoliko žele da zadrže vozačku dozvolu. Ovo je veliki napredak u razumevanju problema OSA i saobraćajnih nezgoda koji će doprineti većoj bezbednosti na putevima i poboljšanju zdravlja vozača.

### Opstruktivna apnea u spavanju i saobraćajne nezgode u Srbiji

U Srbiji ne postoje epidemiološki podaci o učestalosti OSA u opštoj populaciji. Na osnovu konzervativnih procena prevalence u Evropi, smatra se da najmanje 300.000 ljudi u Srbiji ima umereni ili teški oblik OSA.

Za sada ne postoje epidemiološki podaci o težini i učestalosti OSA u populaciji vozača motornih vozila, kao ni podaci o povezanosti sa učestalošću i težinom saobraćajnih udesa. U istraživanju na uzorku od 54 taxi vozača u Beogradu [72], gde je ispitanicima garantovana anonimnost, 80% navodi vožnju u pospanom stanju, a 33% je makar jednom zaspalo za volanom. Četvrtina vozača navodi prekomernu dnevnu pospanost ( $ESS > 10$ ), 34% vozača ima visok rizik od OSA (Berlinski upitnik) a oko 20% vozača je imalo udes u prethodnih godinu dana. Utvrđena je značajna povezanost prekomerne dnevne pospanosti sa rizikom od OSA i brojem saobraćajnih nezgoda. U sličnom istraživanju na uzorku vozača ambulantnih vozila [73], utvrđeno je da polovina ispitanika svakodnevno hrče, trećina je vožila u pospanom stanju, a 10% navodi saobraćajne udes u prethodnih godinu dana. Prekomernu pospanost ima samo 5,6% ispitanika, a visok rizik od OSA (Berlin upitnik) je bio prisutan kod 14% vozača. Zanimljivo je da vozači koji su naveli pospanost u vožnji nisu imali prekomernu dnevnu pospanost ( $ESS > 10$ ) ni saobraćajne udes.

Ministarstvo nauke i prosvete i tehničkog razvoja republike Srbije je 2011. godine odobrilo naučni projekat koji se odnosi na prisustvo pospanosti, sindroma opstruktivne apneje i njihov uticaj na saobraćajni traumatizam profesionalnih vozača u Srbiji [74]. Dosađnji preliminarni rezultati (u pripremi za publikaciju) ukazuju da su OSA i posledice OSA značajno zastupljene kod naših profesionalnih vozača, kao i da je informisanost ispitanika o uticaju ovog problema na njihovo zdravlje i radnu sposobnost na veoma niskom nivou.

## ZAKLJUČAK

Učestalost saobraćajnih nezgoda sa teškim telesnim povredama ili smrtnim ishodom u Srbiji je na zabrinjavajućem nivou. Sistem bezbednosti i zdravlja u saobraćaju prepoznaje četiri osnovna faktora koji doprinose nastanku udesa, od čega čovek igra najbitniju ulogu.

Psihofizičko stanje učesnika u saobraćaju, pre svega vozača, retko podleže ozbiljnim kontrolama u fazi pre nastanka nezgode. U Srbiji se vozači amateri (tzv. I grupa) pregledaju prilikom dobijanja vozačke dozvole i po navršenih 65. godina života, osim ukoliko ne dode do nezgode, ili ordinirajući lekar proceni da je osoba nesposobna za upravljanje motornim vozilom. U praksi to uglavnom znači da se zdravstvena sposobnost najvećeg broja vozača proverava maksimalno dva do tri puta u životu i to u razmaku od 40-45 godina. Profesionalni vozači podležu periodičnim pregledima tek jednom u tri godine.

Nakon nezgode, uglavnom se kontroliše alkoholisanost vozača ili konzumiranje psihoaktivnih supstanci. U redim slučajevima, rade se dodatni pregledi u stacionarnim uslovima (teške povrede učesnika, kardiovaskularni ili cerebrovaskularni događaj). U Evropi i svetu je prekomerna pospanost prepoznata kao uzročnik četvrтине saobraćajnih nezgoda, a u Srbiji ne postoji zvanična evidencija o prisutnosti pospanosti kod izazivača nezgoda. U postojećem pravilniku o zdravstvenim uslovima koje moraju ispunjavati vozači motornih vozila u Srbiji [75] poremećaji disanja u snu i pospanost se ne pominju, a samim tim, ne postoje ni smernice za dobijanje (obnavljanje) dozvole za upravljanje motornim vozilom osoba sa OSA. S obzirom da je Republika Srbija zemlja kandidat za pridruživanje EU, postoje velike

šanse da će kriterijumi za pregled vozača navedeni u Direktivi 2014/85/EU i aneksu III direktive 2006/126/EC biti uvedeni u našu zakonsku regulativu. Treba imati u vidu da je trenutno u Srbiji registrovano oko 1,7 miliona automobila i oko 130.000 kamiona i autobusa [76], i da je svake godine potrebno obaviti pregledne novih kandidata za vozače i redovne preglede profesionalnih vozača. Prema nezvaničnim podacima, u Srbiji je za preglede vozača trenutno zaduženo manje od dve stotine lekara specijalista medicine rada. Sa druge strane, prema zvaničnim podacima Srpskog somnološkog društva [77], u Srbiji funkcioniše manje od deset centara za ispitivanje poremećaja spavanja sa limitiranim dijagnostičkim kapacitetima (ukupno manje od 20 bolničkih postelja namenjenih za PSG).

Samim tim, potrebno je što pre formulisati i precizirati kriterijume za pregled vozača u cilju utvrđivanja rizika od postojanja OSA, kako bi se na pravi način napravila trijaža pacijenata koji će biti upućivani u dijagnostičke centre za poremećaje spavanja na dalje ispitivanje. Neophodno je pokrenuti što više kampanja na nacionalnom nivou koje će upoznati vozače i lekare sa problemom pospanosti u vožnji i uticajem sindroma opstruktivne apneje u spavanju na pojavu saobraćajnih nezgoda.

---

### Zahvalnica

Rad je realizovan u okviru projekta br. 175081 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije "Značaj rane dijagnostike sindroma opstruktivne apneje u spavanju kod vozača profesionalaca koji upravljaju motornim vozilima".

# **EXCESSIVE SLEEPINESS AND THE RISK OF OBSTRUCTIVE APNOEA SYNDROME IN PROFESSIONAL AMBULANCE DRIVERS**

**Martin Popević  
Aleksandar Milovanović**

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia  
Serbian Institute of Occupational health „Dr Dragomir Karajović“, Belgrade, Serbia

## **Summary**

Traffic safety is a crucial problem in Europe and worldwide. The number of traffic accidents in Serbia is decreasing, with an increase in severe body injuries and deaths. Losses in goods and services are estimated to billions of dinars. There is a cause-effect relationship between sleepiness while driving and the rate of traffic accidents. Sleepiness at the wheel is a recognized cause in 20-25% of all traffic accidents in Europe. Sleep related breathing disorders, primarily obstructive sleep apnea syndrome (OSA), have the greatest impact on the occurrence of sleepiness in drivers, and on traffic accidents. It is estimated that 13% of men and 6% of women in 30-70 years age group have moderate to severe OSA, but the disease has not been recognized in 85% of the patients. OSA prevalence is 26-50% in the commercial drivers' population. Drivers with undiagnosed or untreated OSA have a two to sevenfold greater risk of traffic accidents. Adequate treatment leads to reduction of sleepiness and traffic accidents. In many countries, there is a mandatory OSA screening for drivers. In Serbia, there are no epidemiologic data on the prevalence of OSA, on the frequency of excessive sleepiness or disease in the population of drivers involved in traffic accidents. Preliminary research on the sample of commercial drivers showed that one third of subjects acknowledges excessive sleepiness and is in high risk of OSA which are significantly correlated to traffic accidents.

**Keywords:** driving, obstructive sleep apnea, sleepiness, traffic accidents

## Literatura

1. Lipovac K. Bezbednost saobraćaja (udžbenik). Beograd. Službeni list; 2008.
2. United Nations Road Safety Collaboration et al. Global plan for the Decade of Action for Road Safety 2011–2020. Geneva. WHO; 2011.
3. European Commission (EC). White Paper: European Transport Policy for 2010: Time to Decide. Brussels. Commission of the European Communities; 2001.
4. Kopits E, Cropper M. Traffic fatalities and economic growth. Accident Analysis & Prevention 2005;37:169-78.
5. European Commission (EC). Towards a European Road Safety Area: Policy Orientations on Road Safety 2011-2020. COM (2010) 389 final. Brussels. Commission of the European Communities; 2010.
6. Antić B, Vujićić M, Lipovac K, Pešić D. Estimation of the traffic accidents costs in Serbia by using dominant costs model. Transport. 2011; 26(4): 433-40.
7. Jost G, Allsop R. Ranking EU progress on road safety:8th road safety performance index report. European Transport Safety Council. 2014.  
Dostupno na: [http://etsc.eu/wp-content/uploads/ETSC-8th-PIN-Report\\_Final.pdf](http://etsc.eu/wp-content/uploads/ETSC-8th-PIN-Report_Final.pdf)
8. Agencija za bezbednost saobraćaja Republike Srbije. Statistički izveštaj o stanju bezbednosti saobraćaja u Republici Srbiji u 2012. godini. Beograd. 2013.  
Dostupno na: <http://www.abs.gov.rs/doc/Statishticki%20izvestaj%20o%20stanju%20BS%20u%20RS%20za%202012.pdf>
9. Ivanovic M. Povredeno 30 putnika! Sudar tri autobusa (online). Dnevne novine Kurir. Adria Media Serbia d.o.o. 2012. Dostupno na: <http://www.kurir-info.rs/povredeno-30-putnika-clanak-318921>
10. Connor J, Whitlock G, Norton R, Jackson R. The role of driver sleepiness in car crashes: a systematic review of epidemiological studies. Accident Analysis and Prevention. 2001; 33: 31-41.
11. Roehrs T, Carskadon MA, Dement W, Roth T. Daytime Sleepiness and Alertness. In Kryger M, Roth T, Dement W, editors. Principles and practice of sleep medicine. Fifth edition. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2010. pages 42-53.
12. Tobler I. Phylogeny of sleep regulation. In Kryger M, Roth T, Dement W, editors. Principles and practice of sleep medicine. Fifth edition. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2010. pages 112-18.
13. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: An in vivo microdialysis study. Neuroscience 2000;99:507-17.
14. Chellappa S, Schmidt C, Cajochen C. Neurophysiology of Sleep and Wakefulness. In: Garbarino S, Nobili L, Costa G, editors. Sleepiness and Human Impact Assessment. Italia : Springer-Verlag; 2014. pages 23-41.
15. Johns MW. What is excessive daytime sleepiness? In: Editors; Fulke P, Vaughan S, editors. Sleep Deprivation: Causes, Effects and Treatment. New York: Nova Science; 2009. pp. 59-94.
16. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. Nature 1997; 388: 235
17. Sagaspe P, Taillard J, Bayon V, et al. Sleepiness, near-misses and driving accidents among a representative population of French drivers. J Sleep Res. 2010; 19: 578-84.
18. Tefft B. Asleep at the Wheel: The Prevalence and Impact of Drowsy Driving. In: AAA Foundation for Traffic Safety. Washington, D.C., 2010.
19. Akerstedt T, Bassetti C, Cirignotta F, García-Borreguero D, Gonçalves M, Horne J et al. Sleepiness at the wheel- white paper. European Sleep research society, French Motorway Companies (ASFA), National Institute of Sleep and Vigilance (INSV). 2013. Dostupno na: [http://www.esrs.eu/fileadmin/user\\_upload/publications/Livre blanc VA V4.pdf](http://www.esrs.eu/fileadmin/user_upload/publications/Livre blanc VA V4.pdf)
20. Johns M. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991;14(6):540-45
21. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness:A new approach. Psychophysiology. 1973;10:431-6.

22. Lkerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* 1990;52:29-37.
23. Johns M, Tucker A, Chapman R., Crowley K, Michael N. Monitoring eye and eyelid movements by infrared reflectance oculography to measure drowsiness in drivers. *Somnologie*. 2007; 11(4): 234-42.
24. McLaren J, Hauri P, Lin S, Harris C. Pupilometry in clinically sleepy patients. *Sleep Med*. 2002; 3(4) :347-52.
25. Standards of practice committee of the American Academy of sleep medicine, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005; 28(1): 113-21.
26. Rechtschaffen A, Kales A. International classification of sleep disorders. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. American Academy of Sleep Medicine. Diagnostic and coding manual.
27. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Motor Vehicle Crash: Systematic Review and Meta Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5(6):573-81.
28. Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 2:193–200
29. Young T, Blustein J, Finn L. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*. 1997;20:608-13
30. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999; 22(5): 667-89.
31. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014; 18(1): 49-59
32. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006–14.
33. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289(17):2230-37.
34. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291:2013–16.
35. Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Bioc hem*. 2008;114:261–66
36. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 686–717
37. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(5):703-15.
38. Harris RG, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein, RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*.2009;13:437–44
39. Kendzerska T, Gershon A, Hawker G et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001599
40. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PloS Med*. 2009; 6(8): e1000132
41. Bucks R, Olathe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology*. 2013; 18(1): 61-70.
42. Guglielmi O, Jurado-Gámez B, Gude F, Buela-Casal G. Occupational health of patients with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *Sleep and Breathing*. 2014; 1-10. DOI 10.1007/s11325-014-1015-8

43. Uehli K, Mehta A, Miedinger D, Hug K, Schindler C, Holsboer-Trachsler E et al. Sleep problems and work injuries: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2014; 18(1): 61-73.
44. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-91.
45. Berger M, Varvarigou V, Rielly A, Czeisler CA, Malhotra A, Kales SN. Employer-mandated sleep apnea screening and diagnosis in commercial drivers. *J Occup Environ Med*.2012; 54:1017-25.
46. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM: STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008; 108:812-21
47. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3):263-76.
48. Gibson GJ. Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *British Medical Bulletin*. 2005;72:49-64.
49. George C, Nickerson P, Hanly P Millar T, Kryger M. Sleep apnoea patients have more automobile accidents [letter]. *Lancet*. 1987; 8556: 44
50. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:337-40
51. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H, Norcross BB, LaForte AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:529-30.
52. Haraldsson PO, Carenfelt C, Diderichsen F, Nygren A, Tingvall C. Clinical symptoms of sleep apnea syndrome and automobile accidents. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52:57-62
53. Haraldsson PO, et al. Simulated long-term driving performance before and after uvulopalatopharyngoplasty. *ORL*. 1991; 53(2): 106-10.
54. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordeiro-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847-51
55. Sassani A, Findley L, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson T. Reducing motor vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*.2004; 27: 453-58.
56. Tregebar S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea; systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1373-80
57. Vennelle M, Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness and sleep-related accidents in commercial bus drivers. *Sleep and Breathing*. 2010; 14(1):39-42.
58. Stoohs RA, Guilleminault C, Itoi A, Dement WC. Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers: the influence of sleep-disordered breathing and obesity. *Sleep*.1994; 17:619-23.
59. Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D, Swann P, Campbell DA, Pierce RJ. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1014-21
60. Pack A, Maislin G, Staley B et al. Impaired Performance in Commercial Drivers: Role of Sleep Apnea and Short Sleep Duration. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. 2006; 174:446-54.
61. Sharwood LN, Elkington J, Stevenson M, et al. Assessing sleepiness and sleep disorders in Australian long-distance commercial vehicle drivers: self-report versus an "at home" monitoring device. *Sleep*. 2012; 35:469-75.
62. Karimi M, Edre DN, Eskandari D, Zou D, Hedner JA, Grote L.. Impaired vigilance and increased accident rate in public transport operators is associated with sleep disorders. *Accident Analysis & Prevention*. 2013; 51: 208-14.
63. Zhang T; Chan AHS. Sleepiness and the risk of road accidents for professional drivers: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Safety Science*. 2014; 70: 180-88.

64. Koyama RG, Esteves AM, Oliveira e Silva L, Lira FS, Bittencourt LR, et al: Prevalence of and risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in Brazilian railroad workers. *Sleep Med.* 2012; 13: 1028–32
65. Firestone R; Miahere K; Gander P. Obstructive sleep apnoea among professional taxi drivers: a pilot study. *Accident Analysis & Prevention.* 2009; 41(3): 552-56.
66. Baumel M, Maislin G, Pack A. Population and occupational screening for obstructive sleep apnea: are we there yet? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1997; 155(1): 9-14.
67. Gurubhagavatula I, Maislin G, Nkwuo JE, Pack AI. Occupational screening for obstructive sleep apnea in commercial drivers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:371-76
68. Hartenbaum N, Collop N, Rosen I et al. Sleep Apnea and Commercial Motor Vehicle Operators: Statement from the Joint Task Force of the American College of Chest Physicians, American College of Occupational and Environmental Medicine, and the National Sleep Foundation. *Chest.* 2006;130(3):637-39
69. February 6, 2012, MCSAC and MRB Task 11-05—Final Report on Obstructive Sleep Apnea (OSA). Dostupno na: [http://www.mrb.fmcса.dot.gov/documents/Meetings2012/Task11-05FinalCoverLetterandReport\\_2-21-12.docx](http://www.mrb.fmcса.dot.gov/documents/Meetings2012/Task11-05FinalCoverLetterandReport_2-21-12.docx).
70. Vaa, T. Impairments, Diseases, Age and their Relative Risks of Accident Involvement: Results from a Meta-Analysis. Institute of Transport Economics, Oslo, Norway, 2003.
71. Commission Directive 2014/85/EU of 1 July 2014 amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. Official Journal of the European Union. L 194, 02.07.2014, p. 02.07.2014
72. Popevic M, Milovanovic A, Babic D. Excessive sleepiness and the risk of obstructive sleep apnoea syndrome in professional taxi drivers. *Journal of sleep research.* 2012; 21 (supplement 1): 225-225 (Meeting Abstract)
73. Popevic M, Milovanovic A, Babic D. Sleepiness and risk of obstructive sleep apnoea syndrome in ambulance drivers. 2nd International Sleep and Breathing Conference Berlin 2013 Book of abstracts: P 20244.
74. Značaj rane dijagnostike sindroma opstruktivne apneje u spavanju kod vozača profesionalaca koji upravljaju motornim vozilima. Projekat je odobren od strane Ministarstva Nauke Republike Srbije pod oznakom ON 175081 za period 2011.-2014. godina. Dostupno na: <http://147.91.185.20/rezultati2/>
75. Pravilnik o bližim zdravstvenim uslovima koje moraju da ispunjavaju vozači određenih kategorija motornih vozila. Službeni glasnik RS br 83/11.
76. Republički zavod za statistiku Republike Srbije. Broj registrovanih drumskih motornih i priključnih vozila od 2010. godine. Dostupno na : <http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/Public/ReportResultView.aspx?rptKey=indId%3d150201IND01%26102%3dRS%2cRS11%2cRS12%2cRS21%2cRS22%2cRS23%26109%3d01%2c02%2c03%2c04%2c05%2c06%2c07%2c11%262%3d%23Al1%23%26sAreaId%3d150201%26dType%3dName%26Type%3dSerbianCyrillic>
77. European sleep research society. Assembly of national sleep societies. ANSS profile: Serbian Somnologic Society. Dostupno na: <http://www.esrs.eu/committees-networks/assembly-of-national-sleep-societies-anss/anss-profiles-serbia.html>

---

Martin Popević  
Institut za medicinu rada Srbije  
“Dr Dragomir Karajović”  
Deligradska 29, 11000 Beograd, Srbija  
Tel: +381 11 3400 954; + 381 65 2597769  
Fax: +381 11 2643-675  
popevic.martin@gmail.com

# SAVREMENO LEČENJE SINDROMA „NEMIRNIH NOGU“ – DIJAGNOSTIČKE ITERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Jelena Stamenović  
Stojanka Đurić  
Vanja Đurić  
Gordana Đorđević  
Biljana Živadinović  
Srđan Ljubisavljević

UDK: 616.8-009-08

Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš,  
Niš, Srbija

## Kratak sadržaj

Uvod: Sindrom “nemirnih” nogu (restless legs syndrome – RLS) predstavlja hronični neurološki poremećaj, klinički definisan prisustvom neodoljive potrebe da se noge pokreću, sa ili bez osećaja parestezija. Četiri neophodna i dovoljna klinička simptoma definišu subjektivne tegobe obolelih osoba, a to su istovremeno i esencijalni dijagnostički kriterijumi: neodoljiva potreba (nagon) da se noge pokreću, obično praćena neprijatnim senzacijama (disestezijama), motorni „nemir“, pojava ili pogoršanje tegoba tokom mirovanja (odmora) i pojava ili pogoršanje tegoba tokom noći. Početak tegoba najčešći je u petoj i šestoj deceniji života, sa prevalencom od oko 10% u opštoj populaciji belaca Evrope i Severne Amerike. Žene obolevaju češće od muškaraca, i to u odnosu 2:1.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 53 godine, višegodišnji hipertoničar, obratila se neurologu zbog tegoba u vidu osećaja “trnjenja, mravinjanja i žarenja“ u nogama, koje su prisutne 2-3 godine. Neurološki nalaz je bio u okvirima fiziološkog, bez patološkog fokalnog ispoljavanja. Nakon ispitivanja propisana je terapija pramipeksolom, koja je uslovila značajnu redukciju tegoba.

Zaključak: RLS je asociran sa značajnim umanjenjem kvaliteta života, komparabilnim sa onim viđenim u hroničnim bolestima kao što su dijabetes i depresija. Značajno neprepoznavanje i neadekvatni tretman RLS-a ukazuje da je neophodna kvalitetnija edukacija o ovom poremećaju.

**Ključne reči:** sindrom ”nemirnih” nogu, polisomnografija, dopaminergički agonisti.

## UVOD

Sindrom "nemirnih" nogu (restless legs syndrome – RLS) predstavlja hronični neurološki poremećaj, klinički definisan prisustvom neodoljive potrebe da se noge pokreću, sa ili bez osećaja parestezija. Značajno je pogoršanje simptoma tokom mirovanja, naročito uveče ili noću, dok poboljšanje nastaje sa aktivnošću [1]. Početak tegoba najčešći je u petoj i šestoj deceniji života, sa prevalencom od oko 10% u opštoj populaciji belaca Evrope i Severne Amerike. Žene obolevaju češće od muškarača, i to u odnosu 2:1 [2].

Prva studija pacijenata čiji su simptomi odgovarali savremenom opisu RLS-a potiče od Tomasa Vilisa (*Thomas Willis*), engleskog lekara i profesora prirodnih nauka na Oksfordu. Rezultati njegovog ispitivanja poremećaja pokreta i spavanja, koji su objavljeni 1672. godine, obuhvataju većinu modernih dijagnostičkih kriterijuma ovog poremećaja.

Tokom sledeća tri veka nije zabeleženo ništa novo o RLS-u, sve dok Karl Aksel Ekbom (*Karl-Axel Ekbom*) četrdesetih godina XX veka nije publikovao prvi naučni opis serije pacijenata sa „nemirnim nogama“. Za razliku od Villisa koji je obratio pažnju na poremećaj pokreta i spavanja, Ekbom je ukazao na senzorni aspekt ovog sindroma. Senzitivne smetnje kod RLS-a su glavna karakteristika i sigurno, glavna tegoba obolelih osoba. Značajan korak napred u lečenju obolelih osoba načinjen je 1986. godine, kada je Kristian von Šile (*Christian von Scheele*), takođe švedski lekar, otkrio povoljno dejstvo levodope kod RLS-a. Međunarodna grupa eksperata za proučavanje RLS-a

(International Restless Legs Syndrome Study Group - IRLSSG) ustanovila je 1995. godine dijagnostičke kriterijume i skalu za kvantifikovanje težine, odnosno kliničke ispoljenosti simptoma.

Četiri neophodna i dovoljna klinička simptoma definišu subjektivne tegobe obolelih osoba, a to su istovremeno i esencijalni dijagnostički kriterijumi:

1. Neodoljiva potreba (nagon) da se noge pokreću, obično praćena neprijatnim senzacijama (disestezijama).
2. Motorni „nemir“
3. Pojava ili pogoršanje tegoba tokom mirovanja (odmora)
4. Pojava ili pogoršanje tegoba tokom noći [3]

RLS može usloviti značajne poteškoće pri inicijaciji spavanja. Kada se jave tegobe bolesnik je prisiljen da se okreće u postelji, pokušavajući da zauzme adekvatan položaj u kome će moći da zaspri. Kako to uglavnom nije moguće, on ustaje i šeta kroz sobu, zatim se vraća u postelju, što može da potraje i više sati, sve dok pospanost i umor ne savladaju nagon za kretanjem. Ali čim bolesnik zaspi javljaju se periodični pokreti nogu u spavanju, koji mogu da budu vrlo česti – na 20 do 40 sekundi tokom dužeg vremenskog perioda. Ako periodični pokreti nogu tokom spavanja (periodic legs movements during sleep – PLMS) probude obolelu osobu, teškoće ponovnog uspavljinjanja su iste kao na početku spavanja. Normalno spavanje je onemogućeno zbog svih navedenih tegoba, koje se kod nekih bolesnika ponavljaju svake noći. Slikovito je obolela osoba okarakterisana terminom „noćni šetač“.

Aktuelne tegobe dovode do značajnog skraćenja perioda spavanja, koji za odrasle osobe iznosi 6 do 9 sati tokom

noći (muškarci 7h, žene 7,5h). Rano ujutru, obično posle 04h, RLS simptomi se redukuju, potpuno ili delimično, i bolesnik može kvalitetnije da spava. Osobe sa RLS-om obično mogu da spavaju od 02h – 03h rano ujutru do 10h prepodne. Pojedini pacijenti odlažu jutarnje aktivnosti da bi omogućili sebi duže spavanje. Problemi nastaju ako postoje neodložne profesionalne obaveze u jutarnjim satima. Obolele osobe sa težom formom RLS-a imaju hronično i značajno skraćen period spavanja, koji prate umor, zamorljivost tokom dnevnih aktivnosti, teškoće koncentracije.

Pacijenti svoje tegobe opisuju varijabilnim semantičkim frazama, ali svi imaju neodoljivu potrebu za kretanjem. [2] Zbog heterogenosti subjektivnih tegoba, senzorni i motorni simptomi RLS-a su često pripisivani drugim obojenjima, i zbog toga mnoge obolele osobe nisu adekvatno dijagnostikovane i lecene.

Depresija i anksioznost su češći kod osoba obolelih od RLS-a nego u opštoj populaciji. [4] Mogući uzroci su hronična, progresivna priroda poremećaja, perzistentni gubitak kvalitetnog spavanja, funkcionalni moždani poremećaji. Bez obzira na uzrok, tretman depresije kod RLS pacijenata praćen je značajnim poteškoćama zato što mnogi anti-depresivi pogorjavaju RLS simptome. Izuzetak je bupropion, koji zbog toga ima značajne terapijske efekte kod RLS-a praćenog depresivnim manifestacijama.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijentkinja stara 53 godine, višegodišnji hipertoničar, obratila se neurologu zbog tegoba u vidu osećaja "trnje-

nja, mravinjanja i žarenja" u nogama, koje su prisutne 2-3 godine, i u početku se javljale 3 – 4 puta mesečno i bile lokalizovane u predelu stopala. Nakon nekoliko meseci proširile su se i na potkolenice, a već u drugoj godini, neprijatne senzacije osećala je i u natkolenicama. Tegobe su imale cirkadijalni ritam – u prvoj godini su se javljale samo nakon odlaska u postelju i neznatno uticale na uspavljanje i dužinu spavanja.

Međutim, tokom vremena navedeni simptomi nastaju i ranije u večernjim satima, sa izraženim intenzitetom nakon odlaska na spavanje. Zbog toga pacijentkinja ne samo da nije mogla da zaspí, već je bila prinuđena da ustaže iz kreveta i izvesno vreme hoda u sobi. Kretanjem su se tegobe brzo redukovale, ali se i ponovo javljale u mirovanju. Uspavljava se tek kada umor i iscrpljenost nadvladaju neprijatne senzacije u nogama. Hronični poremećaj spavanja i nemogućnost kvalitetnog noćnog odmora uslovili su značajne poteškoće tokom dnevnih aktivnosti.

Neurološki nalaz je bio u okvirima fiziološkog, bez patološkog fokalnog ispoljavanja. Tokom diferencijalno-dijagnostičkog ispitivanja obavljen je pregled osnovnih serumskih biohemijских analiza, sa određivanjem nivoa feritina u serumu i krvne slike, rendgenski pregled lumbosakralnog dela kičmenog stuba, elektromioneurografsko ispitivanje i ehosonografski pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta, elektroencefalografski pregled. Osim spondiloartrotičnih promena lumbosakralnog dela kičmenog stuba, ostali nalazi bili su uredni.

Pre neurološkog tretmana pacijentkinja je pokušavala da olakša svoje te-

gobe sukcesivnom primenom više različitih medikamenata iz grupe analgoantipireтика i sedativa, bez bitnijeg poboljšanja tegoba. Nakon ispitivanja propisana je terapija " tablete pramipeksola sa neposrednim oslobađanjem od 0,18 mg jednom uveče, pre spavanja. Primenom pramipeksola u ovoj minimalnoj dozi tegobe su delimično redukovane, i zbog toga je nakon dve nedelje nastavljena primena cele tablete od 0,18 mg, što je uslovilo značajnu redukciju subjektivnih tegoba i poboljšanje kvaliteata spavanja.

## DISKUSIJA

RLS je hronični poremećaj čiji simptomi nisu konstantni tokom života. Tegobe mogu početi u bilo kom uzrastu, od ranog detinjstva do odraslog doba.

Pacijenti kod kojih se prvi simptomi javje pre 45. godine uglavnom razvijaju sporo progresivnu formu poremećaja. Tokom godina simptomi mogu da se postepeno pogoršavaju, ali je moguće i da ostanu blago ispoljeni, retki, sa dužim periodima remisije.

Kod pacijenata sa ranim početkom RLS-a (pre 45. godine) zabeležena je i porodična pojava poremećaja, sa utvrđenim autozomno-dominantnim tipom nasleđivanja [5]. Pacijenti sa kasnim početkom RLS-a (posle 45. godine) imaju varijabilnu kliničku sliku. Najčešći je nagli početak tegoba, koje već u prvoj godini mogu biti svakodnevne. Simptomi mogu da progrediraju i tokom nekoliko godina, ali su konstantno prisutni i bez značajnije remisije. Ovi pacijenti retko u porodici imaju još nekog sa RLS-om, mada postoji izvestan rizik oboljevanja za rođake prvog stepena.

## ČETIRI OSNOVNA (NEOPHODNA) I DOVOLJNA DIJAGNOSTIČKA KRITERIJUMA

**Neodoljiva potreba (nagon) da se noge pokreću, obično praćena neprijatnim senzacijama (disestezijama, parestezijama)**

Pacijenti opisuju neprijatne senzacije u nogama kao „utrnlost“, „bockanje“, „pečenje“ u „dubini nogu“. Tegobe mogu da se javje samo u jednoj nozi ili obostrano, i to u stopalima, listovima ili celim nogama. Smetnje se mogu osetiti i u rukama, u „težim“ slučajevima, a vrlo retko i na licu ili trupu. Moguće je odlaganje pokreta tokom kraćeg perioda. U studiji sa 230 pacijenata „nemir“ u rukama osećalo je 48,7% pacijenata. Pojava smetnji u rukama češća je u težim slučajevima RLS-a, gde su prisutni izraženi poremećaji spavanja, verifikovani polisomnografskim snimanjem tokom noći. U nekim slučajevima dešava se da „nemir“ zahvati i druge delove tela – trup ili lice, ali na početku razvoja poremećaja tegobe se javljaju samo na nogama. Uz nagon da se noge pokreću često su prisutne i neprijatne senzacije u dubini nogu, koje obolele osobe opisuju kao „žmarce, jezu, topotu, vrućinu, bockanje, ubadanje, utrnlost, pečenje, osećaj bolnosti, tištanje“.

### Motorni „nemir“

Obolela osoba oseća neodoljivu potrebu da odmah pokreće noge i da se tako oslobodi tegoba, koje se ne javljaju sve dok se kreće. Šetnja redukuje tegobe koje se javljaju kod RLS-a! Kada bolesnik prestane da hoda neprijatne senzacije u nogama se ponovo javljaju. Redukcija tegoba tokom kretanja može biti deli-

mična. U nekim slučajevima smetnje postoje i dok se obolela osoba kreće, ali se neizostavno pogoršavaju sa prestankom kretanja. Osećaj "nemira" u rukama može biti prisutan, ali je retko inicijalni simptom.

### Pojava ili pogoršanje tegoba tokom mirovanja (odmora)

Tegobe počinju kada obolela osoba sedi ili leži u postelji. Mirovanje tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do pojave neprijatnog osećaja bolnosti u nogama. Sedeći položaj tokom večere može biti opterećujući za pacijenta. Ovakve tegobe predstavljaju socijalni hendi-kep – problematičan je odlazak u pozorište, bioskop, na svečanosti, putovanje kolima, avionom.

### Pojava ili pogoršanje tegoba tokom noći

Simptomi RLS-a pojačavaju se u večernjim satima i najizraženiji su u početnim (ranim) stadijumima spavanja kod većine pacijenata. Problemi „nemirnih nogu“ prate cirkadijalni ritam. Najčešće se javljaju i najintenzivniji su u satima neposredno pre i posle ponoći. Dramatično poboljšanje simptoma nastaje rano ujutru, sa slabije izraženim, kratkotrajnim, pojedinačnim smetnjama tokom jutarnjih sati do 9 ili 10h prepodne.

Tokom dana simptomi se postepeno razvijaju, sa prvom izraženom pojmom između podneva i odlaska u postelju. Kod pacijenata sa vrlo blagom ispoljeničnošću RLS-a prisutne su retke, povремene tegobe samo kasno popodne ili rano uveče, tokom mirovanja. Obolele osobe sa teškom, vrlo izraženom formom RLS-a, imaju tegobe koje počinju odmah na-

kon odlaska u postelju, odnosno uspavljivanja. Kod nekih bolesnika, sa težom formom RLS-a, simptomi mogu biti toliko izraženi u jutarnjim satima, da nije moguće da se još više pogoršaju kasnije, tokom dana.

RLS-simptomi su uglavnom ispoljeniji i teže se podnose tokom noćnog odmora (spavanja), nego za vreme dnevnog mirovanja. Simptomi se mogu javljati i samo tokom mirovanja ili su tada izraženiji, bez obzira na doba dana. Neugodne paresteze u dubini nogu, praćene nedoljivom potrebom da se noge pokreću, potencirane su tokom noći, kada obolela osoba pokušava da zaspi u postelji.

Dobro je poznato da se simptomi RLS-a pogoršavaju tokom imobilnosti, sa fluktuacijama koje prate cirkadijalni model, uz maksimalnu ispoljenost kasno uveče ili tokom noći. Michaud i sar. (2005) su opservirali 7 pacijenata sa primarnim RLS-om (3 muškarca i 4 žene, prosečne starosti 43,9 godina) i 7 osoba kontrolne grupe, odgovarajućeg pola (prosečne starosti 42,4 godine). Rezultati pokazuju da je pogoršanje simptoma tokom imobilnosti, blisko povezano sa njihovom intrinsinčkom cirkadijalnom varijabilnošću [6].

Mnoge obolele osobe imaju periodične pokrete ekstremiteta tokom spavanja, ali oni nisu deo kliničkih dijagnostičkih kriterijuma. Periodični pokreti nogu u spavanju (periodic leg movements in sleep – PLMS) viđeni su u različitim poremećajima spavanja. Patofiziologija PLMS-a još uvek nije potpuno razjašnjena, ali nedavne studije indiciraju hipoaktivnost dopaminergičkog sistema u subjekata sa ovim tegobama [7].

## PRIMARNI RLS

Ne postoji jasno definisan etiološki faktor koji dovodi do pojave primarnog RLS-a. Smatra se da 70-80% obolelih osoba ima primarnu formu ovog sindroma [8]. Uglavnom je sa ranim početkom (pre 45. godine), ali u pojedinim slučajevima može početi kasnije. Većina genetskih studija usmerena je ka ovoj formi RLS-a. Primarni RLS ima familijarnu pojavu kod 2/3 obolelih osoba, [9] odnosno u 40-60% slučajeva, ali patogenetski mehanizmi koji dovode do ekspresije kliničke slike su nepoznati [10, 11]. Fenokopije i prepostavljena slaba penetrantnost otežavaju detekciju zajedničkog haplotipa u porodicama obolelih osoba [12]. Pretpostavlja se da primarni RLS nastaje zbog poligenskog poremećaja, u kome broj varijanti doprinosi fenotipu. Pet genskih lokusa za RLS na hromozomima 12q, 14q, 9p, 2q i 20p (RLS1-5) su mapirani u porodicama obolelih osoba, sa recessivnim modelom u ranim, i autozomno-dominantnim modelom nasleđivanja u kasnijim slučajevima. [13]. Dalja istraživanja upućuju na heterogenost genskih lokusa [14]. Idiopatski RLS prioritetno počinje u mlađem životnom dobu, pre 30. godine. Rizične genetske varijante za pojavu RLS-a su nedavno lokalizovane u dva gena – MEIS1 gen, koji je uključen u embrionalni razvoj, i varijante u drugom lokusu čiji geni kodiraju mitogen-aktiviranu protein kinazu – MAP2K5, transkripcioni faktor LBX-COR1 i BTBD9 gen na hromozomima 2p, 6p i 15q. Treći, BTBD9 gen (na hromozomu 6p21.2) kodira BTB(POZ) domen. Asocijacija varijante BTBD9 gena i periodičnih pokreta ekstremiteta u spavanju, bez RLS-a, sugerise da je

identifikovana genetska determinanta PLMS-a [15]. Svaku gensku varijantu pratio je preko 50% veći rizik za pojavu RLS-a.

## SEKUNDARNI RLS

Značajni procenat pacijenata oboleva od sekundarne forme RLS-a, kao posledice specifičnog patološkog stanja. Najčešći je pratilac periferne polineuropatijske, radikulopatijske sa diskus hernijom, mijelopatijske, bubrežne insuficijencije, anemije usled deficitne gvoždja. Uzroci sekundarnog RLS-a treba da se što pre otkriju i adekvatno leče, uz eventualnu promenu načina života i uobičajenih navika.

Kod pacijenata sa polineuropatijom ili radikulopatijom RLS simptomi se poboljšavaju lečenjem primarnih obojenja, farmakološkim i/ili hirurškim postupcima. Kod osoba sa RLS-om obolelim i od dijabetesne polineuropatijske moguće je poboljšanje tegoba pravilnim lečenjem dijabetesa. Ako je pojava RLS-a nezavisna od dijabetesa, neophodan je specifični tretman, kao kod primarnih formi poremećaja.

Osobe obolele od hronične bubrežne insuficijencije, koje su na hroničnom programu hemodialize, često se žale na teške, onesposobljujuće tegobe RLS-a. Stanje ovih bolesnika se pogoršava naročito tokom hemodialize, obzirom na duži period imobilnosti. Ovim bolesnicima uglavnom je neophodan i farmakološki tretman. Simptomi RLS-a mogu se redukovati nakon transplantacije bubrega.

Deficit gvoždja je relativno čest uzrok sekundarnog RLS-a. 25-30% osoba koje boluju od anemije (npr. u trudnoći, bubrežnoj insuficijenciji) mo-

gu da ispolje kliničku sliku RLS-a [11]. Zbog toga je neophodno odrediti nivo feritina u serumu kod svakog pacijenta koji ima RLS tegobe. Kod zdravih osoba vrednosti serumskog feritina treba da budu veće od 40 microg/L [16]. Ispitivanje kostne srži, radi procene deficit-a gvožđa, može biti korisno kod osoba sa RLS-om koje imaju normalne nivoe feritina u serumu [17]. Ako se potvrди ovaj etiološki uzrok, terapija podrazumeva primenu per os preparata gvožđa. Neophodno je ustanoviti uzrok deficit-a gvožđa u organizmu. Ne treba zaboraviti mogućnost da do anemije mogu dovesti i neke teške bolesti, sa lošom prognozom, kao što je npr. Cistogramintestinalnog trakta koji je praćen okultnim krvarenjem. Nedostatak gvožđa u organizmu može nastati i tokom trudnoće, kada je mogući i deficit vitamina B12 i folne kiseline, što doprinosi pojavi simptoma RLS-a. Neophodna je terapijska primena per os preparata gvožđa, vitamina B12 i folne kiseline. Simptomi RLS-a vrlo često prestaju nakon porođaja. Deficit gvožđa kod zapaljenjskih oboljenja (npr. reumatoidnog artritis) takođe može usloviti pojavu simptoma RLS-a [18]. Osobe starijeg životnog doba češće obolevaju od RLS-a, koji prati anemiju uzrokovana deficitom gvožđa i vitamina B12, tako da je i za njih neophodna supstitucionna terapija.

Tokom diferencijalno-dijagnostičkog sagledavanja sekundarnog RLS-a neophodno je odrediti nivo feritina u serumu i ispitati bubrežnu funkciju. Vrednosti kreatinina i ureje u serumu su neophodni parametri za analizu funkcije bubrega. Normalne vrednosti feritina u serumu su iznad 45-50mcg/L.

## DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnoza RLS-a zasnovana je na anamnestičkim podacima i fizikalnom pregledu, zajedno sa esencijalnim kriterijumima IRLSSG. Suportivni kriterijumi uključuju pozitivnu porodičnu anamnezu za RLS, cirkadijalni profil razvoja simptoma, dobar odgovor na primenu dopaminergičkih agenasa, poremećaj spavanja [19]. Za dijagnozu su neophodni važni anamnestički podaci dobijeni od pacijenta. Detaljno i precizno opisane tegobe upućuju ka mogućoj dijagnozi RLS-a.

Kod primarnih formi RLS-a neurološki nalaz je uredan. Poremećaj može biti sekundaran u odnosu na nervno oštećenje i tada postoje određene abnormalnosti nervnog sistema. Dokazano je da RLS prate teškoće diferencijalno-dijagnostičkog sagledavanja i validne procene težine simptoma. Ovi problemi doprinose izvesnoj „konfuziji“ u sagledavanju efekata medikamentozne terapije i relativno čestom placebo efektu, viđenom u kliničkim ispitivanjima.

Sledeće savremene metode obećavaju bolju dijagnozu i evaluaciju RLS-a:

*Polisomnografija* omogućava objektivnu procenu motornih simptoma RLS-a, periodične pokrete nogu u standardnim uslovima spavanja i mirovanja u budnom stanju.

*Merenje aktivnosti nogu (aktigrafija)* obezbeđuje atraktivnu, pristupačniju i jeftiniju alternativu polisomnografiji; primenjena tokom noći redukuje probleme ispitivanja zbog varijabilnosti dnevne ekspresije simptoma.

*Dnevnik pacijenta* u kome se beleži dnevni ritam tegoba (početak, trajanje i intenzitet) obezbeđuje konkurentniju

evaluaciju pojave i težine simptoma RLS-a. [20]

Ispoljenost simptoma RLS-a, odnosno težina poremećaja je varijabilna i individualna. Tegobe mogu da se javе samo nekoliko puta godišnje, tokom noći ili samo kada osoba duže putuje avionom ili kolima, ili su prisutne svakodnevno, bez bitnijeg poboljšanja.

Težinu RLS-a određuju tri glavne dimenzije: učestalost, dužina trajanja tokom dana i intenzitet simptoma. Kod „blagih“ formi RLS-a simptomi se javljaju samo kasno popodne ili rano uveče, tokom mirovanja. Kod „težih“ formi RLS-a simptomi počinju odmah nakon uspavljanja, a u jutarnjim satima su veoma izraženi, bez pogoršanja tokom dana. Simptomi RLS-a su generalno izraženiji tokom noćnog spavanja u odnosu na dnevni odmor (mirovanje). Karakteristično je da se tegobe se pogoršavaju tokom noći, kada osoba koja leži u postelji pokušava da zaspi. Ispoljavanje simptoma RLS-a odvija se cirkadijalnim ritmom, sa značajnim pogoršanjem tokom noći.

## PATOFIZIOLOGIJA RLS-A

Garsija-Boreguero (*Garcia-Borreguero*) i sar. (2004) ispitivali su cirkadijalne promene dopaminergičke aktivnosti kod pacijenata obolelih od idiopatskog RLS-a. Kvantitativno su određivane promene nivoa hormona rasta i prolaktina u plazmi, nakon oralne administracije levodope. Ispitanici su dobijali 200mg levodope i 50mg karbidope u 11h i 23h. Večernju administraciju levodope pratila je značajnija inhibicija oslobođanja prolaktina, i porast sekrecije hormona rasta. Nivoi prolaktina u plazmi signifikantno su korelirali sa indeksom periodičnih pokreta ekstremiteta, zabeleženih polisomnogra-

skim snimanjem. Ova zapažanja potvrđuju prisustvo cirkadijalnih varijacija dopaminergičke aktivnosti, sa porastom senzitivnosti dopaminskih receptora tokom noći, u osoba sa idiopatskim RLS-om [21].

Cirkadijalne promene dopaminergičke aktivnosti ili faktori koji na njih utiču, dovode do pogoršanja simptoma tokom noći [22]. Dopaminergička medikacija može uticati na sekreciju i aktivnost melatonina, koji predstavlja glavni element cirkadijalnog sistema [23].

Senzorni i motorni simptomi RLS-a pogoršavaju se tokom noći, koincidentno sa fiziološkim pikom pinealne ekskrecije melatonina. Ispitivana je potencijalna asocijacija idiopatskog RLS-a i alteracija ekskrecije melatonina. Dnevna (07h – 22h) i noćna (22h – 07h) urinarna ekskrecija 6-OH-melatonin-sulfata merena je radioimunološkim metodama, u 15 pacijenata sa idiopatskim RLS-om i 11 kontrolnih subjekata. Nije uočena signifikantna razlika u nivoima izlučenog melatonina, zdravih i obolelih subjekata. U idiopatskom RLS-u nije potvrđeno smanjenje kumulativne produkcije melatonina, tako da insomnija koja prati ovaj sindrom nije u korelaciji sa deficitom melatonina [24].

Ispitivanje nivoa feritina u CSF-u pokazalo je da osobe obolele od RLS-a sa ranim početkom (pre 45. godine), imaju signifikantno niže vrednosti ovog parametra, u poređenju sa kontrolnom grupom. Koncentracija feritina u likvoru, tokom noći, značajno je niža kod pacijenata sa RLS-om, u odnosu na kontrolne subjekte. Potvrđena je signifikantna korelacija između starosti pri početku tegoba i vrednosti feritina u likvoru – raniji početak tegoba uslovjavao je niže nivoje feritina u likvoru. [25].

Patofiziološki koncept RLS-a uglavnom je baziran na neuroimidžingu i neurofiziološkim podacima. Prepostavljena je disfunkcija dopaminergičkog sistema, na nivou strijatalnih i/ili spinalnih dopaminskih receptora, i A11 grupe neurona lokalizovanih u hipotalamusu, kao integralnog dela sistema. Ovi neuroni modulišu spinalnu ekscitabilnost, čije alteracije utiču na senzorno procesiranje, predominantno aferentnih vlakana za donje ekstremitete, u strukturama moždanog staba [26,27].

Novija istraživanja upućuju na pretpostavku da su dopaminergički putevi uključeni u mehanizme odgovorne za senzorne i motorne simptome RLS-a. Razmatrani su različiti patogenetski aspekti: genetičke studije ukazuju na različite hromozome, odgovorne za heterogenost fenotipske ekspresije familijarnih formi ovog sindroma, neurofiziološki podaci potvrđuju hiperekscitabilnost kortiko-motornih efferentnih puteva na supraspinalnom nivou, sa učešćem kičmene moždine, što definiše RLS kao sindrom somatosenzorne dispercepcije [28].

Ne postoji karakterističan patoanatomski supstrat u mozgu obolelih osoba. Patoanatomske postmortem studije nisu otkrile karakteristične razlike u strukturi ili obliku moždanih ćelija u odnosu na zdrave osobe [29].

Podršku dopaminergičkoj hipoaktivnosti u RLS-u pružaju PET (Positron Emission Tomography) studije, gde su radioligandi (<sup>[11C]</sup>rakloprid i <sup>[11C]</sup>FLB457) primjenjeni za procenu raspoloživosti D2 receptora u strijatumu i ekstrastrijatnim regionima. U strijatumu pacijenata registrovan je znatno veći potencijal vezivanja <sup>[11C]</sup>rakloprid-a, u odnosu na osobe kontrolne grupe. U ekstrastrijatnim regionima, <sup>[11C]</sup>FLB-vezujući

(„binding“) potencijal bio je veći kod pacijenata, u odnosu na kontrolnu grupu. Regionalnom analizom pokazana je statistički signifikantna razlika u subregionima talamus i anteriornog cingulatnog korteksa, koji učestvuju u regulaciji afektivnih i motivacionalnih aspekata senzornog procesiranja. Ovo je mogući put nastanka senzornih simptoma RLS-a. Rastuća raspoloživost D2 receptora u RLS-u, može korespondirati sa visokim receptorskim denzitetom ili niskim nivoima endogenog dopamina. Obe interpretacije su konzistentne sa hipotezom o hipoaktivnosti dopaminergičke neurotransmisijske u RLS-u. Receptorska „up“-regulacija („upregulation“) je odgovor na niske nivoje endogenog dopamina [30].

Kod određenog broja pacijenata poboljšanje simptoma RLS-a, donosi terapijska primena preparata gvožđa. Zbog toga su dva glavna, prepostavljena uzroka nastanka tegoba RLS-a abnormalnosti dopaminergičke neurotransmisijske i insuficijentan nivo gvožđa u CNS-u [31].

Gvožđe učestvuje u sintezi dopamina i regulaciji dopaminergičke funkcije, kao koenzim tirozin hidroksilaze, neophodne u sintezi dopamina. Prema nedavnim naučnim saznanjima, nivo gvožđa određuje količinu dopamina koja je dostupna sinaptičkoj neurotransmisijskoj. Zbog toga deficit gvožđa može usloviti funkcionalni poremećaj dopaminergičke neurotransmisijske, koji vodi ka pojavi RLS tegoba (hiposideremijska hipoteza).

Na snižene koncentracije gvožđa u mozgu osoba obolelih od RLS-a ukazuju ispitivanja cerebrospinalnog fluida (lijevkora), imidžing metode (magnetna rezonanca) i autopsija moždanog tkiva. Vrednosti serumskog feritina kod osoba obolelih od RLS-a mogu biti u granicama fizioloških varijacija, ali su koncentracije

feritina i transferina u cerebrospinalnom fluidu (CSF) uvek redukovane, ukazujući na insuficijenciju ovog elementa u CNS-u [32]. Druga ispitivanja likvora pacijenata sa idiopatskim RLS-om pokazala su niže vrednosti feritina, i više vrednosti transferina u likvoru, u odnosu na kontrolnu grupu. Istovremeno, nije bilo značajne razlike u nivoima feritina i transferina u serumu obolelih i zdravih ispitanika. Redukovani nivoi feritina i elevirani nivoi transferina u likvoru su indikator smanjene koncentracije gvožđa u moždanim strukturama pacijenata sa idiopatskim RLS-om [33]. Moguće je da su snižene koncentracije gvožđa u moždanom tkivu posledica poremećaja transporta iz seruma u CNS [34]. Bazični poremećaj metabolizma gvožđa može usloviti abnormalnosti regulacije nivoa ovog metala u moždanim strukturama sa posledičnim promenama i u perifernim strukturama.

## DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE

U kliničkoj praksi simptomi RLS-a mogu biti shvaćeni kao problemi cirkulacije, bolesti vena, artritis, povrede leđa ili kičmene moždine [35]. RLS može da se javi kod osoba koje boluju od periferne neuropatije ili mijelopatije, ali čak i kada pacijenti ispunjavaju sve kriterijume za dijagnozu, može biti vrlo teška jasna diferencijacija simptoma neuropatije od tegoba vezanih za RLS. Periodične pokrete ekstremiteta treba razlikovati od miokimija koje podrazumevaju kratkotrajne, vidljive trzajeve mišićnih snopova. Miokimije, odnosno kratkotrajni trzajevi malih mišića nogu, ne dovode do pokreta ekstremiteta. Bolni noćni krampi (grčevi) su relativno čest pratilac određenih patoloških stanja, a nastaju zbog dugotrajne kontrakcije mišića potkoljenica u spava-

nju. Zbog osećaja bola u nogama, koji pacijent pokušava da smanji pomerenjem u postelji, mogu biti shvaćeni kao PLMS. U epidemiološkim studijama, osobe koje doživljavaju noćne grčeve mišića potkoljenica, često daju pozitivne odgovore na pitanja koja se odnose na RLS. Poremećaj krvotoka u nogama (venski varikoziteti) dovodi do pojave subjektivnih tegoba, koje pogrešno upućuju na RLS. Simptomi cirkulatorne insuficijencije u nogama se pogoršavaju tokom aktivnosti, a poboljšavaju sa odmorom, što je jasna razlika u odnosu na RLS. Generalizovana akatizija celog tela, kao neželjeni efekat terapije neurolepticima, nema cirkadijalni ritam, pacijent ne oseća poboljšanje tokom kretanja, tako da se lako razlikuje od tegoba RLS-a.

## HIGIJENA SPAVANJA

Stručni savet o tome kako da poboljša kvalitet spavanja, pre upotrebe medikamenata, neophodan je osobi oboleloj od RLS-a. Kod najvećeg broja pacijenata tegobe su najizraženije oko ponoći, obzirom da poremećaj prati 24-časovni (cirkadijalni) ritam. Gotovo idealno je ako pacijent može da spava od 02h do 09h ujutru. Međutim, socijalne aktivnosti i profesionalni angažman često ne dozvoljavaju odmor u tom periodu.

Pre odlaska u postelju preporučuju se redovne vežbe relaksacije, eventualno uz tihu muziku, lagana vožnja sobnog bicikla ili hod na pokretnoj traci. Težak fizički rad ne treba obavljati 4-6 sati pre spavanja. Obilnu večeru treba izbegavati, dovoljna je čaša mleka ili manji, niskokalorični obrok uz redukciju alkohola, pića sa kofeinom i cigareta (posle 16h). Neophodni su tišina i svež vazduh u spavaćoj

sobi, sa adekvatnom, udobnom posteljom.

Stalni ritam spavanja i buđenja (uvek u isto vreme), i dovoljno sati spavanja svake noći, osnov su za prevazilaženje problema vezanih za RLS. Tokom dana preporučuje se samo kratak odmor od 15-20 minuta. Ako obolela osoba i posle 30 minuta u postelji ne može da zaspi, treba da ustane i pokuša da se relaksira uz TV program, tihu muziku, rešavanje ukrštenica i sl.

## TERAPIJA RLS-A

Tretman RLS tegoba može da se odvija na više „frontova“ u isto vreme. Strategija lečenja ima dva različita principa, koji su u isto vreme i komplementarni – nefarmakološki i farmakološki. Jedinstveni cilj svih terapijskih pristupa je postizanje najboljeg mogućeg efekta (poboljšanje simptoma i kvaliteta života), uz najniži rizik pojave neželjenih dejstava [11]. Terapija sekundarnog RLS-a podrazumeva lečenje osnovne bolesti.

## FARMAKOLOŠKI TRETMAN

U većini slučajeva perzistentnog RLS-a, posebno kada „nemir“ nogu remeti spavanje, neophodna je primena lekova. Lečenje se počinje najefikasnijim mogućim preparatom. Ako on ne deluje, treba ga zameniti alternativnim medikamentom. Postoje velike individualne razlike u terapijskom odgovoru, zavisno od vrste preparata.

Do sada je obavljen veći broj naučno zasnovanih, kliničkih studija za ispitivanje terapijskog efekta lekova koji se, već duži niz godina, primenjuju za lečenje drugih neuroloških bolesti.

Kod izvesnog broja pacijenata postoje spontane remisije. Lečenje je neophodno samo u umerenim i teškim formama poremećaja, uglavnom kod starijih osoba [18]. U ranom stadijumu RLS-a, kada su tegobe blage, retko se javljaju, i primena medikamenata je periodična. Pacijenti oboleli od težih formi RLS-a uglavnom zahtevaju doživotno lečenje.

## DOPAMINERGIČKI LEKOVI – levodopa

Turski lekar, Sevket Akpinar (*Sevket Akpinar*) u prikazu slučaja 1982. godine opisao je povoljno dejstvo levodope kod pacijenta obolelog od RLS-a. von Šile, švedski lekar 1986. godine je potvrđio povoljan efekat levodope u većoj grupi pacijenata. Iste godine, kanadski lekar Žak Montplazir (*Jacques Montplaisir*) i saradnici, publikovali su prvu demonstraciju efikasnosti levodope kod RLS pacijenata, potvrđenu kliničkim i polisomnografskim ispitivanjima. Dve godine kasnije (1988.) objavili su rezultate placebo-kontrolisane studije, koji potvrđuju da levodopa efikasno i dugotrajno poboljšava simptome RLS-a i značajno su primira PLMS. Primena levodope je i kod uremičnih pacijenata sa RLS-om dovodi do poboljšanja tegoba.

Levodopa se primenjuje uveče, u jednoj dozi, obično oko 1 čas pre odlaska u postelju, obzirom da su simptomi najzraženiji neposredno pre i posle ponoći. Međutim, nekoliko kliničkih studija pokazalo je da levodopa uzeta u vreme odlaska na spavanje, izaziva signifikantni porast učestalosti PLMS-a i drugih RLS simptoma u drugoj polovini noći i/ili ranu ujutru. Zbog ovog „rebound“ fenomena većini pacijenata se preporučuje

druga doza levodope, u vreme buđenja tokom noći.

Terapija levodopom može biti praćena neželjenim efektima. To su: nauzeja, insomnija (zbog stimulacije dopaminerške neurotransmisije), dnevna zamorljivost, slabost, malaksalost, somnolencija i u retkim slučajevima, halucinacije. Ortopska hipotenzija, praćena vrtoglavicom i nestabilnošću, mogući je neželjeni pratić per os primene levodope. Zbog toga su mogući zadesni padovi i povrede, naročito tokom noći. Glavno ograničenje terapije levodopom je pojava jutarnjeg „rebound“ efekta i popodnevno pogoršanje RLS simptoma. Jutarnje pogoršanje tegoba nastaje zbog prestanka dejstva levodope.

Augmentacija, odnosno pojačanje tegoba javlja se kasno popodne ili rano uveče. Kod pacijenata koji su lečeni levodopom u večernjim satima, tokom dužeg vremenskog perioda, simptomi RLS-a počinju sve ranije, do trenutka kada postane neophodna primena novih doza levodope tokom dana, uglavnom popodne. Pogoršanje tegoba se sastoji, ne samo u ranjem i češćem javljanju, već i u progresivnom zahvatanju drugih delova tela, kao što su trup i ruke. Fenomen augmentacije (pogoršanja tegoba) su prvi opisali Ričard Alen (*Richard Allen*) i Krisfoter Erlej (*Christopher Earley*) sa Jonh's Hopkins Univerziteta kod više od 80% RLS pacijenata lečenih levodopom. Oni su otkrili da je rizik od razvoja augmentacije viši sa porastom doze levodope, posebno kada prelazi 200mg tokom noći. Augmentacija može biti kontrolisana primenom najnižih mogućih doza ne-ergolinskih dopaminskih agonista, antiepileptika (gabapentina), ili opioida [16].

## DOPAMINSKI AGONISTI – pramipeksol, ropinirol

Primarni tretman je usmeren na dopaminergičke sisteme CNS-a, posebno aktivaciju D2-sličnih ("D2-like") receptora: D2, D3 i D4 [36].

Dopaminski agonisti deluju na „uptake“ ćelije, vezujući se za dopaminske receptore u sinapsi, gde „imitiraju“ efekat endogenog dopamina. Ovi medikamenti su „prva linija“ terapije za većinu osoba obolelih od RLS-a. Agonisti dopamine su podeljeni u dve različite farmakološke porodice – derivati ergotamina (ergolina) i ne-ergolinski preparati.

Ne-ergolinski lekovi se danas češće primenjuju, zato što imaju manje neželjениh efekata i bolje se podnose, uz kraći period titracije. Efektivna terapijska doza najčešće se dostiže brzo nakon inicijacije lečenja. Dva ne-ergolinska derivata dopaminergičkih agonista, koji dominiraju sa vremenom terapijom RLS-a su pramipeksol i ropinirol.

Dopaminergički agonisti – ergolinski derivati, pergolid i kabergolin, imaju terapijsko dejstvo kod RLS-a. Njihova primena je povezana sa većim rizikom od pojave neželjenih, gastrointestinalnih tegoba, posebno na početku lečenja, u odnosu na pramipexol i ropinirol. Zbog toga, lečenje se počinje minimalnom večernjom dozom, koja se polako podiže, tako da titracija može da traje i nekoliko nedelja. Gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje) mogu da prate i primenu ne-ergolinskih preparata, ali su mnogo blaže, ređe se javljaju i ne zahtevaju poseban tretman. Agonisti dopamine mogu da uzrokuju pojavu dnevne somnolencije ili insomnije tokom noći, jutarnjeg „rebound“ efekta i/ili augmentacije. Kada pacijent postane somnolentan tokom dana le-

kar ima tri mogućnosti – da smanji dozu leka, što može dovesti do gubitka terapijskog dejstva, pređe na drugi dopaminergički medikament ili primeni lek koji deluje na drugu vrstu receptora, npr. gabapentin ili opioide.

Insomnija se relativno često javlja kod pacijenata lečenih dopaminergičkim preparatima, i u vezi je sa stimulativnim dejstvom dopamina. Kod signifikantnog broja pacijenata agonisti dopamina su primiraju simptome RLS-a i PLMS, ali nastaju teškoće uspavljivanja. Pacijent može ostati budan i nekoliko časova tokom noći. U ovim slučajevima benzodiazepini, posebno klonazepam, mogu biti primjenjeni kao dodatna terapija. Jutarnji “rebound” efekat retko se viđa kod pacijenata lečenih dopaminergičkim agonistima, ali je augmentacija tokom popodneva ili rano uveče, zabeležena kod značajnog broja ispitivanih pacijenata (8-25%), što je ipak ređe nego kod pacijenata lečenih levodopom. Nisu uočene razlike između dopaminergičkih agonista u odnosu na frekvencu pojave augmentacije kod RLS-a, osim za kabergolin, čije dejstvo duže traje, tako da nema potrebe za povećanjem terapijske doze.

## BENZODIAZEPINI – klonazepam

Benzodiazepini se primenjuju u terapiji RLS-a, uglavnom za poboljšanje spavanja. Lekovi ove grupe nisu efikasni kao preparati koji direktno deluju na dopaminergičku neurotransmisiju. Primjenjuju se kod insomnije radi lakšeg i bržeg uspavljivanja, ali mogu izazvati značajne neželjene efekte. Klonazepam ima dugotrajno dejstvo, i može usloviti pospanost tokom dana. Ako je terapijski cilj poboljšanje spavanja pacijenta sa blago ispolje-

nim simptomima RLS-a, treba razmotriti primenu savremenih hipnotika kraćeg dejstva. Ovi medikamenti se primenjuju pre odlaska u postelju, i pomažu uspavljanje, bez obzira na prisustvo simptoma RLS-a. To je moguće kada su tegobe slabo izražene i nisu prisutne svake noći.

Tretman hipnoticima povremeno može izazvati stanje mentalne konfuzije, naročito kod starijih osoba. Kada se takav pacijent probudi i pokuša da ustane iz postelje, moguće su ozbiljne povrede zbog nestabilnosti i pada. Postoji rizik razvoja “zavisnosti od benzodiazepina” tokom upotrebe, odnosno potrebno je povećanje doze leka radi održavanja adekvatnog terapijskog efekta.

## OPIOIDI – kodein, oksikodon, hidrokodon, propoksifen, metadon (dopunska terapija)

Terapijski efekat opioida predstavljen je u originalnom opisu RLS-a Ekboma. Nekoliko studija upućuje na terapijsku efikasnost različitih opioida. U jednoj komparativnoj studiji otkriveno je da levodopa, bolje nego propoksifen, redukuje simptome RLS-a i PLMS. U težim slučajevima opioidi su sekundarna terapijska mogućnost, nakon dopaminergičkih medikamenata. Kada su simptomi blago ili umereno ispoljeni, preporučuje se primena gabapentina ili benzodiazepina, pre uvođenja opioida.

Terapijski pristup podrazumeva primenu kodeina, oksikodona, hidrokodona ili propoksifena. Metadon je primenjivan u ekstremno teškim slučajevima RLS-a, gde je prethodno lečenje bilo bezuspešno. Opioidi se retko primenjuju kao monoterapija, češće se propisuju kao dopunski lek, zajedno sa dopaminergičkim

preparatima. Njihova neželjena dejstva su značajna – nauzeja, malaksalost, zamorljivost, agravacija smetnji disanja kod apneje u spavanju, poremećaj funkcije žučne kese, konstipacija. Rizik od abuzusa (zloupotrebe) i adikcije (“navigavanja”) ograničava terapijsku primenu ovih preparata, mada je u ovoj grupi pacijenata relativno nizak.

### ANTIEPILEPTICI – gabapentin

Iako neki autori navode povoljno dejstvo karbamazepina na simptome RLS-a, veliki broj ispitivanih pacijenata to ne potvrđuje. Zbog minimalnog ili odsutnog terapijskog odgovora ovaj lek se ne preporučuje osobama obolelim od RLS-a.

Gabapentin je pokazao pozitivne efekte kod pacijenata sa RLS-om. Nedavno je izvedena placebo-kontrolisana studija u kojoj su pacijenti sagledavani klinički i laboratorijski (polisomnografijom). Jasno je pokazano da gabapentin signifikantno smanjuje simptome RLS-a i poboljšava spavanje tokom noći. Međutim, manje je potentan u supresiji PLMS, u odnosu na dopaminergičke agoniste. Primjenjuje se i kod RLS pacijenata koji boluju od hronične bubrežne insuficijencije. Obzirom da se gabapentin uglavnom dobro podnosi, bez značajnijih neželjenih efekata, može se uzeti u obzir kao alternativni tretman RLS-a. Eventualno gabapentin može biti lek “prvog izbora” za pacijente koji boluju od neuropatije. Jedna od prednosti pri-

mene gabapentina, u odnosu na levodopu, je odsustvo augmentacije tokom lečenja, mada su za konačnu potvrdu potrebne dugotrajne “follow-up” studije.

### CATAPRESAN I LIORESAL

Naučno je dokumentovano da Catapresan i Lioresal imaju povoljno dejstvo na simptome RLS-a, zahvaljujući dejstvu na CNS. Primena ovih medikamenata može usloviti pojavu problematičnih neželjenih efekata.

### ZAKLJUČAK

RLS i PLMS poznati su duže od 300 godina, i prezentovani su u gotovo 25% osoba koje imaju poremećaj spavanja, odnosno insomniju. Poremećaj spavanja uzrokovani RLS-om uslovljava smetnje dnevnog funkcionisanja. RLS je asociран sa značajnim umanjenjem kvaliteta života, komparabilnim sa onim viđenim u hroničnim bolestima kao što su dijabetes i depresija. [37]

U izvesnim slučajevima, obolelim osobama se, bez obzira na dijagnozu, propisuje terapija za koju nije poznato da ima efekta kod RLS-a. Značajno neprepoznavanje i neadekvatni tretman RLS-a ukazuje da je neophodna kvalitetnija edukacija o ovom poremećaju. [38] RLS zaslužuje punu pažnju neurologa, kao i doktora opšte prakse, radi evaluacije i lečenja obolelih osoba bez odlaganja, primenom dostupne, efikasne terapije [39].

# **THE MODERN TREATMENT OF THE RESTLESS LEGS SYNDROME –DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC OPTIONS**

**Jelena Stamenović  
Stojanka Đurić  
Vanja Đurić  
Gordana Đorđević  
Biljana Živadinović  
Srđan Ljubisavljević**

Clinic for Neurology, Clinical center of Niš,  
Niš, Serbia

## **Summary**

Introduction : Restless legs syndrome (RLS) is a chronic neurological disorder clinically defined by the presence of irresistible need to get your feet moving, with or without a feeling of numbness. Four necessary and sufficient clinical symptoms defined as subjective symptoms affected individuals, and they are the essential diagnostic criteria: an irresistible urge (urge) to get your feet moving, usually accompanied by unpleasant sensations (dysesthesia), motor “discomfort”, the emergence or worsening of symptoms at rest (vacation) and the emergence or worsening of symptoms during the night. Start discomfort is the most common in the fifth and sixth decades of life, with a prevalence of about 10% in the general Caucasian population of Europe and North America. The women suffer often than men, and in a ratio of 2: 1st

A case report : Patients aged 53 years, hypertonic, addressed to a neurologist because of problems in the form of a sense of “numbness, tingling and burning” in the legs, which are present 2-3 years. Neurological examination was within physiological, not pathological focal manifestations. After the tests prescribed therapy pramipexole, which caused a significant reduction in symptoms.

Conclusion: RLS is associated with significant impairment of quality of life, comparable to that seen in chronic diseases such as diabetes and depression. Significant lack of recognition and inadequate treatment of RLS suggests that we need better education about the disorder.

**Key words:** restless legs syndrome, polysomnography, dopaminergic agonists.

## Literatura

1. Benes H, Walters AS, Allen RP et al. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord.* 2007;22 (Suppl 18):S401-8.
2. Satija P, Ondo WG. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2008;22(6):497-518.
3. Ball E, Caivano CK. Internal medicine: guidance to the diagnosis and management of restless legs syndrome. *South Med J* 2008;101(6):631-4.
4. Hening WA, Allen RP, Chaudhuri KR et al. Clinical significance of RLS. *Mov Disord.* 2007;22 (Suppl 18):S395-400.
5. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1(1):11-19.
6. Michaud M, Dumont M, Paquet J et al. Circadian variation of the effects of immobility on symptoms of restless legs syndrome. *Sleep* 2005;28(7):843-6.
7. Hornyak M, Kopasz M, Feige B et al. Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiologic studies. *Sleep* 2005;28(3):331-5.
8. Merlino G, Valente M, Serafini A et al. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurology Sci* 2007;28 (Suppl 1):S37-46.
9. Cotter PE, O'Keeffe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag* 2006;2(4):465-75.
10. Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5(3):293-9.
11. Ryan M, Slevin JT. Restless legs syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(17):1599-612.
12. Winkelmann J, Polo O, Provini F et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): State-of-the-art and future directions. *Mov Disord* 2007;22 (Suppl 18):S449-58.
13. Lohmann-Hedrich K, Neumann A, Kleensang A et al. Evidence for linkage of restless legs syndrome to chromosome 9p: are there two distinct loci? *Neurology* 2008 26;70(9):686-94.
14. Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R et al. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008;9(2):75-82.
15. Stefansson H, Rye DB, Hicks A et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357(7):639-47.
16. Partinen M. Challenging issues: sleep-wake, augmentation and quality of life. *Sleep Med* 2007;8 (Suppl 2):S19-24.
17. O'Keeffe ST. Iron deficiency with normal ferritin levels in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6(3):281-2.
18. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4(8):465-75.
19. Ferini-Strambi L. RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med* 2007;8 (Suppl 2):S3-6.
20. Allen RP. Improving RLS diagnosis and severity assessment: polysomnography, actigraphy and RLS-sleep log. *Sleep Med* 2007;8 (Suppl 2):S13-8.
21. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ et al. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27(4):669-73.
22. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y. Circadian aspects in the pathophysiology of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3 Suppl:S17-21.
23. Garcia-Borreguero D, Serrano C, Larrosa O et al. Circadian effects of dopaminergic treatment in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5(4):413-20.
24. Tribl GG, Waldhauser F, Sycha T et al. Urinary 6-hydroxy-melatonin-sulfate excretion and circadian rhythm in patients with restless legs syndrome. *J Pineal Res* 2003;35(4):295-6.

25. Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep* 2005;28(9):1069-75.
26. Akpinar S, Aydin H, Kutukcu Y. In restless legs syndrome, during changes in vigilance, the forced EEG shifts from alpha activity to delta or high alpha may lead to the altered states of dopamine receptor function and the symptoms. *Med Hypotheses* 2007;69(2):273-81.
27. Paulus W, Dowling P, Rijsman R et al. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007 Jul 30;22(10):1451-6.
28. Zucconi M, Manconi M, Ferini Strambi L. Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurol Sci* 2007;28 (Suppl 1):S47-52.
29. Pittock SJ, Parrett T, Adler CH et al. Neuropathology of primary restless leg syndrome: absence of specific tau- and alpha-synuclein pathology. *Mov Disord* 2004;19(6):695-9.
30. Cervenka S, Pilhagen SE, Comley RA et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129(Pt 8):2017-28.
31. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 18):S440-8.
32. Winkelmann JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol*. 2006 t;13 (Suppl 3):8-14.
33. Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54(8):1698-700.
34. Mizuno S, Mihsra T, Miyaoka T et al. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005;14(1):43-7.
35. Ferini-Strambi L. RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med* 2007;;8 (Suppl 2):S3-6.
36. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 11;67(1):125-30.
37. Garcia-Borreguero D. Time to REST: epidemiology and burden. *Eur J Neurol* 2006;13 (Suppl 3):15-20.
38. Hening W, Walters AS, Allen RP et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5(3):237-46.
39. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13(5):294-301.

---

Jelena Stamenović  
j.stamenovic1@gmail.com



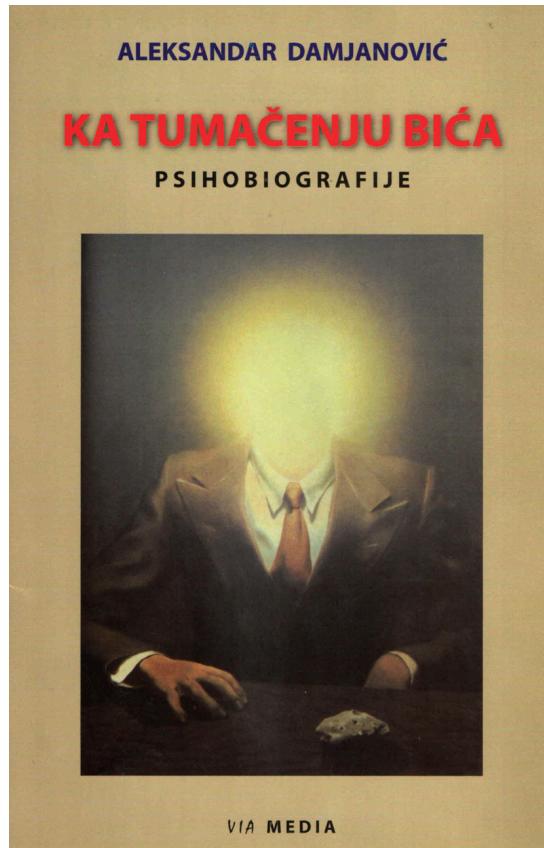
PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

---

**KA TUMAČENJU BIĆA  
PSIHOBIOGRAFIJE**

*Aleksandar Damjanović*

Via Media, Beograd 2013, str. 303



Aleksandar Damjanović je u svojoj obimnoj studiji "Ka tumačenju bića" ostvario izuzetno naučno delo u kome je filozofski, psihološki, psihijatrijski, antropološki, religijski aspekt ukompono-

vao u izuzetnu naučnu postavku psihobiografije. Postoje naučna dela koja prevazilaze svoju osnovnu potku i ulaze u svet umetnosti, dobijaju dodatni impuls zanimljivosti i širine. Upravo ulazeći u pro-

store psihobiografije Damjanović je dosegao širinu naučno-književnog dela što daje posebnu draž njegovom pisanju, ali uspešno ostvaruje i njegovu nameru koju je nedvosmisleno naglasio na početku svoje knjige: "Pri pisanju psihobiografije ne treba se ponašati kao naučnik nego kao umetnik. Potrebna je naracija... Čitalac mora da oseti rastuću dramsku tenziju koju će razrešiti interpretacija - iznenadno otvaranje vrata, čime se otkriva pravi izvor misterije... Ako je razumevanje ljudi zaista analogno interpretaciji pesme, onda ne možemo da poreknemo ključnu veštinu psihobiografskog poduhvata."

Damjanovićeva knjiga "Ka tumačenju bića" dosegla je sklad među komponentama teorijskog uspostavljanja osnova psihobiografije, njenog nastanka, odlička i ekspanzije u nauci i brillijantnih eseja iz drugog dela knjige koji su u potpunosti usaglašeni sa postavljenom teorijom i njenim ciljevima: "Kako je Elms (1994.) naveo u poslednjem poglavljju svoje knjige, bavljenje psihobiografijom nije ga odvelo na stranputicu, već 'kući'. On navodi: "Mislim da sam pronašao put u sam centar psihologije, u razumevanje ljudskih bića u njihovoј punoj složenosti. Znam da postoji mnogo puteva koji vode ka samom centru, uključujući razne staze koje sam napustio jer nisu odgovarale mojim veštinama i mojoj ličnosti. Očekujem da će mi se na putu psihobiografije pridružiti sve veći broj psihologa, sve dok to ne postane prometna avenija".

Koherentnost u izlaganju Damjanović je postigao povezujući tri aspekta: postojanje jedinstvene tematsko - problemske strukture koja počiva na povezanosti pojmoveva i ideja, jasnom i logičnom sledu izlaganja čiju okosnicu čine osnovne ideje i logičan tok drugog dela posvećen psihobiografiji.

biografijama koje kroz primere učvršćuju snagu prihvaćene i obrazložene teorije. Kroz celinu vidi se jasno podcrtana nit koja okuplja sve delove u logički zasnovanu celinu koja kao takva potvrđuje zacrtane ciljeve.

Inspirativnim naučnim esejima objašnjene su veze između ideja, pojmoveva, pojava, činjenica uključenih u strukturu teksta tako da je primetna uređenost sadržaja, dati fenomeni i objašnjenja, uzrok i posledice, tvrdnje i implikacije, problemi i rešenja. Razvijanjem osnovne tematske niti i kontinuiteta izlaganja svaki deo studije obogaćen je vrsnim literarnim nabojem koji doprinosi razvoju teme i ima logično mesto. U psihobiografijama postoje digresije, ali one uvek u sebi sadrže signalizaciju povratka osnovnom tematskom toku.

Damjanović u svojoj naučnoj studiji uvodi brojne primere prilikom pisanja psihobiografija kojima objašnjava pojave, pojmove, i određene ideje. Primeri omogućuju da se apstraktni pojmovi ili fenomeni (mikro ili makro pojave) mogu približiti i konkretizovati. Primeri uspostavljaju vezu između postojećeg znanja, iskustva i onog saznajnog što donosi studija. Raznovrsnost kategorija primera postaje moćno sredstvo kojim pisac podržava proces izgradnje opštih ideja vezanih za psihobiografiju: "Možda je osnovni uzrok samoubistava pisaca u Japanu u predvidljivom odbrambenom mehanizmu, koji koriste sunarodnici razbijeni na grupe, gde pisci - usamljenici mogu da su protstave samo svoju kreativnost. Kada piščev magijski izvor inspiracije usahne, nastupa depresija, preplavljanje anksioznošću, stvaralačka kriza, dakle ne samo simbolički već i stvarni gubitak egzistencijalnog modaliteta bića i njegove primarne narcisoidnosti. U ovakvoj životnoj

“suženosti”, suicid postaje ponekad jedini izlaz. Samo su motivi različiti.”

Damjanovićev zahvat pažljivo obražlaže razliku između činjenica i raznih interpretacija koje uvodi u svoj rad. On postupno, posebno u prvom delu studije, procenjuje iznete naučne teorije i navodi kriterijume na osnovu kojih ih vrednuje, eksplicira nužne, logički opravdane posledice, konsekvence određenog stava i problemski izlaže sadržaj koji u nauci promoviše vrednosti za različita tumačenja, izgrađivanje stava filozofske skepse, ali i opreza u donošenju stavova i suda: “Samostalna psihologija se sagledava u okvirima immanentne filozofije, pri čemu ne čudi da su veliki psiholozi bez ikakvog zazora citirali i temeljili mnoga svoja učenja na tvorevinama velikih filozofa, smatrajući sebe njihovim vernim sledbenicima... Filozofsko znanje pomaže psihijatru takođe da prihvati čoveka kao organizmičku celinu i skladno iskoristi svoje kognitivne kapacitete da bi upoznao pravce, granice i kvalitet ljudskog življjenja... I Karl Jaspers je smatrao da je filozofija neophodna psihijatriji, jer se samo kroz sintezu psihološke analize i filozofske spoznaje može stvoriti plodonosni pomak prema fundiranju naučne psihijatrije.”

U drugom delu svoje impresivne studije Damjanović se bavi ličnostima iz sveta nauke, književnosti, politike, filma... koje su obeležile vreme, ostavljajući dubok i neizbrisiv trag. Psihobiografija, koja “predstavlja nesigurno udruživanje biografije i psihologije”, postaje nauka uz pomoć koje naučnik prodire u duboke lavirinte odabranih ličnosti. Damjanović, psihijatar sa enciklopedijskim znanjem, pronalazi put u centar psihologije i psihijatrije, u razumevanje postupaka i ponašanja odabranih u njihovoј punoj složenosti.

Pisac u svojoj studiji naslovljenoj “Ka tumačenju bića” pribegava vrsti naučnog eseja prožetog mnoštvom činjenica i svedočenja, bezbrojnim validnim dokumentima jer mu ovakav način predstavljanja činjenica omogućava sistem otvorene forme koja daje relevantnost suda, misaonu dinamiku, otmenu intelektualnu superiornost, ali i izraženu literarnu potku koja daje originalnost, zanimljivost i estetsku težinu Damjanovićevom pisanju. Naučni esej odgovara osnovama skeptičnog duha koji se stalno projektuje unapred, koji traži i sumnjom privremena rešenja dolazi do pravih otkrića. Misaoна и naučna zasnovanost naučnih eseja podudara se sa literarnim uobličenjem iskustvenih, otkrivenih, zasnovanih misaonih činjenica. “Ka tumačenju bića” konsultuje mnoge autoritete na polju nauke - filozofije, psihijatrije, antropologije, medicine..., ali misaoni elan nije u potpunosti utopljen u gotove obrazce. Intelektualno - literarna i naučna aktivnost uobličava značenja i strukture koje nastaju u slobodnom i spontanom misaonom kruženju koje uključuje i beskrajne prostore imaginacije i duha: “Nedovršenost psihoseksualnog razvoja i voajerske crte očituju želju da se ne doživi potpuni telesno - senzualni kontakt. Pornografija takođe omogućava izolovanje eksitacija i libidinozno zadovoljenje bez objekta. Svoje polne prohteve Kafka je zadovoljavao u bordelima. Ta anonimna seksualnost verovatno je deo Kafkine strategije da svoju “večitu” verenicu i ostale devojke koje su mu se sviđale izoluje od sirove seksualnosti i potencira kompleksnost žene kao dvojnog entiteta bludnice vs. device posredstvom splitinga. Romantizovana ljubav idealizuje se i ne konzumira, a ona druga, bludna, omogućava libidinozno

rasterećenje i posmatra se kao objekat tog istog rasterećenja.”

Naučni eseji posvećeni ličnostima Ksenije Atanasijević, junacima Dostojevskog, Čarlu Darvinu, Francu Kafki, Jukio Mišimi, Bin Ladenu, Montenju, Ničeu, pojedinim političarima, filmskim rediteljima... odgovaraju formi naučnog eseja i u prvi plan izbacuju Damjanovićevo shvatanje teorijsko - formalnih odlika eseja kao naučno - literarnog žanra koji se podudara sa metodama njegovog naučnog mišljenja i zahtevima njegove tragalačke misli.

Predstavu celovite i harmonične ljudske prirode koju je negovao antički mit, a potom vaskrsla renesansa o skladu kozmičkog i ljudskog, naučnici i autoriteti, koje je svoj naučni rad uveo Damjanović, su doveli u pitanje ne prihvatajući ga kao gotov obrazac. Autor, obazriv i skeptičan, sklon analizama ljudske prirode, usmerava svoj naučni duh ka prostorima slojevitosti i nepredvidljivosti ljudskog bića: “Filozofija, zapravo, ne može da upravlja telesnim supstratom, nervima,

bolom. Dakle, patnja i bol znače granice i ustanovljavaju kriterijume našeg iskustva i odnosa prema bolesti. Svest o telu ‘katektiranom’ bolešću označava ono mesto gde osobe ne podležu nikakvoj drugoj nadležnosti do one kojom im priroda određuje da trpe svoju telesnu sudbinu.”

Svoj kritički instrumentarij pisac ozbiljnih psihobiografija, kakav je Damjanović, prilagođava konkretnim individualnostima i manjkavostima čovekove saznajne moći, nepredvidljivim i tamnim laverintima ljudske duše. Kao vrstan psihijatar sa snažnim literarnim talentom, Damjanović u karakterizaciji ljudske ličnosti sugerije da je nemoguće dobiti jednostrane sudove o stvarima koje se javljaju u neizmernom bogatstvu videva i značenja. Prihvatanje sumnje kao regulativnog načela za Damjanovića se naumeće kao nužnost naučnika u donošenju sudova o ličnostima kojima se bavio.

*Siniša Jovović  
Srđan Milovanović*

# UPUTSTVO AUTORIMA

ENGRAMI su časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline. ENGRAMI će izdavati 4 sveske godišnje. Časopis objavljuje: originalne radove, saopštenja, prikaze bolesnika, pregledе iz literature, radove iz istorije medicine, radove za praksu, izveštaje s kongresa i stručnih sastanaka, stručne vesti, prikaze knjiga i dopise za rubrike Sećanje, In memoriam i Promemoria, kao i komentare i pisma Uredništvu u vezi s objavljenim radovima.

Prispeli rukopis Uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene ili dopune, kopija recenzije se dostavlja autoru, s molbom da unese tražene izmene u tekst rada ili da argumentovano obrazloži svoje neslaganje s primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u ENGRAMIMA neophodna je saglasnost izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, latinicom, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Radovi stranih autora se štampaju na srpskom jeziku kao i radovi domaćih autora ili na engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom jeziku.

## OPŠTA UPUTSTVA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, sa dvostrukim prevedenim, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve marge podesiti na 25 mm, veličinu stranice na

format A4, a tekst kucati sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnjanja teksta, već alatke za kontrolu poravnjanja na lenjiru i Toolbars. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. Stranice numerisati redom u okviru donje marge, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama – npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica;
- puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima;
- zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade i mesto, i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora;
- ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv sastanka, mesto i vreme održavanja;
- na dnu stranice navesti ime i prezime, kontakt-adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu jednog od autora radi korespondencije.

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na:

- bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata,
- planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja,
- završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Kratak sadržaj.** Uz originalni rad, saopštenje, prikaz bolesnika, pregled iz literature, rad iz istorije medicine i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 200-300 reči.

Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, zaključak. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči Uvod, Cilj rada, Metod rada, Rezultati, Zaključak. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti.

**Ključne reči.** Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti Medical Subject Headings – MeSH (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

**Predvod na engleski jezik.** Na posebnoj stranici otkucati naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova na engleskom jeziku i mesto.

Na sledećoj stranici priložiti kratak sadržaj na engleskom jeziku (Abstract) sa ključnim rečima (Key words), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 200-300 reči.

Za originalne radove apstrakt na engleskom treba da ima sledeću strukturu: Introduction, Objective, Method, Results, Conclusion. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Za prikaze bolesnika apstrakt na engleskom treba da sadrži sledeće: Introduction, Case outline, Conclusion. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Prevesti nazine tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano.

Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, zaključak, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti, naročito u ilustracijama.

Pregled iz literature čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledne radove iz literature mogu objavljivati samo autori koji navedu najmanje pet autocitata (reference u kojima su ili autori ili koautori rada).

**Tekst rukopisa.** Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmove iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom.

Za nazive lekova koristiti prevashodno generička imena.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada – koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, fotografije).

je, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i kratak sadržaj na engleskom jeziku – mora iznositi za originalni rad, saopštenje i pregled iz literature do 5.000 reči, za prikaz bolesnika do 2.000 reči, za rad iz istorije medicine do 3.000 reči, za rad za praksu do 1.500 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.000 reči.

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table–Insert–Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu – pomoću opcija Merge Cells i Split Cells – spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku – nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Koristiti font Times New Roman, veličina slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta.

Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

**Fotografije.** Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Za svaku fotografiju dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji). Obeležiti svaku fotografiju na poleđini. Fotografije snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Poželjno je da rezolucija bude najmanje 150 dpi, format fotografije 10×15 cm, a format zapisa \*JPG. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao Grayscale sa rezolucijom 300 dpi, u originalnoj veličini i snimiti na CD.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu ugrađeni i dostavljeni u programu Excel, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po

ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku.

Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku.

Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Sheme (crteži).** Sheme raditi u programu Corel Draw ili Adobe Illustrator (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku, veličina slova 10 pt.

Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i ostalo, treba takođe da bude navedena.

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu iz literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50.

Reference se citiraju prema tzv. vankuverskim pravilima (Vankuverski stil), koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa skraćivati takođe prema načinu koji

koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenica!). Za radeve koji imaju do šest autora navesti sve autore. Za radeve koji imaju više od šest autora navesti prva tri i et al. Stranice se citiraju tako što se navede početna stranica, a krajnja bez cifre ili cifara koje se ponavljaju (npr. od 322. do 355. stranice navodi se: 322-55).

Molimo autore da se prilikom navođenja literature pridržavaju pomenutog standarda, jer je to vrlo bitan faktor za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

### **Primeri:**

#### **1. Članak u časopisu:**

Roth S, Newman E, Pelcovitz D, Van der Kolk, Mandel F. Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: results from the DSM-IV field trial for posttraumatic stress disorder. *J Traum Stress* 1997; 10:539-55.

#### **2. Poglavlje u knjizi:**

Ochberg FM. Posttraumatic therapy. In: Wilson JP, Raphael B, editors. International Handbook of Traumatic Stress Syndromes. New York: Plenum Press; 1993. p.773-83.

#### **3. Knjiga:**

Maris RW, Berman AL, Silverman MM, editors. Comprehensive Textbook of Suicidology. New York, London. The Guilford Press; 2000.

Za način navođenja ostalih varijeteta članaka, knjiga, monografija, drugih vrsta objavljenog i neobjavljenog materijala i elektronskog materijala pogledati posebno izdanie Srpskog arhiva iz 2002. godine pod nazivom Jednoobrazni zahtevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima, Srpski Arh Celok Lek 2002; 130(7-8):293-300.

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, i

- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Slanje rukopisa.** Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se u tri primerka, zajedno sa disketom ili diskom (CD) na koje je snimljen identičan tekst koji je i na papiru. Rad se šalje preporučenom pošiljkom na adresu: Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Uredništvo časopisa ENGRAMI, ul. Pasterova 2, 11000 Beograd.

# LUNATA®

(*zolpidem*)

Lunata® 20x5mg

JKL 1077311

Lunata® 20x10mg

JKL 1077313



*Lek se nalazi na A1 listi lekova*



**ALKALOID d.o.o.**  
**БЕОГРАД**

# Miran san postaje stvarnost.

- **MELATONIN**  
za brže  
uspavljivanje
- **VALERIJANA  
I MATIČNJAK**  
za miran  
i neprekidan san

