

G Galenika MEDICAL Journal



**OTVORENO HIRURŠKO LEČENJE
ANEURIZMI ABDOMINALNE AORTE
U ENDOVASKULARNOJ ERI**

Lazar B. Davidović

**DIREKTNI ORALNI
ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U
LEČENJU PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE**

Slobodan Obradović

**NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI
KOD NEVALVULARNE ATRIJALNE
FIBRILACIJE**

Svetlana Apostolović

**PREGLED SMERNICA EVROPSKOG
UDRUŽENJA KARDIOLOGA 2020 ZA
DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
ATRIJALNE FIBRILACIJE**

Tatjana Potpara

**AKUTNI KORONARNI SINDROM BEZ
PERZISTENTNE ELEVACIJE ST
SEGMENTA – ŠTA SU NAM DONELE
NOVE PREPORUKE**

Saša Hinić



AKADEMIJA ZA KONTINUIRANU
MEDICINSKU EDUKACIJU

www.akademijazakme.edu.rs

060/344-33-61

10 godina vaš pouzdan partner u stručnom usavršavanju

AKADEMIJA – TO JE:

Funkcionalna **platforma za učenje na daljinu**,
jednostavna za korišćenje, dostupna 24 sata svih 365 dana godišnje

Više od **200 elektronskih testova**,
akreditovanih za sve profile zdravstvenih radnika

150 testova za lekare svih specijalnosti,
opremljenih potrebnom literaturom za pripremu korisnika

Više od **50 video-predavanja** najuglednijih medicinskih autoriteta

Mogućnost da obezbedite
znanje korisno za praksu i sertifikat odmah
posle uspešno položenog testa

Telefonom dostupno **ljubazno osoblje**,
7 dana nedeljno, od 8 do 22 h, spremno da pomogne čak i ako nemate
dovoljno iskustva sa ovim vidom edukacije

Automatska **prijava bodova** vašoj komori

Sveobuhvatna **briga o korisnicima**
tokom trajanja članstva u Akademiji

Više od **47.000 zadovoljnih
zdravstvenih radnika**
iz Srbije i zemalja regiona

Dobro došli!

Galenika MEDICAL Journal

Naučni časopis Akademije za kontinuiranu medicinsku edukaciju

Godina 2022. Volumen 1 Broj 1

Elektronsko izdanje:

www.medicaljournal.rs

Beograd, 31. mart 2022.

Izdavač

Naučno društvo – Akademija javnog zdravlja

Za izdavača

Prof. dr Dragoljub Đokić,
predsednik Upravnog odbora

Izdavački savet

Akademik prof. dr Jovan Hadži Đokić
Akademik prof. dr Miodrag Ostojić
Prof. dr Tomislav Jovanović


Glavni i odgovorni urednik

Prof. dr Dragoljub Đokić


Zamenik glavnog i odgovornog urednika

Prof. dr Petar Otašević

ADRESA UREDNIŠTVA

 Beograd, Vračar, Južni bulevar 55/1

 info@medicaljournal.rs

 011/749-22-83

Dizajn i priprema za štampu

Logos 036 Raška

Lektor za srpski jezik

Aleksandra Gojković

Lektor za engleski jezik

Jelena Nestorović Vučić

UREDNIŠTVO

Akademik prof. dr Miodrag Ostojić

Akademik prof. dr Jovan Hadži Đokić

Akademik prof. dr Đorđe Radak

Akademik prof. dr Bela Balint

Prof. dr Branislava Ivanović

Prof. dr Artur Bjelica

Prof. dr Milovan Dimitrijević

Prof. dr Slobodan Janković

Prof. dr Tomislav Jovanović

Prof. dr Nenad Ilijevski

Prof. dr Petar Otašević

Prof. dr Milica Prostran

Prof. dr Milena Švabić Vlahović

Prof. dr Aleksandra Nikolić

Prof. dr Aleksandar Lešić

Prof. dr Nevena Kalezić

Prof. dr Emilija Dubljanin Raspopović

Prof. dr Vesna Turkulov

Prof. dr Aleksandra Dickov

Prof. dr Mijomir Pelemiš

Prof. dr Zoran Golušin

REČ UREDNIKA

Poštovane kolegice i kolege,

U vašim rukama nalazi se prvi broj novog naučnog časopisa Galenika Medical Journal. Ova publikacija povezuje teme koje su činile (i dalje čine) okvir mog profesionalnog života – edukaciju i kvalitet zdravstvene zaštite. Dozvolite mi da vam to bliže objasnim.

Modernu eru brige o kvalitetu zdravstvene zaštite obeležila je Donabedianova paradigma, koja zdravstvenu zaštitu poistovećuje sa proizvodnom linijom, očekujući da dobra struktura zdravstvenog sistema obezbedi dobar proces zaštite, a dobar proces dovede do dobrog ishoda za pacijenta. Centralna figura ove paradigme je lekar koji pruža zaštitu. U tom smislu svi sistemi brige o kvalitetu računaju da se kroz usavršavanje lekara može obezbediti „prevođenje znanja u praksu“, što treba da dovede do povećanja naučno-tehničke efektivnosti zaštite, unapređenja zadovoljstva korisnika, uz odgovarajuće smanjenje troškova.

Osnivanjem Akademije za kontinuiranu medicinsku edukaciju pre 10 godina, pokušali smo da kroz programe edukacije koji se organizuju i izvode na internetu (video-predavanja, vebinari, elektronski testovi) učinimo edukaciju efikasnijom i pristupačnijom u odnosu na druge vidove usavršavanja. U tome smo u određenoj meri i uspeli. U prvih 10 godina postojanja i rada, na razvoju programa kontinuirane edukacije Akademije radilo je više od 700 vodećih stručnjaka Srbije, koji su pripremili i akreditovali više od 1200 testova, stručnih sastanaka ili vebinara, koji su preko interneta korišćeni više od 200.000 puta, po prihvatljivoj ceni i uz najviše ocene korisnika. Sada idemo korak dalje.

U eri medicine zasnovane na dokazima, blagovremeni uvid u najnovija naučna otkrića, ovladavanje novim medicinskim tehnologijama koje unapređuju praksu lekara, upoznavanje sa stavovima vodećih autoriteta o dijagnostici i lečenju pacijenata, kao i razmena iskustava sa kolegama, postali su neophodni za pružanje savremene i kvalitetne zdravstvene zaštite. Na drugoj strani, realne mogućnosti lekara u Srbiji da prate eksponencijalni rast novih saznanja limitirane su velikim radnim opterećenjem, nedostatkom slobodnog vremena, nedostatkom materijalnih sredstava koja se mogu izdvojiti u ove svrhe, kao i čitavim nizom drugih okolnosti.



Imajući u vidu sve okolnosti u kojima se odvija naš život, kontinuirano stručno usavršavanje postaje „težak zadatak“.

U nastojanju da smanjimo jaz između najsavremenijih znanja i onoga što radimo, pokrenuli smo izdavanje časopisa koji medicinskoj zajednici treba da pruži visokokvalitetne naučne informacije iz različitih oblasti zdravstvene delatnosti, na srpskom jeziku, zajedno sa stavovima vodećih stručnjaka o njihovoj primeni u praksi. Časopisa koji treba da vas blagovremeno obaveštava o najnovijim preporukama referentnih medicinskih institucija i profesionalnih organizacija u vezi sa različitim pitanjima, pruža uputstva za njihovu primenu u praksi ili daje adekvatne odgovore na pitanja koja se mogu otvoriti, iz pera vodećih stručnjaka u zemlji. Časopisa koji će, objavljivanjem radova lekara koji pohađaju doktorske studije, obezbediti kontinuiranu podršku akademskom usponu mlađih.

Pored toga, u časopisu Galenika Medical Journal moći ćete da nađete blagovremene informacije o održavanju stručnih skupova koji mogu biti značajni za vaš dalji profesionalni razvoj i/ili da pročitate izveštaje domaćih lekara koji su prisustvovali skupovima na koje niste mogli da odete. Prikazom domaćih i stranih primera dobre prakse časopis će stimulisati standarde rada kojima svi težimo.

Medicinska akademska zajednica je izuzetno dobro reagovala na našu inicijativu, prepoznajući je kao korisnu i potrebnu. Kao rezultat poziva, u redakciju časopisa stiglo je više desetina članaka, koji su u postupku recenziranja, i koji će se naći na stranicama narednih brojeva časopisa.

Od posebne je važnosti što je ideju o rešenjima za unapređenje kvaliteta rada lekara prepoznala naša najstarija i najuglednija farmaceutska kompanija – GALENIKA. Beskrajno smo zahvalni što su interese razvoja medicinske struke stavili u centar svoje društvene odgovornosti. Rezultat te sinergije je časopis Galenika Medical Journal (GMJ) – naučni časopis Akademije za kontinuiranu medicinsku edukaciju, koji upravo držite u rukama.

Časopis će izlaziti četiri puta godišnje, u tiražu od 5000 štampanih primeraka na srpskom jeziku, koji se distribuiraju besplatno, ali i u digitalnom formatu (www.medicaljournal.rs). Naredne godine nameravamo da u rad časopisa uključimo stručnjake zemalja u regionu (Crna Gora, Bosna i Hercegovina, Severna Makedonija, Albanija...), odnosno da pored srpskog jezika, časopis štampano i na jezicima regiona, kao i na engleskom jeziku, i da povećamo tiraž.

Sve navedeno činimo zato što smo sigurni da će ovako koncipiran časopis biti korisno štivo u vašem svakodnevnom radu, koje ćete rado čitati. Pozivamo vas da, iz perspektive vlastitog iskustva, učestvujete u kreiranju sadržaja GMJ, originalnim ili revijalnim radom – sistematskim pregledom literature ili metaanalizom, kao i stručnim komentarom na radove koje smo objavili.

Pozivamo vas, takođe, da znanje koje ste stekli čitajući članke publikovane u časopisu Galenika Medical Journal proverite i učvrstite rešavajući akreditovane testove na našoj platformi za učenje na daljinu (www.akademijazakme.edu.rs) i tako, pored znanja, obezbedite i bodove za produženje vaših licenci.

S poštovanjem,

Prof. dr Dragoljub Đokić,

glavni i odgovorni urednik časopisa
Galenika Medical Journal,

osnivač Akademije za kontinuiranu
medicinsku edukaciju

REVIJALNI RADOVI

- OTVORENO HIRURŠKO LEČENJE ANEURIZMI ABDOMINALNE AORTE U ENDOVASKULARNOJ ERI 9**
OPEN SURGICAL TREATMENT OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS IN THE ENDOVASCULAR ERA
Lazar B. Davidović
- DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U LEČENJU PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE 15**
DIRECT ORAL ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM
Slobodan Obradović, Boris Džudović, Sonja Šalinger, Jovan Matijašević, Tamara Kovačević Preradović
- NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI KOD NEVALVULARNE ATRIJALNE FIBRILACIJE 22**
NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION
Svetlana Apostolović, Dragana Stanojević, Tomislav Kostić
- SPIRONOLAKTON U TERAPIJI REZISTENTNE HIPERTENZIJE 29**
SPIRONOLACTON IN THE THERAPY OF RESISTANT HYPERTENSION
Maja Milošević, Petar Otašević
- KARDIOMIOPATIJE – KLASIFIKACIJA, DIJAGNOSTIKA I MODALITETI LEČENJA 38**
CARDIOMYOPATHIES – CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT MODALITIES
Ratko Lasica, Mina Radovanović Radosavljević, Arsen Ristić, Lazar Đukanović, Gordana Krljanac, Milika Ašanin
- LEČENJE TEŠKIH FORMI AKNI 50**
SEVERE ACNE TREATMENT
Dragan L. Jovanović
- PREDIJABETES – OD DIJAGNOZE DO PROGNOZE 57**
PREDIABETES – FROM DIAGNOSIS TO PROGNOSIS
Teodora Beljić Živković
- STATIČKA I DINAMSKA KOMPONENTA OPSTRUKCIJE KOD BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE 62**
STATIC AND DYNAMIC COMPONENT OF OBSTRUCTION IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA
Đorđe Nale, Uroš Babić, Petar Nale, Luka Kovačević, Nenad Vasilić
- AKUTNI RINOSINUZITIS: PATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE 72**
ACUTE RHINOSINUSITIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT
Aleksandar Perić
- BULIMIJA KAO IZAZOV SAVREMENOG ČOVEKA 78**
BULIMIA – MODERN MAN CHALLENGE
Marija Đurović

TOPIKALNI PREPARATI U LEČENJU MIŠIĆNO-SKELETNOG BOLA	88
TOPICAL PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL PAIN	

Snežana Tomašević Todorović

SMERNICE I PREPORUKE

PREGLED SMERNICA EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA 2020. ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE ATRIJALNE FIBRILACIJE	93
---	-----------

**REVIEW OF THE GUIDELINES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY 2020
FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION**

Miroslav Mihajlović, Jelena Simić, Milan Marinković, Nebojša Mujović, Milica Prostran, Tatjana Potpara

AKUTNI KORONARNI SINDROM BEZ PERZISTENTNE ELEVACIJE ST SEGMENTA – ŠTA SU NAM DONELE NOVE PREPORUKE	105
---	------------

**ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT PERSISTENT ELEVATION
OF THE ST SEGMENT - NEW RECOMMENDATIONS**

Saša Hinić

POTREBA ZA PREPORUKAMA U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI – DANAS: DOBAR, LOŠ, ZAO	112
--	------------

THE NEED FOR GUIDELINES IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE - TODAY: GOOD, BAD, UGLY

Miodrag Ostojčić, Ivan Ilić, Aleksandra Nikolić, Petar Otašević, Dragoljub Đokić, Milovan Bojić

PRIMERI DOBRE PRAKSE

„DEDINJE“ POMERA GRANICE U MEDICINI	121
--	------------

Milovan Bojić

KONGRES EVROPSKOG KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA 2022.....	124
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) CONGRESS 2022	

NAJAVLJUJEMO

DVADESETI BIJENALNI SASTANAK EVROPSKOG DRUŠTVA ZA IMUNODEFIJENCIJE	125
---	------------

20TH BIENNIAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES (ESID)

OTVORENO HIRURŠKO LEČENJE ANEURIZMI ABDOMINALNE AORTE U ENDOVASKULARNOJ ERI

OPEN SURGICAL TREATMENT OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS IN THE ENDOVASCULAR ERA

Lazar B. Davidović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Lazar B. Davidović

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Dr Koste Todorovića 8, Beograd, Srbija

davidovic.lazar@gmail.com

Sažetak

Pored dobro poznatih prednosti, endovaskularni tretman (EVAR) aneurizmi abdominalne aorte ima svoje nedostatke i ograničenja. Zbog toga otvorena hirurgija (OH) i dalje ima veoma važno mesto. OH treba razmatrati kao prvu opciju lečenja degenerativnih AAA bilo sa povoljnom ili nepovoljnom anatomijom kod niskorizičnih bolesnika sa dugim očekivanim životnim vekom. Kada su u pitanju inflamatorne AAA, OH je indikovana jedino kod bolesnika sa niskim rizikom i hidronefrozom. OH je „zlatni standard“ za definitivni tretman mikotičnih AAA. U slučajevima potpune tromboze AAA, jedino je izvodljiva OH. OH je metod izbora kod AAA sa pridruženim značajnim akcesornim renalnim arterijama. OH je metoda izbora za lečenje AAA kod bolesnika sa poremećajima vezivnog tkiva. Različiti tipovi endolika, infekcija, kolaps i migracija stent grafta, odnosno ruptura aneurizmatске kese, zahtevaju kasnu otvorenu hiruršku konverziju nakon EVAR-a. OH je indikovana ako su bolesnici sa RAAA izrazito hemodinamski nestabilni, ako nemaju povoljnu anatomiju ili ako imaju veliki retroperitonealni hematoma.

OH AAA se može izvoditi samo u centrima sa velikim obimom rada od strane iskusnih

hirurga. Mlađe generacije vaskularnih hirurga moraju biti edukovane i za EVAR i za OH AAA.

Ključne reči: AAA, otvorena hirurgija

Uvod

Broj endovaskularnih procedura (EVAR) kod bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte (AAA) drastično se povećao tokom prve dve decenije novog veka. Glavni razlozi su manja invazivnost, značajno niži perioperativni morbiditet i mortalitet, odnosno brži oporavak u poređenju sa otvorenom hirurgijom (OH). U najrazvijenijim zemljama elektivni tretman AAA uključuje uglavnom EVAR. Međutim, neke od nedavnih studija su pokazale da se korist od visokog ranog preživljavanja nakon EVAR-a smanjuje, ili se čak gubi tokom vremena. Istovremeno EVAR dugoročno nosi veći rizik od rupture aneurizmatске kese i potrebe za dodatnim intervencijama u odnosu na OH¹. Zbog toga je OH AAA i dalje veoma važna i ne treba je zaboraviti u endovaskularnoj eri. U narednom članku će se razmotriti indikacije za OH kod različitih formi AAA.

Degenerativna AAA sa povoljnom anatomijom

U kliničkoj praksi se daleko najčešće sreću degenerativne AAA. Verovatno je glavno pitanje u vezi lečenja degenerativnih AAA sa povoljnom anatomijom: Da li kod mladih nerizičnih bolesnika treba raditi EVAR?² Po mom mišljenju, motivacija bolesnika i iskustvo hirurga ne bi trebalo da budu glavni razlozi za EVAR u ovim slučajevima. U novijoj literaturi trenutno nema dokaza koji podržavaju EVAR kod niskorizičnih bolesnika mlađih od 60, ili čak 70 godina². Kao i većina prethodnih studija i najnovija metaanaliza je pokazala značajno nižu stopu smrtnosti u prvih 30 postoperativnih dana nakon EVAR-a u odnosu na OH³. Međutim, iskustvo moje klinike potvrđuje da se u centrima sa velikim brojem operacija (*high volume*) i iskusnim hirurško-anestezioškim timovima, a nakon pažljivog preoperativnog odabira i

pripreme bolesnika, može garantovati veoma nizak perioperativni mortalitet (otprilike 1,0%) nakon OH AAA⁴. Od ne manjeg značaja su i dugoročni rezultati. Prema EVAR studiji¹ endovaskularni tretman AAA je bio praćen značajno višim ukupnim mortalitetom, kao i smrtnošću povezanom sa evolucijom aneurizme nakon osam godina praćenja u odnosu na OH ($p = 0,048$)¹. Povećana smrtnost usled evolucije aneurizme u EVAR grupi bila je uglavnom uzrokovana rupturom aneurizmatične kese ($p = 0,0064$). Učestalost dodatnih rizičnih intervencija takođe je bila značajno veća u EVAR grupi nakon osam godina praćenja ($p = 0,0002$)¹. Slične rezultate pokazala je i već pomenuta metaanaliza. Prema njoj, dugoročni (> 8 godina) rizik od smrtnog ishoda usled evolucije AAA značajno je veći u EVAR grupi. U istoj grupi značajno je veći rizik od rupture AAA i potrebe za dodatnim intervencijama³. Inače, potreba za dodatnom kasnom otvorenom hirurškom korekcijom nakon EVAR-a kreće se od 0,67 do 22,8%⁵.

Zato nije neočekivano da najnoviji vodič posvećen AAA, koji je objavilo Evropsko udruženje za vaskularnu hirurgiju (evropski vodič) preporučuje OH AAA sa povoljnom anatomijom kod niskorizičnih bolesnika sa dugim očekivanim životnim vekom⁶. EVAR je indikovano ukoliko su takvi bolesnici rizični zbog komorbiditeta i/ili imaju kraći očekivani životni vek^{3,6}. Važno je napomenuti da „mlađi pacijent“ nije sinonim za „duži očekivani životni vek“. Naime, očekivani životni vek često više zavisi od komorbiditeta dotične osobe nego od životne dobi.

Degenerativna AAA sa nepovoljnom anatomijom

Aneurizmatična anatomija je prvi faktor koji može otežati, pa čak i onemogućiti standardni EVAR. Prema studiji Američke agencije za hranu i lekove (FDA) koja je ispitivala podobnost AAA za EVAR, 35% pacijenata muškog i čak 60% pacijenata ženskog pola nisu bili pogodni za standardni EVAR zbog problema sa aneurizmatičnim vratom ili sa pristupom ilijačnom arterijom⁷. Velika angulacija i mali prečnik ilijačnih arterija (< 6 mm) su prva anatomiska ograničenja za standardni EVAR.

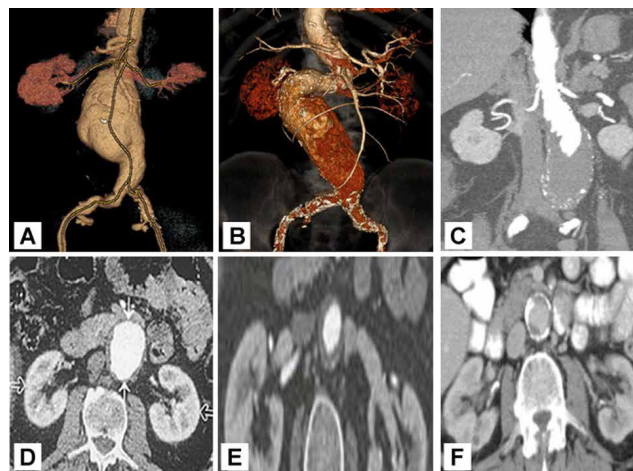
Međutim, karakteristike aneurizmatičnog vrata imaju mnogo važniju ulogu. *Delphi Consensus Document* je na osnovu pet kriterijuma koji definišu nepovoljan aneurizmatički vrat (dužina, prečnik, angulacija, konusni oblik i kalcifikacije aneurizmatičnog vrata, konusni oblik aneurizmatičnog vrata), odredio pet grupa bolesnika⁸. Prvu grupu čine bolesnici kod kojih je standardni EVAR izvodljiv. Drugu grupu čine bolesnici kod kojih standardni EVAR nije prvi izbor zbog anatomskih uslova. Treću i četvrtu grupu čine bolesnici kod kojih standardni EVAR nije preporučljiv zbog umerenog, odnosno visokog rizika od neuspeha. Na kraju, petu grupu čine bolesnici kod kojih standardni EVAR nije izvodljiv. Prema tim kriterijumima, standardni EVAR nije izvodljiv kada aneurizmatički vrat ima sledeće karakteristike: dužina: < 10 mm, prečnik

> 32 mm, ugao $> 75^\circ$, kalcifikacije koje zahvataju najmanje 50% njegovog obima, kao i konusni oblik⁸ (Slika 2).

Slika 1. Velika angulacija ilijačnih arterija (< 6 mm) je anatomsko ograničenje za EVAR



Slika 2. Razne forme nepovoljnog aneurizmatičnog vrata koje onemogućavaju standardni EVAR



Legenda: A. Dužina < 10 mm; B. Ugao $> 75^\circ$; C. Konusni vrat; D. Prečnik > 32 mm; E. Tromb; F. Kalcifikacije.

Pre sedam godina, Katsagiris i saradnici nisu pronašli značajnu razliku u pogledu 30-dnevne smrtnosti između OH (3,4%), F-EVAR (2,4%) i Ch-EVAR (5,3%) kod bolesnika sa JAAA. Po njihovom mišljenju, OH je bezbedna i efikasna opcija lečenja niskorizičnih bolesnika sa JAAA⁹. Najnovija objavljena multicentrična studija takođe sugeriše da se kod OH JAAA može izvesti kod bolesnika sa prihvatljivim operativnim rizikom, te da je praćena dobrim dugoročnim rezultatima kako kada je u pitanju protočnost grafta, tako i očuvanost bubrežne funkcije¹⁰.

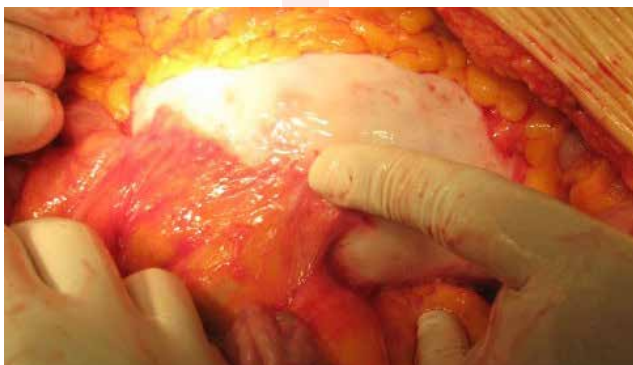
Evropski vodič preporučuje da izbor između OH i kompleksnog EVAR-a JAAA zavisi od statusa pacijenta, anatomije aneurizme, kao i od iskustva hirurga⁶. Mogli bismo reći da je OH metod izbora u tretmanu JAAA kod niskorizičnih bolesnika sa dugim očekivanim životnim vekom, dok je kod ostalih indicovana neka od kompleksnih formi EVAR-a (F-EVAR, Ch-EVAR, Endoanchor EVAR).

Inflamatorne AAA

Učestalost inflamatornih AAA kreće se između 4% i 7%^{6, 11, 12}. Prema našoj studiji OH inflamatornih AAA praćena je većim rizikom od jatrogenih povreda okolnih struktura ($P = 0,04$), višom perioperativnom smrtnošću ($P = 0,012$), kao i višom učestalošću kasne infekcije grafta ($P = 0,04$)¹³. Prema evropskom vodiču EVAR je metod izbora u lečenju inflamatornih AAA sa povoljnom anatomijom⁶. U obzir treba uzeti rezultate i preporuke sistematskog pregleda iz 2009. godine. Kao prvo, ukupna jednogodišnja smrtnost je bila značajno niža u EVAR grupi, dok u pogledu smrtnosti izazvane aneurizmatском evolucijom u istom periodu nije bilo razlike između EVAR-a i OH¹¹. Postoperativna regresija hidronefroze bila je značajno viša u OH grupi, dok nije bilo značajne razlike u pogledu postoperativne regresije perioaortne inflamacije i 30-dnevne smrtnosti između EVAR i OH ($p = 0,1$)¹¹.

Zbog svih prethodnih razloga, EVAR treba smatrati prvom opcijom lečenja kod većine bolesnika sa inflamatornim AAA. OH je indicovana jedino kod niskorizičnih bolesnika sa značajnom hidronefrozom.

Slika 3. Zbog izrazite retroperitonealne fibroze, inflamatorna AAA je intimno srasla sa okolnim strukturama. To povećava mogućnost jatrogenih povreda pre svega duodenuma, uretera i ilijačnih vena pri preparisanju AAA.



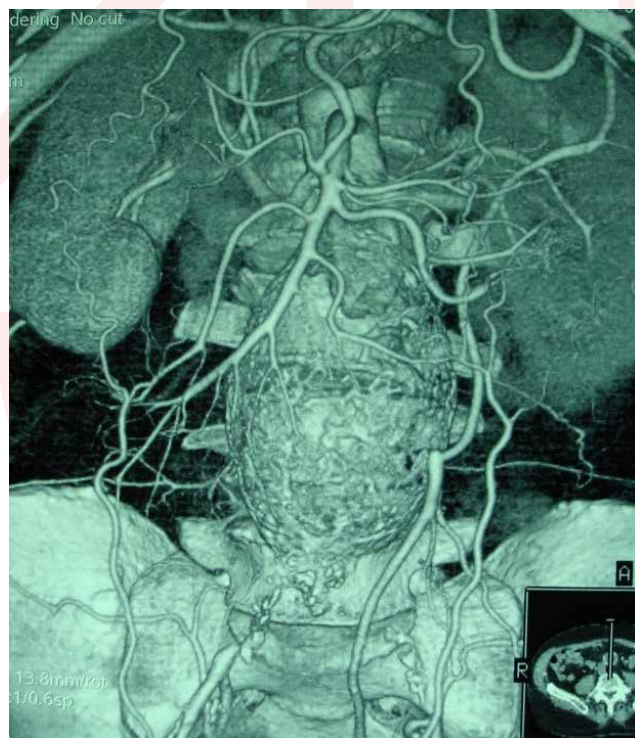
Mikotične AAA

Mikotične AAA su retke i čine samo 0,6% do 2% svih AAA^{6, 12, 14}. Prema švedskom registru, ne postoji razlika u dugoročnom preživljavanju, komplikacijama vezanim za infekciju ili reoperaciju između „in situ“ OH i EVAR-a kod pacijenata sa mikotičnim AAA¹⁴. Međutim, prema iskustvu moje klinike, hirurška ekscizija mikotičnih AAA praćena ekstraanatomskim aksilo-femoralno-femoralnim bajpasom, značajno smanjuje rani mortalitet i kasnu reinfekciju u poređenju sa „in situ“ OH⁴. Najnovija studija iz pomenutog švedskog registra ne nalazi razliku između „in situ“ OH i OH ekstraanatomskog tretmana mikotičnih AAA¹⁵. Preporuka iz evropskog vodiča nije dovoljno precizna⁶. Ja verujem da je EVAR mikotičnih AAA indicovan samo kao privremena procedura koja treba da spasi život bolesniku koji krvari zbog rupture mikotične AAA. OH je „zlatni standard“ u definitivnom tretmanu mikotičnih AAA. U svakom slučaju, nakon tretmana mikotičnih AAA neophodna je produžena antibiotska terapija⁶.

Kompletno trombozirane AAA

Za razliku od perifernih aneurizmi, kompletna hronična tromboza AAA je izrazito retka, sa učestalošću u rasponu od 0,7% do 28%^{16, 17}. Još je ređa akutna tromboza AAA, sa manje od 60 slučajeva objavljenih do danas¹⁸. Razlozi za retku hroničnu i akutnu potpunu AAA trombozu uključuju veliki prečnik aneurizme, visok intraluminalni arterijski pritisak i visok arterijski protok. Međutim, u slučajevima hronične i akutne potpune tromboze AAA, EVAR nije izvodljiv. Moguće je jedino OH lečenje.

Slika 4. MSCT angiografija prikazuje kompletno tromboziranu AAA gde je jedino izvodljiva OH.



AAA sa pridruženim akcesornim renalnim arterijama

Oba vodiča, evropski i američki, preporučuju da sve značajne akcesorne renalne arterije prečnika većeg od 3 mm treba da budu sačuvane bilo tokom OH bilo tokom endovaskularnog tretmana AAA^{6, 12}. S druge strane, standardni EVAR veoma često zahteva prepokriivanje ishodišta značajnih akcesornih renalnih arterija kako bi se obezbedila adekvatna proksimalna *landing* zona. To je uvek praćeno parcijalnim infarktombubrega što nije prihvatljivo kod osoba koje već imaju bubrežnu slabost¹⁹. Zbog toga je OH metod izbora u tretmanu većine AAA sa pridruženim značajnim akcesornim renalnim arterijama²⁰⁻²².

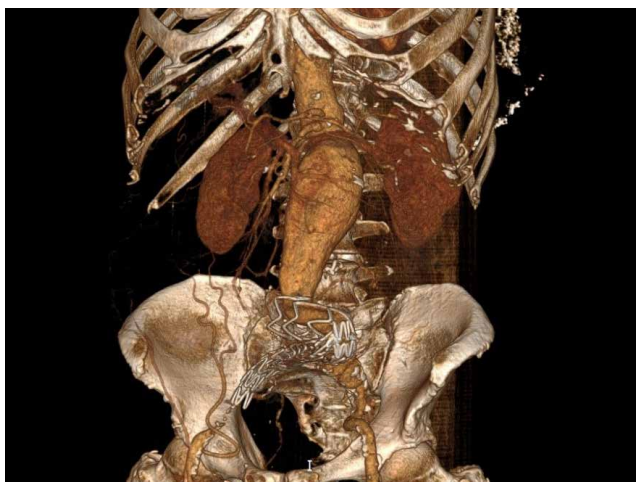
AAA usled naslednih poremećaja vezivnog tkiva

U poređenju sa aneurizmama grudne aorte izolovana AAA je veoma retka manifestacija naslednih poremećaja vezivnog tkiva. Na našoj klinici operisan je do sada samo jedan takav bolesnik, a u literaturi je nađeno samo nekoliko slučajeva²³. EVAR nije preporučljiv kod bolesnika sa naslednim poremećajima vezivnog tkiva. Naime, fragilnost zida aorte kod pacijenata obolelih od naslednih bolesti vezivnog tkiva je nekompatibilna sa radijalnim silama stent graftova. To može dovesti do endolika tip 1 i migracije grafta²⁴. Zbog toga je OH metoda izbora u lečenju AAA kod pacijenata sa poremećajima vezivnog tkiva.

Kasna otvorena hirurška konverzija nakon EVAR-a

Različiti tipovi endolika, infekcija, kolaps i migracija stent grafta, odnosno ruptуре aneurizmatске kесе, zahtevaju kasnu otvorenu hiruršku konverziju nakon EVAR. To je složenija i rizičnija procedura od primarne OH AAA, pa je praćena perioperativnim mortalitetom od 6,5% do 22%⁵.

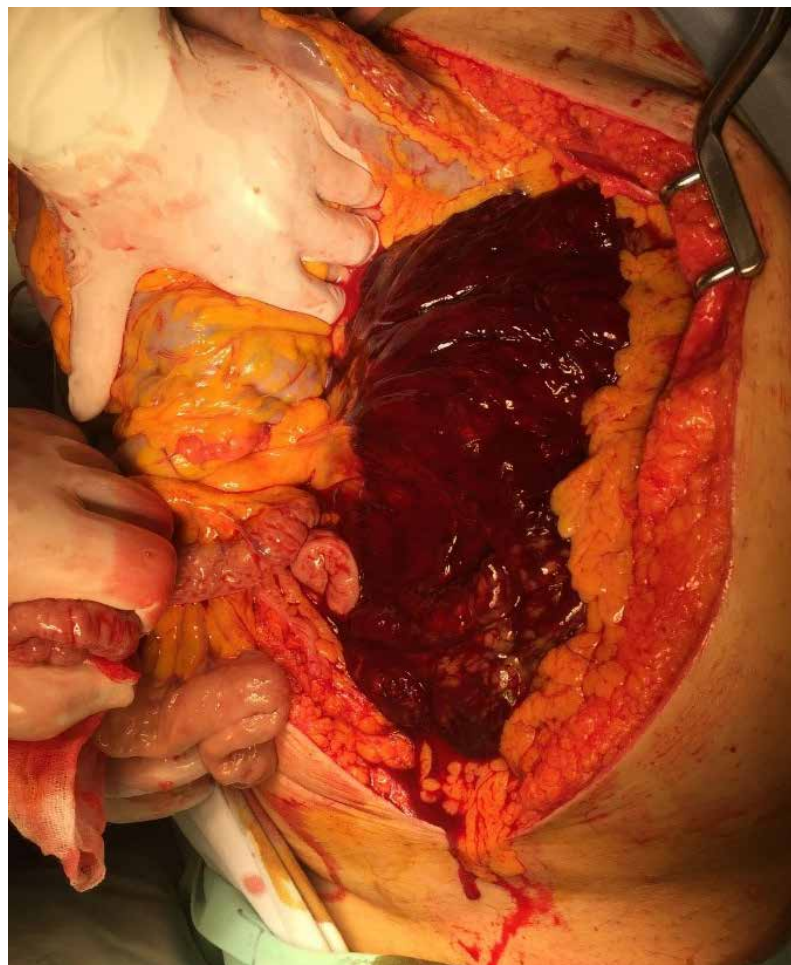
Slika 5. MSCT angiografija prikazuje migraciju stent grafta koja zahteva otvorenu hiruršku konverziju.



Rupturirane AAA

Tri evropske multicentrične randomizovane kontrolisane studije nisu našle razliku u ranoj smrtnosti upoređujući EVAR i OH rupturiranih AAA (RAAA)²⁵⁻²⁷. Ovo je potvrđeno i novijom japanskom nacionalnom studijom²⁸. Ipak, većina autora smatra da je EVAR metod izbora u tretmanu RAAA. Međutim, nisu sve RAAA podesne za standardni EVAR. Pre svega, veliki broj bolesnika sa RAAA ima hemodinamski izrazito nestabilan status i zahteva hitan tretman nakon prijema. S druge strane, veoma je teško ili čak nemoguće u mnogim bolnicama uraditi MSCT angiografiju odmah po prijemu²⁹⁻³². A bez nje, EVAR nije moguć. Prema *Improve* studiji EVAR RAAA praćen je perioperativnom smrtnošću nižom od 25% kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa povoljnom anatomijom. Međutim, ova grupa predstavlja samo 60% onih sa RAAA²⁶. Istovremeno, dugoročna smrtnost i komplikacije su takođe povećane kod bolesnika sa nepovoljnom aneurizmatском anatomijom³³. Abdominalni kompartment sindrom nakon OH i EVAR RAAA praćen je visokom perioperativnom smrtnošću³⁴⁻³⁶. Zahvaljujući intraoperativnoj evakuaciji i postoperativnoj drenaži velikog retroperitonealnog hematoma, učestalost abdominalnog kompartment sindroma značajno je niža nakon OH lećenja RAAA³⁰⁻³².

Slika 6. Veliki retroperitonealni hematoma usled RAAA koji povećava rizik od abdominalnog kompartment sindroma ako se ne evakuise



Zaključak

OH treba razmatrati kao prvu opciju lečenja degenerativnih AAA sa povoljnom anatomijom kod niskorizičnih bolesnika sa dugim očekivanim životnim vekom, dok je kod rizičnih pacijenata i onih sa kraćim očekivanim životnim vekom EVAR metod izbora. Izbor između OH i kompleksnog EVAR-a AAA sa nepovoljnom anatomijom (juktarenalne AAA) zavisi, pre svega, od komorbiditeta pacijenta i hirurškog iskustva. EVAR je prva opcija lečenja kod većine pacijenata sa inflamatornim AAA. OH indikovana je jedino kod pacijenata sa niskim rizikom i hidronefrozom. OH je jedini način za definitivni tretman mikotičnih AAA. EVAR se može koristiti samo kao privremena procedura kod hemodinamski nestabilnih bolesnika sa rupturom. U slučajevima potpune tromboze AAA moguća je jedino OH. OH treba uzeti u obzir kao prvu opciju ako pacijenti sa AAA imaju pridružene značajne akcesorne renalne arterije koje bi bile prekrivene stent graftom. OH je metoda izbora za lečenje AAA kod pacijenata sa poremećajima vezivnog tkiva. Različiti tipovi endolika, infekcija, kolaps i migracija stent grafta, odnosno rupture aneurizmatске kese, zahtevaju kasnu otvorenu hiruršku konverziju nakon EVAR-a. OH je indikovana ako su pacijenti sa RAAA izrazito hemodinamski nestabilni, ako nemaju povoljnu anatomiju ili ako imaju veliki retroperitonealni hematoma.

Samo ako se izvodi u centrima sa velikim obimom rada od strane iskusnih hirurga, tretman AAA (bilo OH bilo EVAR) daje odgovarajuće rezultate. Mlađe generacije vaskularnih hirurga moraju biti edukovane i za EVAR i za OH AAA.

Abstract

In addition to the well-known benefits, endovascular treatment (EVAR) of abdominal aortic aneurysms has its drawbacks and limitations. That is why open surgery (OS) still has a very important place. OS should be considered as the first treatment option for degenerative AAAs with either favorable or unfavorable anatomy in low-risk patients with long life expectancy. When it comes to inflammatory AAA, OS is indicated only in patients at low risk and hydronephrosis. OS is the "gold standard" for the definitive treatment of mycotic AAAs. In cases of complete thrombosis AAA is the only viable OS. OS is the method of choice in AAA with associated significant accessory renal arteries. OS is the method of choice for the treatment of AAA in patients with connective tissue disorders. Different types of endolic, infection, collapse and stent graft migration, or aneurysmal sac rupture, require late open surgical conversion after EVAR. OS is indicated if patients with RAAA are severely hemodynamically unstable, if they do not have a favorable anatomy, or if they have a large retroperitoneal hematoma.

OS AAA can be performed only in centers with a large volume of work by experienced surgeons. The younger generation of vascular surgeons must be educated for both EVAR and OH AAA.

Keywords: AAA, open surgery

Literatura

1. Patel R, Sweeting M, Powel J, Greenhalgh R. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15 years' follow up of the UK endovascular aneurysms repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 12; 388(10058): 2366–74.
2. Schneider F, Ricco J-B. Young Patients with Good Risk Factors Should not be treated with EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013; 46(6): 618–21.
3. Antoniou GA, Antoniou SA, Torella F. Endovascular vs. Open Repair for Abdominal Aortic Aneurysm: Systematic Review and Meta-analysis of Updated Peri-operative and Long Term Data of Randomized Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Mar; 59(3): 385: 97.

4. Davidovic L, Maksic M, Koncar I, et al. Open repair of AAA in a high-volume center. *World J Surg.* 2017; 41(3): 884–91.
5. Davidovic L, Palombo D, Trseka V, et al. Late open surgical conversion after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Experience of three-high volume centres. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2020; 61(2): 183–90.
6. Wanhainen A, Verzini F, Von Herzeele I, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-Iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Jan; 57(1): 8–93.
7. Sweet MP, Fillingner MF, Morrison TM, Abel D. The influence of gender and aortic aneurysm size on eligibility for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2011 Oct; 54(4): 931–7.
8. Marone EM, Freyrie A, Ruotolo C, et al. Expert Opinion on Hostile Neck Definition in Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms (a Delphi Consensus). *Ann Vasc Surg.* 2020 Jan; 62: 173–82.
9. Katsargyris A, Oikonomou K, Kolonaris C, et al. Comparison of outcomes with open, fenestrated and chimney graft repair of juxtarenal aneurysms: Are we ready for a paradigm shift? *J Endovasc Ther.* 2013 Apr; 20(2): 159–69.
10. Chaufour X, Segal J, Soler R, et al. Durability of open repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms: A multicenter retrospective study in five French Academic Centres. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Jan; 59(1): 40–9.
11. Paravastu SCV, Ghosh J, Murray D, et al. A systematic review of open versus endovascular repair of inflammatory abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Sep; 38(3): 291–7.
12. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018; 67(1): 2–77.
13. Cvetkovic S, Koncar I, Ducic S, et al. Early and long-term results of open repair of inflammatory abdominal aortic aneurysms: Comparison with a propensity score-matched cohort. *J Vasc Surg.* 2020 Sept 01; 72(3): 910–17.
14. Sorelius K, Wanhainen A, Furebring M, et al. Nationwide Study of the Treatment of Mycotic Abdominal Aortic Aneurysms Comparing Open and Endovascular Repair. *Circulation.* 2016 Dec 06; 134(23): 1822–32.
15. Gavali H, Mani K, Furebring M, et al. Outcome of Radical Surgical Treatment of Abdominal Aortic Graft and Endograft Infections Comparing Extra-anatomic Bypass with In Situ Reconstruction: A Nationwide Multicentre Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Dec 01; 62(6): 918–26.
16. Bogie R, Willigendael EM, de Booi M., et al. Acute Thrombosis of an Abdominal Aortic Aneurysm: A Short Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 May; 35(5): 590–2.
17. Pejkc S, Opacic D, Mutavdzic P, et al. Chronic complete thrombosis of abdominal aortic aneurysm: An unusual presentation of an unusual complication. *Vascular.* 2015; 23 (1): 83–8.
18. Hirose H, Takagi M, Hashiyada H, et al. Acute occlusion of an abdominal aortic aneurysm – case report and review of the literature. *Angiology.* 2000 Jun; 51(6): 515–23.
19. Chan YC, Quing KS, Ting AC, Cheng SW. Endovascular infrarenal aneurysm repair in patients with horseshoe kidney: case series and literature review. *Vascular.* 2011 Jun; 19(3): 126–33.
20. Davidovic L, Kostić D, Jakovljević N, et al. Abdominal Aortic Surgery and Horseshoe Kidney. *Ann Vasc Surg.* 2004 Nov; 18(6): 725–8.
21. Davidovic L, Marković M, Ilić N, et al. Repair of abdominal aortic aneurysm in the presence of the horse shoe kidney. *Intern Angiol.* 2011 Dec; 30(6): 534–40.
22. Davidovic L, Markovic M, Kostic D, et al. Open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms with associated horseshoe kidney. *International Angiology.* 2018 Dec; 37(6): 471–8.
23. Mutavdzic P, Dragas M, Kukic B, et al. An isolated aneurysm of the abdominal aorta in a patient with Marfan syndrome-A case report. *Ann Vasc Surg.* 2020 Feb; 63: 454.
24. Gagne-Loranger M, Voisine P, Dagenais F. Should Endovascular Therapy Be Considered for Patients With Connective Tissue Disorder? *Can J Cardiol.* 2016; 32: 1–3.
25. Reimerink JJ, Hoorweg LL, Vahl AC, et al. Endovascular Repair Versus Open Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2013 Aug; 258(2): 248–58.
26. IMPROVE trial investigators. Observations from the IMPROVE trial concerning the clinical care of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2014 Feb; 101(3): 216–24.
27. Desgranges P, Kobeiter Katsahian HS, et al. ECAR (Endovasculaire ou Chirurgie dans les Anévrysmes aorto-iliaques Rompus): A French Randomized Controlled Trial of Endovascular Versus Open Surgical Repair of Ruptured Aorto-iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Sep; 50(3): 303–10.
28. Yamaguchi T, Nakai M, Sumita Y, et al. Endovascular Repair Versus Surgical Repair for Japanese Patients With Ruptured Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms: A Nationwide Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Jun; 57(6): 779–86.
29. Lloyd GM, Bown MJ, Norwood GA et al. Feasibility of preoperative computer tomography in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms: A time-to-death study in patients without operation. *J Vasc Surg.* 2004 Apr; 39(4): 788–91.
30. Marković M, Davidović L, Maksimović Ž, et al. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. Predictors of Survival in 229 Consecutive Surgical Patients. *HERZ.* 2004 Feb; 29(1): 123–9.
31. Davidović L, Marković M, Kostić D, et al. Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms: Factors Influencing Early Survival. *Ann Vasc Surg.* 2005, 19(1): 29–3.
32. Markovic M, Tomic I, Ilic N, et al. The Rationale for Continuing Open Repair of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2016 Oct; 36: 64–73.
33. Baderkhan H, Gonçalves FMB, Oliveira NG, et al. Challenging anatomy predicts mortality and complications after endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther.* 2016 Dec; 23(6): 919–27.
34. Ersryd S, Djavani-Gidlund K, Wanhainen A, Björck M. Abdominal Compartment Syndrome after Surgery for Abdominal Aortic Aneurysm: A Nationwide Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Aug; 52(2): 158–65.
35. Pedro SÁ, Oliveira-Pinto J, Mansilha A. Abdominal compartment syndrome after r-EVAR: a systematic review with meta-analysis on incidence and mortality. *Inter Angiol.* 2020 Oct; 39(5): 411–21.
36. Ersryd S, Baderkhan H, Djavani K, et al. Risk Factors for Abdominal Compartment Syndrome After Endovascular Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: A Case Control Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Sept; 62(3): 400–407.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 01.02.2022.

Prihvaćeno: 17.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVU U LEČENJU PLUĆNE TROMBOEMBOLIJU

DIRECT ORAL ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Slobodan Obradović^{1,2},
Boris Džudović^{1,3},
Sonja Šalinger^{4,5},
Jovan Matijašević^{6,7},
Tamara Kovačević Preradović^{8,9}

¹ Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

³ Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

⁵ Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

⁶ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

⁷ Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

⁸ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska

⁹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

Korespondencija sa autorom:

👤 Pukovnik prof. dr Slobodan Obradović

📍 Klinika za kardiologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, Beograd, Srbija

✉️ sloba.d.obradovic@gmail.com

Sažetak

Uvod: Direktni oralni antikoagulantni (DOAK) lekovi su tokom proteklih 15 godina zamenili vitamin K antagoniste u više indikacija u kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija.

Revijalni rad: Članak koji je napisan predstavlja pregled najvažnijih informacija koje su vezane za upotrebu DOAK lekova u sekundarnoj prevenciji venskog tromboembolizma (VTE). Prikazane su prve randomizovane studije sa dabigatranom, rivaroksabanom i apiksabanom koje su uvele ove lekove u kliničku praksu u prvom koraku, a zatim i omogućile prolongiranu bezbednu upotrebu ovih lekova u sekundarnoj prevenciji VTE. Potom su opisane i studije kao današnji stavovi za upotrebu DOAK kod bolesnika sa VTE koji je udružen sa

malignom bolešću i antifosfolipidnim sindromom. Prikazana je i procena rizika za krvarenje kod bolesnika na DOAK lekovima. Na kraju smo ukratko prikazali rezultate upotrebe DOAK-a u lečenju plućne embolije na grupi bolesnika iz regionalnog PE registra.

Ključne reči: venski tromboembolizam, plućna embolija, direktni oralni antikoagulantni lekovi, vitamin K antagonisti

Uvod

Direktni oralni antikoagulantni lekovi (DOAK) predstavljaju relativno novu grupu lekova koja se pojavila pre petnaestak godina i ima za cilj da ispravi nedostatke koje je imala do tada suverena oralna antikoagulantna terapija vitamin K antagonistima. Naime, dejstvo vitamin K antagonista umnogome zavisi od genetike enzima na koje deluju vitamin K antagonisti. Hrana bogata vitaminom K je praktično antidot za ovaj lek i mnogi lekovi mogu pojačati ili umanjiti dejstvo vitamin K antagonista. Kao posledica svega ovog, postoji izrazita varijabilnost u dejstvu vitamin K antagonista, što zahteva stalnu proveru preko standardizovanog protrombinskog vremena (INR-a). Pored toga i varijacije u dejstvu su velike, tako da su predoziranja česta, sa ili bez krvarenja. Nažalost, vitamin K antagonisti su među najčešćim uzrocima prijema u bolnicu, uz antidijabetične lekove koji dovode do hipoglikemija¹. Osim navedenog, čak i bolesnici sa INR-om u terapijskom opsegu mogu imati intracerebralnu hemoragiju što je najčešće fatalna komplikacija primene vitamin K antagonista. Ne treba zaboraviti ni činjenicu da su vitamin K antagonisti veoma efikasni u spečavanju tromboembolijskih događaja, čak i kad je u pitanju prevencija ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) i kad je u pitanju sekundarna prevencija venskog tromboembolizma (VTE). Kako je sa aspekta efikasnosti lestvica postavljena visoko za potencijalne zamene za vitamin K antagoniste, tako i bezbednost novih lekova mora da bude veća od vitamin K antagonista.

Jedan direktni trombinski inhibitor dabigatran, i tri inhibitora Xa faktora koagulacije – rivaroksaban, apiksaban i edoksaban imaju farmakokinetičke i farmakodinamičke

osobine koje ovim lekovima daju prednost u odnosu na vitamin K antagoniste². Njihovo puno dejstvo počinje već nakon par sati od oralnog uzimanja, a poluvreme eliminacije je oko desetak sati. Eliminacija dabigatrana jako zavisi od bubrežne funkcije (oko 70%), pa se njegovo vreme polueliminacije drastično povećava kada klirens kreatinina padne ispod 30 ml/min. Zato se primena dabigatrana ne preporučuje kod bolesnika sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min². Ne treba zaboraviti da je i klirens kreatinina, tj. bubrežna funkcija varijabilna i da bolesnici sa već oštećenom bubrežnom funkcijom imaju sklonost ka pogoršanju iste na male događaje, tako da to treba donekle i predvideti, tj. sagledati bolesnika kom se uvodi oralna antikoagulantna terapija u smislu rizika za pogoršanje bubrežne funkcije. U tom smislu potreban je i veliki oprez kod primene dabigatrana kod bolesnika koji imaju klirens ispod 50 ml/min, jer razni provokativni faktori (diareja, febrilno stanje, neki lekovi, dehidracija) mogu doprineti pogoršanju bubrežne funkcije i krvarenju na dabigatran. Upravo je to i najčešći scenario krvarenja na dabigatran, gde neki faktor dovede do pogoršanja bubrežne funkcije i nagomilavanja leka u krvi, te posledičnog krvarenja.

Kada su u pitanju originalni lekovi, treba navesti još neke razlike među DOAK lekovima. Rivaroksaban i apiksaban su u obliku tableta, dok je dabigatran u obliku kapsula. Rivaroksaban se uzima jednom na dan i to doze od 15 i 20 mg koje treba da se uzimaju sa hranom jer to povećava apsorpciju leka, a apiksaban i dabigatran se uzimaju dva puta na dan i nema neke potrebe za uzimanjem ovih lekova sa hranom, osim što je to nekad potrebno uz dabigatran jer smanjuje osećaj dispneje, koji ovaj lek nešto češće pravi.

Nakon sprovedenih velikih randomizovanih studija III faze, DOAK lekovi su ušli u kliničku praksu u prevenciji VTE nakon hirurške zamene kuka i kolena, u atrijalnoj fibrilaciji i u lečenje VTE.

Direktni oralni antikoagulantni lekovi u lečenju venskog tromboembolizma

Četiri DOAK leka imaju rezultate randomizovanih studija III faze, sve objavljene u New England Journal of Medicine³⁻⁶,

na osnovu kojih je sve ukupno zaključeno da su ovi lekovi jednako efikasni kao kombinacija niskomolekularnih heparina i vitamin K antagonista, a verovatno bezbedniji kad je u pitanju krvarenje od ove, do tada, standardne terapije. Pošto edoksabana za sada nema na našem tržištu i autori nemaju nikakvih iskustava sa ovim lekom, on neće biti predmet ovog teksta. Dabigatran zahteva prethodnu upotrebu niskomolekularnih heparina, najmanje 5 dana pre započinjanja terapije od 2 puta 150 mg na dan³. Rivaroksaban i apiksaban se mogu započeti bez prethodne upotrebe niskomolekularnih heparina. Oba ova anti Xa oralna antikoagulantna leka se prvo daju u udarnim dozama (4–6), i to rivaroksaban 2 puta 15 mg 21 dan, a apiksaban 2 puta 10 mg sedam dana, da bi se posle nastavilo sa 20 mg rivaroksabana jednom na dan i 2 puta 5 mg apiksabana dnevno. Važno je napomenuti da u studijama u kojima su DOAK lekovi ispitivani za lečenje VTE nisu testirane niže doze lekova i one se nikako ne preporučuju, osim u izuzetnim situacijama.

Osnovni rezultati 4 randomizovane studije u korišćenju DOAK u VTE su prikazani u Tabeli 1. Jedino rivaroksaban ima odvojenu studiju posebno sa bolesnicima koji imaju plućnu emboliju (PE)⁵, svi ostali imaju uključene i bolesnike sa dubokom venskom trombozom (oko 70% bolesnika) i bolesnike sa PE (oko 30%) bolesnika.

Iz Tabele 1 se može videti da su rekurentni događaji u grupama sa DOAK lekovima bili nešto više od 2%. Rekurentna VTE je glavni primarni ishod koji označava efikasnost lečenja. I pod rekurentnom VTE se smatra fatalna PE, smrtni ishod kod kog se ne može isključiti PE, nefatalna simptomatska PE i simptomatska DVT. Kada se malo dublje uđe u problematiku dijagnostike rekurentnih događaja, vidi se da je njih veoma teško dijagnostikovati. Pogoršanje simptoma može imati veze sa inicijalnom VTE, a ne sa novim događajem. Zatim, značajan broj VTE rekurentnih događaja je bio smrtni ishod kod kog se ne može isključiti PE. Tu ima bolesnika koji nisu umrli od PE, to su uglavnom iznenadne smrti i mogu biti uzrokovane i raznim drugim faktorima, između ostalog i intrakranijalnom hemoragijom, infarktom srca, rupturom aorte, malignim poremećajima ritma itd. Ali svi ovi problemi važe i za eksperimentalnu i za kontrolnu grupu, pa su rezultati, iako netačni, validni za ono čemu treba da služe.

Tabela 1. Efikasnost i bezbednost DOAK u lečenju VTE, rezultati faze III randomizovanih studija

DOAK	Naziv studije i ukupan broj bolesnika	Efikasnost (rekurentna VTE) DOAK vs NMH + VKA	Bezbednost (Veliko krvarenje) DOAK vs NMH + VKA
Dabigatran	RE-COVER, N = 2539 DVT 69%, PE 31%	2,4% vs 2,1% (HR 1,10; 95% CI 0,65–1,84)	1,6% vs 1,9% (HR 0,82; 95% CI 0,45–1,48)
Rivaroksaban	EINSTEIN DVT, N = 3449	2,1% vs 3,0% (HR 0,68; 95% CI 0,44–1,04)	0,8% vs 1,2% (HR 0,65; 95% CI 0,33–1,30)
Rivaroksaban	EINSTEIN PE, N = 4832	2,1% vs 1,8% (HR 1,12; 95% CI 0,75–1,68)	1,1% vs 2,2% (HR 0,49; 95% CI 0,31–0,79)*
Apiksaban	AMPLIFY, N = 5244 DVT 65%, PE 35%	2,3% vs 2,7% (HR 0,84; 95% CI 0,60–1,18)	0,6% vs 1,8% (HR 0,31; 95% CI 0,17–0,55)*

*Kod velikog krvarenja je postojala značajna razlika između rivaroksabana i standardne terapije, kao i između apiksabana i standardne terapije.

Legenda: NMH – niskomolekularni heparini, VKA – vitamin K antagonisti

U ovom tekstu nismo hteli da koristimo glavne bezbednosne kriterijume kao u samim studijama, jer su oni bili različiti, tj. obuhvatali su često i klinički relevantna nevelika krvarenja. Ta krvarenja, iako prave kliničke probleme, naročito vezano za nastavak antikoagulantne terapije, ne vode značajnijim poremećajima već samo zahtevaju pažljiv pristup. Mi smo se odlučili da prikazemo samo velika krvarenja. Kriterijumi za velika krvarenja su korišćeni u svim studijama sa DOAK lekovima i to su kriterijumi Internacionalnog udruženja za trombozu i hemostazu. Ovi kriterijumi su relativno blagi u odnosu na neke ranije koji su se koristili u kardiologiji, a naročito u vezi sa krvarenjem na antiagregacionu terapiju. Međutim, lično mislim da su vrlo jednostavni, upotrebljivi i, što je najvažnije, korišćeni su u svim pomenutim studijama. Međutim, i tu postoji jedan poseban problem. U AMPLIFY studiji, gde je apiksaban poređen sa standardnom terapijom, korišćeni su modifikovani ISTH kriterijumi, gde se za veliko krvarenje označava samo pad hemoglobina od 2 g/L uz prisutno-vidljivo krvarenje, a kod originalnih kriterijuma ne mora da postoji prisutno jasno krvarenje, dovoljan je laboratorijski podatak o padu hemoglobina. Tako da treba sa rezervom prihvatiti najnižu incidencu velikog krvarenja u AMPLIFY studiji (Tabela 1).

Koji su problemi vezani za DOAK studije u akutnoj PE

Najteži bolesnici sa PE nisu zastupljeni u studijama. Naime, jedna od kontraindikacija u studijama je upravo primena trombolitičke terapije za lečenje PE, tako da ovi lekovi nisu praktično ispitani kod bolesnika koji su primali trombolitičku terapiju. Ti bolesnici čine oko 5–10% svih PE bolesnika, u zavisnosti pre svega od načina lečenja PE u određenim ustanovama i zemljama, jer postoje dosta velike razlike po tom pitanju. Osim toga, bolesnici sa intermedijarno visokim rizikom PE na prijemu nisu dobri kandidati da se odmah započne lečenje sa anti-Xa lekovima, jer stanje kod jednog dela njih će se pogoršati i zahtevaće primenu neke reperfusion terapije od kojih je sistemska tromboliza najjednostavnija. Međutim, praksa je prevazišla oba ova problema i DOAK se uvode i kod bolesnika koji su primali trombolitičku terapiju nakon nekoliko dana primene parenteralne antikoagulantne terapije, tj. onda kada bolesnici postanu hemodinamski stabilni. Takođe i bolesnici sa intermedijarno visokim rizikom se prvih nekoliko dana leče parenteralnom antikoagulantnom terapijom, a potom se pređe jednostavno na DOAK lekove.

Kako odrediti dužinu davanja oralne antikoagulantne terapije kod VTE

Trenutno važeće evropske preporuke za tretman PE iz 2019⁷ imaju jake dokaze za nekoliko preporuka vezanih za upotrebu oralne antikoagulantne terapije nakon PE. DOAK lekovima se daje prednost u odnosu na vitamin K antagoniste. Postoje najmanje tri razloga za ovo. Prvi razlog je da su ovi

lekovi jednako efikasni kao i vitamin K antagonisti, barem za profil bolesnika koji su lečeni u randomizovanim studijama. Drugi razlog je da je bezbednost ovih lekova veća od vitamin K antagonista, i ako je to važno za randomizovane studije, još više će doći do izražaja u realnim okolnostima. Ono što je takođe sigurno i u ovoj grupi bolesnika, DOAK lekovi značajno smanjuju učestalost intracerebralnih hemoragija. I treći razlog, koji je veoma važan, jeste da je upotreba ovih lekova jednostavna, da se lako doziraju i da je mali uticaj hrane i drugih lekova, tako da je njihovo antikoagulantno dejstvo mnogo postojanije od onog kod bolesnika koji su na vitamin K antagonistima. Upravo su ove osobine DOAK lekova doprinele tome da se razmišlja o dugotrajnoj upotrebi ovih lekova posle VTE/PE. Trenutna preporuka je minimum 3 meseca. Rekurentni događaji su retki kod VTE epizoda nakon takozvanih velikih prolaznih faktora (manje od 3% godinu dana nakon inicijalnog VTE događaja), a to su velika hirurģija i trauma koje podrazumevaju frakture kao i ležanje u krevetu duže od 3 dana. Međutim, i kod ovih bolesnika je neophodno sagledati ostale faktore rizika za VTE, kao što su familijarna anamneza, gojaznost, pridružene bolesti itd. U praksi smo više puta do sada videli bolesnike koji imaju rekurentne VTE događaje nakon malih trauma i nekad je teško proceniti šta je tačno velika hirurģija i trauma koja predstavlja veliki prolazni događaj. Bolesnici sa „spontanom“ VTE/PE (bez utvrđenog faktora koji je mogao dovesti do događaja) imaju oko 10% šanse da dobiju ponovni događaj unutar godinu dana od prvog, a taj procenat se penje na 30–40% u narednih 5–10 godina⁸. Dakle, jednom spontana VTE, šansa za rekurentnu VTE je veoma velika i na to treba stalno misliti. Kod ovih bolesnika se preporučuje da se DOAK lekovi daju u dužem vremenskom periodu (godinama) uz povremenu procenu rizika za krvarenje. Čak i bolesnici koji su na prolongiranoj antikoagulantnoj terapiji nakon spontane VTE imaju 7,1% učestalosti rekurentne VTE nakon 5 godina od prvog događaja, a učestalost fatalne PE u tom periodu je 1,2%⁹. Kod bolesnika sa takozvanim malim prolaznim faktorima (manje povrede, trudnoća, puerperijum, primena oralnih kontraceptiva i hormonskih preparata, duža putovanja) takođe se preporučuje produžena antikoagulantna terapija jer i ovi bolesnici nešto češće imaju rekurentne događaje, a pretpostavlja se da to mogu biti neke urođene trombofilije koje u periodima kad postoje neki dodatni, pa i mali faktori, mogu doprineti nastanku VTE. Bolesnici za perzistentnim manjim faktorima rizika za VTE su u stvari bolesnici sa raznim hroničnim komorbiditetima koji mogu uticati na razvoj VTE. Tu, recimo, spadaju inflamatorne bolesti creva, srčana i bubrežna insuficijencija, različite autoimune, neurološke bolesti itd. Tu je potrebno dobro proceniti rizik od prolongirane OAK terapije jer kod mnogih od ovih bolesnika postoji i povišen rizik za krvarenje. I na kraju, ostaju bolesnici sa perzistentnim velikim rizikom za rekurentni VTE, a to su bolesnici sa aktivnom malignom bolešću i bolesnici sa vrlo aktivnim antifosfolipidnim sindromom (pozitivno je više imunoloških markera aktivnosti bolesti – lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela, anti beta-2 glikoproteinska antitela) uz kliničke manifestacije bolesti. Bolesnici sa VTE

Tabela 2. Efikasnost i bezbednost DOAK u produženom lečenju VTE, rezultati faze III randomizovanih studija

DOAK	Naziv studije i ukupan broj bolesnika, komparator	Efikasnost (rekurentna VTE) DOAK vs komparator	Bezbednost (Veliko krvarenje) DOAK vs NMH + VKA
Dabigatran	RE-SONATE, N = 1343 vs placebo	0,4% vs 5,6% (HR 0,08; 95% CI 0,02–0,25)*	0,3% vs 0,0%
	RE-MEDY, N = 2856 vs varfarin	1,8% vs 1,3% (HR 1,44; 95% CI 0,78–2,64)	0,9% vs 1,8% (HR 0,52; 95% CI 0,27–1,02)
Rivaroksaban	EINSTEIN EXT, N = 1196 Rivaroksaban 20 mg vs placebo	1,3% vs 7,1% (HR 0,18; 95% CI 0,09–0,39)*	0,7% vs 0,0%
	EINSTEIN CHOICE, N = 3365 Rivaroksaban 20 mg vs Aspirin 100 mg	1,5% vs 4,4% (HR 0,34; 95% CI 0,20–0,59) 1,2% vs 4,4% (HR 0,26; 95% CI 0,14–0,47)	0,5% vs 0,3% (HR 1,23; 95% CI 0,37–4,03) 0,4% vs 0,3% (HR 1,64; 95% CI 0,39–6,84)
Apiksaban	AMPLIFY EXT, N = 2482 Apiksaban 2 x 5 mg vs placebo	1,7% vs 8,8% (HR 0,20; 95% CI 0,11–0,34) 1,7% vs 8,8% (HR 0,19; 95% CI 0,11–0,33)	0,1% vs 0,5%, (HR 0,25; 95% CI 0,03–2,24) 0,2% vs 0,5% (HR 0,49; 95% CI 0,09–2,64)

koja je udružena sa malignom bolešću predstavljaju poseban problem i tu ima više potencijalnih različitih scenarija. Bolesnici koji se podvrgavaju hirurģiji, ako je ona kurativna, imaju samo u početku veći rizik od VTE, da bi se on sa uklanjanjem malignog procesa značajno smanjio. Razna hemioterapijska sredstva koja se danas koriste u lečenju malignih bolesti mogu doprineti hiperkoagulabilnom stanju i dovesti do VTE. Vrsta i stadijum bolesti su veoma bitne. Tumori mozga, pankreasa, želuca i neki drugi adenokarcinomi imaju visok rizik za razvoj VTE i ta komplikacija ujedno predstavlja i loš prognostički znak za ove bolesnike. Pacijenti sa uznapredovalom malignom bolešću, naročito sa metastazama, imaju mnogo veću šansu za VTE nego početne faze malignog procesa, mada se dešava i obrnuto, da se VTE dogodi mesecima pre nego se klinički manifestuje maligna bolest. Hormonska terapija kod lečenja karcinoma dojke i prostate takođe dovodi do hiperkoagulabilnog stanja, i s obzirom na to da je ovih bolesnika dosta, učestalost VTE vezana za ovu terapiju je značajna. Od malignih hematoloških oboljenja vrlo česta komplikacija VTE se sreće kod bolesnika sa multiplim mijelomom, gde sama bolest (visoka koncentracija imunoglobulina u krvi i inflamatorni odgovor), lekovi kao što su imuno-modulatori (talidomid, lenalidomid) i frakture koje dovode do imobilizacije predstavljaju veoma jake faktore rizika za VTE kod ovih bolesnika.

DOAK lekovi u produženoj terapiji VTE

Sva tri DOAK-a na našem tržištu su testirana kroz randomizovane studije za prolongiranu upotrebu nakon inicijalnog lečenja. Dabigatran je testiran kroz dve studije, RE-SONATE gde se poredio sa placebom tokom 6 meseci i u RE-MEDY gde se poredio sa varfarinom u dugom periodu od 18 do 36 meseci¹⁰. EINSTEIN-extension je ispitivao upotrebu 20 mg rivaroksabana versus placebo tokom 6–12 meseci, dok je EINSTEIN-CHOICE¹¹ poredila 20 mg rivaroksabana sa

10 mg rivaroksabana i sa aspirinom (100 mg) tokom 12 meseci. AMPLIFY-EXTENSION studija¹² je poredila 2 puta 5 mg apiksabana sa 2 puta 2,5 mg apiksabana tokom 12 meseci. Sve u svemu, ove studije su pokazale da je prolongirana primena DOAK-a vrlo efikasna u prevenciji rekurentnih VTE događaja, a da je bezbednosni profil odličan, naročito za redukovane doze rivaroksabana i apiksabana. Osnovni rezultati ovih studija su prikazani u Tabeli 2.

DOAK lekovi u lečenju VTE povezanih sa malignim bolestima

Randomizovane studije koje su uvele DOAK u praksu lečenja VTE su uglavnom tretirale maligne bolesti kao kriterijum za isključivanje, ali je nekoliko stotina bolesnika ipak ušlo u ove studije i videlo se da su DOAK lekovi i efikasni i bezbedni kod ove grupe bolesnika. Naravno, zbog svojih specifičnosti, tromboze udružene sa malignim bolestima su zahtevale posebne kliničke studije. Edoksaban je imao prvu veliku kliničku studiju¹³ sa tim bolesnicima i pokazao je efikasnost koja je bila uporediva sa niskomolekularnim heparinom dalteparinom, uz nešto veću učestalost krvarenja. Za nas su mnogo bitnije druge dve studije koje slede. SELECT-D¹⁴ je randomizovala bolesnike sa VTE koja je udružena sa malignom bolešću na grupu koja je lečena rivaroksabanom (klasično doziranje za VTE) i na grupu koja je lečena niskomolekularnim heparinom. Terapija je trajala 6 meseci. Slično kao u HOKOSAI-VTE kancer studiji sa edoksabanom, rivaroksaban je bio efikasniji u prevenciji rekurentnih VTE događaja ali je bio povezan sa većim velikim krvarenjima, i to pretežno kod bolesnika sa gastrointestinalnim malignim bolestima. SELECT-D studija je randomizovala svega 203 bolesnika i to je verovatno glavni razlog zašto nije publikovana u New England Journal of Medicine. Druga veoma važna studija na ovom polju je Caravaggio studija¹⁵ u kojoj je randomizovano ukupno 1.155 bolesnika sa VTE udruženom sa

Tabela 3. Efikasnost i bezbednost DOAK u lečenju VTE udruženim sa malignim bolestima, rezultati faze III randomizovanih studija

DOAK	Naziv studije i ukupan broj bolesnika	Efikasnost (rekurentna VTE) DOAK vs Dalteparin	Bezbednost (Veliko krvarenje) DOAK vs NMH + VKA
Rivaroksaban	SELECT-D, N = 203	4,0% vs 11,0% (HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99)	6,0% vs 4,0% (HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96)
Apiksaban	CARAVAGGIO, N = 1155	5,6% vs 7,9% (HR 0,63; 95% CI 0,37–1,07)	3,8% vs 4,0% (HR 0,82; 95% CI 0,40–1,69)

malignom bolešću na grupu koja je primala apiksaban (klasično doziranje) i grupu koja je bila na dalteparinu (klasično doziranje) tokom 6 meseci. Apiksaban nije bio inferioran od dalteparina ni kad je u pitanju efikasnost ni kad je u pitanju bezbednost. Osnovni podaci iz ove dve studije su prikazani u Tabeli 3. Na osnovu ovih rezultata, edoksaban, rivaroksaban i apiksaban su dobili preporuku da se mogu koristiti kod bolesnika sa VTE koja je udružena sa malignim bolestima i da individualno treba proceniti za koje bolesnike je bolje upotrebiti niskomolekularne heparine, a za koje DOAK-e. Problem sa DOAK lekovima ovde je moguća interakcija sa mnogim hemioterapeuticima¹⁶, dok niskomolekularni heparini skoro da nemaju značajnijih interakcija sa drugim lekovima.

Sekundarna profilaksa kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom

Antifosfolipidni sindrom (AFS) je heterogena grupa autoimunih bolesti sa potencijalnim hiperkoagulabilnim stanjem koje može rezultirati i venskim i arterijskim trombozama. Bolesnici sa AFS mogu imati visok rizik za trombotične komplikacije kada su im uz pozitivan lupus antikoagulans (LA) pozitivna i antikardiolipinska antitela i/ili antitela na beta-2 glikoprotein. Ovi bolesnici nisu česti i heterogeni su tako da je veoma teško uraditi randomizovanu studiju sa iole većim brojem bolesnika. Jedna randomizovana studija koja je poredila rivaroksaban sa varfarinom u sekundarnoj prevenciji VTE (120 pacijenata sa pozitivna sva tri imunološka testa za AFS) kod bolesnika sa AFS visokog rizika je pokazala da je rivaroksaban bio inferioran u odnosu na varfarin i da su se pretežno arterijske tromboze češće desile u grupi bolesnika sa rivaroksabanom¹⁷. Danas je prihvaćeno da u sekundarnoj prevenciji VTE kod bolesnika sa AFS visokog rizika treba koristiti varfarin kao prvu liniju sa željenim INR-om 2–3¹⁸. Veći INR, opsega 3–4, nije preporučljiv na osnovu dostupnih podataka. Međutim, ovi bolesnici imaju rekurentne događaje i na varfarinu uz željeni INR. Tek u tom slučaju se preporučuje da se vitamin K antagonisti daju u većoj dozi, tj. da ciljni INR bude između 3–4, ili da se varfarinu doda niska doza aspirina u terapiji, pogotovo ako su prisutni recidivi arterijske tromboze. Da li se DOAK lekovi mogu koristiti u sekundarnoj prevenciji VTE kod AFS pacijenata koji nemaju visok rizik (nemaju trostruku ili dvostruku pozitivnost LA plus ACA, ili anti beta-2 glikoprotein antitela) nije poznato. U svakom slučaju, ovi bolesnici predstavljaju jako rizičnu grupu za rekurentne događaje i dobro praćenje bolesnika sa VTE je ovde izuzetno važno.

Krvarenje i procena rizika za krvarenje kod bolesnika na DOAK lekovima

Najčešći neželjeni efekat DOAK-a je krvarenje. Randomizovane studije a i praksa su pokazali da je krvarenje ređe kod primene DOAK-a nego kod primene vitamin K antagonista, uz poštovanje indikacija i doziranja OAK lekova. Svi DOAK lekovi imaju značajno manju učestalost intracerebralne hemoragije od vitamin K antagonista. Različita farmakokinetika ovih lekova je dovela do nekih razlika u učestalosti krvarenja među DOAK lekovima. Farmakokinetika dabigatrana je veoma zavisna od bubrežne funkcije, tako da svako pogoršanje bubrežne funkcije može dovesti do povećane koncentracije ovog leka u krvi i do krvarenja. Dostupnost antidota monoklonskog antitela idarucizumaba u Srbiji je veoma problematična. S obzirom na činjenicu da veliki broj pacijenata uzima dabigatran, prvenstveno za prevenciju moždanog udara kod atrijalne fibrilacije, a to su uglavnom stariji bolesnici od kojih mnogi imaju neki stepen bubrežne insuficijencije, zaista je neophodno da sve velike bolnice imaju idarucizumab barem za tretman po život opasnog krvarenja za jednog pacijenta koji je na dabigatranu, ili za neophodnost brzog prekida dejstva leka u slučaju da je neophodna hitna hirurška intervencija. Daje se ukupno 5 grama idarucizumaba (2 bolusa od 2,5 g u 50 ml infuzionom rastvoru)¹⁹. Iako je sintetisan i ispitan i antidot za Xa oralne antikoagulanse koji predstavlja defektni Xa protein koji je „mamac“ za anti-Xa lekove, on je veoma skup i praktično je nedostupan. Farmakokinetika rivaroksabana je takva da su proizvođači izabrali strategiju jednodnevne primene leka koji ima poluvreme eliminacije oko 10 sati, što je dovelo do povećanja inicijalne doze leka da bi se koliko-toliko održala koncentracija leka u krvi do 24 sata. Na taj način, klasično doziranje rivaroksabana pokazuje dosta velike dnevne varijacije u antikoagulacijskom delovanju, gde postoji veoma snažno dejstvo leka u prvim satima nakon davanja, da bi pred sledeću dozu antikoagulantno dejstvo leka bilo na dosta niskom nivou. Ovakvo doziranje rivaroksabana je verovatno imalo za posledicu nešto češća krvarenja iz gastrointestinalnog trakta na ovom leku u odnosu na dabigatran i apiksaban koji se daju dva puta na dan, a koji imaju manje varijacije koncentracija leka u krvi. U tom smislu, s obzirom da farmakokinetika apiksabana mnogo manje zavisi od bubrežne funkcije od dabigatrana, apiksaban je verovatno najbezbedniji DOAK sa najredim krvarenjima.

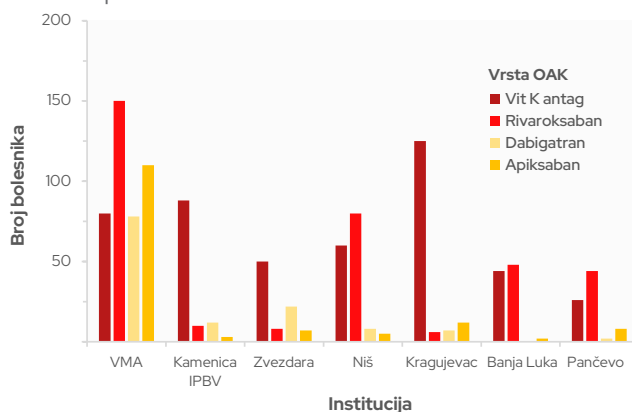
Postoji više skorova koji bi se mogli koristiti za procenu rizika od krvarenja na DOAK koji nisu dovoljno precizni i realno nemaju neku kliničku upotrebu. Jedini skor koji je kreiran

na kohorti bolesnika na DOAK lekovima (pacijenti na dabigatranu) je VTE-BLEED skor sa 6 elemenata, maligna bolest 2 poena, nekontrolisana hipertenzija kod muškaraca sa sistolnim pritiskom većim od 160 mm Hg – 1 poen, godine veće od 60 – 1,5 poena, ranije krvarenje 1,5 poena, anemija 1,5 poena i bubrežna funkcija, GFR manja 60 ml/min – 1,5 poena. Pacijenti sa skorom 2 i više imaju 6 puta veći rizik za krvarenje od onih sa skorom manjim od 2²⁰.

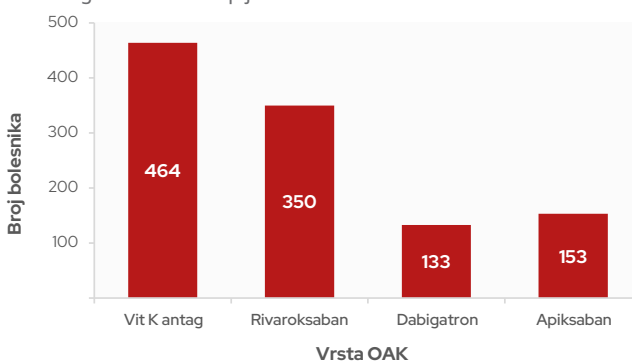
DOAK u Srbiji i nekim okolnim državama, osnovni rezultati regionalnog PE registra (REPER)

Prema našem znanju, prva bolesnica koja je lečena DOAK lekom – rivaroksabanom je bila 74-godišnja žena sa spontanom PE koja je lečena na Vojnomedicinskoj akademiji 2011. godine u februaru (rivaroksaban je uzet od ortopeda koji ga nisu koristili, a imali su ga za prevenciju VTE kod zamene kuka i kolena). Od 2011. godine je formiran registar bolesnika sa PE koji je do 2015. funkcionisao kao registar jedne ustanove – Vojnomedicinske akademije, da bi se registru priključili prvo Institut za plućne bolesti Vojvodine iz Sremske Kamenice, a zatim Klinički centar Niš, Klinički centar Kragujevac, Klinički centar Zvezdara, Klinički centar Zemun, Opšta bolnica Pančevo, Klinički centar Banja Luka, Klinički centar Podgorica i, na kraju 2021, i Klinički centar Skopje. Primena DOAK-a se veoma razlikuje u zavisnosti od ustanove što je prikazano na Grafikonu 1. Najpropisivaniji DOAK je rivaroksaban, zatim slede apiksaban i dabigatran (Grafikon 2). Od 2019. godine DOAK lekovi se više propisuju na otpustu bolesnika sa PE od vitamin K antagonista (Grafikon 3). Osnovne karakteristike bolesnika u odnosu na izbor oralne antikoagulantne terapije na otpustu su prikazane u Tabeli 4. Bolesnici koji su otpušteni na apiksabanu su bili značajno stariji, značajno češće su imali klirens kreatinina manji od 60 ml/min i anemiju na prijemu od bolesnika koji su otpušteni na rivaroksabanu i dabigatranu. Bolesnici koji su otpušteni na rivaroksabanu su imali najmanje bolesnika sa povišenim rizikom za krvarenje u odnosu na apiksaban i dabigatran mereno preko VTE-BLED skora. U odnosu na prethodnu primenu trombolize, vidi se da je nešto manje od jedne trećine bolesnika u sve tri grupe primilo tokom prethodnog lečenja trombolitičku terapiju i tu nije bilo značajnih razlika među DOAK lekovima.

Grafikon 1. Broj bolesnika u REPER registru po ustanovama i po OAK na otpustu



Grafikon 2. Broj bolesnika otpuštenih sa određenom oralnom antikoagulantnom terapijom



Grafikon 3. Primena OAK u poslednjih 10 godina u REPER registru

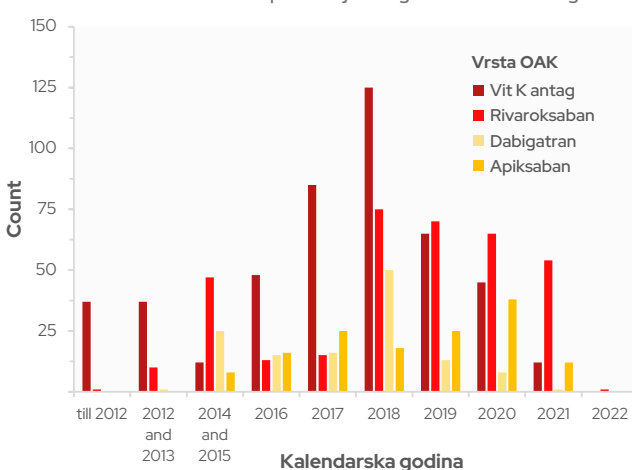


Tabela 4. Osnovne karakteristike bolesnika u odnosu na primenjeni DOAK lek na otpustu (rezultati REPER registra).

Karakteristike bolesnika	Rivaroksaban N = 365	Apiksaban N = 189	Dabigatran N = 160	P
Starost bolesnika (X ± SD)	60 ± 16	67 ± 17	61 ± 15	< 0,001
VTE-BLEED skor ≥ 2	42,7%	60,8%	56,2%	< 0,001
Primenjena tromboliza	31,0%	29,6%	25,8%	NS
GFR < 60 ml/min	21,1%	33,9%	23,3%	0,004
Anemija na prijemu	20,8%	31,4%	22,8%	0,020

Zaključak

DOAK lekovi su praktično zamenili vitamin K antagoniste u sekundarnoj prevenciji VTE i jedino kod bolesnika sa visokorizičnim AFS vitamin K antagonisti ostaju lekovi izbora za sada. Rezultati REPER registra su takođe pokazali visok stepen efikasnosti i bezbednosti DOAK lekova u lečenju PE uprkos činjenici da su među pacijentima iz registra bili prisutni u značajnom broju visokorizični bolesnici. U prvih 30 dana su veoma retko zabeleženi rekurentni VTE događaji i vrlo retko velika krvarenja kod primene DOAK lekova.

Abstract

Introduction: Over the past 15 years, direct oral anticoagulant (DOAC) drugs have replaced vitamin K antagonists in a number of indications requiring oral anticoagulant therapy.

Review work: The article written is an overview of the most important information related to the use of DOAC drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism (VTE). The first randomized studies with dabigatran, rivaroxaban and apixaban are presented, which introduced these drugs into clinical practice in the first step, and then enabled the prolonged safe use of these drugs in the secondary prevention of VTE. Studies have also been described as current attitudes for the use of DOAC in patients with VTE associated with malignancy and antiphospholipid syndrome. An assessment of the risk of bleeding in patients with DOAC is also presented. Finally, we briefly presented the results of the use of DOAC in the treatment of pulmonary embolism in a group of patients from the regional PE registry.

Keywords: venous thromboembolism, pulmonary embolism, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists

Literatura

1. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf* 2012 Jan; 35 Suppl 1: 29-45.
2. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013 Feb; 52(2): 69-82.
3. RE-COVER. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10; 361(24): 2342-52.
4. EINSTEIN-DVT. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26): 2499-510.
5. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5; 366(14): 1287-97.
6. AMPLIFY. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29; 369(9): 799-808.
7. ESC GUIDELINES 2019. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21; 41(4): 543-603.
8. VTE RECURRENCE. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon M, Weitz JJ, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019 Jul 24; 366: 14363.
9. VTE RECURRENCE ON OAK. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JJ, et al. Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov; 19(11): 2801-13.
10. RE-SONATE and RE-MEDY. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21; 368(8): 709-18.
11. EINSTEIN-CHOICE. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30; 376(13): 1211-22.
12. AMPLIFY-EXTENSION. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21; 368(8): 699-708.
13. HOKUSAI-VTE CANCER. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15; 378 (7): 615-24.
14. SELECT-D. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10; 36(20): 2017-23.
15. CARAVAGGIO. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17): 1599-607.
16. DOAC DRUG INTERACTIONS. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020 Aug; 59: 967-80.
17. RIVAROXABAN IN AFS. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27; 132(13): 1365-71.
18. AFS GUIDELINES 2019. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct; 78(10): 1296-1304.
19. IDARUCIZUMAB RE-VERSE. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6; 373(6): 511-520.
20. VTE BLEED SCORE. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016 Nov; 48: 1369-76.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 30.01.2022.

Prihvaćeno: 24.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.

NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI KOD NEVALVULARNE ATRIJALNE FIBRILACIJE

NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Svetlana Apostolović^{1, 2},
Dragana Stanojević²,
Tomislav Kostić^{1, 2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

² Klinika za kardiovaskularne bolesti, Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Dragana Stanojević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Univerzitetski klinički Centar Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 48, Niš, Srbija

draganastanojevic1@gmail.com

Sažetak

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća aritmija u kliničkoj praksi i njena incidenca je 1–2% svetske populacije. Atrijalna fibrilacija je udružena sa povišenim rizikom od morbiditeta i mortaliteta, pre svega zbog povišenog rizika od šloga koji je pet puta veći nego u opštoj populaciji. Zato je doživotna antikoagulantna terapija indicirana kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u prevenciji šloga kada je CHA₂DS₂-VASc [kongestivna srčana slabost, hipertenzija, starost > 75 godina, dijabetes melitus, šlog, vaskularno oboljenje, starost 65–74 godine, pol (ženski)] skor > 2 kod muškaraca i > 3 kod žena. Do pre nekih desetak godina, antikoagulantna terapija je podrazumevala upotrebu vitamin K antagonista, pre svega varfarina. Sa pojavom ne-vitamin K oralnih antikoagulanasa (NOAK), koji ne zahtevaju rutinski monitoring efikasnosti i imaju povoljniji farmakološki profil, upotreba varfarina je značajno smanjena kod nevalvularne AF. Do 2017. godine procenat pacijenata na NOAK lekovima je prevazišao broj onih na varfarinu širom sveta. Četiri NOAK-a imaju odobrenje za upotrebu kod pacijenata sa AF nevalvularnog porekla u Evropi: apiksaban, dabigatran, edoksaban i rivaroksaban. Dokazi iz studija faze III sugerišu da NOAK lekovi imaju bolju efikasnost

i da su bezbedniji u poređenju sa varfarinom. Najpropisivaniji NOAK u skoro svim studijama „iz realnog života“ u SAD je bio rivaroksaban. Za rivaroksaban „podaci iz realnog života“ kao što je XANTUS studija pokazuju da su incidence šloga i major krvarenja niske (0,7 i 2,1 događaja na 100 pacijent/godina). Efikasnost rivaroksabana kod nevalvularne AF je prvi put pokazana u ROCKET-AF velikoj, multicentričnoj, randomizovanoj dvostruko slepoj studiji na 14.264 pacijenata. Rivaroksaban je bio neinferoran u odnosu na varfarin u prevenciji ishemijskog šloga i sistemskog embolizma. Ukupni procenti major i klinički relevantnih non-major krvarenja nisu se razlikovali kod rivaroksabana i varfarina, ali je bilo manje intrakranijalnih ili fatalnih krvarenja u rivaroksaban grupi (0,5% vs 0,7% godišnje, HR 0,67; 95% CI 0,47–0,93, p = 0,02).

Ključne reči: oralni antikoagulans, atrijalna fibrilacija, šlog, krvarenje, rizik

Upotreba oralnih antikoagulanasa

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća aritmija u kliničkoj praksi i njena incidenca je 1–2% svetske populacije, odnosno, 5,5 do 7 miliona stanovnika Evrope boluje od nje. Do 2050. godine, sa starenjem populacije i porastom incidence faktora rizika, procenjuje se da će njena prevalenca porasti za 2–5 puta¹.

Atrijalna fibrilacija je udružena sa povišenim rizikom od morbiditeta i mortaliteta, pre svega zbog povišenog rizika od šloga. Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom rizik od šloga je pet puta veći nego u opštoj populaciji. Predikcija rizika za šlog kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom olakšana je upotrebom tzv. skorova od kojih se danas najčešće koristi CHA₂DS₂-VASc [kongestivna srčana slabost, hipertenzija, starost > 75 godina, dijabetes melitus, šlog, vaskularno oboljenje, starost 65–74 godine, pol (ženski)] skor².

Atrijalna fibrilacija je udružena sa lošijim kvalitetom života, srčanom slabošću, povišenom stopom mortaliteta i demencijom, te značajno povećava izdatke u zdravstvenom sistemu. Iz tog razloga se doživotna antikoagulantna terapija preporučuje kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u prevenciji šloga kada je CHA₂DS₂-VASc skor > 2 kod muškaraca i > 3 kod žena (klasa preporuka I, nivo dokaza A), a može biti razmotrena kod CHA₂DS₂-VASc skora = 1 kod muškaraca ili = 2 kod žena (klasa preporuka IIa, nivo dokaza B). Pre uvođenja oralne antikoagulantne terapije bi trebalo proceniti rizik od krvarenja za šta se najčešće koristi HAS-BLED skor (hipertenzija, abnormalna bubrežna/renalna funkcija, šlog, anamneza o krvarenju ili predispozicija, labilan INR, starost preko 65 godina, upotreba droga/alkohola) i ukoliko je on visok, odnosno preko 3, treba razmotriti korekciju faktora rizika koji se mogu modifikovati i češće pratiti te pacijente, ali svakako visok skor nije razlog obustave antikoagulantne terapije (klasa preporuka IIa, nivo dokaza B)^{1, 2}.

Do pre nekih desetak godina, antikoagulantna terapija je podrazumevala upotrebu vitamin K antagonista, pre svega varfarina (ređe acenokumarola ili fenprokumona). Dobro kontrolisana terapija varfarinom je pokazala da je efikasna u prevenciji šloga kod bolesnika sa AF i udružena je sa redukcijom relativnog rizika od istog za 64% u poređenju sa kontrolom/placebom, ali i sa redukcijom ukupnog mortaliteta za 26%. Međutim, postizanje dobro kontrolisane terapije varfarinom u kliničkoj praksi je zahtevan proces. Varfarin ima uzak terapijski opseg koji se definiše kao internacionalni normalizovan odnos (INR) od 2 do 3 i ovo vreme u terapijskom opsegu (TTR) bi trebalo da bude > 70% ukupnog vremena kako bi se osigurali povoljni ishodi terapije. Održavanje INR-a u ovom opsegu je komplikovano zbog mnogobrojnih interakcija varfarina sa drugim lekovima i hranom, kao i značajnom intra i inter individualnom varijabilnošću u farmakološkom profilu leka. Stoga je antikoagulantna terapija sa ne-vitamin K oralnim antikoagulansima (NOAK), koja ne zahteva rutinski monitoring efikasnosti, i lekovi koji imaju povoljniji farmakološki profil prihvatljivija i ima prednosti za pacijente sa AF. Četiri NOAK-a imaju odobrenje za upotrebu kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom nevalvularnog porekla u SAD i Evropi: apiksaban, dabigatran, edoksaban i rivaroksaban. Dokazi iz studija faze III sugerišu da NOAK lekovi imaju bolju efikasnost i bezbednosni profil u poređenju sa varfarinom^{1, 3}.

Mehanizmi dejstva oralnih antikoagulanasa

Antagonisti vitamina K imaju indirektan mehanizam dejstva ometajući sintezu vitamin K zavisnih prokoagulantnih faktora, pre svega protrombina, faktora VII, IX i X. Početak i prestanak antikoagulantnog dejstva je prolongiran jer zavisi od poluživota faktora koagulacije. NOAK lekovi mogu direktno i reverzibilno da inhibiraju specifični faktor koagulacione kaskade, početak i prestanak dejstva im je brz i predvidiv. Dabigatran se vezuje direktno i reverzibilno za trombin, dok

ksabani (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) deluju na faktor Xa. Rivaroksaban je direktni oralni faktor Xa inhibitor. Faktor Xa se proizvodi preko unutrašnjeg i spoljašnjeg puta koagulacije i utiče na propagaciju proizvodnje trombina. Faktor Xa može biti bolji target od trombina jer ima manje funkcija van procesa koagulacije i njegova inhibicija ima manje neželjenih događaja.

Rivaroksaban deluje kao antikoagulans selektivno, direktno i reverzibilno inhibišući kako slobodan u plazmi, tako i vezan u trombu, faktor Xa bez vezivanja za antitrombin. Ovo rezultuje u inhibiciji konverzije faktora II (protrombina) u faktor IIa (trombin). Rivaroksaban je 100.000 puta selektivniji za faktor Xa nego druge biološke proteaze kao što su trombin, plazmin, faktor VIIa, faktor IXa i aktivirani protein C bez direktnog uticaja na agregaciju trombocita. Rivaroksaban se dobro toleriše sa predvidivim farmakokinetičkim profilom bez potrebe za laboratorijskim monitoringom. Rivaroksaban ima brz početak dejstva i to sa dozno zavisnom farmakodinamikom i farmakokinetikom. Nakon oralne ingestije rivaroksaban se brzo apsorbira, skoro kompletno. Pik koncentracije u plazmi se postiže brzo, a bioraspoloživost je 80-100% sa dozom od 10 mg i 20 mg. Oko 90% rivaroksabana se vezuje za proteine i njegov volumen distribucije je 1,36 l/kg. Rivaroksaban nema aktivne cirkulišuće metabolite i metabolize se u jetri preko citohroma P450 izoenzima 3A4. Izlučuje se preko bubrega 66% i manjim delom preko fekalno bilijarnog sistema u interakciji sa P glikoproteinom. Oko 14-31% leka se izlučuje nepromenjeno putem urina. Poluvreme eliminacije je 5-9 sati^{4, 7}.

Šta menja INR kod NOAK-a?

Iako su major krvarenja ređa kod NOAK-a u poređenju sa varfarinom, postoji značajan rizik od 4% za pojavu istih i značajno veći procenat rizika od klinički relevantnih non-major krvarenja. Između 2013. i 2014, rivaroksaban i dabigatran su bili na petom, odnosno desetom mestu kao uzročnici jatrogenih krvarenja u urgentim centrima kod starijih osoba, što je često zahtevalo i hospitalizaciju. Profilaktičke i terapijske doze dabigatrana ne utiču značajno na protrombinsko vreme (PT). Aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) je prolongirano kod upotrebe dabigatrana u linearno-plato odnosu. U nižim koncentracijama dabigatran prolongira aPTT u linarnoj korelaciji, dok kod visokih koncentracija u plazmi, postignutih u slučaju predoziranja aPTT pokazuje plato. Dabigatran produžava trombinsko vreme i ekarinsko vreme koagulacije u linearnom odnosu sa njegovom koncentracijom u plazmi. Inhibitori faktora Xa produžavaju PT i nešto manje aPTT, dok je prava dozno zavisna laboratorijska, mera anti Xa aktivnost^{4, 8, 9}.

Iako su NOAK lekovi na tržište izašli bez antidota, ovo je danas delom rešeno razvojem humanizovanog monoklalnog Fab fragmenta antitela (idaricizumab), koji vezuje i poništava dejstvo dabigatrana, dok andeksanet alfa je enzimski modifikovan inaktivni rekombinantni FXa koji služi kao

mamac da se veže i poništi dejstvo oralnih FXa inhibitora i enoksaparina. U fazi 2 kliničkih ispitivanja je novi agens cira-parantag koji ima daleko bolje farmakološke performanse⁸.

RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 su 4 najvažnije studije koje su se bavile ispitivanjem NOAK-a kod AF. Sve su pokazale da je svaki od četiri leka neinferioran u odnosu na varfarin u prevenciji šloga ili sistemskog embolijskog događaja, ali su pokazale i neinferiornost u poređenju sa varfarinom vezano za hemoragijske neželjene događaje¹⁰. Uprkos dostupnim podacima koji podržavaju upotrebu NOAK-a kao alternative varfarinu kod pacijenata sa AF, postoji dosta nepoznanica. Od posebnog je značaja nedostatak dokaza koji bi omogućio najbolji individualni izbor NOAK-a. Pojedine grupe pacijenata imaju različite relativne rizike za šlog/krvarenje na antikoagulantnoj terapiji. Potrebna je pažljiva procena ukupnog kliničkog benefita svakog leka u kontekstu individualnih specifičnih faktora. Međutim, direktne ili „head to head“ studije sa NOAK lekovima ne postoje, otežavajući izbor lekaru. Rađen je veći broj istraživanja poređenja NOAK-a u pogledu njihove efikasnosti i bezbednosti i te studije se opisuju kao „dokazi/studije iz realnog života“^{10, 11}.

Šta kažu studije iz realnog života?

Indirektnim poređenjem NOAK-a pokazano je da efikasnost apiksabana, dabigatrana (obe doze) i rivaroksabana komparabilna. Rasmussen i sar. su pokazali da su pomenuta tri NOAK-a imala sličnu efikasnost i u sekundarnoj prevenciji šloga^{12, 13}.

Pored modifikujućih faktora rizika za krvarenje, neoporan je značaj genetskih faktora na dejstvo lekova. Uticaj gena je kompleksan i genetske razlike su, smatra se, glavni uzrok interindividualnih razlika u odgovoru na lek. ABCB1 genski polimorfizam može uticati na aktivnost i ekspresiju P glikoproteina (P-gp) koji igra važnu ulogu u metabolizmu i izlučivanju lekova. Rivaroksaban je metabolički supstrat za P-gp. ABCB1 genski polimorfizam može uticati na doza-efekat odnos i na rizik od krvarenja kod pacijenata na rivaroksabanu. Wang i sar. su našli da ABCB1 varijanta gena rs1128503 koreliše sa različitim koncentracijama rivaroksabana kod osoba mongolskog porekla, ali nije nađena značajna korelacija između varijacija u lokusu rs1128503 i krvarenja. Udruženost genskog polimorfizma i hemoragijskih događaja će svakako biti predmet daljih istraživanja. Danas su u toku ispitivanja koja testiraju bolje dozne režime za rivaroksaban kako bi se osigurala maksimalna efikasnost leka uz smanjenje rizika od krvarenja^{23, 24, 25}.

Renoprotektivni efekat rivaroksabana?

Pacijenti sa blažim renalnim oštećenjem su u većem riziku od ishemijskih događaja, dok su oni sa težim oštećenjima bubrega skloniji hemoragiji, pre svega zbog trombocitne

disfunkcije. Kako se 1/3 rivaroksabana izlučuje preko bubrega, potrebno je smanjenje doze kod renalne disfunkcije (klirens kreatinina 15–49 mL/min). Kod ovih pacijenata se propisuje 15 mg dnevno umesto 20 mg dnevno. Rivaroksaban se ne daje u terminalnoj bubrežnoj slabosti kod klirensa kreatinina < 15 mL/minuti. Kako bi bili sigurni da je lečenje rivaroksabanom započeto i nastavljeno sa korektnom dozom, bubrežna funkcija bi trebalo da se proveri pri uvođenju leka u terapiju, godišnje nakon toga i u uslovima kada se može javiti pogoršanje bubrežne funkcije, kao što su infekcija, dehidracija, operativni zahvat^{7, 25}. Iako je terminalna bubrežna slabost kontraindikacija za upotrebu rivaroksabana, njegova bezbednost i efikasnost u blagom do umerenom renalnom oštećenju je pokazana u metaanalizama gde su NOAK lekovi bili upoređivani sa varfarinom. Učestalost ishemijskog šloga je bila niža kod upotrebe NOAK-a kod pacijenata sa blagim renalnim oštećenjem (relativni rizik [RR] 0,79; 95% CI 0,68–0,91) i umerenim renalnim oštećenjem (RR 0,80; CI 0,69–0,92). Major krvarenje je bilo takođe ređe kod blagog bubrežnog oštećenja (RR 0,86; CI 0,77–0,95) i umerenog (RR 0,73; CI 0,65–0,82)^{7, 26}.

U nedavno rađenoj studiji pokazano je da rivaroksaban ima povoljniji profil rizika kod težih bubrežnih oštećenja u poređenju sa varfarinom. Slični efekti viđeni su kod ostalih NOAK-a, ali ne u istoj meri. Manja studija je pokazala da rivaroksaban značajno redukuje urinarni albumin/kreatinin odnos kod hroničnog bubrežnog oboljenja u poređenju sa varfarinom. Ovaj nalaz zahteva dalja istraživanja^{27, 28, 29}.

NOAK kod starijih pacijenata

Godine predstavljaju major faktor rizika za šlog i krvarenje u kontekstu antikoagulantne terapije kod pacijenata sa AF. Većina pacijenata sa AF su stariji od 60 godina, čak je trećina starija od 75 godina. Najmanje 10% osoba starijih od 75 godina ima AF i oni su na povišenom riziku od krvarenja kada uzimaju antikoagulantnu terapiju. Povišen rizik od šloga u populaciji starih je povezan sa manjom upotrebom antikoagulantne terapije. U jednoj studiji pokazano je da 75% pacijenata sa AF mlađih od 75 godina dobija antikoagulantnu terapiju nakon šloga u poređenju sa 35% pacijenata > 85 godina. Druga studija je pokazala da stopa propisivanja varfarina opada sa godinama starosti pacijenata na otpustu iz bolnice i da su upravo godine starosti razlog nepropisivanja antikoagulantne terapije uprkos dokazima da je klinički benefit antikoagulantne terapije najveći kod najstarijih pacijenata (preko 85 godina). Analize studija faze III ukazuju na bolju efikasnost i bezbednost NOAK-a u poređenju sa varfarinom čak i kod pacijenata sa 75 i više godina. Najnovije evropske preporuke govore o redukciji doze NOAK-a kod bolesnika starijih od 75 godina kada postoje i drugi faktori rizika, kao što su mala telesna težina ili bubrežno oštećenje, sem za dabigatran, gde se preporučuje odmah manja doza od 110 mg kod starijih od 80 godina, zbog povišenog rizika od krvarenja^{7, 30}.

Silvero i sar. su objavili najveću metaanalizu na 440.281 pacijentu starosti ≥ 75 godina sa AF i na oralnoj antikoagulantnoj terapiji. Rizik od sistemskog embolizma je bio značajno niži kod onih na NOAK-u u poređenju sa pacijentima na varfarinu [HR 0,79; 95% CI 0,70–0,89]. Takođe, NOAK lekovi su redukovali rizik od intrakranijalnog krvarenja (HR 0,46; 95% CI 0,38–0,58), hemoragijskog šloga (HR 0,61; 95% CI 0,48–0,79) i fatalnog krvarenja (HR 0,46; 95% CI 0,30–0,72), ali su povećavali gastrointestinalno krvarenje (HR 1,46; 95% CI 1,30–1,65) u poređenju sa vitamin K antagonistima. Podjednako efikasno su svi NOAK lekovi imali protektivni efekat za sistemski embolizam, dok je indirektnim poređenjem rizik od major krvarenja bio viši kod rivaroksabana u poređenju sa apiksabanom i edoksabanom i viši kod upotrebe dabigatrana nego kod apiksabana, ali ovo zahteva direktnu komparaciju radi preciznijeg uvida³¹.

Promena rizika od krvarenja tokom praćenja pacijenata

U najznačajnijem prospektivnom Drezden NOAK registru je praćena tokom 5 godina velika kohorta (1.204) pacijenata sa AF koji su koristili rivaroksaban. Podaci su pokazali da je CHA₂DS₂-VASc skor ≥ 6 na početku praćenja bio prediktor povišenog petogodišnjeg rizika od tromboembolizma dok su CHA₂DS₂-VASc skor < 6 kao i HAS-BLED skor imali limitiranu vrednost u određivanju petogodišnjih rizika. Ovaj registar je ukazao na značaj dužeg praćenja pacijenata na NOAK-u jer potvrđuje prediktivni značaj skorova vezano za tromboembolijske događaje i major krvarenje u populaciji sa AF koja stari, ali i pomaže u identifikaciji promena u predikciji rizika tokom vremena. Drezdenski registar je pokazao da je vremenom rizik od gastrointestinalnog i genitourinarnog krvarenja opadao iako je činio 60% svih major krvarenja u prvih godinu dana. Tokom vremena rastao je rizik od intrakranijalnog, intraokularnog i krvarenja unutar zglobova (40% svih krvarenja), što se može pripisati starenju populacije i pojavi novih komorbiditeta. Ipak, tokom 5 godina opisano je svega 10 fatalnih krvarenja tokom terapije rivaroksabanom kod preko 1.200 bolesnika³².

Da li (ne)adherenca za lek može biti odgovorna za krvarenje?

Shebab i sar. su objavili u svom revijskom radu i metaanalizi na 1,6 miliona bolesnika sa AF na NOAK lekovima da je adherenca bila zadovoljavajuća kod svega 75,6% ispitanika. Adherenca je bila najveća kod pacijenata na dabigatranu (72,7%) u poređenju sa ostvarenom adhirencijom kod pacijenata na apiksabanu (59,9%) i rivaroksabanu (59,3%) koji ima najjednostavniji dozni režim. Adherenca je svakako bila suboptimalna i niža od 80% od očekivane (merena je PDC-om, tj. procentom pokrivenih dana), a krvarenje je kod pacijenata koji nisu redovno koristili lek bilo zastupljeno u 7,5% slučajeva. Adherenca je sagledana kao bitan faktor rizika za krvarenje i traže se strategije za njeno popravljanje, kao i

faktori koji udruženi sa njom dovode do povećanog rizika od krvarenja (dupliranje doze nakon neuzimanja leka prethodnog dana i sl.)³³.

Postoji veliki broj kontradiktornih podataka iz studija iz realnog života. Mc Horney i sar. su pokazali u svom prospektivnom istraživanju, ali kod svega 13.890 pacijenata na rivaroksabanu i apiksabanu, praćenih 6 meseci, da je bolja adherenca bila u grupi koja je uzimala rivaroksaban, verovatno zbog jednostavnijeg doznog režima³⁴.

Da li je rivaroksaban samo antikoagulans?

Inflamatorni odgovor je ključni proces u čitavom nizu patoloških procesa koji uključuju nastanak ateroskleroze, atrijalne fibrilacije, hronične bubrežne bolesti i degenerativnih valvularnih oboljenja. Pored antikoagulantnog efekta, u nekim manjim studijama je pokazano da rivaroksaban, inhibicijom aktivisanog faktora Xa, smanjuje inflamatorni odgovor i usporava degenerativnu bolest valvula. Inhibicija aktivisanog faktora Xa može modulirati inflamatorni odgovor delujući na više načina, kao što je redukcija ekspresije IL-1beta i TNF-alfa, povećanjem ekspresije endotelne azot-monoksid sintaze, itd.

Tarasoutchi i sar. su ispitivali uticaj rivaroksabana i varfarina na valvularnu kalcifikaciju, očuvanje bubrežnog parenhima i modulaciju inflamatornog odgovora kod 347 bolesnika. Rivaroksaban je značajno redukovao nivo citokina [TGF- β , IL-1 β , TNF- α , SuPAR (solubilna urokinaza tipa plazminogen receptor aktivator) IL-6] i C reaktivnog proteina u poređenju sa varfarinom, ali je i popravljao brzinu glomerularne filtracije. Varfarin je bio udružen sa progresijom mitralne i aortne kalcifikacije (određivano Vilkins skorom), dok je rivaroksaban stabilizovao ili redukovao kalcifikaciju u većini slučajeva. Pacijenti na rivaroksabanu su imali značajno manje tromboembolijske događaje i krvarenje u poređenju sa varfarinom. Ovi nalazi će biti predmet novih kliničkih istraživanja³⁵.

Mesto rivaroksabana kod bolesnika sa AF i koronarnom bolešću

Capodanno i sar. su nedavno objavili metaanalizu na skoro 10.000 pacijenata sa AF koji su se podvrgavali perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI). Nije nađena značajna razlika između kombinacije NOAK + jedan antitrombocitni lek u poređenju sa kombinacijom vitamin K antagonist + dvojnica antitrombocitna terapija u pogledu velikih neželjenih događaja i pojedinačnih ishemijskih „end point-a“. Sa druge strane, strategija sa NOAK + jedan antitrombocitni lek je bila udružena sa značajno nižom incidencom klinički relevantnih krvarenja i major krvarenja. Treba napomenuti da različiti NOAK lekovi imaju varijabilan benefit/rizik profil što sugerise da će izbor istog biti prilagođen individualnim karakteristikama³⁶.

Kao i sar. su objavili 2021. godine subanalizu AFIRE studije kod bolesnika sa AF i stabilnom koronarnom bolešću nakon više od godinu dana od revaskularizacije ili kod onih sa angiografski potvrđenom koronarnom bolešću bez potrebe za revaskularizacijom. Upotreba samo rivaroksabana kao monoterapije (10 mg kod klirensa kreatinina od 15–49 ml/min, odn. 15 mg kod klirensa kreatinina većeg ili jednako od 50 ml/min) u pogledu kombinovane terapije (rivaroksaban i jedan antitrombotični lek – ASA ili P2Y₁₂ inhibitor) je bila superiorna u pogledu redukcije primarnog cilja studije (kompozitno: šlog, sistemski embolizam, infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris koja zahteva revaskularizaciju i smrt bilo kog uzroka). Takođe se pokazala superiornom u redukciji sekundarnih „endpoint-a“, uključujući tromboembolizam, krvarenje i mortalitet, nezavisno od rizika od krvarenja i šloga procenjenih CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorovima kod ovih pacijenata³⁷.

Upotreba oralnih antikoagulanasa kod pacijenata sa AF se skoro udvostručila sa 42% iz 2010. na 78% u 2018. godini. Do 2017. procenat pacijenata na NOAK lekovima je prevaždao broj onih na vitamin K antagonistima širom sveta. Međutim, jedna četvrtina pacijenata sa AF koja ima indikaciju nije bila na oralnom antikoagulanu, pokazuje nedavno istraživanje, i 9% je bilo lečeno jednim antitrombotičnim lekom, što ostavlja dosta prostora za dalju redukciju morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa AF³⁸.

U kliničkoj praksi srećemo sve više bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, posebno starijih, sa redukovanom glomerularnom filtracijom i pridruženom koronarnom bolešću. Naš zadatak je da lako dostupnim skorovima procenimo rizike od šloga i krvarenja i uključimo oralni antikoagulan, pre svega NOAK. Bitno je objasniti pacijentu značaj redovnog uzimanja leka i potencijalne rizike, kako ih prepoznati i brzo reagovati. Važno je proveravati rizik od krvarenja u određenim vremenskim intervalima i uticati na one faktore na koje se može. Najveći benefit od oralne antikoagulantne terapije imaju najstariji pacijenti, a mi danas imamo vrlo bezbedne i efikasne lekove na tržištu i malo razloga da im uskratimo najbolje lečenje.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and its incidence is 1-2% of the world's population. Atrial fibrillation is associated with an increased risk of morbidity and mortality, primarily due to an increased risk of stroke that is five times higher than in the general population. Therefore, life-long anticoagulant therapy is indicated in patients with atrial fibrillation in the prevention of stroke when CHA₂DS₂-VASc [congestive heart failure, hypertension, age > 75 years, diabetes mellitus, stroke, vascular

disease, age 65–74 years, gender (female)] score > 2 in men and > 3 in women. For last ten years, anticoagulant therapy involved the use of vitamin K antagonists, primarily warfarin. Until the appearance of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs), that do not require routine efficacy monitoring and have more favorable pharmacological profile, warfarin use is significantly reduced in non-valvular AF. By the year 2017. the percentage of patients on NOAC-s exceeded the number of those on warfarin worldwide. Four NOAC-s are approved for use in patients with AF of non-valvular origin in Europe: apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban. Evidence from phase III studies suggests that NOAC-s are more effective and safer than warfarin. The most prescribed NOAC in almost all "real life" studies from the USA was rivaroxaban. For rivaroxaban "real life data" such as the XANTUS study show that the incidence of stroke and major bleeding is low (0.7 and 2.1 events per 100 patients / year). The efficacy of rivaroxaban in nonvalvular AF was first demonstrated in the ROCKET-AF large, multicenter, randomized, double-blind study in 14,264 patients. Rivaroxaban was non-inferior to warfarin in the prevention of ischemic stroke and systemic embolism. The overall percentages of major and clinically relevant non-major haemorrhages did not differ between rivaroxaban and warfarin, but there were fewer intracranial or fatal haemorrhages in the rivaroxaban group (0,5% vs 0,7% per year, HR 0,67, 95% CI 0,47–0,93, p = 0,02).

Keywords: oral anticoagulant, atrial fibrillation, stroke, bleeding, risk

Literatura

1. Pharithi RB, Ranganathan D, O'Brien J, Egom EE, Burke C, Ryan D et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. Irish Journal of Medical Science. 2019 Feb; 188(1): 101–8.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020; 42(5), 373–498.

3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15; 383(9921): 955–62.
4. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Jean-Sebastien H. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Feb; 29(1): 10–20.
5. Bratsos S. Pharmacokinetic Properties of Rivaroxaban in Healthy Human Subjects. *Cureus*. 2019 Aug 25; 11(8): e5484.
6. Masotti L, Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics. *Italian Journal of Medicine*. 2013; 7(s8): 1–7.
7. Vimalesvaran K, Dockrill SJ, Gorog DA. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Jan 9; 14: 13–21.
8. Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH, Burnett A, Jiang X, Chen L, et al. Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants. *Blood*. 2021 Jan 7; 137(1): 115–25.
9. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thrombosis Research*. 2015 Jul; 136 (1): 7–12.
10. Lip GYH. The safety of NOACs in atrial fibrillation patient subgroups: A narrative review. *Int J Clin Pract*. 2019 Feb; 73(2):e13285.
11. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep; 14(9): 1711–4.
12. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 21; 60(8): 738–46.
13. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012 Nov 05; 345:e7097-e7097.
14. Bunge EM, van Hout B, Haas S, Spentzouris G, Cohen A. Critical appraisal and issues regarding generalisability of comparative effectiveness studies of NOACs in atrial fibrillation and their relation to clinical trial data: a systematic review. *BMJ Open*. 2021 Feb 1; 11:e042024.
15. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, et al. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010–2017. *Pharmacotherapy*. 2018 Sep; 38(9): 907–20.
16. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, et al. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Sep; 83(9): 2096–106.
17. Haastруп SB, Hellfritzsch M, Rasmussen L, et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants 2008–2016: a Danish nationwide cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Oct; 123(4): 452–63.
18. Camm AJ, Amarengo P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Apr 7; 37(14): 1145–53.
19. Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA, et al. Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J*. 2017 Oct; 25(10): 551–8.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91.
21. Hill NR, Phil D, Sandler B, Berggrath E, Milenkovic D, Ashaye AO et al. A Systematic Review of Network Meta-Analyses and Real-World Evidence Comparing Apixaban and Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1–10.
22. Menichelli D, Del Sole F, Rocco AD, Farcomeni A, Vestri A, Violi F et al. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Apr 9; 7(F1): f11-f19.
23. Wang Y, Chen, Chen H, Wang F. Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol*. 2021; 12:639854.
24. Mu G, Zhang H, Liu Z, Xie Q, Zhou S, Wang Z et al. Standard- vs. low-dose rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Feb; 78(2): 181–90
25. Konicki R, Weiner D, Patterson H, Gonzalez D, Kashuba A, Cao YC et al. Rivaroxaban Precision Dosing Strategy for Real-World Atrial Fibrillation Patients. *Clin Transl Sci*. 2020 Jul; 13(4): 777–84.
26. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 13; 69(23): 2779–90.
27. Gui YY, Zou S, Yang WI, Gong SZ, Cen ZF, Xie ZH et al. The impact of renal function on efficacy and safety of new oral anticoagulant in atrial fibrillation patients. A systemic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019 Nov; 98:48(e18205).
28. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, MD, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2020 May; 223: 3–11.
29. Tanaka A, Suzuki M, Matsunaga K, Taguchi I, Nakahara S, Node K. Effects of rivaroxaban on urinary albumin excretion in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a randomized trial (X-NOAC). *JACC* 2020; 75 (11 Suppl 1):323.
30. Partington SL, Abid S, Teo K, Oczkowski W, O'Donnell MJ. Pre-admission warfarin use in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: the appropriate use and barriers to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res*. 2007; 120(5): 663–9.
31. Silverio A, Di Maio M, Prota C, De Angelis E, Radano I, Citro R et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Apr 9; 7(F1): f20-f29.
32. Tittel L, Marten S, Naue C, Beyer-Westendorf J. 5-year outcomes from rivaroxaban therapy in atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis Research*. 2021 Jun; 202: 24–30.
33. Shehab A, Bhagavathula AS, Abebe TB, Abegaz TM, Elnour AA, Sabbour HM, et al. Patient Adherence to Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for the Treatment of Atrial Fibrillation and Occurrence of Associated Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17(4): 341–9.
34. McHorney CA, Crivera C, Laliberte F, Germain G, Wynant W, Lefebvre P. Adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with non-valvular atrial fibrillation: Analysis of overall population and subgroups of prior oral anticoagulant users. *PLoS ONE*. 2018; 13(4): e0194099.
35. Tarasoutchi F, Rosa VEE. Rivaroxaban effects on cardiac valve calcifications, renal preservation and inflammatory modulation: Have we found the panacea? *International Journal of Cardiology Int J Cardiol*. 2021; S0167-5273(21)01953-7.
36. Capodanno D, Maio MD, Greco A, Bhatt DL, Gibson CM, Goette A, et al. Safety and Efficacy of Double Antithrombotic Therapy With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 18; 9(16):e017212.
37. Akao M, Yasuda S, Kaikita K, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Rivaroxaban monotherapy versus combination therapy according to patient risk of stroke and bleeding in atrial fibrillation and stable coronary disease: AFIRE trial subanalysis. *Am Heart J*. 2021 Jun; 236: 59–68.
38. Grymonprez M, Simoens C, Steurbaut S, De Backer TL, Lahousse L. Worldwide trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation from 2010 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2021 Dec 22; eub303.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 10.02.2022.

Prihvaćeno: 28.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.

 **Galenika**

Rivarox[®]
rivaroksaban

Budi **mUDAR** u izboru



Samo za
stručnu javnost.

SPIRONOLAKTON U TERAPIJI REZISTENTNE HIPERTENZIJE

SPIRONOLACTON IN THE THERAPY OF RESISTANT HYPERTENSION

Maja Milošević¹,
Petar Otašević^{1,2}

¹ Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Petar Otašević

Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti
„Dedinje“, Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

potasevic@yahoo.com

Sažetak

Arterijska hipertenzija može biti i uzrok i posledica bubrežne disfunkcije. Procena postojanja oštećenja funkcije bubrega, određivanjem kreatinina i urata u serumu, kao i odnosa albumina i kreatinina u urinu, sastavni je deo dijagnostičkog algoritma za bolesnike sa arterijskom hipertenzijom. Glavni postulati lečenja hipertenzije kod bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom, bez obzira na postojanje dijabetesa melitusa, uključuju dobru kontrolu krvnog pritiska i smanjenje proteinurije. Atenuacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatorima tipa 1 receptora za angiotenzin II (sartanima) usporava oštećenje bubrežne funkcije kod dijabetesne i hipertenzivne nefropatije. Međutim, njihova istovremena primena je kontraindikovana, jer ne dovodi do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta, a povećava rizik hipotenzije, hiperkalemije i neželjenih renalnih ishoda.

U ovom preglednom članku, na praktičan način, sumiramo najvažnije aspekte ranog otkrivanja i lečenja bubrežnog oštećenja kod bolesnika sa hipertenzijom, sa posebnim osvrtom na značaj nefroprotektivnih efekata sartana.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, sartani, nefroprotekcija, mikroalbuminurija

Prevalenca

Arterijska hipertenzija (AH) je najčešća hronična nezaražna bolest, a nedavni podaci pokazuju da se broj osoba starosti 30–79 godina sa hipertenzijom udvostručio od 1990. do 2019. godine¹. Među ženskom hipertenzivnom populacijom adekvatna dijagnoza je postavljena kod svega 59% pacijentkinja, 47% pacijentkinja ima propisanu terapiju, dok 24%, iako su lečene, i dalje imaju neadekvatnu kontrolu krvnog pritiska (Slika 1)¹. Među pacijentima muškog pola sa arterijskom hipertenzijom 49% ima adekvatnu dijagnozu. Samo 38% svih pacijenata ima antihipertenzivnu terapiju, dok kod 20% pacijenata, uprkos terapiji, nije postignuta adekvatna regulacija krvnog pritiska (Slika 1)¹.

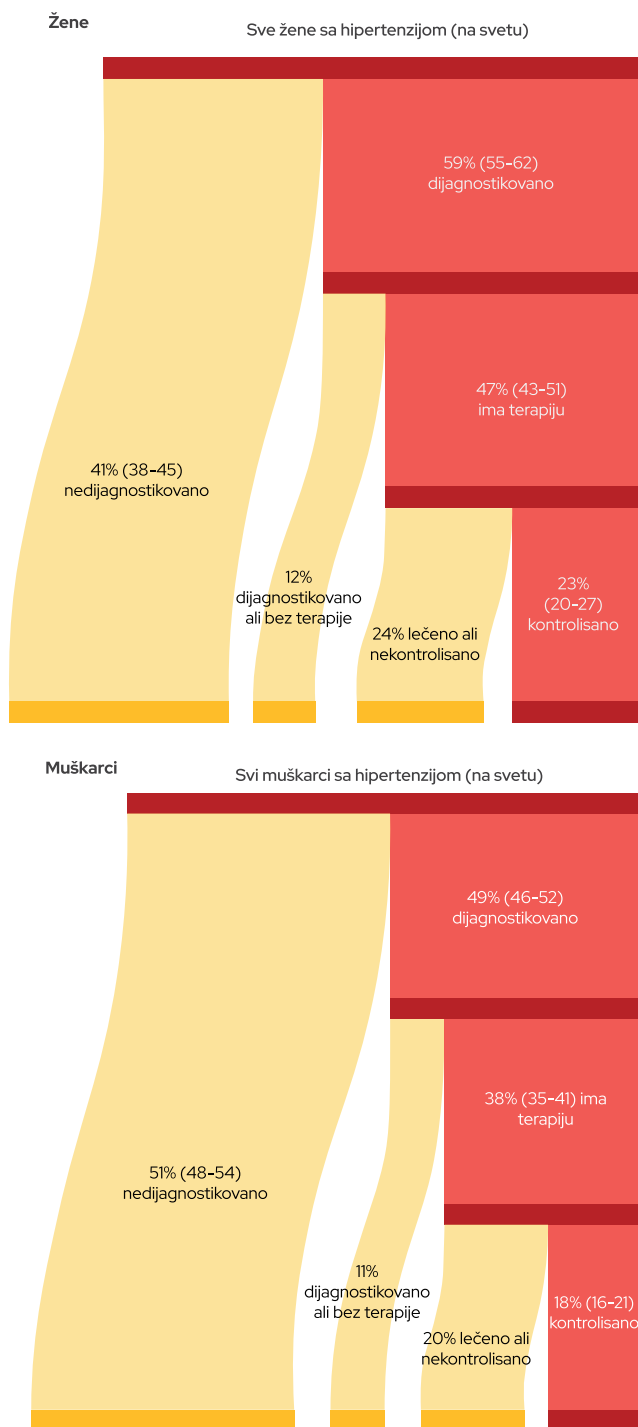
Važnost neadekvatne regulacije krvnog pritiska najbolje ilustruje činjenica da je oko 7 miliona smrtnih slučajeva godišnje povezano sa lošom regulacijom krvnog pritiska². Jedan od najznačajnijih uzroka loše regulacije krvnog pritiska je rezistentna hipertenzija (RH)². Pacijenti sa RH su u većem riziku od razvoja komorbiditeta, što uzrokuje povećanu incidenciju invaliditeta i prerane smrti, kao i povećanje troškova lečenja³. Stoga, pored svog kliničkog značaja, RH nosi značajno javnozdravstveno, ekonomsko i društveno opterećenje^{3,4}. Imajući u vidu sve navedeno, razvoj adekvatnih strategija lečenja RH je od velikog značaja.

Definicija

Pema poslednjoj ESH/ESC definiciji, rezistentna hipertenzija podrazumeva vrednosti sistolnog krvnog pritiska veće od 140 mm Hg i / ili diastolnog krvnog pritiska veće od 90 mm Hg uprkos odgovarajućem stilu života i antihipertenzivnoj terapiji koja uključuje diuretik (u punoj dozi) i još dva antihipertenzivna leka različitih klasa u odgovarajućoj dozi⁴. U poređenju sa evropskim preporukama, novije ACC/AHA preporuke sugerišu niže ciljne vrednosti krvnog pritiska, do 130/80 mm Hg⁵. Kasnije je ova definicija proširena i na pacijente kod kojih je postignuta kontrola krvnog pritiska, ali je to zahtevalo upotrebu četvrtog antihipertenzivnog leka⁵. Pojam refraktarne hipertenzije koristi se kada regulacija krvnog pritiska nije postignuta uprkos primeni pet ili više antihipertenzivnih lekova, uključujući i dugodelujuć diuretik sličan tiazidima (npr. hlortalidon) i antagonistu mineralokortikoidnih receptora (npr. spironolakton)^{5,6}.

Poseban izazov u definisanju RH predstavlja diferenciranje stvarne od pseudorezistentne hipertenzije.

Slika 1. Kaskada lečenja hipertenzije u 2019. godini



Modifikovano prema: NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021 Sep 11; 398(10304): 957-80.

Pseudorezistentna hipertenzija se odnosi na pojedince sa vrednostima krvnog pritiska višim u odnosu na preporučene vrednosti, koje su posledica hipertenzije belog mantila, neadekvatnog merenja krvnog pritiska ili nekomplijantnosti bolesnika prilikom uzimanja propisane terapije⁷. Tek kada se ambulantnim monitoringom krvnog pritiska (AMKP), u

trajanju od 24 sata, isključe svi ovi činioci, može se sa sigurnošću postaviti dijagnoza stvarno rezistentne hipertenzije⁷. U epidemiološkim studijama često se sreće pojam „očigledna“ rezistentna hipertenzija, koji se odnosi na sve pacijente sa nereguliranim krvnim pritiskom uprkos primenjenoj medikamentnoj terapiji, i koji obuhvata i stvarnu i pseudorezistentnu hipertenziju⁷.

Diferenciranje stvarne od pseudorezistentnu hipertenzije je ključni preduslov za adekvatno lečenje ovih bolesnika. Pacijenti sa stvarnom rezistentnom hipertenzijom imaju značajno veći rizik od komplikacija na makro i mikro vaskularnom nivou, što dovodi do veće učestalosti infarkta miokarda, kongestivne srčane slabosti i hronične bubrežne insuficijencije⁸.

Etiologija i patogeneza

Faktori rizika

Etiologija rezistentne hipertenzije je multifaktorijalna. Najčešći nepromenljivi faktori rizika su starija životna dob, hronična bubrežna insuficijencija i dijabetes melitus⁹. Takođe je pokazano da se rezistentna hipertenzija češće sreće kod Afroamerikanaca nego kod pripadnika bele rase⁹. Značajni doprinoseći faktori takođe su neadekvatne životne navike kao što su gojaznost, povećan unos soli i konzumiranje alkohola¹⁰.

Lekovi koji povećavaju krvni pritisak

Upotreba određenih lekova može biti povezana sa neadekvatnom regulacijom krvnog pritiska¹¹. Najčešće su to nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i glukokortikoidi. Smatra se da ovi lekovi povećavaju retenciju natrijuma i tečnosti, posebno kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom¹².

Povećana aktivacija simpatičkog nervnog sistema (SNS)

Kod pacijenata sa hipertenzijom povećana aktivacija SNS-a u najvećoj meri utiče na kardiovaskularni sistem i bubrege, što se ogleda u povećanom oslobađanju noradrenalina u ovim organima¹³. Povećana produkcija noradrenalina na nivou bubrega podstiče produkciju renina, kao i povećanu apsorpciju natrijuma u bubrežnim tubulima²⁴. Na nivou srca povećana aktivnost SNS-a uzrokuje hipertrofiju i disfunkciju leve komore, dovodeći do veće učestalosti kardiovaskularnih komplikacija kod ovih bolesnika¹³.

Remodelovanje krvnih sudova

Kod pacijenata sa RH često je prisutno remodelovanje krvnih sudova koje se manifestuje povećanom arterijskom krutošću^{2, 15}. Studije su pokazale da krutost arterija korelira sa povećanim kardiovaskularnim rizikom, kao i da je karakteristična za stvarnu rezistentnu hipertenziju². Ukoliko nema povećane arterijske krutosti, najverovatnije se radi o pseudorezistentnoj hipertenziji².

Sekundarna hipertenzija

Sekundarna hipertenzija se definiše kao povećan sistemski krvni pritisak usled prepoznatljivog uzroka⁴. Samo 5–10% pacijenata sa arterijskom hipertenzijom imaju sekundarni oblik, dok velika većina ima esencijalnu (idiopatsku ili primarnu) hipertenziju⁴. Kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom prevalenca sekundarne hipertenzije je znatno veća nego u opštoj populaciji pacijenata sa hipertenzijom (Tabela 1)¹².

U Tabeli 1 su prikazani najčešći uzroci sekundarne hipertenzije. Kod dece i adolescenata najčešći uzroci su bubrežna parenhimska ili vaskularna bolest i koarktacija aorte²¹. Kod odraslih, ranije studije su identifikovale bubrežnu parenhimsku i vaskularnu bolest kao najčešće uzroke sekundarne hipertenzije, dok novije studije kao izuzetno čest uzrok ističu opstruktivnu apneju u snu¹². Od endokrinih uzroka najčešći je primarni (hiper)aldosteronizam ili Conn-ov sindrom, a zatim bolest štitne žlezde (hipo ili hipertireoidizam), hiperkorticizam (Cushing-ov sindrom) i feohromocitom¹².

Dijagnoza

Ambulantno merenje krvnog pritiska

Merenje krvnog pritiska u ordinaciji, tj. ambulantno merenje krvnog pritiska predstavlja prvi korak u postavljanju dijagnoze RH (Slika 2)². Kako bi se izbegle lažno visoke vrednosti krvnog pritiska, savetuje se mirovanje pacijenta uz izbegavanje pušenja neposredno pre merenja,

uz primenu adekvatnih tehnika merenja koje uključuju korišćenje manžetne adekvatne veličine, elevaciju ruke u nivou srca uz oslanjanje na čvrstu podlogu, ponavljana merenja na obe ruke itd¹⁶. Daleko češći razlog pseudorezistentne hipertenzije je hipertenzija belog mantila, zbog čega se kao zlatni standard u dijagnostici RH koristi ambulantni monitoring krvnog pritiska u trajanju od 24 sata¹⁷.

24-časovni ambulantni monitoring krvnog pritiska

Detaljan pristup u evaluaciji pacijenta sa suspektom rezistentnom hipertenzijom prikazan je na Slici 2². Kod svih pacijenata kod kojih postoji sumnja na rezistentnu hipertenziju potrebno je uraditi AMKP (u trajanju od 24 sata), kako bi se, pre svega, isključila hipertenzija belog mantila¹⁷. Osim toga, AMKP (u trajanju od 24 sata) omogućava planiranje optimalnog režima doziranja terapije, kao i procenu vrednosti krvnog pritiska tokom noći, što je značajno u postavljanju dijagnoze sekundarne hipertenzije. Odsustvo pada vrednosti krvnog pritiska za više od 10% u odnosu na dnevne vrednosti („*non-dipping*“ obrazac) ili pak porast vrednosti krvnog pritiska tokom noći (reverzni „*dipping*“) često su povezani sa sekundarnom hipertenzijom¹².

Procena arterijske krutosti

Zlatni standard za neinvazivnu procenu arterijske krutosti je merenje karotidno-femoralne brzine pulsne talasa (*pulse wave velocity*, PWV)¹⁵. Alternativni način za procenu arterijske krutosti je pulsni pritisak (PP) koji predstavlja razliku vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska¹⁵.

Tabela 1. Prikaz najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije

Sekundarni uzrok	Prevalenca ^a	Prevalenca ^b	Istorija
Opstruktivna apneja u snu	> 5–15%	> 30%	Hrkanje, dnevna pospanost, jutarnja glavobolja, razdražljivost
Bubrežna parenhimska bolest	1,6–8%	2–10%	Gubitak regulacije krvnog pritiska; dijabetes; pušenje; generalizovana ateroskleroza; prethodno bubrežno popuštanje; nokturija
Stenoza renalne arterije	1,0–8,0%	2,5–20%	Generalizovana ateroskleroza; dijabetes; pušenje; rekurentni fulminantni edem pluća
Primarni aldosteronizam	1,4–10%	6–23%	Zamor; konstipacija; poliurija; polidipsija
Bolest štitne žlezde	1–2%	1–3%	Hipertireoidizam: palpitacije, gubitak kilaže, anksioznost, netolerancija toplote; Hipotireoidizam: dobijanje na kilaži, zamor, opstipacija
Kušingov sindrom	0,5%	< 1%	Dobijanje na kilaži; impotencija; zamor; psihološke promene; polidipsija i poliurija
Feohromocitom	0,2–0,5%	< 1%	Glavobolja; palpitacije; crvenilo lica; anksioznost
Koarktacija aorte	< 1%	< 1%	Glavobolja; krvarenje iz nosa; slabost u nogama ili klaudikacione tegobe

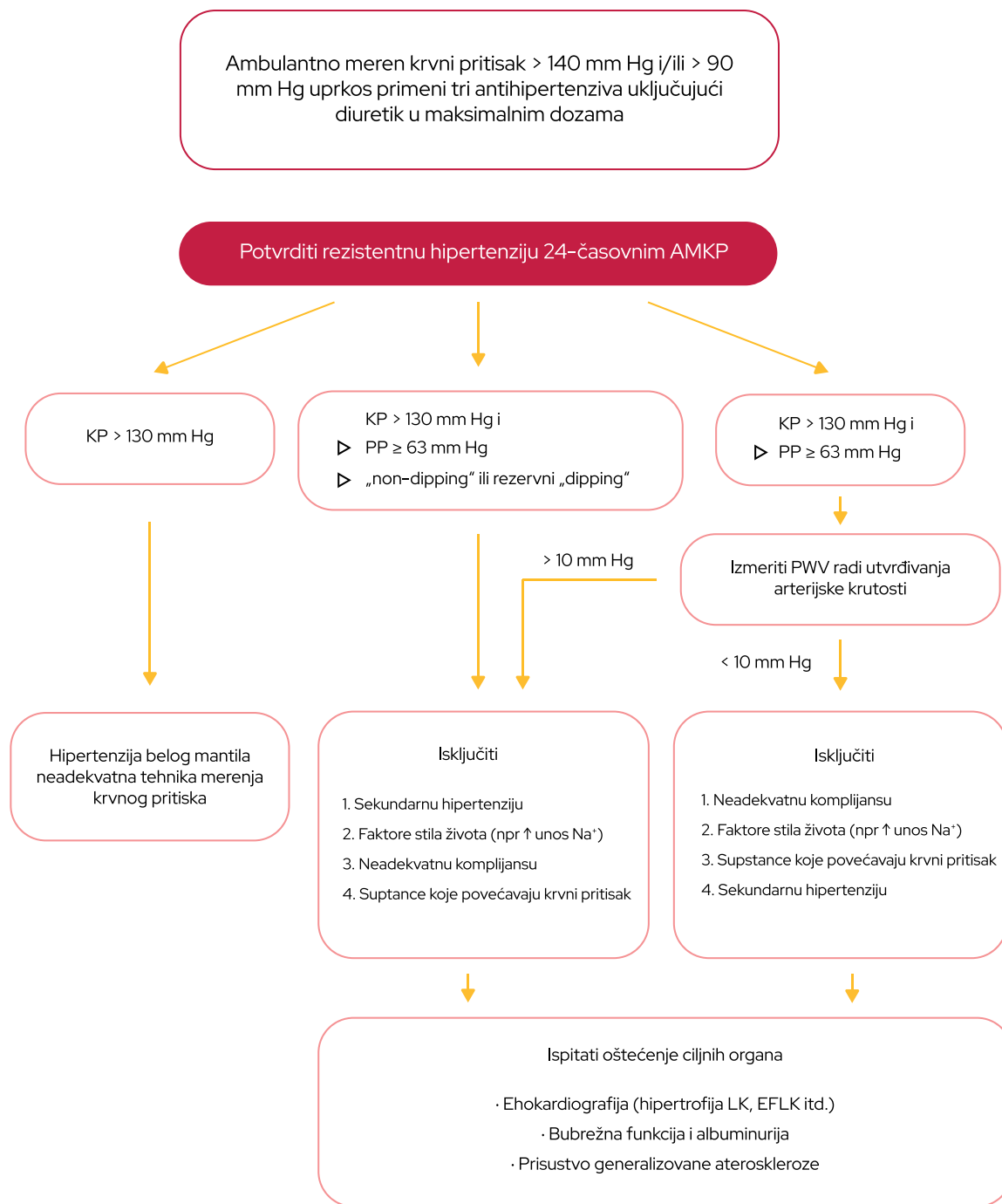
Modifikovano prema: Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J, 2014; 35(19): 1245-54.

Legenda:

^a Prevalenca u opštoj hipertenzivnoj populaciji

^b Prevalenca u populaciji pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom

Slika 2. Dijagnostički pristup kod pacijenata sa suspektom rezistentnom hipertenzijom



Modifikovano prema: Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. Eur Heart J. 2015; 36(40): 2686-95.

Legenda: **KP** – krvni pritisak; **AMKP** – ambulantni monitoring krvnog pritiska; **PWV** (pulse wave velocity) – brzina pulsog talasa; **PP** – pulsni pritisak; **LK** – leva komora; **EFLK** – ejection frakcija leve komore

Vrednosti PWV > 10 m/s, kao i vrednosti 24-časovno merenog perifernog PP ≥ 63 mm Hg ili centralnog PP > 55 mm Hg sugerišu postojanje vaskularnog remodelovanja².

Skrining na uzroke sekundarne hipertenzije

Na opstruktivnu apneju u spavanju treba posumnjati u slučaju postojanja istorije hrkanja, jutarnje glavobolje i dnevne pospanosti, udružene sa „non-dipping“ ili reverznim „dipping“ obrascem¹⁸. Skrining uključuje korišćenje upitnika

radi procene dnevne pospanosti ili monitoring spavanja kako bi se ustanovilo da li postoji pet ili više epizoda apnee/hipopnee tokom jednog sata².

Skrining za bubrežnu parenhimsku bolest treba započeti analizom urina (prisustvom proteina, eritrocita i leukocita) i određivanjem koncentracije kreatinina u serumu. U slučaju patološkog nalaza, treba sprovesti ultrazvuk bubrega². Na stenozu renalne arterije treba posumnjati u slučaju nalaza

„non-dipping“ obrasca tokom AMKP (u trajanju od 24 sata), brzog napredovanja arterijske hipertenzije, oštećenja bubrežne funkcije i rekurentnih fulminantnih edema pluća (Pickering sindrom). Kod ovih pacijenata treba sprovesti skrining na stenozu renalne arterije putem ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije ili magnetne rezonance^{19, 20}.

Kod pacijenata sa umorom, slabošću mišića, poliurijom, polidipsijom i konstipacijom treba razmotriti primarni aldosteronizam²¹. Najčešće korišćeni parametri za procenu primarnog aldosteronizma su aktivnost renina u plazmi, koncentracija aldosterona u plazmi i odnos aldosteron-renin²¹.

Terapija

Medikamentna terapija

Standardni pristup u lečenju pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom podrazumeva optimizaciju medikamentne terapije u nekoliko koraka, kako je prikazano na Slici 3².

Preporuke savetuju da prvi korak u optimizaciji medikamentne terapije bude trojna terapija, šematski prikazana kao A (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima – ACEI ili antagonista angiotenzin II receptora – ARB) + C (blokator kalcijumskih kanala – CCB) + D (tiazidu-sličan diuretik, tj. hlortalidon ili indapamid), u maksimalnoj tolerabilnoj dozi.²² ²³ Ideja kombinovane terapije zasniva se na pretpostavci da će veći broj lekova koji deluju na različite patofiziološke mehanizme koji su u osnovi hipertenzije imati veći efekat na smanjenje krvnog pritiska od monoterapije²⁴. Takođe, kombinacijom antihipertenzivnih lekova smanjuje se varijabilnost u vrednostima krvnog pritiska i poboljšava komplijansa bolesnika²⁴⁻²⁶.

Sledeći korak podrazumeva kliničku procenu bolesnika koji su i dalje hipertenzivni uprkos primeni tri antihipertenzivna leka radi otkrivanja patogenog mehanizma u osnovi rezistentne hipertenzije, i potom uvođenje antihipertenzivnog leka četvrte linije². Sve je više dokaza koji ukazuju na to da tretman četvrte linije treba da uključuje blokadu bioloških efekata aldosterona kroz upotrebu MRA⁴. Veliki broj studija i metaanaliza pokazuje efikasnost spironolaktona u dozi 25–50 mg/dan u terapiji RH²⁷⁻³⁰. Kod bolesnika koji ne tolerišu spironolakton, on se može zameniti eplerenonom u dozi 50–100 mg/dan ili amiloridom u dozi 10–20 mg/dan⁴. Studija PATHWAY-2 pokazala je superiornost spironolaktona (25–50 mg) u odnosu na placebo, bisoprolol (5–10 mg) i doksazosin (4–8 mg) u lečenju rezistentne hipertenzije²⁷. Iako nijedan od ova dva leka nije bio tako efikasan kao spironolakton, oni su značajno smanjili krvni pritisak u poređenju sa placebom kada su dodati osnovnom lečenju rezistentne hipertenzije^{4, 27}. Dakle, bisoprolol i doksazosin se mogu koristiti za lečenje RH kada je spironolakton kontraindikovano ili se ne toleriše⁴.

Spironolakton – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon koji luči zona glomeruloza kore nadbubrežne žlezde³¹. Izlučuje se prvenstveno kao odgovor na efekat renina preko angiotenzina II, u sklopu Renin – angiotenzin – aldosteron sistema (RAAS)³¹. Aldosteron ostvaruje svoje dejstvo putem vezivanja za mineralokortikoidne receptore koji se nalaze u velikom broju organa uključujući bubrege, kolon, srce, mozak (hipokampus), masno tkivo i znojne žlezde³². Glavnu ulogu aldosteron ostvaruje u bubrezima gde stimuliše resorpciju natrijuma i izlučivanje kalijuma i vodonika na nivou distalnih tubula i sabirnih kanalića³¹. Resorpcija natrijuma se smatra jednim od najznačajnijih mehanizama povećanja krvnog pritiska, što objašnjava efikasnost blokade mineralokortikoidnih receptora u redukciji krvnog pritiska^{27, 31}. Osim toga, aldosteron ostvaruje direktno dejstvo na krvne sudove dovodeći do remodelovanja, fibroze i disfunkcije endotela, kao i na srčane mišićne ćelije uzrokujući fibrozu i hipertrofiju miokarda³¹. Stoga su terapijski benefiti blokiranja mineralokortikoidnih receptora višestruki³¹.

Pokazano je da prevalenca primarnog aldosteronizma u populaciji pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom iznosi oko 20%^{33, 34}. Budući da je u ovoj populaciji pacijenata osnovni mehanizam neregulisane hipertenzije prekomerna produkcija aldosterona, jasno je da antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) igraju značajnu ulogu u njihovom lečenju. Međutim, studije su pokazale da je ova grupa lekova veoma efikasna u terapiji rezistentne hipertenzije i kod bolesnika koji nemaju dijagnozu primarnog aldosteronizma³⁴. To se može objasniti značajnom ulogom RAAS u patogenezi rezistentne hipertenzije³³.

Veliki broj studija pokazao je da su lekovi iz grupe MRA najefikasniji lekovi četvrte linije u terapiji bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom koji su prethodno bili na standardnoj antihipertenzivnoj terapiji^{27, 28, 35, 36}. Metaanalize su pokazale da dodatak spironolaktona kao antihipertenzivnog leka četvrte linije rezultira padom vrednosti ambulantno merenog krvnog pritiska u rasponu od 21/9 do 23/11 mm Hg u nerandomizovanim, kao i padom krvnog pritiska od 7/6 do 24/8 mm Hg u randomizovanim studijama^{27, 35, 36}. Slično tome, primećen je značajan pad vrednosti krvnog pritiska registrovanog 24-časovnim AMKP, koji je iznosio 17/8 mm Hg u nerandomizovanim i od 9/3 do 11/4 mm Hg u randomizovanim studijama^{27, 35, 36}.

ASCOT (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) bila je prva velika prospektivna studija koja je uključila 1.411 bolesnika kod kojih adekvatna regulacija krvnog pritiska nije postignuta uprkos primeni tri antihipertenzivna leka³⁷. Nakon srednjeg perioda praćenja od 2,9 godine, terapijskoj grupi je uveden spironolakton u prosečnoj dozi od 25 mg. Srednji period praćenja bolesnika je bio 1,3 godine, za koje vreme je registrovan pad vrednosti krvnog pritiska za 21,9/9,5 mm Hg. Takođe, ova studija je pokazala dobar bezbednosni profil

spironolaktona, sa ginekomastijom i hiperkalijemijom kao najčešćim neželjenim efektima koji su se javili kod 6%, odnosno 2% bolesnika, redom. Iako ova studija nije bila randomizovana niti placebo-kontrolisana, imala je veliki značaj s obzirom na to da je uključila veliki broj bolesnika koji su praćeni relativno dug vremenski period. Na ovom uzorku bolesnika pokazano je da je spironolakton lek koji, primenjen u malim dozama, efikasno redukuje vrednosti krvnog pritiska kod bolesnika kod kojih adekvatna regulacija nije postignuta primenom tri antihipertenzivna leka. Smanjenje krvnog pritiska je primećeno kod svih bolesnika, bez obzira na starost, pol, pušenje ili prisustvo dijabetes melitusa³⁷.

Jedna od prvih randomizovanih, dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih studija koja je ispitivala efikasnost spironolaktona kao dodatka optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji kod bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom bila je ASPIRANT studija³⁸. Ova studija je pokazala efikasnost spironolaktona u redukciji sistolnog, ali ne i dijastolnog krvnog pritiska. Moguće objašnjenje za ovakav rezultat je ograničena veličina uzorka i nizak bazični dijastolni krvni pritisak, s obzirom na to da je preko trećine uključenih bolesnika imalo izolovanu sistolnu hipertenziju³⁸. ASPIRANT-EXT bila je ekstenzija ove studije koja je uključila 161 bolesnika koji su randomizovani na spironolakton u dozi od 25 mg i placebo kao dodatak antihipertenzivnoj terapiji³⁹. Nakon perioda praćenja od osam nedelja, rezultati studije pokazali su statistički značajno veću redukciju sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u grupi bolesnika lečenih spironolaktonom. Razlika u redukciji vrednosti krvnog pritiska tokom dana, noći i vrednosti merenih AMKP (tokom 24 sata) bila je -9,8, -13,0, -10,5 i -9,9 mm Hg, redom, u korist grupe lečene spironolaktonom. Odgovarajuće razlike u dijastolnom krvnom pritisku su bile -3,2, -6,4, -3,5 i -3,0 mm Hg. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti neželjenih događaja³⁹. Važno je napomenuti da pored diuretskog efekta spironolaktona, njegovo smanjenje vaskularne krutosti verovatno igra važnu ulogu kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom, što bi takođe moglo da objasni značajno smanjenje pulsnoeg pritiska i veće smanjenje sistolnog u odnosu na dijastolni krvni pritisak kod bolesnika lečenih spironolaktonom³⁹.

Najznačajniji rezultat ASPIRANT-EXT studije je značajna redukcija noćnih vrednosti krvnog pritiska (smanjenje od -13,0/-6,4 mm Hg), na koji placebo nije uticao³⁹. Noćni krvni pritisak, kao i pulsni pritisak, predstavljaju veoma snažne prediktore budućih kardiovaskularnih događaja, na osnovu čega se pretpostavlja da bi njihova redukcija spironolaktonom mogla da pruži prognostičku korist kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom. Štaviše, pokazano je i smanjenje proteinurije i albuminurije u grupi bolesnika lečenih spironolaktonom, što ukazuje na moguće protektivno dejstvo spironolaktona u smislu smanjenja oštećenja ciljnih organa (EOD, engl. end organ damage)^{40,41}. To je posebno značajno kod bolesnika kod kojih je rezistentna hipertenzija udružena sa nekim od komorbiditeta kao što su dijabetes melitus, hronična bubrežna insuficijencija i gojaznost⁴¹.

Multicentrična, dvostruko slepa, placebo-kontrolisana studija koju su sproveli Oxlund i saradnici uključila je 119 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom tip 2⁴². Cilj studije je bio da ispita efikasnost spironolaktona u dozi od 25 mg kao dodatka maksimalnoj trojnoj antihipertenzivnoj terapiji. Sekundarni cilj bio je da se ispita efekat spironolaktona na regulaciju glikemije, urinarnu ekskreciju albumina, kao i pojava neželjenih efekata. Rezultati studije pokazali su redukciju prosečnog dnevnog krvnog pritiska za 8,9/3,7 mm Hg. Takođe, ambulantno meren krvni pritisak, noćni (meren tokom 24 sata) i pulsni pritisci su značajno smanjeni. Odnos albumin/kreatinin u urinu bio je značajno smanjen u grupi bolesnika koja je primala spironolakton, što korelira sa rezultatima prethodno pomenute ASPIRANT-EXT studije koja je pokazala smanjenje albuminurije i proteinurije kod bolesnika lečenih spironolaktonom^{39,42}. Rezultati ove studije su takođe pokazali da primena spironolaktona ne utiče na kontrolu glikemije, kao i da je hiperkalijemija najčešći neželjeni događaj koji je doveo do smanjenja doze u tri slučaja i prekida primene leka u jednom.

Poseban izazov predstavlja lečenje bolesnika sa RH i pridruženom hroničnom bubrežnom insuficijencijom⁴³. Studija koju su sproveli Abolghasmi i Taziki uključila je 41 bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom drugog i trećeg stepena - GFR (engl. *Glomerular Filtration Rate* 25-30 ml/min). Rezultati studije pokazali su značajnu redukciju sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska uz dobar bezbednosni profil. Nakon 12 nedelja praćenja, registrovana je srednja redukcija sistolnog krvnog pritiska 36 ± 10 mm Hg i dijastolnog 12 ± 2 mm Hg. Hiperkalijemija, definisana kao vrednosti kalijuma $> 5,5$ meq/L, registrovana je samo kod jednog bolesnika lečenog spironolaktonom⁴³.

Najveća dvostruko slepa, placebo-kontrolisana, randomizovana studija koja je poredila različite grupe lekova primenjene kao dodatak standardnoj antihipertenzivnoj terapiji kod bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom bila je prethodno pomenuta PATHWAY-2 studija. Ova studija je ispitivala efikasnost spironolaktona (u dozi od 25-50 mg) u odnosu na placebo, bisoprolol (u dozi od 5-10 mg) i doksazosin (u dozi od 4-8 mg) u lečenju rezistentne hipertenzije²⁷. Uključeno je 335 pacijenata koji su primali spironolakton, doksazosin, bisoprolol ili placebo u jednoj dnevnoj dozi kao dodatak standardnoj antihipertenzivnoj terapiji. Pacijenti su praćeni tokom 12 nedelja, a primarni ciljni događaj bio je redukcija vrednosti krvnog pritiska merenog u kućnim uslovima. Rezultati ove studije pokazali su da je spironolakton superiorniji od placeba, kao i druga dva antihipertenzivna leka pojedinačno. Upotreba spironolaktona dovela je do redukcije krvnog pritiska kod 58% ispitanika, a prosečan pad vrednosti krvnog pritiska na kraju studije iznosio je 13/6 mm Hg za krvni pritisak meren u kućnim uslovima i 21/10 mm Hg za ambulantno merene vrednosti. Ograničenje ove studije ogleda se u nedostatku merenja vrednosti krvnog pritiska (tokom 24 sata). Takođe, rezultati PATHWAY-2 studije su pokazali dobar bezbednosni profil spironolaktona,

s obzirom na to da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prekida terapije zbog neželjenih efekata kod bolesnika koji su lečeni spironolaktonom u odnosu na ostale grupe bolesnika²⁷.

Osim što je pokazana superiornost spironolaktona u odnosu na ostale lekove četvrte linije, pokazano je da spironolakton ima uporedivu efikasnost u redukciji krvnog pritiska u odnosu na novije modalitete lečenja rezistentne hipertenzije⁴⁴. Češka PRAGUE-15 studija uključila je 106 bolesnika sa stvarnom rezistentnom hipertenzijom, koja je dokazana AMKP (merena tokom 24 sata), i koji su prethodno bili na standardnoj antihipertenzivnoj terapiji. Bolesnici su randomizovani u dve grupe: na renalnu denervaciju (RDN) ili spironolakton u dozi od 25 mg kao dodatak maksimalnoj medikamentnoj terapiji⁴². U obe grupe registrovana je signifikantna redukcija vrednosti krvnog pritiska, kao ambulantno merenog (-12,4 mm Hg u RDN grupi, nasuprot -14,3 mm Hg u grupi lečenoj spironolaktonom), tako i krvnog pritiska (merenog tokom 24 sata) (-8,6 mm Hg u RDN grupi i -8,1 u farmakološkoj grupi). Između dve ispitivane grupe nije bilo statistički značajne razlike u redukciji krvnog pritiska, ali je u obe grupe registrovana značajna redukcija u odnosu na bazične vrednosti⁴⁴.

Važno je napomenuti da je u navedenim studijama primenjivana doza spironolaktona 25–50 mg/dan. Primećeno je da je antihipertenzivni efekat spironolaktona dozno zavistan, odnosno da je redukcija krvnog pritiska raste sa povećanjem doze, do maksimalnih 50 mg/dan. Povećanje doze preko 50 mg/dan ne dovodi do dalje značajne redukcije krvnog pritiska, ali povećava učestalost neželjenih efekata²⁸.

Najčešći neželjeni efekat primene spironolaktona je hiperkalijemija, čija se incidenca u različitim studijama kreće od 3% do 36%⁴⁵. Predisponirajući faktori za hiperkalijemiju su hronična bubrežna insuficijencija, istovremena upotreba drugih lekova (ACEI, ARB) i povišene bazične vrednosti kalijuma u serumu⁴⁶. Stoga je potrebna stroga kontrola vrednosti kalijuma u serumu u prvih mesec dana od uvođenja spironolaktona, a potom redovno praćenje na godišnjem nivou. Poslednje ESH/ESC preporuke ograničavaju upotrebu spironolaktona u terapiji RH na pacijente sa GFR > 45 mL/min i koncentracijom kalijuma u plazmi od < 4,5 mmol/L⁴. Hiperkalijemija se može rešiti smanjenjem doze spironolaktona, dodavanjem ili povećavanjem doze tiazida ili tiazidu-sličnog diuretika ili, eventualno, dodavanjem diuretika Henleove petlje. Ukoliko i dalje perzistira hiperkalijemija, može se razmotriti uvođenje amilorida, koji ima manji potencijal za izazivanje hiperkalijemije⁴⁶.

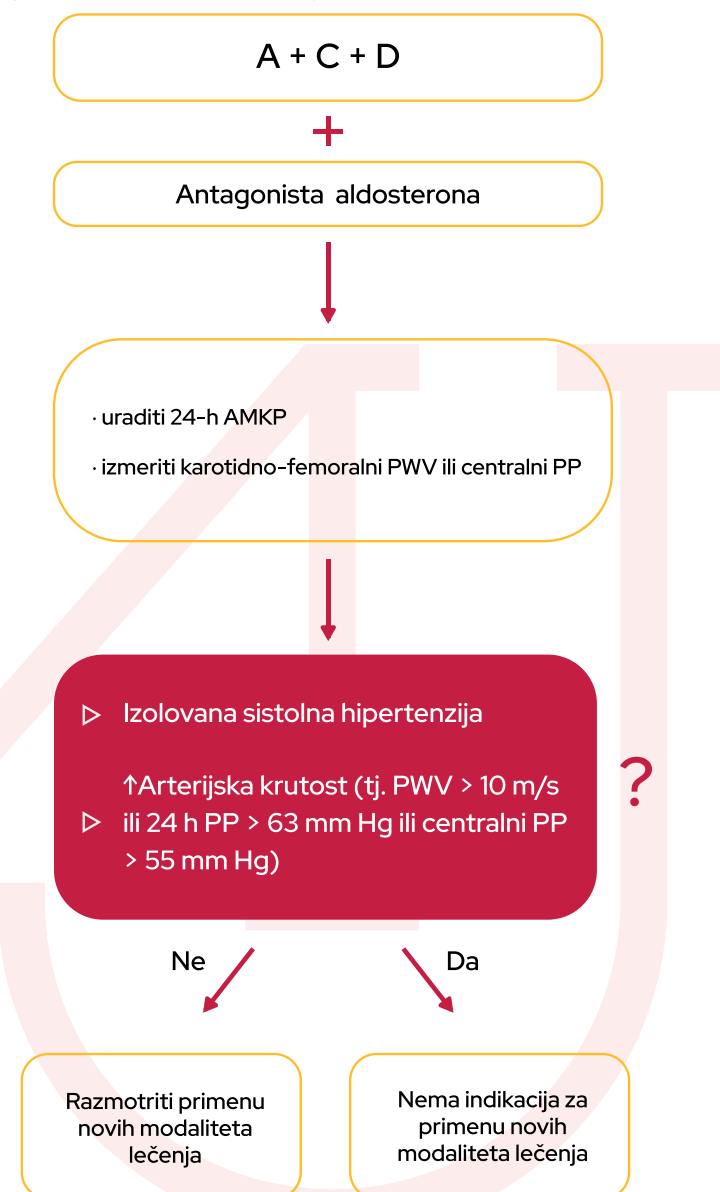
Drugu značajnu grupu neželjenih efekata čine antian-drogeni i progestacijski efekti koji pre svega podrazumevaju bolnu osetljivost dojki i ginekomastiju⁴⁷. Ostali efekti, poput impotencije, gubitka libida i poremećaja menstrualnog ciklusa su ređi. Stopa ginekomastije u terapiji pacijenata sa

hipertenzijom kreće se između 3,9 i 52%⁴⁷. Navedeni neželjeni efekti su dozno-zavisni i u najvećem broju slučajeva reverzibilni nakon ukidanja leka. U slučaju pojave antiandrogenih neželjenih efekata spironolakton se može zameniti amiloridom ili eplerenonom⁴⁶.

Novi modaliteti lečenja rezistentne hipertenzije

Kod pacijenata koji su i dalje hipertenzivni uprkos primeni optimalne medikamentne strategije lečenja trebalo bi razmotriti novije modalitete lečenja, koji uključuju stimulaciju karotidnih baroreceptora i katetersku renalnu denervaciju (RDN)^{2, 48}. Na Slici 3 pokazan je detaljan postupak skrininga pacijenata radi utvrđivanja pogodnosti za primenu novih modaliteta lečenja². Kod bolesnika kod kojih postoji ISH ili

Slika 3. Skrining pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom za primenu novih modaliteta lečenja



Modifikovano prema: Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Sc-herrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. Eur Heart J. 2015; 36(40): 2686-95.

povećana arterijska krutost ove procedure su kontraindikovane, s obzirom na to da su studije pokazale da se kod navedene grupe pacijenata neće dobiti zadovoljavajući efekat².

Stimulacija karotidnih baroreceptora podrazumeva bilateralnu hiruršku implantaciju električnih stimulatora baroreceptora u nivou karotidnih sinusa, gde su smešteni baroreceptori⁴⁹. Stimulacija baroreceptora vodi slabljenju simpatičke stimulacije perifernih krvnih sudova i srca. Navedeno dovodi do vazodilatacije i smanjenog minutnog volumena sa posledičnim smanjenjem vrednosti MAP-a⁵⁰.

Renalna kateterska denervacija (RDN) podrazumeva uvođenje katetera do renalne arterije transfemoralnim

putem, nakon čega sledi apliciranje radiofrekventne energije koje se ponavlja 4-5 puta. Nakon toga se navedeni postupak ponavlja na kontralateralnoj renalnoj arteriji⁴⁸. Princip RDN u terapiji RH zasniva se na saznanju da renalna simpatička vlakna imaju značajan uticaj na oslobađanje renina, retenciju soli i vode i regulaciju protoka krvi kroz bubrege, što ima značajnu ulogu u patogenezi hipertenzije⁴⁸. Zahvaljujući povezanosti renalnih aferentnih i eferentnih simpatičkih puteva, ablacija aferentnih vlakana rezultira istovremenim smanjenjem eferentnog nadražaja. Na taj način se ostvaruje lokalna ali i sistemska redukcija simpatičkog nadražaja, što se ogleda u smanjenju oslobađanja noradrenalina, kako na nivou bubrega, tako i na nivou čitavog organizma⁴⁸.

Zaključak

Rezistentna hipertenzija je čest zdravstveni, ekonomski i društveni problem, koji uzrokuje povećan morbiditet, mortalitet i smanjen kvalitet života. U poslednjoj deceniji došlo je do porasta interesovanja istraživača za rasvetljavanje patogeneze, dijagnoze i lečenja rezistentne hipertenzije.

Spironolakton je efikasan i bezbedan u lečenju bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom, ukoliko se koristi u skladu sa Sažetkom karakteristika leka.

Abstract

Hypertension is the most common chronic non-communicable disease, and it is estimated that about 7 million deaths a year are associated with poor regulation of blood pressure. In addition, these patients have a higher incidence of disability as well as increased treatment costs. One of the most important causes of poor blood pressure regulation is resistant hypertension. Due to all the above, in the last decade, there has been an increase in researchers' interest in studying the pathogenesis, diagnosis and treatment of resistant hypertension. However, the latest data indicate that 20% of women and 24% of men with arterial hypertension still have poor regulation of blood pressure, despite the use of maximum doses of three antihypertensive drugs (including diuretics) and an appropriate lifestyle. In these patients, the recommendations advise the introduction of mineralocorticoid receptor antagonists as a fourth-line drug, and in case of unsatisfactory therapeutic effect, consideration of new treatment modalities (renal catheter denervation and baroreceptor stimulation).

In this article, we summarize the current knowledge on different pathogenetic mechanisms and adequate diagnostic approaches in patients with resistant hypertension. We also gave an overview of current therapeutic approaches, with special reference to spironolactone.

Keywords: resistant hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone

Literatura

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–80.
2. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2686–95.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019; 105(2): 98–105.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104.

5. Whelton PK, Robert MC, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): e13-e115.
6. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res*. 2019; 124(7): 1061-70.
7. Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, Legaspi JMO, Veledar E, Deka A, et al. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 2013; 26(12): 1452-8.
8. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(11): 2063-70.
9. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a Common Cause of Resistant Hypertension. *Annu Rev Med*. 2013; 64: 233-47.
10. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30(6): 1047-55.
11. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012; 125(1): 14-22.
12. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014; 35(19): 1245-54.
13. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Jul; 19(7): 56.
14. Grassi G, Bombelli M, Buzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014; 37(6): 479-83.
15. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2): 232-9.
16. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension: An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(22): 1749-57.
17. Pena-Hernandez C, Nugent K, Tuncel M. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Prim Care Community Health*. 2020; 11: 1-8.
18. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003; 26(1): 15-9.
19. Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. *Eur Heart J*. 2011; 32(13): 1590-8.
20. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J*. 2011; 32(18): 2231-5.
21. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11): 2293-300.
22. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012; 98(3): 254-61.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-20.
24. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*. 2011; 32(20): 2499-506.
25. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M, Brzozowska-Villatte R, Asmar R. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens*. 2017; 35(7): 1481-95.
26. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55(2): 399-407.
27. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2059-68.
28. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(10): 1021-30.
29. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39: 257-63.
30. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2017; 233: 113-7.
31. GA A Kline, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017; 189(22): E773-E778.
32. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Compr Physiol*. 2014; 4(3): 965-94.
33. Yugar-Toledo JC, Modolo R, Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13: 403-11.
34. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017; 30(2): 103-9.
35. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*. 2015; 28(11): 1376-85.
36. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(5): 7270-8.
37. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial I. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 839-45.
38. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011; 57: 1069-75.
39. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*. 2014; 93:e162.
40. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57: 3-10.
41. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1085-9.
42. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013; 31: 2094-102.
43. Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22: 75.
44. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurík K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015; 65(2): 407-13.
45. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Feb; 16(2): 414.
46. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Widimský Jr J. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(11): 81.
47. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(4): 839-45.
48. Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J*. 2011; 32(5): 537-44.
49. Borisenko O, Beige J, Lovett EG, Hoppe UC, Bjessmo S. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *J Hypertens*. 2014; 32(3): 681-92.
50. Kougiyas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010; 16(1): RA1-RA8.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 02.02.2022.

Prihvaćeno: 21.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.

KARDIOMIOPATIJE – KLASIFIKACIJA, DIJAGNOSTIKA I MODALITETI LEČENJA

CARDIOMYOPATHIES - CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT MODALITIES

Ratko Lasica^{1,2},
Mina Radovanović Radosavljević^{1,3},
Arsen Ristić^{1,3},
Lazar Đukanović⁴,
Gordana Krljanac^{1,3},
Milika Ašanin^{1,3}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁴ Kovid bolnica Batajnica, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Doc. dr Ratko Lasica

Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Pasterova 2, Beograd, Srbija

drlasica@gmail.com

Sažetak

Kardiomiopatije (KM) predstavljaju heterogenu grupu oboljenja različite etiologije, koja dovode do morfološkog i funkcionalnog oštećenja srca. Tokom istorije postojali su mnogobrojni pokušaji njihove klasifikacije, a najnovija podela Evropskog udruženja kardiologa (iz 2008. godine) svrstala je sve KM u četiri osnovna fenotipa: dilatativna KM, hipertrofična KM, restriktivna KM i aritmogena KM desne komore. Ostale KM su svrstane u neklasifikovane. Prema obliku nasleđivanja podeljene su na familijarne (genetske) i nefamilijarne forme bolesti. Važnost KM se ogleda ne samo u njihovoj velikoj incidenciji u opštoj populaciji nego i u veoma teškoj kliničkoj prezentaciji u trenutku njihovog dijagnostikovanja. Tegobe kod većine bolesnika nastaju postepeno i tiho, a prva manifestacija bolesti može biti neka od fatalnih komplikacija (maligni poremećaj ritma ili sistemska embolizacija). Razlikovanje KM od hipertenzivnog, ishemijskog i valvularnog oboljenja srca predstavlja težak diferencijalno-dijagnostički problem koji je

neophodno rešiti zbog različitih modaliteta lečenja ovih stanja. KM predstavlja jedan od najčešćih uzroka razvoja srčane slabosti, a terminalna srčana slabost je vodeća indikacija za transplantaciju srca. Zbog toga lečenje KM ima za cilj smanjenje simptoma srčane insuficijencije (prateći najnovije smernice za lečenje srčane insuficijencije) i poboljšanje srčane funkcije. Učestalost malignih poremećaja srčanog ritma i naprasne srčane smrti je mnogo češća u populaciji bolesnika sa KM. Pored standardne medikamentozne terapije sve češće se u okviru lečenja ovih bolesnika koristi imunosupresivna terapija, hirurške procedure (ugradnja pejsmejke, implantabilnog kardioverter defibrilatora, septalna miektomija, ugradnja uređaja za privremenu mehaničku cirkulatornu potporu (EKMO, Impella, LVAD)). S obzirom na to da veliki broj KM predstavlja nasledna oboljenja i da im je često komplikovan tok lečenja, veoma su važni preventivni pregledi stanovništva u cilju pravovremene dijagnostike ovih oboljenja, kao i genetički skrining najbližih rođaka obolelih od KM.

Ključne reči: kardiomiopatije, klasifikacija, dijagnostičke metode, akutna stanja, metode lečenja

Uvod

Kardiomiopatije su heterogena grupa oboljenja koja nastaju zbog oštećenja srčanog mišića koje nije posledica ishemijske, hipertenzivne, perikardne ili valvularne bolesti srca. Prvu značajnu klasifikaciju kardiomiopatija dala je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 1995. godine, koja je KM definisala kao „bolesti miokarda povezane sa srčanom disfunkcijom“. Ova klasifikacija je pored do tada prihvaćenih oblika KM [hipertrofična kardiomiopatija (HKM), dilatativna kardiomiopatija (DKM) i restriktivna kardiomiopatija (RKM)],

uvrstila u svoju podelu i aritmogenu kardiomiopatiju desne komore (AKDK)¹. Američko udruženje kardiologa je 2006. godine definisalo KM kao heterogenu grupu bolesti miokarda koje su izazvane različitim spektrom uzroka (predominantno genetskih), a ispoljavaju se komorskom hipertrofijom ili dilatacijom, a praćene su mehaničkom ili električnom disfunkcijom². Prema toj klasifikaciji primarne kardiomiopatije su one koje su isključivo ograničene na srčani mišić i dodatno su prema etiologiji podeljene u tri tipa: genetske, mešovite (stečene i genetske) i stečene. Kod sekundarnih kardiomiopatija oštećenje miokarda je posledica sistemske bolesti ili bolesti više organa i sistema. Prema ovoj podeli, bolesti jonskih kanala (sindrom dugog QT intervala i Brugada sindrom) su takođe uključene u genetske KM. Nasuprot tome, klasifikacija koju je objavilo Evropsko udruženje kardiologa 2008. godine bila je proširena klasifikacija SZO iz 1995. godine. Ovo udruženje je definisalo kardiomiopatije kao bolest miokarda kod kojih je srčani mišić strukturno i/ili funkcionalno poremećen, a u odsustvu koronarne bolesti, hipertenzije, valvularnih bolesti ili kongenitalnih bolesti srca⁵. Ova klasifikacija je prevashodno zasnovana na prisustvu morfoloških i funkcionalnih abnormalnosti miokarda kao i naslednog, tj. nenaslednog porekla bolesti. Osnovni fenotipi ove klasifikacije su: HKM, DKM, RKM, AKDK i neklasifikovane kardiomiopatije. Dodatna podela je na familijarne ili nasledne oblike (kod više od jednog člana porodice javlja se isti poremećaj ili fenotip koji je uzrokovan istom genetskom mutacijom) i nefamilijarne KM (izostajanje bolesti kod članova porodice obolelog). KM su takođe podeljene na idiopatske (kod kojih nije moguće identifikovati jasan etiološki činilac) i stečene KM (srčano oštećenje je rezultat delovanja jasne nokse). Odstupanje od klasifikacije SZO iz 1995. godine je u isključivanju uzroka disfunkcije leve komore kao što su koronarna arterijska bolest, hipertenzija, bolest zalistaka i urođenih srčanih mana. Za razliku od podele KM Američkog udruženja kardiologa, kanalopatije više nisu bile deo klasifikacije³. Sticanjem znanja o genetskom uzroku nastanka KM, danas je identifikovano više od 60 gena koji mogu biti uzrok bolesti⁴. Heterogenost kliničkog ispoljavanja KM, prisustvo vansrčanih manifestacija, različiti oblici nasleđivanja i njihovo bolje poznavanje usloveli su pojavu nove klasifikacije KM od Svetske federacije za srce 2013. godine⁴. U okviru ove klasifikacije se koristi akronim MOGES, gde svako slovo predstavlja karakteristiku bolesti: M – morfo-funkcionalni fenotip koji je u korelaciji sa trenutnom kliničkom klasifikacijom KM; O – organ ili sistem organa koji je zahvaćen bolešću; G – genetsko (familijarno) nasleđivanje, E – opis etiološkog činioca; S – koja uključuje dva kriterijuma trenutnog kliničkog stanja u skladu sa Američkim udruženjem kardiologa (A-D) i Njujorške asocijacije za srce (NYHA I-IV)⁴.

Dilatativna kardiomiopatija

DKM karakterišu dilatacija leve komore (LK) i smanjena globalna sistolna disfunkcija (EF – 50%), u odsustvu koronarne arterijske bolesti ili bilo kog drugog uzroka koji

bi se mogao identifikovati (poput sistemske hipertenzije, valvularne bolesti)³.

Epidemiologija i etiologija DKM

DKM predstavlja treći po učestalosti uzrok srčane insuficijencije sa procenjenom prevalencom od 40 slučajeva na 100.000 osoba i godišnjom incidencom od 7 slučajeva na 100.000 osoba^{2, 5}. Kao i za mnoge druge KM, prevalenca DKM je potcenjena, jer mnogi bolesnici mogu u ranoj fazi bolesti biti asimptomatski. Uzroci DKM mogu se klasifikovati na genetske i negenetske, ali postoje preklapanja između ove dve grupe. Na familijarnu formu bolesti treba posumnjati kada u porodičnoj anamnezi postoji podatak o iznenadnoj srčanoj smrti, bolesti sprovodnog sistema ili miopatiji skeletnih mišića³.

Klinički i ehokardiografski skrining u porodicama obolelih od DKM nudi dokaze o familijarnoj formi bolesti koja se dijagnostikuje u 20–35% slučajeva⁵. Kod 35% slučajeva, DKM je posledica mutacije gena koji kodiraju proteine citoskeleta, sarkomera i nuklearnog omotača⁵. Odnos javljanja DKM kod muškaraca u odnosu na žene je 3 : 1 respektivno⁶. Najčešći mehanizam pojave nenasledne DKM je hronična upala, koja je posledica autoimunih mehanizama i virusnih infekcija. Prisustvo genoma virusa kod osoba sa DKM dokazano je endovaskularnom biopsijom srca. Takođe se smatra da je virusna etiologija bolesti verovatno češća nego što se pretpostavlja⁷. Konzumacija alkohola se pokazala kao značajan faktor rizika za razvoj DKM. Studije ukazuju da bolesnici sa DKM 3,8–47% redovno konzumiraju alkoholna pića⁸. Forma DKM koja se javlja tokom poslednjih meseci trudnoće ili u toku pet meseci posle porođaja kod žena, bez prethodno poznatog oštećenja srca naziva se peripartalna KM^{9, 10}. U dečijem dobu 60% svih kardiomiopatija otpada na DKM, a kao glavni uzrok se navode genetske mutacije, miokarditisi i urođeni poremećaji metabolizma⁵.

Klinička slika DKM

Tegobe kod većine obolelih od DKM nastaju postepeno, pa se dijagnoza postavlja tek u uznapređovalom stadijumu bolesti ili u slučaju familijarnog skrininga zbog obolelog bliskog rođaka. Neki bolesnici imaju proširenu LK mesecima ili čak godinama pre nego što se tegobe jave. Glavni patofiziološki poremećaj u DKM je smanjena sistolna funkcija LK i posledična srčana insuficijencija. Dilatirana LK je često remodelovana i poprima sferičan oblik. Dilatacija i disfunkcija desne komore mogu postojati, ali nisu neophodne za postavljanje dijagnoze. Umerenu (blagu) dilatativnu kongestivnu KM imaju bolesnici sa uznapređovalom srčanom insuficijencijom i teškom sistolnom disfunkcijom LK, ali kod kojih LK nije značajno dilatirana (manje od 10–15% iznad referentnih dijametara)³. Simptomi levostrane i/ili desnostrane srčane slabosti manifestuju se dispnejom u naporu, malaksalošću, ortopnejom, paroksizmalnom noćnom

Tabela 1. Karakteristike različitih tipova kardiomiopatija

	DKM	HKM	RKM	AKDK	NKLIK	Takotsubo
Simptomi	<ul style="list-style-type: none"> - Zamor - Malaksalost - Palpitacije - Otežano disanje - Sistemske/plućne embolije 	<ul style="list-style-type: none"> - Zamor - Otežano disanje - Sinkopa - Palpitacije 	<ul style="list-style-type: none"> - Zamor - Otežano disanje - Bol u grudima - Simptomi sistemske bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> - Palpitacije - Sinkopa - Bol u grudima - NSS 	<ul style="list-style-type: none"> - Sistemske embolizacije - Palpitacije 	<ul style="list-style-type: none"> - Bol u grudima - Otežano disanje - Malaksalost - Sinkopa - Mučnina - Preznojavanje
Znaci	<ul style="list-style-type: none"> - Prisutan S3 i S4 - Šum MR i/ili TR - Otoci potkolenica 	<ul style="list-style-type: none"> - Prisutan S4 - Apikalni tril - Sistolni šum - pojačava se pri Valsalvinom manevru 	<ul style="list-style-type: none"> - Prisutan S3 - Šum MR ili TR - Otoci potkolenica + Kussmalov znak 	<ul style="list-style-type: none"> - Aritmije iz DK - NSS - Znaci IDS 	<ul style="list-style-type: none"> - Aritmije - Znaci sistemske embolizacije - Znaci srčane slabosti 	<ul style="list-style-type: none"> - Tahikardija - Bradikardija - Preznojavanje
EKG	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ voltaža QRS-a - Sinusna tahikardija - Pretkomorske i komorske aritmije - ST-T promene - BLG 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofija LKi LPK - Pretkomorske i komorske aritmije - ST-T promene - Patološki Q zubci - Negativni T talasi 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ voltaža QRS-a - Atrijalna fibrilacija - Poremećaji sprovođenja 	<ul style="list-style-type: none"> - Produžen QRS - Inverzija talasa u V2-V3 - epsilon talasa u V1-V3 - VT po tipu BLG - Česte VES 	<ul style="list-style-type: none"> - BLG - Hipertrofija LK - AF - Produžen QT interval 	<ul style="list-style-type: none"> - ST elevacija uz inverziju T talasa - obično bez ST depresije u recipročnim odvodima
EHO	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatirana LK - Zidovi LK - normalni/istanjeni - MR i/ili TR - ↓ EFLK - DF-poremećena - ↑ ESV LK 	<ul style="list-style-type: none"> - (a)simetrična hipertrofija LK - ↓ dijometri šupljine LK - Sužen ITLK sa gradijentom pritiska - SF - očuvana - DF - poremećena - ↓ ESV LK - SAM 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalni/simetrično zadebljali zidovi LK - Zidovi LK - kruti - Dimenzije LK - normalne/smanjene - Aneurizma DK - SFLK - očuvana - DFLK - poremećena - ↓ ESV LK 	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ DK - Regionalna diskinezija ili aneurizma DK - SFLK normalna/lako ↓ - DF - normalna - ESV LK - normalan 	<ul style="list-style-type: none"> - Zid LK-trabekuliran - ↓ SFLK, DF - poremećena - Tromb u LK - ↑ LP 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolazna hipokinezija/akinezija/diskinezija u srednjim segmentima LK - „Baloniranje“ vrha LK - ↓ SFLK
RTG	<ul style="list-style-type: none"> - srčana senka - ↑ plućni vaskularni crtež - Znaci edema pluća 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalna/blago - ↑ srčana senka - ↑ LPK 	<ul style="list-style-type: none"> - Uvećana srčana senka - Naglašen plućni vaskularni crtež 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalan nalaz - Uvećanje DK 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalan - Blago uvećana srčana senka 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalan - Znaci edema pluća
Kateterizacija srca	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatacija/disfunkcija LK - ↑ pritisak punjenja LK - MR i/ili TR - ↓ kardiak output 	<ul style="list-style-type: none"> - Smanjena komplijansa LK - MR - Dinamski gradijent u ITLK 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ komplijansa LK - Square root sign - Očuvana SF - ↑ pritisak punjenja LK i DK 	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatacija DK - Lokalizovane aneurizme DK 	<ul style="list-style-type: none"> - Restriktivna hemodinamika 	<ul style="list-style-type: none"> - Prolazna disfunkcija i „baloniranje“ srednjih i apikalnih segmenata LK

Legenda: ↓ - smanjen/a; ↑ - povećan/a; **DKM** - dilatativna kardiomiopatija; **HKM** - hipertrofična kardiomiopatija; **RKM** - restriktivna kardiomiopatija; **AKDK** - aritmogena kardiomiopatija desne komore; **NKLIK** - nekompaktna kardiomiopatija leve komore; **S3** - treći srčani ton; **S4** - četvrti srčani ton; **LK** - leva komora; **LPK** - leva pretkomora; **DK** - desna komora; **MR** - mitralna regurgitacija; **TR** - trikuspidalna regurgitacija; **EFLK** - ejectiona frakcija leve komore; **SFLK** - sistolna funkcija leve komore; **DFLK** - diastolna funkcija leve komore; **ITLK** - izlazni trakt leve komore; **ESV** - endsistolni volumen; **SAM** - priljublivanje prednjeg mitralnog kuspisa i hipertrofičnog septuma u sistoli; **NSS** - naprasna srčana smrt; **VT** - ventrikularna tahikardija; **BLG** - blok leve grane; **IDS** - insuficijencija desnog srca.

dispnejom, perifernim edemima i palpitacijama. Insuficijencija levog srca se javlja kao inicijalna manifestacija bolesti u 75% odraslih, uz dispneju kao glavni simptom¹¹. Sistemske ili plućne embolizacije je početna manifestacija u oko 4% slučajeva. Pojava bolova u grudima nije retka, ali tipični anginozni bolovi nisu uobičajeni i mogu ukazivati na ishemijsko obojenje srca. Cerebrovaskularni insult i sinkope takođe mogu da komplikuju tok bolesti¹².

Fizikalni pregled i dijagnostička strategija

Kod bolesnika sa DKM fizikalnim pregledom se otkriva različit stepen kardiomegalije i znaci kongestivne srčane insuficijencije. U odmakloj fazi bolesti dominira hipotenzija, a jugularni venski pritisak je povišen. Treći i četvrti srčani ton se često registruju. Teleradiografijom srca i pluća dijagnostikuje se uvećana srčana silueta na račun LK (mada često i generalizovana kardiomegalija), znaci venske hipertenzije i intersticijalnog ili alveolarnog edema pluća¹³. Elektrokardiografijom se registruje niska voltaža QRS kompleksa, sinusna

tahikardija ili atrijalna fibrilacija, ventrikularne aritmije, difuzne nespecifične promene ST-segmenta i T-talasa, kao i intraventrikularni poremećaji sprovođenja. U EKG nalazu možemo imati slabu progresiju R zubca ili blok leve grane¹⁴. Ehokardiografija ima ključni značaj u dijagnozi DKM. Ehokardiografske karakteristike DKM su dilatacija i sistolna disfunkcija LK sa poremećenom globalnom kontraktilnošću (EFLK < 45%)¹⁵. U manjem broju slučajeva DKM, enddiastolni dijametar LK je još uvek unutar 15% normalnih vrednosti¹⁵.¹⁶. Zidovi LK su normalni, istanjeni ili minimalno hipertrofirani. Enddiastolni i endsistolni volumeni, kapilarni plućni i centralni venski pritisak su povećani. Kod ovih bolesnika se još može registrovati sferično remodelovanje LK, sistolna dishromija LK kao i prisustvo tromba u LK koje najčešće nastaje kada je EF < 35%⁹.

Novе histohemijske, imunološke i molekularno-biološke tehnike poboljšavaju dijagnostički uspeh, posebno ukoliko je infektivni činiłac uzrok oboljenja. Prema konsenzusu Evropskog udruženja kardiologa preporučuje se da svi bolesnici sa sumnjom na inflamatornu KM treba da se podvrgnu endomiokardnoj biopsiji kako bi se identifikovao tip inflamatornog infiltrata i planirala strategija lečenja¹⁷.

Lečenje DKM

Lečenje ima za cilj smanjenje simptoma srčane insuficijencije i poboljšanje srčane funkcije. S obzirom na to da su smernice za lečenje srčane insuficijencije kod bolesnika sa smanjenom EF uključivale veliki broj bolesnika sa neishemijskom etiologijom DKM, terapija DKM treba da je vođena aktuelnim smernicama za srčanu slabost Evropskog udruženja kardiologa i Američkog kardiološkog udruženja^{18, 19}. Terapijski režim prvenstveno obuhvata dijetalno-higijenske mere poput odmora, smanjenja fizičke aktivnosti, kontrole telesne težine, obustave pušenja i umerenog unošenja soli i alkohola. U slučaju akutne srčane insuficijencije na terenu, u toku transporta bolesnika do bolničke ustanove, neophodno je da ekipa hitne pomoći hitno primeni potporu kiseonikom, nitratom i diureticima. U intenzivnim negama neophodno je monitorsko praćenje srčanog rada, praćenje pulsne oksimetrije i elektrokardiograma. Ukoliko bolesnik ima respiratornu insuficijenciju neophodna je ventilaciona potpora, a možda i intubacija.

Klase korišćenih lekova su sledeće:

a) Angiotenzin konvertujućı enzimski inhibitori (ACE inhibitori)/ angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor (ARNI), beta-blokatori, angiotenzin II receptor blokatori, antagonisti aldosterona (spironolakton), SGLT-2 inhibitori (dapaglifozin/ empaglifozin) – smanjuju morbiditet i mortalitet.

b) Preparati nitroglicerina (isosorbidnitrata – redukuje afterload) i hidralazina – pozitivno utiču na preživljavanje bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

c) Srčani glikozidi, diuretici Henleove petlje, antiaritmici, inotropni agensi.

d) Antikoagulantna terapija je indikovana kod bolesnika sa DKM, fibrilacijom pretkomora i prisustvom tromboze u LK.

e) Imunosupresivna terapija je indikovana kod bolesnika sa DKM i miokardnom inflamacijom dokazanom na endomiokardnoj biopsiji.

f) Različite hirurške opcije kod bolesnika refraktornih na medikamentozno lečenje: resinhronizaciona terapija (biventrikularni pejsing), automatski implantabilni kardioverter – defibrilator (za razliku od antiaritmika implantacija kardioverter defibrilatora je poboljšala dugoročno preživljavanje), transplantacija srca.

Akutna stanja u DKM

1. Akutna srčana insuficijencija ili akutna dekompenzacija hronične srčane insuficijencije;

2. Poremećaji srčanog ritma (maligne aritmije) nastaju zbog promena u strukturi srčanog zida i promena u pritiscima u srčanim komorama. S obzirom na to da su praćeni značajnim hemodinamskim pogoršanjem, zahtevaju hitnu primenu odgovarajućih antiaritmika, odnosno električnu konverziju srčanog ritma ukoliko farmakološka terapija ne dovede do konverzije ritma;

3. Embolijske komplikacije (šlog, srčani udar ili oštećenje drugih organa);

4. Naprasni srčani zastoj.

Tok bolesti

Iako je u poslednjim decenijama prognoza DKM nešto bolja, radi se o progresivnom oboljenju sa lošom dugotrajnom prognozom. I dalje je godišnji mortalitet od DKM 18%, petogodišnji mortalitet 35%, a desetogodišnji mortalitet 50%.

Elektromehanička disocijacija i ventrikularne aritmije su česte u DKM i mogu biti uzrok iznenadne srčane smrti. Iznenadna smrt se javlja kod do 30% bolesnika¹¹. Analiza preživljavanja u odnosu na polnu distribuciju je pokazala veće preživljavanje u populaciji žena⁶.

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofičnu kardiomiopatiju (HKM) karakteriše izražena hipertrofija miokarda leve komora u odsustvu drugih oboljenja koja mogu uzrokovati hipertrofiju (arterijska hipertenzija, aortna stenoza, amiloidoza i glikogenoza)²⁰.

Epidemiologija i etiologija HKM

Prevalenca HKM je oko 0,16–0,29% (približno 1 : 500 osoba) u opštoj populaciji²¹. HKM je autozomno dominantno nasledno oboljenje kod 60% odraslih, a prouzrokovano je mutacijom gena kodiranih za kontraktilne proteine sarkomera^{22,3}. Identifikovano je deset gena kodiranih za kontraktilne proteine sarkomera i preko 200 različitih mutacija ovih gena. Genetička ispitivanja članova porodica u kojima je dijagnostikovana HKM pokazuju karakteristične mutacije koje su povezane sa naprasnom srčanom smrću kod ovih bolesnika. U porodicama sa Arg403Gln mutacijom manje od polovine obolelih članova porodice doživi više od 45 godina²³. U porodicama sa genetskim oblicima HKM, slaba ekspresija bolesti može maskirati prisustvo samog genetskog poremećaja. Takođe, nasledne bolesti metabolizma (Anderson-Fabrijeva bolest) mogu biti udružene sa hipertrofijom LK²⁴. Osim navedenih, primarni mitohondrijalni poremećaji, neuromišićna oboljenja, infiltrativne bolesti, endokrini poremećaji, kao i korišćenje nekih lekova mogu biti udruženi sa pojavom HKM. Oko 25–30% svih HKM je nepoznate etiologije²⁵. Muškarci češće oboljevaju od HKM i čine oko 55–65% svih obolelih²⁶. Patofiziološki kod većine bolesnika postoji doživotna progresija srčanog remodelovanja koja vodi ka razvoju miokardne fibroze. Glavni patofiziološki poremećaj u HKM je dijastolna, a ne sistolna disfunkcija leve komore. Progresija u ventrikularnu dilataciju i srčanu insuficijenciju je retka, i sreće se kod oko 10% bolesnika²⁷.

Klinička slika HKM

HKM nastaje u svim životnim dobima. Prosečna starost dijagnostikovanih bolesnika je od 30 do 40 godina. Klinička slika HKM je jako varijabilna. Bez obzira na prisustvo hipertrofije LK mnogi bolesnici su bez tegoba ili sa minimalnim smetnjama²². Nažalost, prva klinička manifestacija bolesti može biti iznenadna srčana smrt, najčešće kod mladih osoba, u toku ili neposredno posle fizičkog napora²⁸. Kod simptomatskih bolesnika najčešća tegoba je dispneja (prisutna i kod 90% bolesnika) izazvana smanjenom komplijansom i povećanim enddijastolnim pritiskom LK. Drugi simptomi su bolovi u grudima, zamaranje, krize svesti i sinkope. Intenzitet tegoba ne korelira sa veličinom pritisaka u LK, ali korelira sa debljinom zida LK i sa stepenom opstrukcije u izlaznom traktu LK. U fizikalnom statusu mogu biti prisutni S4 galop i grub krešendo-dekrešendo mezosistolni šum. Ovaj šum se pojačava Valsalva manevrom ili pri menjanju položaja tela (stajanje/čućanje).

Dijagnostička strategija

Bolesnicima sa sumnjom na HKM treba uraditi EKG, teleradiografiju srca i pluća i ehokardiografiju. EKG je patološki kod oko 90% bolesnika. Najčešće su prisutni znaci hipertrofije LK, promene na ST segmentu, inverzija T-talasa, znaci uvećanja leve pretkomore, patološki Q zubci (prisutni kod

32–42% bolesnika), redukcija R zubaca u lateralnim prekor-dijalnim odvodima^{25,29}. Gigantski negativni T-talasi u prekor-dijalnoj seriji odvoda ukazuju na apikalnu formu KM. Kod bolesnika sa HKM registruju se razne aritmije, uključujući pretkomorske i komorske ekstrasistole, multifokalnu ventrikularnu ekstrasistoliju, kao i ventrikularne maligne poremećaji ritma. Teleradiografija srca i pluća može biti normalna ili ukazivati na uvećanje LK ili pretkomore. Ehokardiografija je inicijalna dijagnostička metoda u postavljanju dijagnoze i procene težine HKM. Ovom metodom se vizuelizuje hipertrofija LK, sa interventrikularnim septumom koji je deblji više od 1,3 puta nego zadnji zid LK. Većina bolesnika ima asimetrični tip hipertrofije (predominantna hipertrofija interventrikularnog septuma) za razliku od bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i aornom stenozom gde je prisutan koncentrični tip hipertrofije LK. Šupljina LK je tipično mala sa hiperkinetikom zadnjeg zida, ali redukovanim amplitudama pokreta septuma. Kod nekih bolesnika postoji hipertrofija apikalnog ili srednjeg dela LK, a samo 10% bolesnika ima koncentričnu hipertrofiju LK. Koncentrični tip hipertrofije je češći kod bolesnika sa metaboličkim bolestima kao što je Anderson-Fabrijeva bolest, mitohondrijalne citopatije i glikogenoze. Četvrtina bolesnika sa HKM ima dinamički gradijent pritisaka u izlaznom traktu LK zbog suženja izazvanog priljublivanjem prednjeg mitralnog kuspisa i hipertrofičnog septuma u sistoli (SAM). HKM se dijagnostikuje ehokardiografijom ili magnetnom rezonancom ukoliko je maksimalna debljina zida leve komore veća od 15 mm³⁰. Kada se radi o naslednoj porodičnoj HKM sa prisutnom opstrukcijom u izlaznom traktu leve komore, debljina zida leve komore može biti i 13–14 mm, kako bi se ovo oboljenje moglo dijagnostikovati³⁰. Radionukleotidna scintigrafija talijumom 201 često pokazuje defekte u miokardnoj perfuziji. Kateterizacija srca nije neophodna za postavljanje dijagnoze HKM; hemodinamski nalaz je tipičan – povišen enddijastolni pritisak u levoj komori. Kod apikalne forme HKM, LK ima izmenjen izgled (zbog apikalne hipertrofije komora ima oblik znaka pik (♣)).

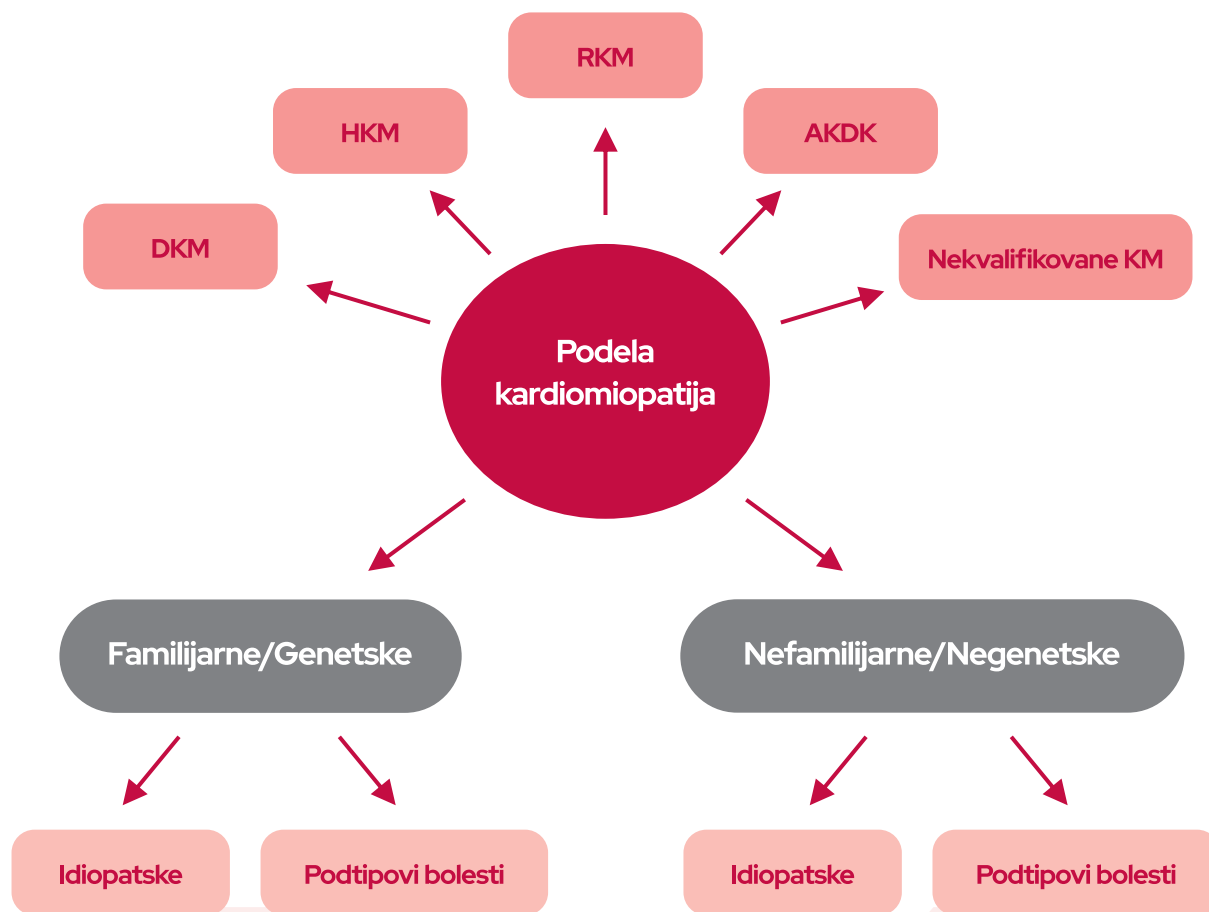
Diferencijalna dijagnoza

Kod bolesnika sa velikim sistolnim gradijentom u izlaznom traktu LK i grubim sistolnim šumom, HKM se može pomešati sa valvularnim oboljenjima ili ventrikularnim septalnim defektom. U odsustvu šuma, simptomi mogu ukazivati na prolaps mitralne valvule, primarnu plućnu hipertenziju ili koronarnu arterijsku bolest. Ehokardiografija je često od pomoći, ali kateterizacija srca može biti neophodna za razrešavanje diferencijalne dijagnoze.

Lečenje HKM

Pošto je iznenadna smrt česta u toku i posle fizičkog napora, bolesnicima treba zabraniti takmičarske sportove i težak fizički napor³. Blokatori beta-receptora se često primenjuju, poboljšavaju toleranciju napora i sprečavaju pojavu

Slika 1. Klasifikacija kardiomiopatija Evropskog kardiološkog društva



Modifikovano prema: Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008; 29(2): 270–6.

Legenda: HKM – hipertrofična kardiomiopatija, DKM – dilatativna kardiomiopatija, AKDK – aritmogena kardiomiopatija desne komore, RKM – restriktivna kardiomiopatija

sinkopa kod oko 30–50% bolesnika. ACE inhibitori (ili ARB inhibitori) su preporučeni kao dodatak beta-blokatorima za bolesnike bez opstrukcije u izlaznom traktu LK, koji imaju EFLK < od 50%, u cilju redukcije rizika od ponavljanih hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije i prevremene smrti²². Amiodaron je efikasan u lečenju supraventrikularnih i naročito ventrikularnih aritmija; dovodi do smanjenja mortaliteta od iznenadne srčane smrti^{31, 32}. Preparate digitalisa, diuretike, nitrate, vazodilatatore i beta-antagoniste ne treba primenjivati jer pogoršavaju opstrukciju u izlaznom traktu LK. Uzimanje alkohola može da izazove vazodilataciju i pogoršanje gradijenta, pa ga treba izbegavati.

Ukoliko medikamentozni tretman ne da rezultate, savetuju se sledeće procedure:

1. Septalna miektomija – ovo je operacija na otvorenom srcu gde hirurrg uklanja deo zadebljanog hipertrofisanog zida srčanog mišića (septum) koji razdvaja dve srčane komore. Uklanjanjem dela ovog hipertrofisanog mišića, poboljšava se protok krvi u izlaznom traktu LK. Ova hirurška

intervencija je moguća samo u ustanovama specijalizovanim za lečenje HKM.

2. Septalna ablacija – alkoholna ablacija septalne grane leve koronarne arterije dovodi do infarkta interventrikularnog septuma i smanjenja opstrukcije izlaznog trakta LK²⁵. U ovom postupku moguće su komplikacije koje uključuju poremećaje sprovođenja. Metaanaliza je pokazala da ova metoda poboljšava funkcionalni status bolesnika sa HKM³³. U metaanalizi Liebrechts i saradnici su pokazali da dugogodišnji mortalitet (tokom prosečnog praćenja od 6 godina) je bio sličan među bolesnicima lečenim alkoholnom ablacijom ili septalnom mijektomijom³⁴.

3. Ugradnja pejsmejckera – generalno nije efikasna poput hirurških procedura ali se nekada koristi kod starijih osoba koje žele da izbegnu invazivnije postupke.

4. Implantabilni kardioverter defibrilator – ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora je indikovana kod bolesnika koji su preživeli iznenadnu smrt i/ili imaju maligne ventrikularne tahiaritmije.

Akutna stanja u HKM

Najčešća akutna stanja u HKM su maligne aritmije (ventrikularna tahikardija, flater/fibrilacija) i iznenadna srčana smrt. Prediktori iznenadne srčane smrti su starost manja od 30 godina, ventrikularna tahikardija na holter monitoringu, izražena hipertrofija LK, ponavljane sinkope, genetske mutacije i pojava iznenadne smrti u porodici. Nije utvrđena korelacija rizika od iznenadne smrti i težine opstrukcije u izlaznom traktu LK.

Tok i prognoza bolesti

Uopšte uzev, klinički tok bolesnika sa HKM je relativno benignan, uz godišnju stopu smrtnosti oko 1%³⁵. Veliki broj bolesnika ostaje trajno asimptomatičan, kod nekih se vremenom smanjuju simptomi, dok drugi umiru od naprasne srčane smrti. Rizik od naprasne srčane smrti je relativno mali, mada i dalje može biti glavna briga kada se radi o mladim ljudima, naročito sportistima³. Kod oko polovine bolesnika imamo određen stepen progresije bolesti i funkcionalnog ograničenja, a samo kod 5% bolesnika dolazi do takozvanog terminalnog stadijuma HKM sa dilatacijom LK i razvojem srčane insuficijencije. Atrijalna fibrilacija je česta u kasnijem toku bolesti. Infektivni endokarditis se može javiti kod manje od 10% bolesnika, ali je profilaksa endokarditisa indikovana, posebno ako postoji opstrukcija izlaznog trakta LK i mitralna regurgitacija. Za razliku od DKM, kod žena se dijagnostikuje bolest u starijem životnom dobu i one imaju lošiju prognozu²⁶.

Restriktivne kardiomiopatije

Ove kardiomiopatije su etiološki i patohistološki heterogena grupa oboljenja koja zahvataju miokard i rezultuju poremećajem relaksacije miokarda komora, dovodeći do poremećaja dijastolnog punjenja komora. Glavni hemodinamski poremećaj u RKM je porast ventrikularnog pritiska i pad minutnog volumena usled smanjenja komplijanse LK i povećanja krutosti njenog zida.

Epidemiologija i etiologija RKM

RKM predstavlja najređi tip kardiomiopatije, čini 5% svih oblika kardiomiopatija³⁶. RKM su podjednako zastupljene i kod muškaraca, i kod žena³⁶. RKM se dele na primarne i sekundarne. Primarne RKM uključuju idiopatsku restriktivnu kardiomiopatiju i endomiokardnu fibrozu, dok se u sekundarne restriktivne kardiomiopatije ubrajaju infiltrativne kardiomiopatije (amiloidoza i sarkoidoza), primarne i sekundarne forme hemohromatoze, poremećaji skladištenja (Fabrijeva i Gaucherova bolest) i zračenjem indukovane forme KM. Najčešći uzrok RKM je amiloidoza³⁷. U svetu najčešći uzrok RKM je tropska endomiokardna fibroza koja se karakteriše perzistentnom groznicom, malaksalošću i razvojem teške insuficijencije desnog srca.

Na osnovu prisustva eozinofilije RKM se deli na endomiokardnu bolest sa hipereozinofilijom (hipereozinofilni sindrom) i endomiokardnu bolest bez hipereozinofilije (endomiokardna fibroza i fibroplastični parijetalni endokarditis). Miokardna fibroza, hipertrofija ili infiltracija različitog porekla dovode do rigiditeta komorskog zida, što ometa normalno punjenje komora. Fibrozne endokardne lezije ulaznog trakta desne, leve ili obe komore uzrokuju disfunkciju atrioventrikularnih valvula. Fibroza LK dovodi do pulmonalne kongestije, dok bolest desne komore izaziva insuficijenciju desnog srca. Ako je zahvaćenost endokarda izražena, obliteracija šupljine komora fibroznim tkivom ili trombom dovodi do povećanja otpora komorskom punjenju. Tromboembolijske komplikacije se javljaju kod oko trećine bolesnika³⁸.

Klinička slika RKM

Smanjeno komorsko punjenje dovodi do pada minutnog volumena i porasta pritiska punjenja, što smanjuje toleranciju napora i izaziva dispneju/ortopneju/paroksizmalnu noćnu dispneju, palpitacije, sinkope (naročito u naporu), bol u grudima (često kod amiloidoze). Klinički znaci su često nespecifični, a ponekad izraženi, praćeni kliničkom slikom edema pluća. Zbog povišenog venskog pritiska bolesnici imaju pretibijalne edeme, ascites i uvećanu, osetljivu jetru. Jugularni pritisak je povećan i ne smanjuje se u inspirijumu (Kussmaul-ov znak).

Dijagnostička strategija

Na RKM treba posumnjati kod svakog bolesnika sa normalnom ili blago redukovanom sistolnom funkcijom LK i dokazanom dijastolnom disfunkcijom sa restriktivnim tipom punjenja na ehokardiografiji. Ehokardiografski se registruju simetrično zadebljali i kruti zidovi LK, redukovani volumeni, lokalizovana aneurizma desne komore, izolovana insuficijencija desne komore. U elektrokardiogramu imamo nisku voltažu QRS kompleksa. Kod nekih bolesnika može se javiti atrijalna fibrilacija i poremećaji sprovođenja (atrioventrikularni blokovi)³⁶. Teleradiografijom srca i pluća se ne registruju kalcifikacije perikarda koje bi ukazivale na konstriktivni perikarditis. Srčana senka je često uvećana (kardiorakalni indeks je veći od 0,5), a njom se mogu detektovati i zastojne promene na plućima. Magnetnom rezonancom se dijagnostikuje masna infiltracija zida desne komore i pojačano nakupljanje gadolinijuma što sugeriše na prisustvo amiloidoze³⁹. Kateterizacijom srca se dijagnostikuje smanjen minutni volumen, povišeni enddijastolni pritisci u obe komore i znak „kvadratnog korena“ na dijastolnom segmentu komorske krive pritisaka.

Diferencijalna dijagnoza

U odnosu na konstriktivni perikarditis postavljanje dijagnoze RKM je kompleksno i iziskuje neretko endomiokardnu

biopsiju desne komore (koja daje nalaz miokardne infiltracije ili fibroze u RKM) i kompjuterizovanu tomografiju ili magnetnu rezonancu (koja pokazuje zadebljali perikard u konstriktivnom perikarditisu).

Lečenje RKM

Pronalaženje osnovnog uzroka i lečenje simptoma srčane insuficijencije su inicijalni koraci u tretmanu bolesnika sa RKM. Lečenje ovih bolesnika je teško, kontraverzno i obično neuspešno, sem kod hemohromatoze gde je desferoksamin efikasan u smanjenju miokardne koncentracije gvožđem. RKM je teško oboljenje i oko 90% bolesnika umre u okviru deset godina od postavljanja dijagnoze. Simptomatska terapija sa vazodilatatorima i diureticima može pomoći. Ponekad se primenjuju beta-blokatori ili blokatori kalcijumskih kanala da bi se povećalo vreme punjenja leve komore³⁶. Oni takođe mogu biti korisni u lečenju aritmija, koje su uobičajene u ovoj populaciji bolesnika. Mogu se koristiti i blokatori angiotenzin receptora, posebno ako se istovremeno razvije sistolna srčana insuficijencija. Imunosupresivni agensi, kao što su kortikosteroidi, se ponekad koriste za lečenje sarkoidoze. Za hemohromatozu, tretman izbora je terapijska flebotomija. Uporedo sa medikamentoznim lečenjem hronične srčane insuficijencije treba razmišljati i o transplantaciji srca ili ugrađivanju uređaja za privremenu mehaničko-cirkulatornu potporu (EKMO, Impella, VAC 21, LVAD) kod nekih bolesnika. Izbor specifične terapije zavisi od kliničkog stanja bolesnika, rizika od opasnih događaja i sposobnosti bolesnika da toleriše terapiju. Permanentna primena anti-koagulantne terapije se najčešće savetuje da bi se smanjio rizik od embolijskih komplikacija. Kontrola i prevencija potencijalno letalnih ventrikularnih aritmija je od izuzetnog značaja i sprovodi se primenom antiaritmika, radiofrekventnom ablacijom i neminovnom implantacijom kardioverter defibrilatora.

Najčešća akutna stanja u RKM

Najčešća akutna stanja u okviru RKM su: maligne aritmije (ventrikularna tahikardija, flater/fibrilacija), srčana insuficijencija, naprasna srčana smrt, tromboembolijske komplikacije i kardijalna ciroza.

Prognoza bolesnika sa RKM

Bolesnici sa RKM imaju veoma lošu prognozu, sa prosečnim vremenom preživljavanja od 2 do 5 godina od trenutka postavljanja dijagnoze³⁹.

Aritmogena kardiomiopatija desne komore

Aritmogena kardiomiopatija desne komore je familijarno oboljenje sa autozomno-dominantnim nasleđivanjem

(mutacije gena za plakofilin 2 i druge proteine dezmozoma kardiomiocita). Bolest je retka (prevalencija oko 1 : 5000), ali može biti uzrok iznenadne srčane smrti kod mladih. Postoje autozomno-recesivne forme AKDK (*Naxos* sindrom – uzrokovan mutacijom gena za plakoglobin i *Karvajalov* sindrom – mutacija gena za dezmozoplakin). Za razliku od drugih kardiomiopatija, AKDK se dokazuje histološki, prisustvom progresivne zamene miokarda desne komore sa masnim i fibroznim tkivom, ograničenim na „trougao displazije“ koji čine ulazni i izlazni trakt desne komore i apeks. Ove patološke promene mogu uzrokovati funkcionalne i morfološke abnormalnosti desne komore. U završnom stadijumu one mogu takođe zahvatiti i LK (tipično zahvatajući posteriorni i lateralni zid LK) dovodeći do DKM^{3, 38}. Bolest se najčešće ispoljava između druge i četvrte dekade života sa sinkopom, simptomatskim aritmijama ili iznenadnom srčanom smrću. Bol u grudima takođe može biti jedan od simptoma. U elektrokardiogramu se registruju produženi QRS kompleksi i epsilon talas u desnim prekordijalnim odvodima. Često je prisutan blok desne grane, atrijalna fibrilacija i ventrikularni poremećaji ritma. Ventrikularni maligni poremećaji ritma su najčešće akutno stanje u ovoj bolesti. Dijagnoza AKDK je često izazov za kardiologa, naročito u ranoj fazi koja je najčešće asimptomatska.

Nekompaktna (engl. non-compaction) kardiomiopatija

Izolovana nekompaktna kardiomiopatija LK (NKLK) se karakteriše izraženim trabekulama i dubokim intertrabekularnim recesusima koji mogu biti povezani sa dilatacijom i sistolnom disfunkcijom LK. Ova prilično misteriozna bolest pokazuje značajna fenotipska poklapanja sa drugim KM (posebno sa HKM i DKM)⁴⁰. NKLK može biti udružena sa kongenitalnim srčanim manama kao što je Ebstein-ova anomalija ili sa nekim neuromuskularnim oboljenjima. Obavezna je primena antikoagulantne terapije kod ovih bolesnika, zbog mogućnosti stvaranja tromba u kriptama LK i velikog rizika od sistemskih embolizacija koje predstavljaju najčešće akutno stanje u ovoj kardiomiopatiji.

Takotsubo kardiomiopatija

Sindrom tranzitnog baloniranja vrha LK ili Takotsubo kardiomiopatija (poznata kao stresom indukovana kardiomiopatija) je karakterisana prolaznom, regionalnom, sistolnom disfunkcijom koja zahvata vrh i/ili srednji deo LK u odsustvu značajne koronarne bolesti na angiogramu. Bolest se javlja u Evropi i Severnoj Americi. Najčešća je kod žena u postmenopausalnom periodu i to u prisustvu hronične izloženosti emocionalnom ili fizičkom stresu. Ista vrsta reverzibilne miokardne disfunkcije se javlja povremeno kod bolesnika sa intrakranijalnim krvarenjem – „neurogena ošamućenost miokarda“.

Prevalenca Takotsubo kardiomiopatije procenjena je na 2–3% svih bolesnika koji se prezentuju sa akutnim koronarnim sindromom. Karakteriše se naglo nastalim bolovima u grudima koji liče na anginozne, difuznom inverzijom T-talasa kojima ponekad prethodi elevacija ST segmenta i blagim porastom kardiospecifičnih enzima. Ako pacijenti prežive akutnu fazu bolesti, prognoza je skoro uvek povoljna, sa normalizacijom funkcije LK u periodu od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Recidivi bolesti su mogući, ali retki. Veoma je bitna diferencijalna dijagnoza od akutnog koronarnog sindroma kako bi se pružila adekvatna terapija.

Tahikardna kardiomiopatija

Tahikardna KM ili tahikardiomiopatija je važan etiološki uzrok srčane insuficijencije a dovodi do ventrikularne dilatacije i sistolne disfunkcije. Brza frekvencija komora dovodi do supkliničke ishemije, poremećaja energetskog metabolizma, sinteze i oslobađanja BNP-a, aktivacije simpatikusa, dok delovanje azot oksida biva suprimirano.

Dijabetesna kardiomiopatija

Javlja se kod dijabetičara, a definiše se poremećajem strukture i funkcije miokarda u odsustvu koronarne

arterijske bolesti, hipertenzije ili značajne valvularne bolesti. Naješći faktori koji dovode do ove KM su hiperglikemija, sistemska insulinska rezistencija i poremećen metabolizam insulina u srcu.

Peripartalna kardiomiopatija

Peripartalna KM se javlja tokom kasne trudnoće ili ranog postpartalnog perioda. Iako se peripartalna KM može javiti kod žena bilo kog doba, više od 50% slučajeva se registruje kod žena starosti iznad 30 godina¹⁰. Kao mogući uzroci ovog stanja u literaturi se pominju: miokarditis, autoimunost uzrokovana himerizmom hematopoetskih ćelija od fetusa prema majci, kao i hemodinamski stres u toku trudnoće. Najverovatnije je etiologija peripartalne KM multifaktorijalna, a najčešći faktori rizika su: hipertenzija u trudnoći, gojaznost i dugotrajna upotreba tokolitikata. Sistolna funkcija LK je najčešće redukovana sa ejakcionom funkcijom koja je manja od 40%. Ehokardiografski se registruje dilatirana LK. Kada je u pitanju postpartalna KM progresija bolesti, ona se javlja kod oko polovine slučajeva, a oporavak se dešava kod manje od četvrtine slučajeva⁵.

Zaključak

Značaj KM u okviru kardiološke palete oboljenja je veliki ne samo zbog njihove učestalosti u opštoj populaciji nego i zbog veoma teške kliničke slike pri inicijalnoj prezentaciji bolesnika. Razlikovanje KM od hipertenzivnog, ishemijskog i valvularnog oboljenja srca predstavlja težak diferencijalno-dijagnostički problem koji je neophodno brzo rešiti zbog različitih modaliteta lečenja ovih stanja. Značaj KM je i u tome što predstavljaju jedan od najčešćih uzroka razvoja srčane slabosti, a terminalna srčana slabost je vodeća indikacija za transplantaciju srca. S obzirom na to da veliki broj KM predstavlja nasledna oboljenja i da im je često komplikovan tok lečenja, veoma su važni preventivni pregledi stanovništva u cilju pravovremene dijagnostike ovih oboljenja, kao i genetički skrining najbližih rođaka obolelih od KM. Pravovremena dijagnostika i lečenje KM smanjuje pojavu neželjenih komplikacija kod obolelih, sa jedne strane, a sa druge strane smanjuje materijalne izdatke zdravstvenog sistema za skupe hirurške procedure i za ugradnju uređaja za privremenu mehaničku cirkulatornu potporu.

Abstract

Cardiomyopathies (CM) are a heterogeneous group of diseases of various etiologies that lead to morphological and functional damage to the heart. Throughout history, there have been numerous attempts to classify them, and the latest division of the European Society of Cardiology (2008) has classified all CM into four basic phenotypes: dilated

CM, hypertrophic CM, restrictive CM and arrhythmogenic CM of right ventricle. Other CM are classified as unclassified. According to the form of inheritance, they are divided into familial (genetic) and non-familial forms of the disease. The importance of CM is reflected not only in their high incidence in the general population but also in the very difficult clinical presentation at the time of their diagnosis. Complaints in most patients occur gradually and quietly, and the first manifestation of the disease can be some of the fatal complications (malignant arrhythmia or systemic embolization). Distinguishing CM from hypertensive, ischemic and valvular heart disease is a difficult differential diagnostic problem that needs to be solved due to different modalities of treatment of these conditions. CM is one of the most common causes of heart failure and terminal heart failure is the leading indication for heart transplantation. Therefore, the treatment of CM aims to reduce the symptoms of heart failure (following the latest guidelines for the treatment of heart failure) and improve heart function. The frequency of malignant heart rhythm disorders and sudden cardiac death is much more common in the population of patients with CM. In addition to standard drug therapy, immunosuppressive therapy, surgical procedures, (installation of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, septal myectomy, installation of temporary mechanical circulatory support devices (EKMO, Impella, LVAD) are increasingly used in the treatment of these patients. Given that a large number of CM are hereditary diseases and that their treatment is often complicated, preventive examinations of the population are very important in order to timely diagnose these diseases as well as genetic screening of close relatives suffering from CM.

Keywords: cardiomyopathies, classification, diagnostic methods, acute conditions, treatment methods

Literatura

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93(5): 841–2.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113(14): 1807–16.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29(2): 270–6.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(22): 2046–72.
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017; 390(10092): 400–14.
- Cannatà A, Fabris E, Merlo M, Artico J, Gentile P, Pio Loco C, et al. Sex Differences in the Long-term Prognosis of Dilated Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2020; 36(1): 37–44.
- Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111(7): 887–93.
- Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014; 6(8): 771–81.
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 767–78.
- Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016; 133(14): 1397–409.
- Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 32.
- Aleksova A, Sabbadini G, Merlo M, Pinamonti B, Barbati G, Zecchin M, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy: from asymptomatic left ventricular dysfunction to heart failure—a subgroup analysis from the Trieste Cardiomyopathy Registry. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009; 10(9): 699–705.
- Khalil H, Alzahrani T. Cardiomyopathy Imaging. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541056/>
- Momiyama Y, Mitamura H, Kimura M. ECG characteristics of dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 1994; 27(4): 323–8.
- Pinamonti B, Abate E, De Luca A, Finocchiaro G, Korcova R, Sinagra G, et al. Role of Cardiac Imaging: Echocardiography. 2019 May 18. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 7. Gigli M, Stolfo D, Merlo M, Barbati G, Ramani F, Brun F, et al. Insights into mildly dilated cardiomyopathy: temporal evolution and long-term prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 531–9.
- Gigli M, Stolfo D, Merlo M, Barbati G, Ramani F, Brun F, et al. Insights into mildly dilated cardiomyopathy: temporal evolution and long-term prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 531–9.
- Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis [Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis]. *Herz*. 2017; 42(4): 425–38.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–726.
- Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(6): 772–810.
- Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004; 363(9424): 1881–91.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017; 121(7): 749–70.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of

hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39): 2733–79.

23. Chung MW, Tsoutsman T, Semsarian C. Hypertrophic cardiomyopathy: from gene defect to clinical disease. *Cell Res*. 2003;13(1): 9–20.
24. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart*. 2003; 89(8): 929–30.
25. Makavos G, Kairis C, Tselegkidi ME, Karamitsos T, Rigopoulos AG, Noutsias M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(4): 439–59.
26. Konno T, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Uchiyama K, et al. Diagnostic value of abnormal Q waves for identification of preclinical carriers of hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis. *Eur Heart J*. 2004; 25(3): 246–51.
27. van Driel B, Nijenkamp L, Huurman R, Michels M, van der Velden J. Sex differences in hypertrophic cardiomyopathy: new insights. *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34(3): 254–9.
28. Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, Connelly KA, Lee DS, Spears DA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario. *Circulation*. 2019; 140(21): 1706–16.
29. Han D, Ji Y, Tan H. Continuous electrocardiogram changes preceding phenotypic expression for 8 years in an athlete with hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *J Med Case Rep*. 2019; 13(1): 75.
30. Jouriles NJ. Chapter 80. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, editors. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby 2009. p. 1064–8.
31. Valero SJ, Moreno R, Galeote G, Sanchez-Recalde A. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Take care with the collaterals. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 941–2.
32. Cambroner F, Marín F, Roldán V, Hernandez-Romero D, Valdes M, Lip GY. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: Implications for clinical management and prognosis. *Eur Heart J*. 2009; 30:139–51.
33. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(8): 823–34.
34. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, ten Berg JM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(11): 896–905.
35. Spirito P, Autore C, Formisano F, Assenza GE, Biagini E, Haas TS, et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol*. 2014; 113(9): 1550–5.
36. Brown KN, Pendela VS, Ahmed I, Diaz RR. Restrictive Cardiomyopathy. 2022 Feb 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725919.
37. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. EACVI Scientific Documents Committee; Indian Academy of Echocardiography. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(10): 1090–121.
38. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović D, Radovanović G, Seferović J, i drugi. Poglavlje X. U: Seferović PM, urednik. *Srčana insuficijencija, infektivni endokarditis, bolest srčanog mišića i perikarda*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. 689–99.
39. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 15; 121(7): 819–37.
40. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006; 368(9536): 687–93.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 10.03.2022.

Prihvaćeno: 25.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



▼ **Aknova**[®]
izotretinoin

kapsula, meka, 30 x 10 mg
kapsula, meka, 30 x 20 mg

Akne
konglobata
nodule
ožiljci
v
a[®]

Da,
moguće je!



Samo za stručnu javnost.

LEČENJE TEŠKIH FORMI AKNI

SEVERE ACNE TREATMENT

Dragan L. Jovanović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

² Klinika za kožne i polne bolesti, Univerzitetski klinički centar Niš, Niš, Srbija

Korespondencija sa autorom:

👤 Prof. dr Dragan L. Jovanović

📍 Klinika za kožne i polne bolesti, Univerzitetski klinički centar Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 48, Niš, Srbija

✉️ bukid2005@yahoo.com

Sažetak

Acne vulgaris predstavljaju jedno od najčešćih oboljenja pubertetskog i ranog adolescentnog doba. Radi se o dermatози polimorfnog kliničkog ispoljavanja. Tok bolesti je hroničan. Kod manjeg broja bolesnika promene mogu perzistirati tokom čitave treće decenije života, pa i duže.

Kod bolesnika sa aknama može se zapaziti raznolikost promena. Razlikuju se neinflamatorni i inflamatorni oblici akni. Neinflamatorne oblike karakteriše prisustvo komedona (*acne comedonica*), dok se kod inflamatornih zapažaju papule, pustule, indurovane promene, nodusi, ciste, apscesi, fistule. Nalaz pustuloznih, a naročito nodoznih promena je prognostički nepovoljniji, jer se evolucija promena kod teških i srednje teških oblika bolesti može završiti ožiljcima. Ovi ožiljci mogu biti hipertrofični (keloidni) ili atrofični. Takođe, kao posledica inflamatornih promena mogu postojati i postinflamatorne pigmentacije. Broj i vrsta promena se kod istog bolesnika mogu u različitim periodima razlikovati.

Terapija akni je veoma kompleksna i zahteva individualni pristup svakom pacijentu. Dugotrajna je i zahteva upornost i strpljenje, pre svega pacijenta. Lečenje, zavisno od izraženosti promena, može podrazumevati primenu lokalne, fizikalne ili sistemske terapije.

Acne vulgaris predstavljaju značajan medicinski i estetski problem, u čijem zbrinjavanju je prioritetna uloga dermatologa.

Ključne reči: *acne vulgaris*, etiopatogeneza, terapija

Uvod

Acne vulgaris predstavljaju često hronično inflamatorno oboljenje kože. Javlja se kod oko 80% mladih i adolescenata. To je bolest koja pogađa pilosebacealne jedinice kože i može dovesti do inflamatornih ili neinflamatornih promena. Akne se manifestuju kliničkim spektrom od otvorenih komedona (mitesera), zatvorenih komedona (bele tačke) i inflamatornih lezija, kao što su noduli, pustule i papule.

Akne imaju mnogo negativnih efekata na mlade i adolescente, s obzirom na to da se radi o veoma vulnerabilnoj populaciji. Izazivaju nelagodnost, emocionalni stres, osećaj socijalne izopštenosti, anksioznost, depresiju usled osećaja fizičkog naruživanja. Poslednjih godina akne se javljaju kod sve mladih pacijenata zbog ranijeg početka puberteta¹.

Klinička slika akni

Kod bolesnika sa aknama može se zapaziti raznolikost promena. Razlikuju se neinflamatorni i inflamatorni oblici akni. Neinflamatorne oblike karakteriše prisustvo komedona (*acne comedonica*), dok se kod inflamatornih zapažaju papule, pustule, indurovane promene, nodusi, ciste, apscesi, fistule (*acne papulosa*, *acne pustulosa*, *acne papulopustulosa*, *acne indurata*, *acne nodosa*, *acne conglobata*, *acne colliquativa*, *acne fistulosa*). Nalaz pustuloznih, a naročito nodoznih promena je prognostički nepovoljniji, jer se evolucija promena kod teških i srednje teških oblika bolesti može završiti ožiljcima. Ovi ožiljci mogu biti hipertrofični (keloidni) ili atrofični. Takođe kao posledica inflamatornih promena mogu postojati i postinflamatorne pigmentacije. Broj i vrsta promena se kod istog bolesnika mogu u različitim periodima razlikovati. *Acne neonatorum* se javljaju veoma rano, u prvoj godini života, i iščezavaju do pete godine^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}.

Kao teški oblici akni izdvajaju se *acne conglobata* i *acne fulminans*. Kod konglobiranih akni u kliničkoj slici dominiraju infiltrati, nodusi i ciste koje fistuliziraju, dok kod fulminantnih akni postoje opsežne nekrotične i egzulcerisane promene, udružene sa lošim opštim stanjem, febrilnošću, artralgijama i dr. Ovi oblici ujedno predstavljaju i veliki terapijski problem. Težina kliničkog ispoljavanja i perzistentnost promena se po pravilu nepovoljno odražavaju na celokupnu životnu i profesionalnu aktivnost obolelog¹.

Predilekciona mesta za pojavu akni su koža lica (čelo, obrazi, perinazalni predeo), ramena i grudnog koša, tj. regije bogate sebacealnim žlezdama.

Na polimorfizam ispoljavanja mogu uticati brojni faktori koji uključuju genetiku, stres, pušenje, kao i primenu komedogenih lekova kao što su androgeni, halogeni, kortikosteroidi i različita kozmetička sredstva, koja dovode do začepjenja pora sebacealnih žlezda. Genetski uticaj kombinovan sa komedogenim hormonima (naročito androgenima) stimuliše lučenje povećane količine sebuma, što posledično dovodi do pojave akni. Dosta se ispituje i odnos između ishrane i pojave akni vulgaris, mada o tome nema jedinstvenog stava. Česta su prolazna pogoršanja kliničke slike za vreme menstrualnog ciklusa. Topao i vlažan vazduh, uz primenu masnih preparata za sunčanje često dovodi do naglih pogoršanja tokom leta (*acne aestivalis*, *acne Majorca*). Dugotrajna primena masnih kozmetičkih krema takođe može biti razlog upornom perzistiraju promena (*acne cosmetica*). Egzacerbacija promena se nekada povezuje sa postojanjem nekog fokalnog infektivnog žarišta u organizmu¹⁻⁶.

Etiopatogeneza akni

U osnovi pojave akni su poremećaji na nivou pilosebacealnih jedinica kože. Zbog toga se akne najčešće javljaju na koži lica, grudi, gornjem delu leđa, tj. na mestima sa velikim brojem lojnih žlezda¹⁻⁴.

Važni faktori koji utiču na pojavu bolesti su hipersekrecija lojnih žlezda, hiperkeratoza infrainfundibuluma folikula i aktivnost infrainfundibularne bakterijske flore (*Propionibacterium acnes*), te posledična pojava inflamacije na tim područjima¹.

Sebacealna sekrecija je pod kontrolom više hormona, pre svega androgenih. Zbog povećanog lučenja lojnih žlezda, oboleli imaju pojačano mašćenje kože i kose. Ukoliko je sebacealna sekrecija jača, klinička slika bolesti je teža. Sekreciju sebuma je moguće smanjiti primenom terapijskih sredstava koja negativno utiču na lučenje lojnih žlezda. Nalazi serumskih i urinarnih androgena su kod obolelih normalnih vrednosti. Iritativno dejstvo sebuma uslovljeno je oslobađanjem povećanih količina slobodnih masnih kiselina¹⁻⁴.

Povećana proizvodnja sebuma u direktnoj je korelaciji sa težinom forme akni.

Što se tiče epidermalne hiperproliferacije i formiranja komedona, u normalnim folikulima keratinociti se obično izbacuju u lumen kao pojedinačne ćelije koje se zatim izluče sa sebumom. Kod pacijenata sa aknama dolazi do hiperproliferacije keratinocita što sužava lumen izvodnog kanala lojnice i dovodi do otežane drenaže sebuma, što je osnova formiranja komedona.

Infrainfundibularna keratinizacija je retencionog tipa i otežava izlučivanje sebuma. To dovodi do stvaranja komedona, što je primarna pojava kod akni. Povećana adhezija korneocita je posledica nedostatka keratinozoma (Oderlandovih telašaca) u epitelu infrainfundibuluma obolelog folikula.

Nakupljanjem seboroičnih filamenata sa omotačem od korneocita najpre nastaje mikrokomedon. Mikrokomedon dugo može ostati nezapažen i iščeznuti, ili se povećava i prelazi u zatvoreni komedon ukoliko perzistiraju faktori koji uslovljavaju pojavu bolesti. Zatvoreni komedon sadrži keratinski materijal, masu bakterija, pre svega *Propionibacterium acnes*, *Pityrosporum orbiculare*, dlaku i lipide sebuma. Potiskivanjem ovog materijala prema površini infundibuluma nastaje otvoreni komedon, crne boje usled sadržaja keratina i melanina, kao i oksidacije. Prisustvo zatvorenog komedona je osnova za nastajanje inflamatornih promena. Ispoljava se kao beličasta papulozna formacija. Otvoreni komedon je stabilna formacija i može se lako istisnuti.

Značajan etiološki faktor u nastanku akni predstavlja i mikroba aktivnost na nivou infrainfundibuluma folikula. Posebno je značajno prisustvo *Propionibacterium acnes*, naročito *Propionibacterium granulosum*, koji se kod akni nalaze u povećanom broju. *Propionibacterium acnes* je saprofit koji se nalazi u infrainfundibulumu folikula. U vreme puberteta se nalazi u mnogo većem broju, a naročito u velikom broju se nalazi kod obolelih od težih oblika akni. Pod dejstvom enzima lipaze *Propionibacterium*-a, hidrolizom triglicerida sebuma nastaju slobodne masne kiseline, koje deluju inflamatorno i jako iritantno. Hidrolitički enzimi bakterija oštećuju i zid folikula, te se perifolikularno u dermu javlja zapaljenska reakcija usled izlučenja folikularnog i lojnog sadržaja. *Propionibacterium* ima i izvesna imunogena svojstva^{1,16}.

Mikroflora prisutna u normalnom lojnom folikulu je kvalitativno slična onoj koja je pronađena kod komedona. Ovo uključuje tri koegzistirajuće grupe bakterija – koagulaza negativne stafilokoke (*Staphylococcus epidermidis*), anaerobne difterioide (*Propionibacterium Acnes* i *Propionibacterium granulosum*) i lipofilne kvasce (*Pityrosporum* vrste).

Propionibacterium acnes i *Staphylococcus epidermidis* se razlikuju po svom potencijalu da izazovu lokalnu inflamaciju kože i da stvaraju proinflamatorne medijatore. Međutim, utvrđeno je da *Staphylococcus epidermidis* ne učestvuje u patogenezi inflamatornih lezija kože te je uglavnom bez značaja u poređenju sa antitelima koja stvaraju *Propionibacterium acnes* izazivajući lokalnu inflamaciju. *Staphylococcus epidermidis* je aerob i nije sposoban da boravi u anaerobnom okruženju infrainfundibuluma gde se javlja inflamatorni proces. Takođe, lipofilne kvasnice prisutne u pilosebacealnoj jedinici nemaju značajnu etiološku ulogu u nastanku akni¹.

Propionibacterium acnes je anaerobni, gram pozitivni patogen koji se kolonizuje u folikulima lojnice. Generalno je češći u delovima kože koji su gusto prepuni lojnih folikula jer ovi folikuli proizvode velike količine sebuma koji obezbeđuju

anaerobno okruženje bogato lipidima koje je optimalno za *Propionibacterium acnes*. Evidentno je da sve osobe imaju *P. acnes* prisutne na površini kože koje mogu doprineti začepljenju folikula, ali ne kod svih osoba koje imaju akne. Njegova uloga u etiopatogenezi nije uvek ista zbog razlika u individualnom imunološkom odgovoru na patogen. *P. acnes* proizvodi enzim lipazu koji metaboliše trigliceride sebuma u glicerol i masne kiseline, što zauzvrat može pomoći u stvaranju komedona i zapaljenju koje sledi. Čini se da je *P. acnes* najverovatniji organizam koji može uticati na pojavu akni i stoga je meta oralnih i lokalnih tretmana antibioticima¹.

Otežanom sebo-drenažom dolazi do uvećanja lojne žlezde i njene rupture, posledično lokalne inflamacije, što se, u zavisnosti od intenziteta pomenutih procesa, manifestuje različitim kliničkim intenzitetom i formama akni.

Papule nastaju kao posledica stvaranja perifolikularnog neutrofilnog infiltrata nakon oštećenja i prekida kontinuiteta infundibularnog epitela. Zbog promena na komedonima, fragmentisani keratin i elementi dlake dospevaju u derm i oko njih se stvara infiltrat tipičan za hronični granulom oko stranog tela, te tako nastaju nodusi.

Terapija akni

Lečenje akni zavisi od njihove težine, tj. da li se radi o blagoj, umerenoj ili teškoj formi.

Opšti principi lečenja

Brojni preparati se mogu koristiti u lečenju akni, pri čemu je pristup, pored težine akni, individualan i razlikuje se od pacijenta do pacijenta i sa istom formom i težinom bolesti. Kod iste kliničke slike isti preparat može imati različitu efikasnost. U svakom slučaju, akne se mogu efikasno lečiti uz veliko strpljenje pacijenata jer odgovor ponekad može biti spor⁸⁻²¹.

Glavni cilj lečenja akni je kontrola i lečenje postojećih lezija akni. Ograničavanje njihovog trajanja i sprečavanje nastanka trajnih ožiljaka koliko god je to moguće. Pacijentu treba objasniti da treba da bude strpljiv i uporan, informisati ga o ciljevima lečenja i prevenciji pojave novih promena.

Individualni faktori pacijenta moraju se uzeti u obzir prilikom određivanja terapije.

U zavisnosti od težine i forme, akne mogu biti tretirane lokalno ili sistemski. Kombinovani tretman koji cilja više od jednog mehanizma patogeneze akni je često uspešan. Način lečenja se može prilagođavati shodno poboljšanju kliničkog stanja.

Lečenje blagih formi akni uglavnom podrazumeva topikalne tretmane (gelovi, rastvori i losioni) antiseptičnim pranjem sa triklozanom ili benzoil peroksidom, blagim preparatima salicilne kiseline za piling; kremama ili losionima sa

azelainskom kiselinom, po potrebi rastvorom ili gelom klindamicina, rastvorom i gelom eritromicina, koji se najbolje koriste sa benzoil peroksidom ili azelainskom kiselinom da bi se smanjila mogućnost rezistencije na antibiotike. Najčešći lokalni retinoidi koji se koriste u lečenju akni su tretinoin, adapalen i tazaroten. Kombinovani lekovi uključuju klindamicin/benzoil peroksid i adapalen/benzoil peroksid gel⁸⁻²¹.

Lokalni proizvodi imaju tu prednost što se nanose direktno na zahvaćeno područje čime se smanjuje sistemska apsorpcija i povećanje izloženosti pilosebaceoznih jedinica leku. Glavni neželjeni efekat koji se može javiti kod lokalno primenjenih proizvoda protiv akni je iritacija kože.

Lokalna terapija se zasniva na vrsti i težini akni. Blage akne se često tretiraju lokalno retinoidima ili preparatima poput azelaične kiseline, salicilne kiseline i benzoil peroksida.

Blage do umerene inflamatorne akne mogu se lečiti i lokalnim antiinflamatornim agensima kao što su topikalni antibiotici.

Lokalni retinoidi se mogu koristiti kao monoterapija za inflamatorne akne, u kombinaciji sa težim oblicima akni ili kao tretman za održavanje. Oni uglavnom kontrolišu formiranje mikrokomedona, smanjuju stvaranje novih promena i postojećih komedona, smanjuju proizvodnju sebuma i normalizuju deskvamaciju epitela. Takođe imaju antiinflamatorna svojstva.

Od drugih retinoida za lokalni tretman akni mogu se primeniti izotretinoin, retinoil b-glukuronid i motretinid⁸⁻²¹.

Lokalni antibiotici se generalno koriste za blage do umerene upalne akne. Oni imaju aktivnost protiv *P. acnes*, i stoga deluju na površinu kože kako bi smanjili stimulans za upalu lezija. Zbog određenih neželjenih efekata i manje efikasnosti lokalnog hloramfenikola i tetraciklina, ovi lekovi se ređe koriste. Najčešće korišćeni lokalni antibiotici u lečenju akni su eritromicin i klindamicin, ali poslednjih godina kontinuirana upotreba ovih antibiotika je dovela do sve većeg razvoja rezistencije protiv sojeva *P. acnes*. Zbog toga se preporučuje da se monoterapija lokalnim antibioticima koristi samo kratko (12 nedelja) i da antibiotike treba kombinovati sa benzoil peroksidom, cinkom ili retinoidima. Upotrebu kombinacije oralnih i lokalnih antibiotika treba izbegavati u lečenju akni⁸⁻²¹.

Drugi lokalni tretmani koji se koriste za tretman akni obuhvataju hemijski piling, primenu benzoil peroksida, salicilne kiseline (kao keratolitika), niacinamida (aktivni amid vitamina B3), triklosana (antiseptik), Dapson 5% gela. Lokalne kortikosteroide treba generalno izbegavati u lečenju akni⁸⁻²¹.

Lečenje umereno teških formi akni

Lečenje umereno jakih akni obično uključuje primenu nekih od navedenih topikalnih preparata uz sistemsku terapiju tokom, u proseku, 3–6 meseci.

Oralni lekovi uključuju antibiotike poput tetraciklina, minociklina, doksiciklina ili trimetoprima. Kod mlađih žena mogu se primenjivati kombinovana oralna kontraceptivna sredstva. Ako postoje znaci hiperandrogenizma mogu se primeniti oralni antiandrogeni (niske doze ciproterona u kombinaciji sa estrogenom i/ili spironolaktom). Sistemska primena izotretinoina se kod srednje teških formi akni koristi kod na druge medikamente otporne ili uporne forme.

Po prekidu sistemske terapije u ovim slučajevima poželjno je produžiti sa nekom formom lokalne terapije radi održavanja postignutog stanja⁸⁻²¹.

Lečenje teških formi akni

Lečenje teških formi akni zahteva oralni tretman. Pacijenti treba da budu pod nadzorom dermatologa.

Kod najvećeg broja ovih pacijenata prvi lek izbora je oralni izotretinoin. Pored njega, mogu se primenjivati i visoke doze oralnih antibiotika tokom šest meseci ili duže. Kod žena, posebno onih sa sindromom policističnih jajnika, oralni antiandrogeni kao što su estrogen/ciproteron ili spironolaktom mogu biti prikladni dugoročno, a izuzetno retko se koriste sistemski kortikosteroidi⁸⁻²⁵.

Lekovi koji se koriste u sistemske terapiji srednje teških i teških oblika akni

Sistemske tretman akni je neophodan kod srednje teških i teških formi akni – veliki broj apulopustuloznih akni, nodulocističnih ili konglobatnih formi ili kada su akne otporne na lokalnu terapiju.

Najčešći sistemski tretman uključuje primenu izotretinoina, antibiotika i hormonskih agenasa⁸⁻²⁵.

Retinoidi

Izotretinoin je sistemski retinoid i derivat vitamina A. Koristi se kao prva linija sistemske terapije kod teških formi akni. Kod takvih slučajeva je jedini poznati lek koji ima potencijal za njihovu dugoročnu supresiju. Takođe može biti od koristi pacijentima sa umerenim formama akni koje su se pokazale otpornim na topikalne ili druge oralne agense. Takođe je veoma efikasan u lečenju formi akni koje imaju tendenciju izazivanja ožiljaka²²⁻²⁵.

Oralni izotretinoin (13-cis-retinoična kiselina) je prvi put odobren za lečenje teških akni od strane američke uprave za hranu i lekove (FDA) 1982. Do danas, u poređenju sa bilo

kojim drugim sistemskim tretmanom, izotretinoin ostaje klinički najefikasnija terapija akni, stvarajući dugotrajnu remisiju i/ili značajno poboljšanje kod većine pacijenata²⁵.

Doza od 0,5–1,0 mg/kg /dan značajno smanjuje izlučivanje sebuma do 90% u roku primene od 6 nedelja²⁵.

Sistemske primenjen, izotretinoin deluje na sva četiri etiopatogenetske faktora u nastanku akni – smanjuje sekreciju sebuma, smanjuje orožavanje izvodnog kanala lojnih žlezda čime dovodi do značajnog smanjenja komedogeneze, deluje antiinflamatorno i smanjuje broj *P. acnes* u folikulima. Tretman izotretinoinom obično traje 16–24 nedelje. Neophodno je pažljivo pratiti pacijente koji koriste izotretinoin zbog njegovih štetnih neželjenih efekata²²⁻²⁵.

Izotretinoin je hepatotoksičan, te se pre početka terapije i tokom trajanja lečenja moraju periodično sprovesti kontrole hepatograma. Moguće je tokom tretmana isotretinoinom primenjivati i neki od hepatoprotektiva.

Veoma je važno naglasiti da izotretinoin ima izrazita teratogena svojstva, tako da ga sa posebnim oprezom treba primenjivati kod žena u generativnom periodu i savetuje se primena kako oralnih tako i mehaničkih kontraceptivnih sredstava tokom lečenja, pa čak i mesec dana po prestanku terapije. Poželjno je da se kontraceptivna sredstva primenjuju i mesec dana pre započinjanja terapije ili da se uradi test na trudnoću. Pored toga, testiranje na trudnoću jednom mesečno se preporučuje tokom celog perioda lečenja²⁵.

Preporuke sugerišu da izotretinoin ne bi trebalo da se koristi kao terapija prve linije i/ili ne treba da se koristi kod pacijenata, naročito pacijentkinja mlađih od 12 godina. Primena izotretinoina znatno smanjuje mogućnost stvaranja ožiljaka od akni, pa ovo ograničenje predstavlja znatan problem u željenom ishodu lečenja. Akne, inače, mogu izazvati ožiljke kod 30% pacijenata sa umerenom bolešću, kod teške forme procenat je još veći, a samim tim je i znatno nepovoljniji psihološki uticaj na kvalitet života tih pacijenata²⁵.

U semenoj tečnosti pacijenata muškog pola koji koriste izotretinoin prisutne su veoma male koncentracije leka izotretinoina, koje su isuviše male da bi mogle da naškode plodu.

Sistemske izotretinoin ostaje najefikasniji tretman za teške akne kao i mnoge slučajeve umerenije bolesti koji ne reaguju na druge modalitete lečenja.

Uobičajena početna doza je 0,5 mg po kilogramu telesne mase na dan (0,5 mg/kg/dan), nakon čega se doza postepeno poveća na 1mg/kg telesne mase.

Terapija najčešće traje od 16 do 24 nedelja i kod većine pacijenata je dovoljan jedan terapijski ciklus.

Tokom terapije isotretinoinom treba izbegavati kozmetičke tretmane kao i upotrebu drugih lekova za lečenje akni bez konsultacije sa dermatologom. Treba izbegavati

paralelnu primenu isotretinoina i drugih preparata vitamina A zbog moguće pojave hipervitaminoze A²²⁻²⁵.

Antibiotici

Oralni antibiotici su generalno indikovani za umerene do teške upalne akne, akne koje pokazuju otpornost na prethodni lokalni tretman ili na akne koje pokrivaju veliku površinu tela.

Antibiotici koji se najčešće primenjuju u sistemske terapiji akni su makrolidi (eritromicin, klindamicin, azitromicin i roksitromicin), fluorohinoloni (levofloksacin), tetraciklini (doksiciklin, minociklin i limeciklin) i kotrimoksazol. Ovi antimikrobni agensi inhibiraju rast *P. acnes* i sintezu inflamatornih medijatora oslobođenih od strane *P. acnes*. Uspeh lečenja antibiotikom zasniva se na njihovoj sposobnosti da dospeju do lipidnog okruženja pilosebacealnih folikula u dermisu, što je područje gde se *P. acnes* kolonizuje^{8-21, 24, 26}.

Da bi se smanjila rezistencija *P. acnes* i poboljšala efikasnost, oralne antibiotike treba kombinovati sa lokalnom terapijom benzoil peroksida ili retinoida. Pored toga, trajanje lečenja ne bi trebalo da bude duže od 12 nedelja kada je to izvodljivo^{8-21, 24, 26}.

Hormoni

Hormonski tretman se može koristiti kao alternativa kod adolescentkinja i odraslih žena. Ovi hormoni se najčešće daju u obliku oralne kontraceptivne pilule. Kontraceptivni hormoni smanjuju proizvodnju sebuma koja je inicijalno izazvana dejstvom androgena. Iako se svi kontraceptivi mogu koristiti za lečenje akni povezanih sa hormonima, progestini su se pokazali najefikasnijim^{8-21, 24, 26}.

Oralni kontraceptivi se mogu koristiti sami ili u kombinaciji sa drugim vidovima terapije u lečenju akni kod žena. Period lečenja akni hormonskim antiandrogenima traje najmanje 12 meseci a često i duže. Povoljan efekat hormonskih agenasa obično bude vidljiv tek posle 3–6 meseci lečenja. Spironolakton se takođe može kombinovati sa oralnim kontraceptivima u lečenju akni povezanih sa hormonima. Njegov mehanizam se zasniva na činjenici da je blokator androgenih receptora. Posebno je efikasan kod pacijenata sa inflamatornim aknama^{8-21, 24, 26}.

Terapija ožiljaka od akni

Poseban terapijski problem kod bolesnika sa aknama predstavljaju ožiljci. Neblagovremeno, neadekvatno i nedovoljno lečenje, nekritička primena kozmetičkih preparata, nestručno mehaničko istiskivanje akni, naročito kod klinički izraženijih oblika, može usloviti njihovo stvaranje. Pravovremena i adekvatna primena terapije može sprečiti pojavu ožiljaka, ili učiniti da oni budu manje izraženi, čak i da se vremenom izgube. Veoma izraženi i perzistentni ožiljci

predstavljaju indicaciju za hiruršku intervenciju primenom dermoabrazije, kada se specijalnim visokoturažnim postupkom uklanja ožiljno tkivo a reepitelizacija postiže iz epitelnih ćelija folikula dlake, lojnih i znojnih žlezda²⁶.

Fizikalni tretmani u lečenju akni

Postoji više dostupnih fizikalnih procedura koje se mogu koristiti kao dodatni tretman akni.

Ovi tretmani mogu biti značajna pomoć medikamentoznoj terapiji, tamo gde je to medicinski moguće.

Ekstrakcija komedona – neki autori su predložili da se ova tehnika može koristiti istovremeno sa izotretinoinom u tretmanu makrokomedona (komedona većih od 1 mm).

Krioterapija – podrazumeva regulisano i ciljano uništavanje obolelog kožnog tkiva primenom supstanci sa veoma niskom temperaturom. Tečni azot je najčešći kriogen. Za primenu kriogena mogu se koristiti različite tehnike, uključujući kriosondu, metodu merača ili tehnika zamrzavanja na licu mesta. Krioterapija se generalno izvodi bez lokalne anestezije i ako se pravilno izvede trebalo bi da rezultira izuzetno dobrim kozmetičkim rezultatima.

Elektrokauterizacija – eliminiše komedone stvaranjem toplote veoma niskog stepena oštećenja.

Intraleziona primena kortikosteroida – Intralezijske injekcije kortikosteroida smanjuju stvaranje keloidnih ožiljaka. Ovaj postupak je posebno efikasan za lečenje inflamatornih čvorova. Međutim, tretman može biti bolan i izazvati atrofiju kože. Najčešće korišćeni kortikosteroid u ovu svrhu je triamcinolon acetonid.

Foto-terapija – Ovi tretmani u lečenju akni obuhvataju lasersku terapiju, veštačke izvore svetlosti i fotodinamičku terapiju^{27, 28}.

Laseri i terapija zasnovana na svetlosti se obično koriste za lečenje blage do umerene upale.

Dostupni su brojni veštački izvori svetlosti, koji uključuju fluorescentne lampe, svetlo punog spektra, zeleno svetlo, ljubičasto svetlo, plave metal-halogene sijalice i ksenonske bliceve.

Još jedan vid ovakve terapije je primena lasera koji mogu ciljati lojne žlezde (termički menjaju strukturu žlezda) ili oksihemoglobin (smanjuju eritem)^{27, 28}.

Fotodinamska terapija (PDT) funkcioniše slično laserskoj/svetlosnoj terapiji po tome što svetlosna energija ubija *P. acnes*^{27, 28}.

Prirodna sunčeva svetlost takođe deluje antiinflamatorno i može nakratko da pomogne. Međutim, izlaganje ultraljubičastom zračenju dovodi do starenja kože i deluje kancerogeno.

Mikrodermoabrazija može pomoći kod blagih akni.

Zaključak

Terapija akni je veoma kompleksna i zahteva individualni pristup svakom pacijentu.

Terapija je dugotrajna i zahteva upornost i strpljenje, pre svega pacijenta.

Naročito je zahtevno lečenje teških, a nekada i umereno teških oblika akni. U takvim slučajevima se kao prva linija terapije nameće izotretinoin, pri čemu se mora voditi računa o njegovim neželjenim efektima, pre svega izrazitoj teratogenosti. Zbog toga treba biti veoma oprezan kod njegove primene kod pacijentkinja u generičkom periodu.

Pored izotretinoina, kod težih formi akni na raspolaganju su nam i druge terapijske opcije, pre svega antibiotici.

Kao dopuna mogu se koristiti i lokalni i fizikalni oblici terapije, ali uz dodatni oprez i samo u slučajevima gde je to moguće i neophodno.

Abstract

Acne vulgaris are one of the most common diseases of puberty and early adolescence. It is a dermatosis of polymorphic clinical manifestation. The course of the disease is chronic. In a small number of patients, the changes may persist throughout the third decade of life, and even - longer. A variety of changes can be observed in patients with acne. There are non-inflammatory and inflammatory forms of acne. Non-inflammatory forms are characterized by the presence of comedones (acne comedonica), while inflammatory papules, pustules, induced changes, nodules, cysts, abscesses, fistulas are observed. The finding of pustular, and especially nodular changes is prognostically less favorable because the evolution of changes in severe and moderate forms of the disease can end in form of scars. These scars can be hypertrophic (keloid) or atrophic. Also, as a consequence of inflammatory changes, there may be post-inflammatory pigmentation. The number and type of changes in the same patient may differ in different periods. Acne treatment is very complex and requires an individual approach to each patient. It is long-lasting and requires persistence and patience, especially by the patient. Treatment, depending on the severity of the changes, may involve the application of local, physical or systemic therapy. *Acne vulgaris* are a significant medical and aesthetic problem, and the role of dermatologists is an absolute priority.

Keywords: *acne vulgaris*, Etiopathogenesis, Therapy

Literatura

1. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016; 21(8): 1063.
2. Titus S, Hodge J. Diagnosis and Treatment of Acne. *American Family Physician*. 2012; 86 (8): 734–40.
3. Gebauer K. Acne in adolescents. *AFP*. 2017; 46 (12): 892–5.
4. Ebling GJF, Cunliffe JW. *Acne vulgaris*. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds.): *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford-London; 1992. p. 1717.
5. Grosshans E. Patologie des glandes sebacees, l'acne', les dermatoses faciales. In: Saurat HJ, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle MJ.: *Precis de dermatologie et venerologie*. Masson, Paris, 1986. p. 491.
6. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004; 22(5): 360–6.
7. Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol*. 1999; 38(2): 128–30.
8. Grosshans E. Patologie des glandes sebacees, l'acne', les dermatoses faciales. In: Saurat HJ, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle MJ.: *Precis de dermatologie et venerologie*. Masson, Paris, 1986. p. 491.
9. Strauss SJ. Sebaceous glands. In: Fitzpatrick BT, Eisen ZA, Wolff K, Freedberg MJ, Austin KF (eds): *Dermatology in general medicine*, Mc Grow-Hill, New York, 1993. p. 709.
10. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4): 651–63.
11. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60 (5 Suppl): S1-50.
12. Lavers I. Diagnosis and management of Acne vulgaris. *Nurse Prescr*. 2014; 12: 330–6.
13. Akhavan A, Bershady S. Topical acne drugs. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4: 473–92.

14. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 2123–30.
15. Bershad SV. The modern age of acne therapy: A review of current treatment options. *Mt Sinai J. Med*. 2001; 68: 279–85.
16. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: Facts and controversies. *Clin. Dermatol*. 2010; 28: 2–7.
17. Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Acne: A review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J*. 1999; 75: 328–31.
18. Gollnick HPM, Krauthaim A. Topical treatment in acne: current status and future aspect. *Dermatology*. 2003; 206: 29–36.
19. Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of Acne vulgaris. *Semin Cutan Med. Surg*. 2008; 27: 177–82.
20. Shaw L, Kennedy C. The treatment of acne. *Paediatr. Child Health*. 2007; 17: 385–9.
21. Oon HH, Wong SN, Wee DC, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019; 12(7): 34–50.
22. Tan TH, Hallett R, Yesudian PD. Efficacy and relapse rates of different Isotretinoin dosages in treating acne vulgaris: systemic review. *Clinical Medicine*. 2016; 16 (3): s34
23. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2019; 100 (8): 475–84.
24. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 945–73.
25. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1(3): 162–9.
26. Aronsson A, Eriksson T, Jacobsson S, Salemark L. Effects of dermabrasion on acne scarring. A review and a study of 25 cases. *Acta Derm Venereol*. 1997; 77(1): 39–42.
27. Simonart, T. Newer approaches to the treatment of Acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13: 357–64.
28. Elman M, Lebzelter J. Light therapy in the treatment of Acne vulgaris. *Dermatol Surg*. 2004; 30: 139–46.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 19.02.2022.

Prihvaćeno: 07.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



PREDIJABETES – OD DIJAGNOZE DO PROGNOZE


PREDIABETES – FROM DIAGNOSIS TO PROGNOSIS


Teodora Beljić Živković^{1, 2}


¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

 Prof. dr Teodora Beljić Živković

 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija

 beljicdora@gmail.com

Sažetak

Predijabetes je stanje intermitentne hiperglikemije, nedovoljno za definiciju dijabetesa, koje karakteriše kombinacija insulinske rezistencije, alfa i beta ćelijske disfunkcije. Ono nosi rizik za dijabetes tip 2, često sa već prisutnim vaskularnim komplikacijama, aterosklerotično kardiovaskularno oboljenje, masnu jetru i bolest bubrega. Pouzdana dijagnoza postavlja se na osnovu oralnog glukoza tolerans testa (oGTT) i nivoa glikoziliranog hemoglobina, HbA1c. Na osnovu toga se određuje prisutnost 3 osnovna poremećaja u okviru predijabetesa: povišene glikemije natašte, intolerancije glukoze ili oba poremećaja. Međutim, to nije dovoljno za prognozu ishoda. Minimum testova koje bi trebalo uraditi kod osobe sa predijabetesom definisale su opsežne epidemiološke studije. To su: izračunavanje indeksa telesne mase (ITM), analiza telesnog sastava, oGTT sa analizom glikemije, insulina i c-peptida u 0, 60 i 120 min, ili samo analiza insulina i c-peptida natašte sa izračunavanjem HOMA IR i HOMA B indeksa, triglicerida, HDL holesterola, transaminaze, gama GT, albuminurije i glomerulske filtracije prema CKD-EPI kreatinin formuli. Na osnovu ovih parametara predloženo je 6 podtipova predijabetesa koji mogu da prognoziraju ishode: 1. Umereno gojazan sa početnim poremećajem u insulinskoj senzitivnosti, sa normalnom insulinskom sekrecijom; 2. Normalne uhranjenosti sa normalnom insulinskom senzitivnošću tkiva, ali nešto smanjenom insulinskom

sekrecijom; 3. Umereno gojazan ili gojazan I stepena sa umereno smanjenom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom insulina; 4. Gojazan I stepena, više supkutane od visceralne masti, sa očuvanom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom; 5. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa masnom jetrom i niskom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom i 6. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa povećanim visceralnim masnim tkivom i rizikom za bolest bubrega. Praćenjem ishoda ustanovljeno je da su metabolički zdraviji podtipovi predijabetesa 1, 2 i 4. Dijabetes tip 2 se najčešće javlja u podtipu 3 i 5. Najveći kardiovaskularni rizik ima fenotip 5, a najveći mortalitet fenotip 6. Hronična bubrežna bolest je najčešća u podtipu 6. Prisustvo masne jetre povećava mortalitet. Identifikacija predijabetesa ima preventivno terapijski potencijal. Važno je postaviti dijagnozu, razjasniti prognozu i sprečiti komorbiditet odgovarajućom dijetom i fizičkom aktivnošću i lekovima za lečenje dijabetesa tip 2 i gojaznosti.

Ključne reči: podtipovi predijabetesa, masna jetra, hronično oboljenje bubrega, prevencija dijabetesa tip 2

Uvod

Predijabetes je stanje intermitentne hiperglikemije, gde glikemije nisu ni normalne, a ni povišene toliko da bi zadovoljile definiciju dijabetesa. Karakteriše ga postojanje insulinske rezistencije i disfunkcije alfa i beta ćelije endokrinog pankreasa¹. Viđa se na svim nivoima zdravstvene zaštite, mada se često ne prepoznaje kao važna komponenta metaboličkog sindroma. Za mnoge lekare je predijabetes rana faza dijabetesa tip 2. Međutim, prisustvo predijabetesa može ukazati na postojanje početnih stadijuma drugih komorbiditeta, čiji se razvoj može sprečiti. Osobe sa predijabetesom često imaju masnu jetru² i aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest³. Takođe, imaju početna oštećenja očiju, bubrega i perifernog nervnog sistema⁴. Kako prepoznati

osobe sa navedenim komorbiditetima, koje se kriju iza gojaznih sa predijabetesom?

Dijagnoza predijabetesa postavlja se na osnovu oralnog glukoza tolerans testa (oGTT) ili nivoa glikoliziranog hemoglobina, HbA1c⁵. Najbolje je uraditi oba testa, da bi dijagnoza bila izvesna⁶. Osobe sa predijabetesom imaju HbA1c od 5,7–6,4%. Takođe imaju jedan od poremećaja oGTT-a: samo povišenu glikemiju natašte (5,6–6,9 mmol/l), samo intoleranciju glukoze (7,8–11,0 mmol/l u drugom satu testa), ili oba poremećaja. Poznato je da osobe sa oba poremećaja nose najveći rizik za razvoj dijabetesa tip 2⁷.

Patogenetski mehanizmi koji određuju pojavu jednog ili oba poremećaja su poznati, ali nisu u potpunosti objašnjeni. Pojednostavljeno, kod osoba sa povišenom glikemijom natašte postoji insulinska rezistencija na nivou jetre, dok je osetljivost skeletnih mišića na insulin sačuvana⁸. Smanjena je prva faza insulinske sekrecije (0–10 min) nakon iv. aplikovane glukoze. Takođe je redukovana rana faza sekrecije insulina (prvih 30 min) nakon oGTT, dok je kasna faza sekrecije insulina (60–120 min) očuvana. Kod osoba sa intolerancijom glukoze postoji normalna, ili nešto smanjena, senzitivnost jetre na insulin, dok se insulinska rezistencija manifestuje uglavnom na nivou skeletnih mišića⁹. Postoji poremećaj u ranoj i kasnoj fazi sekrecije insulina¹⁰. U oba poremećaja može postojati i disfunkcija alfa ćelija, koja se manifestuje hiperglukagonemijom¹¹. Povišena glikemija natašte nastaje usled preterane hepatičke produkcije glukoze, indukovane povećanom sekrecijom glukagona. Tokom oGTT izostaje supresija glukagona, što doprinosi postprandijalnoj hiperglikemiji, naročito kod osoba sa poremećajem glukozne tolerancije i povišenim trigliceridima¹².

Iako je jednostavno odrediti koji poremećaj postoji kod osobe sa predijabetesom, teško je ustanoviti dimenzije i kombinaciju poremećaja. Razlog je taj što mnogi parakrini faktori utiču na funkciju beta i alfa ćelije ostrvaca. Najnoviji je primer uticaja adipocita u samom pankreasu¹³. Gojazni ljudi imaju depoe masti u različitim organima, to je poznato. Nije se znalo da postoji i „steatozni pankreas“. Adipociti u samom pankreasu dovode do disfunkcije endokrinog sistema. Tu je i oksidativni stres, indukovani dugotrajnom hiperglikemijom i dislipidemijom, a poznato je da beta ćelija ima slabu antioksidativnu zaštitu¹⁴. Na kraju, tu je i glukagon na čiju sekreciju utiču brojni faktori: insulin, glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), amino kiseline, slobodne masne kiseline i cink¹⁵. Drugi razlog za teško definisanje poremećaja u predijabetesu su nesavršeni i komplikovani testovi za određivanje insulinske sekrecije i rezistencije.

HOMA-IR i HOMA-B su poznati indeksi za određivanje insulinske rezistencije i sekrecije¹⁶. Izračunavaju se pomoću formula u natašte stanju. $HOMA-IR = \frac{[natašte\ plazma\ glukoza\ (mmol/L) \times natašte\ insulin\ (\mu IU/l)]}{22,5}$. $HOMA-B = 20 \times \frac{[natašte\ insulin\ (\mu IU/ml)]}{[natašte\ plazma\ glukoza\ (mmol/L)]} - 3,5$. Međutim, ovi testovi ne daju pouzdane rezultate kod negojaznih, onih sa smanjenom beta ćelijskom funkcijom i

dugotrajnom hiperglikemijom. C-peptid se kosekretuje sa insulinom, ali ne podleže hepatičkoj degradaciji, pa daje više informacija o beta ćelijskoj funkciji¹⁷. Stoga je sve više u upotrebi HOMA model sa c-peptidom¹⁸. I tu ima problema. Laboratorije koriste različite metode za evaluaciju nivoa insulina i c-peptida. Stoga se referentne vrednosti za ove indekse razlikuju.

Matsuda-De Fronzo indeks (ili Insulin Sensitivity Indeks, ISI) se, takođe, koristi za procenu insulinske senzitivnosti¹⁹. Njegovo izračunavanje je komplikovano i potrebno je da se uradi test obrok. $ISI = 10,000 / \sqrt{[natašte\ plazma\ glukoza\ (mmol/L) \times natašte\ plazma\ insulin\ (pmol/L)] \times [srednja\ vrednost\ plazma\ glukoze \times srednja\ vrednost\ insulina\ tokom\ Test\ obroka]}$. Normalna insulinska senzitivnost prema ISI je $> 2,5$. Više testova ispituje insulinsku sekreciju, pošto je insuficijencija u beta ćeliji prekursor dijabetesa tip 2. To su: insulinogeni indeks²⁰ i oralni dispozicioni indeks²¹. Insulinogeni indeks je stariji model i izračunava se iz insulina tokom oGTT-a: $(insulin\ 30\ min - insulin\ 0\ min) / (plazma\ glukoza\ 30\ min - glukoza\ 0\ min)$. Oralni dispozicioni indeks se izračunava kao količnik insulinogenog indeksa i HOMA IR. Ovi indeksi nisu stekli popularnost u kliničkoj praksi. Najlakša orijentacija za mnoge doktore je analiza c-peptida natašte i 2 sata nakon oGTT-a, ili test obroka. Porast c-peptida za 2 puta u odnosu na natašte vrednosti govori o dobroj insulinskoj sekreciji.

Koji bi bio minimum testova koje bi trebalo uraditi kod osobe sa predijabetesom, da bi se mogao proceniti patofiziološki poremećaj i rizik za razvoj dijabetesa i drugih oboljenja? Odgovor na ovo pitanje dale su epidemiološke studije. TULIP studija je ispitala pojavu nealkoholne bolesti jetre i merila je debljinu intime i medije karotidne arterije kod osoba sa predijabetesom²². U *Tuebingen Family Study* – TUEF, koja je rađena u okviru nemačkog Centra za istraživanje dijabetesa, ispitani su prisutnost visceralne masti, putem nuklearne magnetne rezonance (NMR) celog tela, kod gojaznih osoba sa predijabetesom ili onih sa dijabetesom tip 2 u prvoj liniji rođaka²³. Takođe je evaluiran KV rizik. Ljudima sa predijabetesom iz Whitehall II kohorte praćeni su insulinska senzitivnost, sekrecija i drugi metabolički parametri²⁴. Na osnovu tih studija, zaključeno je da bi neophodni minimum ispitivanja za prognozu ishoda predijabetesa bio: izračunavanje indeksa telesne mase (ITM), analiza telesnog sastava, oGTT sa analizom glikemije, insulina i c-peptida u 0, 60 i 120 min, ili samo analiza insulina i c-peptida natašte sa izračunavanjem HOMA IR i HOMA B indeksa, triglicerida, HDL holesterola, transaminaze, gama GT, albuminurije i glomerulske filtracije prema CKD-EPI kreatinin formuli²⁵.

Funkcija bubrega je u fokusu poslednjih godina. Tome je doprinela upotreba inhibitora natrijum glukoznih transporterata 2 (SGLT2i), koji su se pokazali da imaju primarnu i sekundarnu kardiorenalnu protekciju. Bubrežna funkcija se analizira preko glomerulske filtracije i albuminurije. Najjednostavnija i najpouzdanija formula za izračunavanje glomerulske filtracije je CKD-EPI, koja u obzir uzima godine

ispitanika i nivo kreatinina u serumu. Albuminurija se analizira iz 24-časovnog urina, što je veoma zametno. Zbog toga se koristi analiza jutarnjeg urina na albumin i kreatinin. Odnos albumina i kreatinina u urinu (urin alb/kreat) se izražava u istim brojevima kao celodnevna albuminurija, pa se lako pamti²⁶. Izračunavanjem ITM (količnika TT u kg i visine u m²) definisao bi se stepen gojaznosti: 25–30 kg/m² umereno gojazan, 30–35 kg/m² gojaznost I stepena, 35–40 kg/m² gojaznost II stepena i ITM > 40 kg/m² morbidna gojaznost. Analiza telesnog sastava se može raditi NMR, u istraživačke svrhe, ili medicinskom vagom, u kliničkoj praksi. Na osnovu ovih parametara Robert Wagner i saradnici su predložili 6 podtipova predijabetesa²⁷.

Predloženih šest fenotipova predijabetesa su:

1. Umereno gojazan sa početnim poremećajem u insulinskoj senzitivnosti, ali normalnom insulinskom sekrecijom. Ovi ljudi obično imaju povišenu glikemiju natašte.
2. Normalne uhranjenosti sa normalnom insulinskom senzitivnošću tkiva, ali nešto smanjenom insulinskom sekrecijom. U oGTT-u može postojati povišena glikemija natašte ili intolerancija glukoze.
3. Umereno gojazan ili gojazan I stepena sa umereno smanjenom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom insulina. Rezultat oGTT-a kod ovih ljudi pokazuje podjednaku zastupljenost sva tri poremećaja u predijabetesu.
4. Gojazan I stepena, više supkutane od visceralne masti, sa očuvanom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom. Ovi ljudi su metabolički zdravi debeli i mogu imati povišenu glikemiju natašte.
5. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa masnom jetrom i niskom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom. Ovi ljudi najčešće imaju oba premećaja – intoleranciju glukoze i povišenu glikemiju natašte.
6. Gojazan I, II stepena ili morbidno gojazan sa povećanim visceralnim masnim tkivom i rizikom za bolest bubrega. Ovi ljudi mogu imati bilo koji poremećaj, ali je najčešće prisutna povišena glikemija natašte.

Definisanje podtipova je bilo važno radi praćenja ishoda. Ispitanici su praćeni 4,1 godinu u TUEP/TULIP studiji i 16 godina u Whitehall II studiji. Cilj je bio da se ustanove razvoj morbiditeta i mortaliteta u svakom podtipu predijabetesa.

Šta je pokazalo praćenje osoba sa predijabetesom podeljenih u podtipove? Metabolički zdraviji podtipovi predijabetesa su 1, 2 i 4. Ovi podtipovi su imali manji poremećaj u insulinskoj senzitivnosti tkiva i mali mortalitet. Dijabetes tip 2 se najređe javljao u fenotipu 2 i 4. Najčešća pojava dijabetes tip 2 bila je u podtipu 5, a potom u podtipu 3. Umerena je bila učestalost dijabetesa u podtipu 6.

Kardiovaskularni rizik je u TUEP/TULIP studiji procenjen merenjem debljine karotidne intime i medije. Podtipovi 3, 5 i 6 imali su značajno veću debljinu intime i medije. U Whitehall II studiji praćena je incidenca koronarne i cerebrovaskularne bolesti i kardiovaskularnog mortaliteta. Najveći kardiovaskularni rizik ispoljio se u fenotipu 5, a najveći mortalitet je bio u fenotipu 6. Najređu pojavu KV oboljenja i mortaliteta imali su ispitanici sa fenotipom 2²⁷. Prisustvo perirealnog visceralnog masnog tkiva povećava mortalitet²⁸. Osobe sa masnom jetrom takođe imaju povećan mortalitet²⁹.

Podklasa 6 – gojaznih, sa izrazitim visceralnim mastima i prisustvom masti u renalnim sinusima, najčešće je razvijala albuminuriju i hroničnu bubrežnu bolest. Njihov mortalitet je bio za 40% viši nego u podtipu 1. Interesantno je da pojava dijabetesa tip 2 nije pravilo za ovu podgrupu, što govori da hiperglikemija nije glavni patogenetski faktor povećanog mortaliteta, već visceralno masno tkivo³⁰.

Identifikacija predijabetesa ima preventivno terapijski potencijal³¹. Za gojazne sa masnom jetrom, hroničnom bolešću bubrega, povećanim visceralnim mastima, većom insulinskom rezistencijom i smanjenom sekrecijom (fenotip 5 i 6) imperativ je da prihvate veliku promenu u ishrani i da se ozbiljno posvete intenzivnoj fizičkoj aktivnosti³². Jedino na taj način bi mogli da izgube visceralnu mast u jetri³³, oko bubrega i ukupnu telesnu težinu. Gojaznima sa umerenom smanjenom insulinskom senzitivnošću i sekrecijom insulina (fenotip 3), odgovarala bi standardna aerobna fizička aktivnost i kalorijska restrikcija. To podrazumeva 5.000–10.000 koraka dnevno, uz aerobnu fizičku aktivnost od 2,5 sata nedeljno, umerenog intenziteta ili 1,5 sat nedeljno težeg intenziteta. Pored toga, 2–3 nedeljno trebalo bi vežbati anaerobne vežbe za jačanje i istezanja mišića³⁴. Intenzitet fizičke aktivnosti se određuje prema srčanoj frekvenci. Maksimalna srčana frekvencija se izračunava kada se od 220 oduzme broj godina. Za umerenu fizičku aktivnost, broj se množi sa 0,5. Ako se radi o teškoj fizičkoj aktivnosti izračunati broj otkucaja množi se sa 0,7.

Usvajanje navedenih mera bi moglo da odloži pojavu dijabetesa tip 2 i da uspori njegov progresivni tok. Ima puno lekova koji su se pokazali efikasnim u sprečavanju pojave dijabetesa tip 2 u osoba sa predijabetesom. Metformin smanjuje hepatičku insulinsku rezistenciju, glikemiju natašte, donekle i telesnu težinu. Pioglitazon u dozi od 30 mg povećava insulinsku senzitivnost perifernih tkiva i ostvaruje povoljan efekat u masnoj jetri. Akarboza smanjuje telesnu težinu, kao i orlistat, ali nemaju direktan efekat na insulinsku senzitivnost³⁵. Noviji lekovi nemaju indikaciju za predijabetes, ali se često koriste *off label*. GLP-1 receptorski analozi smanjuju telesnu težinu, povećavaju insulinsku sekreciju i smanjuju sekreciju glukagona³⁶. Naravno, pošto je gojaznost prisutna u 5 od 6 fenotipova predijabetesa, lekovi za lečenje gojaznosti imaju važno mesto u prevenciji dijabetesa i drugih komorbiditeta u sklopu predijabetesa. Farmakoterapija gojaznosti se preporučuje svima sa ITM preko 27,0 kg/m²³⁷. Trebalo bi uzeti u obzir fenotip predijabetesa pre donošenja

odluke o lečenju gojaznosti. Inhibitori natrijum glukoznih transportera 2 (SGLT2i) bi mogli biti lek izbora u fenotipu 6. Liraglutid i semaglutid bi bili idealni za fenotipove koji nose

veći kardiovaskularni rizik, a to su 3, 5 i 6. Osobe sa fenotipom 1 i 4 bi mogle koristiti naltrekson/bupropion.

Zaključak

Izuzetno je važno postaviti dijagnozu predijabetesa i preduzeti preventivne mere za sprečavanje komorbiditeta. Ovo se može i mora sprovesti na svim nivoima zdravstvene zaštite, a naročito na primarnom nivou. S obzirom na brojne patogenetske mehanizme koji se upliću pri nastanku predijabetesa, logično je da nije svaki predijabetes isti. Sa minimumom kliničkog ispitivanja, može se prepoznati 6 fenotipova predijabetesa, svaki sa različitim metaboličkim poremećajem i rizikom za razvoj komorbiditeta. Pored odgovarajuće dijeta i fizičke aktivnosti, u lečenju predijabetesa primenjuju se lekovi za lečenje dijabetesa tip 2 i gojaznosti. Pravovremena dijagnoza i promena životnog stila, kao i pravilan odabir lekova, izuzetno su važni za prognozu predijabetesa.

Abstract

Pre-diabetes is a condition of intermittent hyperglycemia, insufficient to define diabetes, which is characterized by combination of insulin resistance, alpha and beta cell dysfunction. It carries a risk for type 2 diabetes, often with pre-existing vascular complications, atherosclerotic cardiovascular disease, fatty liver and kidney disease. A reliable diagnosis is made on the basis of the oral glucose tolerance test (oGTT) and the levels of glycosylated hemoglobin, HbA1c. Based on that, the presence of 3 basic disorders within pre-diabetes is determined: elevated fasting glycemia, glucose intolerance or both. However, this is not enough to predict the outcome. Extensive epidemiological studies have defined the minimum tests that should be performed in people with pre-diabetes. These are: calculation of body mass index (BMI), analysis of body composition, oGTT with analysis of glycemia, insulin and c-peptide in 0, 60 and 120 min, or just analysis of insulin and c-peptide with calculation of HOMA IR and HOMA B index, triglycerides, HDL cholesterol, transaminases, gamma GT, albuminuria and glomerular filtration according to CKD-EPI creatinine formula. Based on these parameters, 6 subtypes of pre-diabetes have been proposed that can predict outcomes: 1. Moderately obese with initial disturbance in insulin sensitivity, but normal insulin secretion; 2. Normal body weight with normal insulin sensitivity of tissues, but somewhat reduced insulin secretion; 3. Moderate obesity or grade I obesity with moderately reduced insulin sensitivity and insulin secretion; 4. Grade I obesity, more subcutaneous than visceral fat, with preserved insulin sensitivity and secretion; 5. Grade I, II degree or morbidly obese with fatty liver and low insulin sensitivity and secretion and 6. Obesity I, II degree or morbidly obese with increased visceral adipose tissue and risk of kidney disease. Monitoring of outcomes found that the metabolically healthier subtypes of pre-diabetes are 1, 2 and 4. Type 2 diabetes is most common in subtypes 3 and 5. Phenotype 5 has the highest cardiovascular risk and phenotype 6 has the highest mortality. Chronic kidney disease is most common in subtype 6. The presence of fatty liver increases mortality. Identification of pre-diabetes has preventive therapeutic potential. It is important to make a diagnosis, clarify the prognosis and prevent comorbidity by proper diet and physical activity and drugs to treat type 2 diabetes and obesity.

Keywords: pre-diabetes subtypes, fatty liver, chronic kidney disease, type 2 diabetes prevention

Literatura

1. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1130–9.
2. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019; 1: 312–28.
3. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu J H, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *Brit Med Jour*. 2020; 370: m2297.
4. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Invest*. 2017; 8: 646–55.
5. ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Classification and diagnosis of diabetes. *Diab Care* 2022; 45 (suplement 1): S17–S38.
6. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, et al.; D2d Research Group. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metabol Open*. 2020; 6: 100031
7. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet*. 2012; 379: 2279–90.
8. Bazotte RB, Silva LG, Schiavon F. Insulin resistance in the liver: deficiency or excess of insulin? *Cell cycle*. 2014; 13: 2494–500.
9. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National health and nutrition examination survey. *JCEM*. 2011; 96: 2898–903.
10. Magnos F, Lee Mh, Lim M, Cook AR, Chhay V, Loh TP et al. Dynamic assessment of insulin secretion and insulin resistance in Asians with prediabetes. *Met Clin & Experimental*. 2022; 128: 154957
11. Gilon P. The role of α -cells in islet function and glucose homeostasis in health and type 2 diabetes. *J Mol Biol*. 2020; 432: 2367–94.
12. Ichikawa R, Takano K, Fujimoto K, Motomiya T, Kobayashi M, Kitamura T, Shichiri M. Basal glucagon hypersecretion and response to oral glucose load in prediabetes and mild type 2 diabetes. *Endocrine Journal*. 2019; 66: 663–75.
13. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, Slegel-Axel D, Fritsche A, Heni M et al. What role do fat cells in pancreatic tissue? *Mol Metabol*. 2019; 25: 1–10.
14. Leenders F, Groen N, de Graaf N, Engelse MA, Rabelnik TJ et al. Oxidative stress leads to beta cell dysfunction through loss of beta cell identity. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: 690379.
15. Thorens B. Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 82–8.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412–19.
17. Grunberger G, Qiang X, Li Z, Mathews ST, Sbrissa D, Shisheva A, et al. Molecular basis for the insulinomimetic effects of C-peptide. *Diabetologia*. 2001; 44: 1247–57.
18. Kim D-J, Kang SJ, Lee MK, Park SE, Rhee EJ, Park C-Y et al. C-Peptide-based index is more related to incident type 2 diabetes in non-diabetic subjects than insulin-based index. *Endocrinol Metab*. 2016; 31: 320–7.
19. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diab Care*. 1999; 22: 1462–70.
20. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1984; 26: 44–9.
21. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007; 30: 1544–8.
22. Schmidt V, Wagner R, Dannecker C, Fritsche L. Non-alcoholic fatty liver disease and impaired proinsulin conversion as newly identified predictors of the long-term non-response to a lifestyle intervention for diabetes prevention: results from the TULIP study. *Diabetologia*. 2017; 60: 1–11.
23. Kuster T, Hepp T, Fischer M, Schwartz M, Fritsche A, Haring H et al. Fully Automated and standardized segmentation of adipose tissue compartments via deep learning in 3D whole-body MRI of epidemiologic cohort studies. *Radiology Artificial Intelligence*. 2020; 2(6): e200010.
24. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373: 2215–21.
25. Levey, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604–12.
26. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2021; 99: 1–92.
27. Wagner R, Heni M, Tabak AG, Machann J, Schick F et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature*. 2021; 27: 49–57.
28. Koster A, Murphy RA, Eiriksdottir G et al. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik Study. *Obesity*. 2015; 23: 893–7.
29. Johnson MP, Patel J, Byrne CD. Causes of mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcohol related fatty liver disease (AFLD). *Curr Pharma Des*. 2020; 26: 1079–92.
30. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in general population: analysis using multi-frequency bioimpedance. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 223–30.
31. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. *Prevenција tip 2 dijabetesa. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*, 2005.
32. Kizler TA, Robinson-Cohen C, Ellis C et al. Metabolic effects of diet and exercise in patients with moderate to severe CKD: a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 250–9.
33. Cheng S, Ge J, Zhao C, Le S, Yang Y et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15952.
34. American Diabetes Association, Professional Practice Committee. Facilitation behavior change and well being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diab Care*. 2022; 45(Suppl 1): S60–S82.
35. Beljić Živković T. *Terapijski priručnik za dijabetes tip 2. Prevenција dijabetesa tip 2 i Lekovi za prevenciju dijabetesa tip 2*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2019; 43–55.
36. Kanat M, De Fronzo R, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6: 1207–22.
37. American Diabetes Association, Professional Practice Committee. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diab Care*. 2022; 45(Suppl 1): S113–S124.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 15.02.2022.

Prihvaćeno: 01.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.

STATIČKA I DINAMSKA KOMPONENTA OPSTRUKCIJE KOD BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

STATIC AND DYNAMIC COMPONENT OF OBSTRUCTION IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Đorđe Nale^{1,2},
Uroš Babić^{1,2},
Petar Nale²,
Luka Kovačević²,
Nenad Vasilić²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Đorđe Nale

Urološka klinika, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Resavska 51, Beograd, Srbija

djordje.nale@gmail.com

Sažetak

Uvod/Cilj: Benigna hiperplazija prostate (BPH) je najčešća benigna neoplazma kod muškaraca sa incidencijom od 45 do 90% između 50 i 80 godina života. BPH može da uzrokuje povećanje izlazne rezistencije, odnosno povećanje otpora protoku urina, svojom statičkom i dinamskom komponentom. U kliničkoj praksi, najčešći farmakološki tretman simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS) kod pacijenata sa BPH bazira se na monoterapiji alfa-blokatorima, inhibitorima 5-alfa-reduktaze ili na kombinovanoj terapiji. Cilj ovog pregleda je da utvrdi glavne terapijske i neželjene efekte najčešće farmakološke terapije i preporučene pristupe Evropske asocijacije urologa (EAU) i Američke asocijacije urologa (AUA) u dijagnostici benigne opstrukcije prostate (BPO).

Metod: Selektivno pretraživanje literature sa dodatnim ispitivanjem smernica EAU i AUA i metaanaliza.

Rezultati: Lečenje pacijenata sa BPH je složeno. Faktori na osnovu kojih se donose odluke o lečenju zasnovani su na pacijentovoj subjektivnoj percepciji simptoma i kvaliteta života usled LUTS-a i zavise

od prisustva subvezikalne opstrukcije. Urodinamske pritisak-protok studije su osnova za definiciju BPO usled BPH-a ili druge etiologije. Neinvazivna urofloumetrija, određivanje rezidualnog urina nakon mokrenja (PVR) i neinvazivni ultrazvučni testovi su od velike koristi u dijagnostici BPO. Tretmani inhibitorima alfa-1 receptora (alfa-blokatori) ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze mogu se razmotriti kod pacijenta koji pretežno imaju disfunkciju mokrenja.

Zaključak: Standardni farmakološki medicinski tretman za BPH/LUTS i dalje se zasniva na alfa-blokatorima, inhibitorima 5-alfa-reduktaze ili njihovoj kombinaciji. U budućnosti se očekuje da će lečenje BPH/LUTS postati individualizovano, prema vrsti simptoma, prisustvu seksualne disfunkcije i riziku od progresije BPH.

Ključne reči: BPH, BPO, LUTS, patofiziologija BPH, neinvazivni testovi u dijagnozi BOO, alfa-blokatori, tamsulosin, inhibitori 5-alfa-reduktaze, dutasterid, kombinovana terapija

Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BPH – *benign prostatic hyperplasia*) ili adenom prostate su najčešći klinički nazivi za oboljenje čija prava priroda nije još razjašnjena. U našoj zemlji uobičajena je upotreba naziva „adenom prostate“, iako samo u 5% slučajeva odgovara histološkoj slici oboljenja¹.

Benigna hiperplazija prostate (BPH) je histološka dijagnoza koja se odnosi na proliferaciju i hiperplaziju glatkih mišića i epitelnih ćelija unutar prelazne zone prostate². Tačna etiologija nije poznata; međutim, sličnost između BPH i embrionalne morfogeneze prostate dovela je do hipoteze da BPH može biti rezultat „ponovnog buđenja“ u odrasloj dobi procesa embrionalne indukcije¹.

Hiperplazija je povećanje volumena nekog tkiva ili organa izazvano stvaranjem i rastom novih ćelija. Hiperplazija može nastati:

1. kao kompenzatorna reakcija zbog gubitka tkiva;
2. zbog povećanih funkcionalnih zahteva kojima normalna količina određenog tkiva ne može da udovolji;
3. kao posledica poremećene hormonske regulacije tkiva.

Benigna hiperplazija prostate (BPH) ispunjava samo ovaj treći uslov¹. BPH ne nastaje iz svojstvenog žlezdanog tkiva prostate (*glandulae prostaticae propriae*), kao što bi se moglo zaključiti iz činjenice da ovi žlezdani elementi predstavljaju najveći deo prostate. Danas se smatra da su ishodište procesa elementi prelazne zone i druge periuretralne žlezde u suprakolikularnom (supramontanom) delu prostatične uretre¹. Periuretralne žlezde su poznate i kao unutrašnje žlezde (*the inner prostate*), za razliku od svojstvenog žlezdanog tkiva (*the outer prostate*). Budući da nastaju iz mezenhima genitalnog nabora i da postoje kod oba pola, nazivaju se ambiseksualnim i ubrajaju se u estrogen senzitivna tkiva¹. BPH je veoma često oboljenje muškaraca u senijumu. Kod 45 do 90% muškaraca između 50 i 80 godina života nađeni su histološki oblici BPH, u proseku kod 50% muškaraca starijih od 60 godina². Zato je BPH najčešća benigna neoplazma kod muškaraca.

Zbog velike učestalosti BPH, mnogi laici smatraju da je BPH normalni deo procesa starenja. Međutim, BPH nije fiziološka pojava, s obzirom na etiopatogenezu i kliničke posledice urinarne opstrukcije usled BPH.

Cilj rada

Cilj ovog pregleda je da utvrdi glavne terapijske i neželjene efekte najčešće farmakološke terapije (monoterapija alfa-blokatorima ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze ili kombinovane terapije) kod subvezikalne opstrukcije usled BPH i preporučene pristupe Evropske asocijacije urologa (EAU) u dijagnostici benigne opstrukcije prostate (BPO).

Metod rada

Selektivno pretraživanje literature sa dodatnim ispitivanjem smernica Evropske asocijacije urologa (EAU) i Američke asocijacije urologa (AUA) i metaanaliza.

Rezultati

Definicije koje se najčešće koriste kod bolesnika sa BPH

- Subvezikalna opstrukcija (BOO – skraćenica za *benign outlet obstruction*) je opšti termin za opstrukciju tokom mokrenja i karakteriše se povećanjem

pritiska detruzora i smanjenom brzinom protoka urina. Obično se dijagnostikuje istovremenim ispitivanjem vrednosti urinarnog protoka i pritiska detruzora³.

- Benigna opstrukcija prostate (BPO – *benign prostatic obstruction*) je oblik BOO, kada je uzrok izlazne opstrukcije (subvezikalne opstrukcije) benigno uvećanje prostate (BPE – *benign prostatic enlargement*)³.
- Benigna hiperplazija prostate je termin koji se koristi (i rezervisan je) za tipičan histološki obrazac, koji definiše bolest³.
- Akutna retencija urina se definiše kao bolna, palpabilna ili perkusiona bešika, kada pacijent ne može da mokri³.
- Hronična retencija urina se definiše kao bezbolna bešika, koja ostaje palpabilna ili perkusiona i nakon što je pacijent mokrio. Takvi pacijenti mogu biti inkontinentni (prelivna inkontinencija ili *ischuria paradoxa*)³.
- Prekomerna aktivnost detruzora ili preterano aktivni detruzor (DO) je urodinamski nalaz koji karakterišu nevoljne kontrakcije detruzora tokom faze punjenja koje mogu biti spontane ili izazvane provokacijom³.
- Sindrom prekomerno aktivne mokraćne bešike ili sindrom preterano aktivne m. bešike (OAB) karakteriše urgencija (urgentna, neodložna potreba za mokrenjem), sa ili bez urgentne urinarne inkontinencije, obično udružena sa povećanom dnevnom učestalošću mokrenja (frekvencijom) i nokturijom (noćnim mokrenjem), a u odsustvu urinarne infekcije ili druge patologije⁴.

Kliničke manifestacije BPH

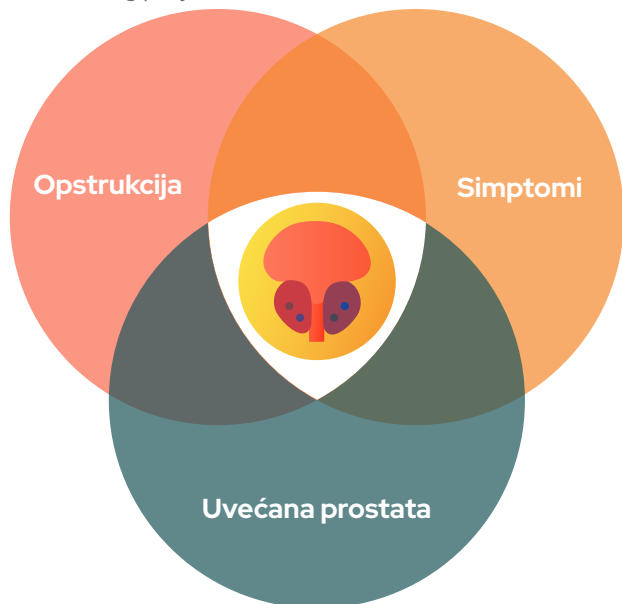
Kliničke manifestacije BPH/BOO mogu biti u vidu: simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS – skraćenica od *lower urinary tract symptoms*), akutne urinarne retencije, hronične urinarne retencije, preterane aktivne mokraćne bešike, hematurije, rekurentnih urinarnih infekcija ili u vidu simptoma uremije. Najčešća klinička manifestacija BPH je u vidu simptoma donjeg urinarnog trakta. Simptomi donjeg urinarnog trakta se mogu podeliti na simptome za vreme punjenja mokraćne besike (skladištenja), simptome za vreme mokrenja i simptome posle mokrenja³. LUTS uzrokuju smetnje kod bolesnika i narušavaju njihov kvalitet života^{5,6}.

Patološka fiziologija urinarne opstrukcije usled BPH

BPH može izazvati simptome donjeg urinarnog trakta (LUTS), benigno povećanje prostate (BPE) i/ili benignu opstrukciju prostate (BPO). Međutim, ne razvijaju svi pacijenti

sa BHP sve ove tri komponente i prisustvo jedne komponente nije nužno povezano sa razvojem drugih (Slika 1).

Slika 1. Patofiziologija BPH koju karakteriše benigno povećanje prostate (BPE), benigna opstrukcija prostate (BPO; opstrukcija izlaza bešike (BOO) zbog BPE) i simptomi donjeg urinarnog trakta (LUTS). Pošto ne postoji jasna veza između BPE, BPO i LUTS, svaka komponenta se mora posebno proceniti i kvantifikovati pojedinačno kod svakog pacijenta.



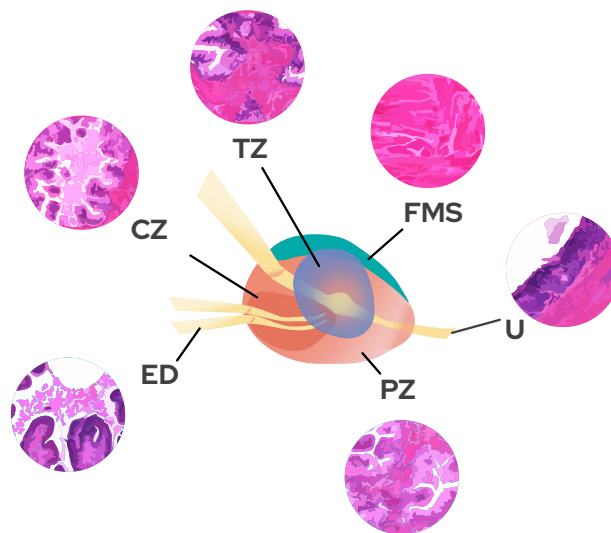
Modifikovano prema Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate Suppl* 1989; 2: 69-77.

Smatra se da uvećana prostata doprinosi ukupnom kompleksu simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS) i drugih kliničkih manifestacija BPH preko najmanje dva puta: (1) direktna opstrukcija izlaza bešike (BOO) od uvećanog, hiperplastičnog tkiva (statička komponenta) i (2) od povećanog tonusa i otpora glatkih mišića unutar uvećane žlezde (dinamska komponenta).

Kako dolazi do povećanja prostate usled hiperplazije, mehanička opstrukcija (statička komponenta) nastaje usled prodora tkiva prostate u lumen uretre ili vrat mokraćne bešike, što dovodi do većeg otpora protoku urina. Pre McNeal-ove zonalne klasifikacije prostate (Slika 2), urolozii su opisivali „tri režnja“ prostate na digitalnom rektalnom pregledu (DRE – *digital rectal examination*), odnosno dva lateralna (bočna) režnja i srednji režanj, koji nije lako opipljiv. Veličina prostate na DRE slabo korelira sa simptomima donjeg urinarnog trakta i sa stepenom subvezikalne opstrukcije.

Dinamska opstrukcija objašnjava promenljivu prirodu simptoma donjeg urinarnog trakta koje doživljavaju pacijenti. Stroma prostate, sastavljena od glatkih mišića i kolagena, je bogato inervisana adrenergičkim nervnim vlaknima. Nivo autonomne stimulacije daje tonus prostatičnoj uretri. Upotreba terapije alfa-blokatorima smanjuje ovaj tonus, što dovodi do smanjenja izlaznog otpora.

Slika 2. Zonalna anatomija prostate prema McNeal



Modifikovano prema: Jiang M, Strand D, Franco O, Clark P, Hayward S. PPAR γ : A Molecular Link between systemic metabolic disease and benign prostate hyperplasia. *Differentiation*. 2011; 82(4-5): 220-36.

Obe komponente subvezikalne opstrukcije usled BPH (statička i dinamska komponenta) dovode do opstrukcije vrata mokraćne bešike i prostatičnog dela uretre što otežava evakuaciju urina iz mokraćne bešike. Stepenu (težinu) urinarne opstrukcije nije proporcionalna veličini adenoma, već zavisi od načina rasta hiperplastičnog tkiva. Reakcija bešike na subvezikalnu opstrukciju usled BPH ili druge patologije je u vidu hipertenzije i hipertrofije detruzora, koji pojačanim radom (povišenim intravezikalnim pritiskom) kompenzuje povećanu izlaznu rezistenciju. Hipertrofija obuhvata trigonum, detruzora i cirkularna vlakna vrata mokraćne bešike. Trigonum je prva struktura koja pokazuje hipertrofiju. Hipertrofija trigonuma ima protektivnu ulogu, jer dovodi do pojačane okluzije intravezikalnog dela uretera i na taj način štiti gornje urinarne puteve od abnormalnog visokog intravezikalnog pritiska. Ovaj mehanizam sprečava i pojavu refluksa, ali izaziva „funktionalnu“ opstrukciju toka urina. Pored toga, hipertrofija detruzora dovodi do smanjene komplijanse detruzora i smanjenja funkcionalnog kapaciteta mokraćne bešike. Uz druge faktore rizika, kao što je povećanje volumena rezidualnog urina i intravezikalnog pritiska rezidualnog urina usled progresivne subvezikalne opstrukcije i dekompenzacije detruzora, može doći do ureterohidronefroze i renalne insuficijencije. Hipertrofija detruzora je trabekularnog tipa. Povišen intravezikalni pritisak (50-100 cm/H 2 O) dovodi do prolapsa mukoze između trabekula (gredica) hipertrofične muskulature, u vidu celula, tj. malih špagova. Kad se celula probije kroz celu debljinu muskulature, nastaje divertikulum. To je takozvani, lažni divertikulum, jer nema muskulaturu u svom zidu, te ne može da se samostalno prazni. Stagnacija urina u divertikulumu olakšava stvaranje konglomerata i razvoj infekcije.

Dijagnoza subvezikalne opstrukcije

Urodinamske pritisak-protok studije (PFS – *pressure flow studies*) su osnova za definiciju BOO usled BPH ili druge etiologije, koja se odlikuje povećanim detruzornim pritiskom i smanjenim protokom urina tokom mokrenja. Treba razlikovati opstrukciju izlaza bešike usled BPH od smanjene aktivnosti detruzora (DUA – *detrusor underactivity*), koji pokazuje smanjeni detruzorni pritisak tokom mokrenja u kombinaciji sa smanjenim protokom urina³. Urodinamsko ispitivanje može da otkrije i preterano aktivni detruzor (DO) i smanjenu aktivnost detruzora (DUA). Studije su opisale vezu između BOO i DO^{7, 8} i nezavisno je povezan sa stepenom BOO i starenjem⁸. Prevalencija DUA kod muškaraca sa LUTS je 11–40%^{9, 10}. Studije ukazuju da kontraktilnost detruzora ne opada usled dugotrajne BOO i hirurško otklanjanje BOO ne poboljšava kontraktilnost^{11, 12}. Videourodinamika pruža dodatne anatomske i funkcionalne informacije i može se preporučiti ako kliničar smatra da je ovo potrebno da bi se razumeo patofiziološki mehanizam pojedinačnih simptoma donjeg urinarnog trakta kod pacijenta.

Neinvazivni testovi u dijagnostici subvezikalne opstrukcije kod muškaraca sa LUTS:

1. Uroflometrija,
2. Ultrazvuk.

Uroflometrija

Procena brzine protoka urina je široko korišćen, jednostavan i neinvazivni urodinamski test. Ključni parametri su Qmax i obrazac protoka (izgled krive protoka). Poželjno je da se parametri uroflometrije procenjuju sa izmokrenim volumenom > 150 ml. Kako je Qmax sklona varijacijama kod istog pacijenta¹, korisno je ponoviti uroflometriju, posebno ako je izmokreni volumen < 150 ml, ili Qmax ili obrazac protoka abnormalan. Dijagnostička tačnost uroflometrije za otkrivanje BOO značajno varira i značajno je pod uticajem graničnih vrednosti. Prag Qmax od 10 ml/s ima specifičnost od 70%, PPV od 70% i osetljivost od 47% za BOO. Specifičnost korišćenjem praga Qmax od 15 ml/s bila je 38%, PPV 67% i osetljivost 82%. Ako je Qmax > 15 ml/s, BOO ne može biti sa sigurnošću isključena zbog fizioloških kompenzatornih procesa. Nizak Qmax može nastati kao posledica BOO, DUA ili nedovoljno napunjene bešike. Prema tome, uroflometrija je ograničena kao dijagnostički test, jer nije u stanju da napravi razliku između patofizioloških mehanizama koji dovode do smanjenog protoka. Specifičnost se može poboljšati ponovljenim ispitivanjem brzine protoka. Uroflometrija se može koristiti i za praćenje ishoda lečenja, povezujući simptome sa objektivnim nalazima. Ipak, jaka je preporuka u smernicama Evropske asocijacije urologa da uroflometrija spada u neophodne preglede pre započinjanja farmakološke ili invazivne terapije BPH/BOO.

Konfiguracija prostate/intravezikalna protruzija prostate (IPP)

Konfiguracija prostate se može proceniti pomoću transrektalne ultrasonografije (TRUS) koristeći koncept pretpostavljenog odnosa površina kruga (PCAR – *presumed circle area ratio*)¹³. PCAR procenjuje koliko se poprečna slika prostate na ultrazvuku približava kružnom obliku. Odnos teži ka jedan kako prostata postaje kružnija. Osetljivost PCAR-a bila je 77% za dijagnozu BPO kada je PCAR bio > 0,8, sa 75% specifičnosti¹³. Ultrazvučno merenje intraprostaticke protruzije (IPP – *intraprostatic protrusion*) procenjuje rastojanje između vrha srednjeg lobusa prostate i vrata mokraćne bešike u srednjoj sagitalnoj ravni (Slika 3), korišćenjem suprapubično postavljene US sonde, sa bešikom zapremine 150–250 mL i gradira se u tri stepena: protruzija stepen I je 0–4,9 mm, stepen II je 5–10 mm i stepen III je > 10 mm^{14–16}.

Slika 3. Ultrazvučno merenje intraprostaticke protruzije (IPP) procenjuje rastojanje između vrha srednjeg lobusa prostate i vrata mokraćne bešike u srednjoj sagitalnoj ravni.



Debljina zida bešike/detrusora i ultrazvučno procenjena težina bešike

Za procenu debljine zida bešike (BWT – *bladder wall thickness*), meri se rastojanje između sluzokože i adventicije. Za procenu debljine zida detruzora (DWT – *detrusor wall thickness*) jedino potrebno je merenje detruzora u sendviču između sluzokože i adventicije¹⁷. Registrovana je korelacija između parametara BWT i PFS. Vrednost praga od 5 mm na prednjem zidu bešike pri volumenu bešike od 150 ml bio je najbolji u razlikovanju pacijenata sa ili bez BOO¹⁸. Debljina zida detruzora na prednjem zidu bešike sa volumenom bešike > 250 ml (granična vrednost za BOO > 2 mm) ima PPV od 94% i specifičnost od 95%, postičući 89% saglasnost sa PFS. Granične vrednosti od 2,0, 2,5 ili 2,9 mm za DWT kod pacijenata sa LUTS su u stanju da identifikuju 81%, 89%, i 100% pacijenata sa BOO, respektivno¹⁹. Sve studije su otkrile da BWT ili DWT merenja imaju veću dijagnostičku tačnost za otkrivanje BOO od maksimalnog protoka urina (Qmax) ili prosečnog protoka urina (Qave) pri spontanoj uroflometriji, merenja PVR, zapremine prostate ili težine simptoma. Jedna studija nije mogla da pokaže nikakvu razliku u BWT između pacijenata sa normalnom urodinamskim nalazom, BOO ili

DO. Međutim, studija nije koristila specifični volumen bešike za merenje BWT²⁰. Nedostaci metode uključuju nedostatak standardizacije i nedostatak dokaza koji bi ukazivali koje je merenje (BWT/DWT) poželjno²¹. Merenje BWT/DWT se stoga ne preporučuje za dijagnostičku obradu muškaraca sa LUTS. Ultrazvučno procenjena težina bešike (UEBV) može da identifikuje BOO sa dijagnostičkom tačnošću od 86% pri graničnoj vrednosti od 35 g. Teški LUTS i visok UEBV (> 35 g) su faktori rizika za operacije prostate/BHP kod muškaraca koji su na terapiji alfa-blokatorima.

Neinvazivno ispitivanje pritisak-protok

Metoda penis manžetne, u kojoj se protok prekida da bi se procenio izovolumetrijski pritisak bešike, rezistentni indeks²² i uretralni ugao prostate²³ su predloženi testovi, ali su i dalje eksperimentalni.

Farmakološki tretman benigne hiperplazije prostate

5-alfa-reduktaze inhibitori (5ARI)

Indikacija za lečenje 5ARI i kombinovanom terapijom (5ARI i alfa-adrenergički blokatori) zavisi od volumena (zapremine) prostate i nivoa PSA. 5ARI su odgovarajuća i efikasna alternativa u tretmanu pacijenata sa LUTS-om kao posledicom BPH, a koji imaju veliko uvećanje prostate (volumen prostate preko 30 ml). Preporuka u smernicama AUA (Američkog udruženja urologa) da se 5ARI mogu koristiti za sprečavanje progresije LUTS-a kao posledice BPH i za smanjenje rizika od akutne retencije mokraće i buduće operacije prostate. Isto tako, preporuka je da ne bi trebalo da se koristi kod pacijenata sa LUTS usled BPH sa malim volumenom prostate. Jedinjenja u ovoj klasi odobrena za lečenje BHP su: finasterid u dozi od 5 mg dnevno i dutasterid u dozi od 0,5 mg tablete dnevno. Oni se razlikuju u dve važne farmakološke karakteristike²⁴⁻²⁶. To su:

- Finasterid inhibira isključivo izoenzim 5ARI tip 2, dok dutasterid inhibira oba tipa 1 i 2. Ova razlika u aktivnosti dovodi do smanjenja serumskih nivoa dihidroksitestosterona (DHT) za približno 70% sa finasteridom u poređenju sa približno 95% sa dutasteridom²⁵. Međutim, u prostati, a posebno u tkivima BPH, enzim tip 2, 5ARI je daleko češći od tipa 1²⁷. Smanjenje DHT-a u tkivima prostate u odnosu na placebo je stoga manje izraženo i izmereno je na približno 80% (finasterid) i približno 94% (dutasterid)²⁸.
- Poluživot finasterida u serumu kreće se od šest do osam sati, dok je poluvreme dutasterida pet nedelja. Ova farmakokinetička razlika može imati implikacije u smislu usklađenosti sa tretmanom, kao i postojanosti neželjenih efekata²⁹.

Prostata, za razliku od drugih organa zavisnih od androgena, održava svoju sposobnost da reaguje na androgene tokom celog života. Ekspresija i nivoi androgenih receptora (AR) u penisu opadaju na zanemarljive stope po završetku puberteta²⁹. Dakle, uprkos visokim nivoima androgena u cirkulaciji, penis odrasle osobe gubi sposobnost rasta zavisnog od androgena. Ako bi penis održavao visoke nivoe AR tokom života, verovatno bi organ rastao do trenutka smrti. Nasuprot tome, nivoi AR u prostati ostaju visoki tokom starenja. U stvari, postoje dokazi koji ukazuju na to da nivoi nuklearnih AR mogu biti viši u hiperplastičnom tkivu nego u normalnim kontrolama. Povećanje estrogena povezano sa godinama, kao i drugi faktori, može povećati ekspresiju AR u starijoj prostati, što dovodi do daljeg rasta (ili do smanjenja ćelijske smrti), uprkos smanjenju nivoa androgena u perifernoj cirkulaciji i „normalnih“ nivoa DHT-a u prostati.

Normalan razvoj prostate kao i progresija BPH nastaje pod uticajem dihidrotestosterona (DHT), koji je derivat testosterona sa većim afinitetom za androgeni receptor²⁹. Konverzija testosterona do DHT-a omogućava enzim 5ARI. Prema tome, proizvodnja DHT-a može biti inhibirana 5ARI. Iako oboje komercijalno dostupni 5ARI su 4-azasteroidi koji se ponašaju kao selektivni, ireverzibilni inhibitori 5-alfa-reduktaze. Dutasterid inhibira oba izoenzima 5ARI (tipovi 1 i 2), dok finasterid inhibira samo 5ARI tip 2²⁹. Enzim 5-alfa-reduktaza omogućava konverziju, pri čemu nastaju dva izoenzima poznata kao tip I i tip II. I testosteron (T) i dihidroksitestosteron (DHT) se vezuju za androgeni receptor, iako DHT to čini sa većim afinitetom i stoga se smatra snažnijim androgenim steroidnim hormonom. Kompleks T/DHT-androgen receptora unutar jezgra ćelija prostate inicira transkripciju i translaciju, čime se promovise ćelijski rast i na kraju doprinosi stanju BPH sa neravnotežom između rasta i apoptoze (ćelijske smrti) u korist rasta. To dovodi do naknadnog povećanja ćelijske mase ili zapremine^{30, 31}.

Studije su pokazale da je dutasterid 45 puta jači inhibitor 5-alfa-reduktaze tipa 1 i 2,5 puta snažniji inhibitor 5-alfa-reduktaze tipa 2, u poređenju sa finasteridom³².

Iako postoji nekoliko medicinskih i hirurških načina da se smanji uticaj androgenih steroida na rast prostate (npr. medicinska ili hirurška kastracija), jedina hormonska terapija sa prihvatljivim odnosom koristi i rizika je terapija 5ARI. Ovi molekuli deluju preko smanjenja DHT-a u prostati, što dovodi do smanjenja ukupnog androgenog stimulusa rasta u prostati, povećanja apoptoze i atrofije. To uzrokuje smanjenje organa u rasponu od 15–25% nakon šest meseci³². Atrofija je najizraženija u žlezdanoj epitelnoj komponenti prostate, koja je izvor proizvodnje i oslobađanja serumskog PSA. Smanjenje organa povezano je sa smanjenjem serumskog PSA za približno 50% (i istovremenim smanjenjem slobodnog PSA u serumu za 50%, što znači da odnos slobodnog/ukupnog PSA ostaje konstantan)³².

Dutasterid – Randomizovana kontrolisana ispitivanja (RCT)

Dutasterid je drugi 5ARI koji je odobrila Američka uprava za hranu i lekove (FDA) za upotrebu kod muškaraca sa LUTS (sa umereno teškim simptomima) usled BHP³³. Farmakološki se značajno razlikuje u odnosu na finasterid po tome što inhibira oba izoenzima 5-alfa-reduktaze (vs. samo tip II), ima duži poluživot (pet nedelja naspram šest do osam sati), i na taj način dovodi do dubljeg smanjenja nivoa DHT-a u serumu i u prostati. Ispitivanja direktnog poređenja dutasterida i finasterida nisu objavljena, a kada se indirektno poredi parametri efikasnosti, treba imati na umu da su u svim kliničkim ispitivanjima sa dutasteridom pacijenti morali da imaju osnovni volumen prostate od > 30 mL meren transrektalnom ultrasonografijom (TRUS) i serumski PSA > 1,5 ng/mL.

Klinička baza podataka za dutasterid sastoji se uglavnom od randomiziranih, placebo-faza-3 kontrolisanih ispitivanja u trajanju od dve godine sa otvorenim produženim ispitivanjem^{34, 35}. Sve studije su registrovale dugotrajno trajno poboljšanje simptoma benigne hiperplazije prostate sa dvostrukim inhibitorom 5-alfa-reduktaze – dutasteridom.

Studija SMART (Symptom Management After Reducing Therapy) je duplo-slepa, placebo kontrolisana, multicentrična, randomizirana, klinička studija sa prosečnim periodom praćenja: 36 nedelja, sa 327 randomiziranih pacijenata. Cilj studije je bio ispitati kako ukidanje tamsulosina iz kombinovane terapije utiče na LUTS/BPH. Studija je ukazala da po ukidanju alfa-blokatora (nakon 24–30 nedelje) ne dolazi do smanjenja benefita kombinovane terapije u većine pacijenata sa izrazitom simptomatologijom^{36, 37}.

Podnošljivost i bezbednost 5-ARI

Najčešći neželjeni događaji su smanjen libido, erektilna disfunkcija (ED) i, manje često, poremećaji ejakulacije kao što su retrogradna ejakulacija, anejakulacija ili smanjen volumen sperme³⁸. Ginekomastija (sa osetljivošću dojke ili bradavica) se razvija kod 1–2% pacijenata. Dve studije su pokazale da je tretman sa 5-alfa-reduktazom povezan sa većom incidencijom kancera visokog stepena iako nije dokazana uzročna veza³⁹. Postoji dugogodišnja debata o potencijalnim kardiovaskularnim neželjenim efektima 5-ARI, posebno dutasterida. Populacione studije na Tajvanu i u Ontariju nisu ustanovile vezu između upotrebe 5-ARI i povećanih kardiovaskularnih neželjenih događaja⁴⁰.

Alfa-adrenergički antagonisti (alfa-blokatori)

Alfa-adrenergički blokatori (alfa-blokatori) su odgovarajuća i efikasna alternativa lečenja za pacijente sa umerenim do teškim simptomima donjeg urinarnog trakta, koji izazivaju smetnje kod pacijenata sekundarno zbog BPH.

Alfa-adrenergički blokatori koji se koriste u terapiji LUTS/BPH su: alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, silodosin i terazosin. Alfa-blokatori deluju inhibirajući norepinefrinom posredovanu kontrakciju glatkih mišićnih ćelija prostate i izlaza mokraćne bešike, što rezultira smanjenjem tonusa tkiva⁴¹.

Tamsulosin je alfa-adrenergični antagonist treće generacije, koji je selektivniji antagonist za alfa-1A-receptore prostate. Ovi lekovi ciljaju ćelije glatkih mišića koje se nalaze u prostatičnoj žlezdi i ispoljavaju manje efekte na druge podtipove alfa-blokatora koji regulišu krvni pritisak^{41, 42}.

Alfa-blokatori su široko korišćena klasa lekova za lečenje LUTS koji su posledica BPH. Pokazalo se da noradrenergički simpatički nervi utiču na kontrakciju glatkih mišića prostate⁴¹. Čak 98% alfa-blokatora je povezano sa stromalnim elementima prostate i stoga se smatra da imaju najveći uticaj na tonus glatkih mišića prostate⁴². Aktivacija ovih receptora i naknadno povećanje tonusa glatkih mišića prostate sa suženjem uretre i poremećenim protokom mokraćne smatra se glavnim doprinosom u patofiziologiji LUTS sekundarno zbog BPH. Međutim, uprkos značajnom ublažavanju simptoma, alfa-blokatori ne smanjuju rizik od retencije urina, progresije bolesti ili potrebe za operacijom.

Intraoperativni “Floppy Iris” sindrom

Intraoperativni “floppy iris” sindrom (IFIS) prvi su opisali Chang i Campbell 2005. godine, kao trijadu progresivne intraoperativne mioze uprkos preoperativnoj dilataciji, bujanju mlohavog irisa i prolapsa irisa prema mestu reza tokom operacije zbog katarakte⁴³. U nekim operativnim komplikacijama zabeleženi su slučajevi sa rupturom zadnje kapsule, gubitkom staklastog tela i postoperativnim skokovima intraokularnog pritiska, iako se činilo da su rezultati oštine vida očuvani. Originalni izveštaj je povezao ovo stanje sa preoperativnom upotrebom tamsulosina⁴³.

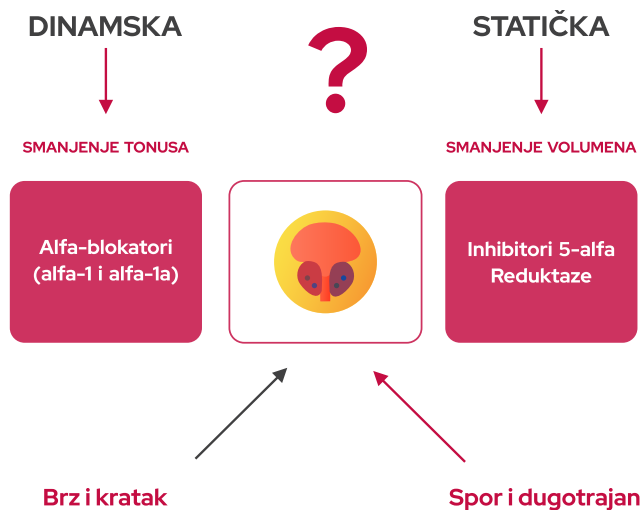
Preporuka: Muškarce sa LUTS usled BHP koji bi bili kandidati za terapiju alfa-blokatorima treba pitati o planiranoj operaciji katarakte. Muškarci sa planiranom operacijom katarakte treba da izbegavaju početak terapije alfa-blokatorima dok se operacija katarakte ne završi.

Kombinovana terapija (5-alfa-reduktaze inhibitori + alfa-adrenergički blokatori)

Kombinovana terapija istovremeno deluje i na statičku i dinamsku komponentu subvezikalne opstrukcije usled BPH (Slika 3). Studija o medicinskoj terapiji simptoma prostate (MTOPOS) pokazala je da je, dugoročno, među muškarcima sa većom prostatom, kombinovana terapija bolja od monoterapije alfa-blokatorima ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze u sprečavanju progresije i poboljšanju simptoma⁴⁴.

Slika 3. Mehanizam delovanja kombinovane terapije

Komplementarni mehanizmi delovanja dovode do različitih efekata



Modifikovano prema: Roehrborn CG. Curr Opin Urol, 2001; 11: 17–25; National Cancer Institute. NIH Publication No. 99-4303, 1999.

Druga velika studija kombinovane terapije bila je četvorogodišnja studija CombAT koja je upoređivala tamsulozin, dutasterid i kombinaciju oba³⁸. Kombinovana terapija je rezultirala značajnim poboljšanjem simptoma u poređenju sa monoterapijom dutasteridom nakon trećeg meseca i tamsulosinom nakon devetog meseca i zdravstvenog statusa povezanog sa BHP od trećeg i 12. meseca, respektivno. Takođe je zabeleženo značajno veće poboljšanje u odnosu na početnu vrednost maksimalnog protoka urina za kombinovanu terapiju nakon šest meseci u odnosu na monoterapiju dutasteridom i tamsulosinom. Registrovan je značajan porast neželjenih događaja povezanih sa kombinovanom terapijom u odnosu na monoterapije. Primarni ciljevi četvorogodišnje analize su bili slični MTOPS studiji i obuhvatali su: progresiju simptoma, progresiju BHP do retencije urina i potrebu za operacijom prostate. Rezultati CombAT studije su registrovali da kombinovana terapija značajno

smanjuje progresiju simptoma i u velikoj meri sprečava progresiju kliničke BHP i potrebu za operacijom prostate⁴⁴.

Diskusija

Terapija inhibitorima alfa-1 receptora (alfa-blokatori) ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze može se razmotriti kod bolesnika sa BPH koji pretežno imaju simptome za vreme mokrenja (disfunkciju mokrenja). Zbog njihovog brzog početka delovanja, alfa-blokatori su efikasni u pogledu poboljšanja simptoma donjeg urinarnog trakta i maksimalnog protoka urina pri urofloumetriji. Urodinamski, značajno redukuju dinamsku komponentu subvezikalne opstrukcije usled BPH. Oni se snažno preporučuju pacijentima sa umerenim do teškim LUTS. Međutim, alfa-blokatori ne smanjuju rizik od retencije urina, progresije bolesti ili potrebe za operacijom, uprkos značajnom ublažavanju simptoma.

Kod pacijenata sa pretežnom disfunkcijom mokrenja koji imaju zapreminu prostate iznad 40 ml i žele započeti dugotrajnu terapiju, inhibitori 5-alfa-reduktaze (finasterid, dutasterid) mogu se dati. Ovi lekovi inhibiraju enzimsku konverziju testosterona u biološki važan dihidrotestosteron (DHT). Na taj način se indukuje apoptoza u epitelu ćelije tkiva prostate, smanjujući veličinu prostate, nivo PSA, a time i progresija hiperplazije³². Postoje različita mišljenja o volumenu prostate kod pacijenata da bi se započela terapija inhibitorima 5-alfa-reduktaze, i da volumen može biti i manji od 40 ml. Međutim, potrebni su meseci da lek počne da daje efekat, i iz tog razloga je pogodan samo za dugotrajnu terapiju. Urodinamski posmatrano, deluje na statičku komponentu subvezikalne opstrukcije.

Kombinovana terapija (alfa-blokatori + inhibitori 5-alfa-reduktaze) može da uzrokuje još veće poboljšanje simptoma i Qmax, ali treba imati na umu i štetne efekte ove terapije. Isto tako, ova terapija smanjuje rizik od akutne retencije urina i potrebe za operacijom. Ova kombinacija stoga se preporučuje pacijentima sa umerenim do teškim LUTS i povećanim rizikom od progresije (zapremina prostate > 40 ml).

Zaključak

Standardni farmakološki medicinski tretman za BPH/LUTS se i dalje zasniva na alfa-blokatorima, 5-alfa-reduktaze ili njihovoj kombinaciji. U budućnosti se očekuje da će lečenje BPH/LUTS postati individualizovano, prema vrsti simptoma, prisustvu seksualne disfunkcije i riziku od progresije BPH.

Glavna arena za istraživanja u budućnosti biće benigna oboljenja prostate kao što je BPH, s obzirom na sve stariju mušku populaciju i zdravstveni teret od strane ovih oboljenja. Stoga postoji značajna potreba da se razvije dugoročna vizija kako bi se fokusirali na problem i promovisali napore za bolje razumevanje terapije benigne hiperplazije prostate. U tom smislu, trebalo bi da se pokrene inicijativa za identifikaciju nacionalnih istraživačkih prioriteta u urologiji.

Abstract

Introduction / Goal: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign neoplasm that occurs in male population with an incidence of 45 to 90% between 50 and 80 years of age. BPH can cause an increase in output resistance, or an increase in resistance to urine flow, with its static and dynamic components. In clinical practice, the most common pharmacological treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with BPH is based on monotherapy with alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors or combination therapy. The aim of this review is to determine the main therapeutic and side effects of the most common pharmacological therapy and the recommended approaches of the European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) in the diagnosis of benign prostate obstruction (BPO).

Method: Selective literature search with additional examination of EAU and AUA guidelines and meta-analysis.

Results: The treatment of patients with BPH is complex. The factors on the basis of which treatment decisions are made are based on the patient's subjective perception of symptoms and quality of life due to LUTS and in relation to the presence of subvesical obstruction. Urodynamic pressure-flow studies are the basis for the definition of BPO due to BPH or other etiology. Non-invasive uroflowmetry, determination of residual urine after urination (PVR) and non-invasive ultrasound tests are of great use in the diagnosis of BPO. Treatment with alpha1 receptor inhibitors (alpha-blockers), or 5-alpha-reductase inhibitors may be considered in patients with predominantly urinary dysfunction.

Conclusion: Standard pharmacological medical treatment for BPH / LUTS is still based on alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors or a combination thereof. In the future, BPH / LUTS treatment is expected to become individualized, according to the type of symptoms, the presence of sexual dysfunction and the risk of BPH progression.

Keywords: BPH, BPO, LUTS, pathophysiology of BPH, non-invasive tests in the diagnosis of BPO, alpha-blockers, tamsulosin, 5-alpha-reductase inhibitors, dutasteride, combination therapy

Literatura

1. Marković V. Etiopatogeneza benigne hiperplazije prostate. U: Bolesti prostate (Marković V, editor). Beograd. Službeni list SRJ. 2000; 23-37.
2. Barry M, Fowler FJ Jr, O'Leary M, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Measurement Committee of the American Urological Association. *Med Care.* 1995; 33(4 Suppl): AS145-55.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002. 21(2): 167-78.
4. Drake, MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn.* 2014. 33(5): 622-4.
5. Agarwal A, Eryuzlu L, Cartwright R, Thorlund K, Tammela T, Guyatt G et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol.* 2014. 65(6): 1211-7.
6. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS, C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013.
7. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, Rosette J, Jonas U, Höfner K, et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008. 54(2): 419-26.
8. Oh MM, Choi H, Park MG, Kang SH, Cheon J, Bae JH, et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? *Urology.* 2011. 77: (1): 167-70.
9. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, Lee JK, Lee BK, Choo YM, et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol.* 2012. 53(5): 342-8.
10. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int.* 2004. 93(6): 745-50.
11. Al-Hayek S, Thomas A, Abrams P. Natural history of detrusor contractility--minimum ten-year urodynamic follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2004: (215): 101-8.
12. Thomas, AW, et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2005. 174(5): 1887-91.
13. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe M, Watanabe H. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology.* 1997. 50(4): 548-55.
14. Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2003. 91(4): 371-4.
15. Keqin Z, Zhishun X, Jing Z, Haixin W, Dongqing Z, Benkang S. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. *Urology.* 2007. 70(6): 1096-9.
16. Mariappan P, Brown DJ, McNeill AS. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol.* 2007. 178(2): 573-7.
17. Arnolds M, Oelke M. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. *Curr Opin Urol.* 2009. 19(1): 55-62.
18. Manieri C, Carter SS, Romano G, Trucchi A, Valenti M, Tubaro A. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol.* 1998. 159(3): 761-5.
19. Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men: can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol.* 2006. 175(6): 2170-3.
20. Blatt, AH, Titus J, Chan L. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. *J Urol.* 2008. 179(6): 2275-8.

21. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on noninvasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(4): 634-9.
22. Shinbo, H, Yutaka Kurita Y. Application of ultrasonography and the resistive index for evaluating bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2011. 12(4): 255-60.
23. Ku JH, Ko DW, Cho JY, Oh SJ. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2010. 75(6): 1467-71.
24. Cohen S, Werrmann JG, Rasmusson GH, Tanaka WK, Malatesta PF, Prahalada S. et al. Comparison of the effects of new specific azasteroid inhibitors of steroid 5 alpha-reductase on canine hyperplastic prostate: suppression of prostatic DHT correlated with prostate regression. *Prostate*. 1995; 26(2): 55-71.
25. Clark R, Hermann D, Cunningham G, Timothy H, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5): 2179-84.
26. Ju X, Wu H, Hua L, Zhang W, Li J. The clinical efficacy of epristeride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2002; 8(1):42-4.
27. Andriole G, Bruchovsky N, Chung L, Matsumoto A, Rittmaster R, Roehrborn C, et al: Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004; 172 (4 Pt 1): 1399-403.
28. McConnell J, Wilson J, Goerge F, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, and inhibitor of 5S-Reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(3): 505-8.
29. Bramson H, Hermann D, Batchelor K, Lee F, James M, Frye S. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 282(3): 1496-502.
30. Gillling P, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin J, Fraundorfer M. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol*. 1999; 162(5): 1640-4.
31. Carter A, Sells H, O'Boyle P. High-power KTP laser for the treatment of symptomatic benign prostatic enlargement. *BJU Int*. 1999; 83(7): 857-8.
32. Naslund J, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007. 29(1): 17-25.
33. Gisleskog PO, Hermann D, Hammarlund-Udenaes M, Karlsson M. The pharmacokinetic modelling of G1198745 (dutasteride), a compound with parallel linear and nonlinear elimination. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47(1): 53-8.
34. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60(3): 434-41.
35. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005; 96(4): 572-7.
36. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*. 2003; 44(4): 461-6.
37. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008; 179(2): 616-21.
38. Roehrborn G, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010. 57(1): 123-31.
39. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010. 362(13): 1192-202.
40. Hsieh TF, Yang YW, Lee SS, Lin TH, Liu HH, Tsai TH, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. *PLoS One*. 2015. 10(3): e0119694.
41. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*. 1975; 47(2): 193-202.
42. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol*. 1993; 150(6): 2002-6.
43. Chang D, Campbell J. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31(4): 664-73.
44. McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, Andriole G, Dixon C, Kusek J. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349(25): 2387-98.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 25.02.2022.

Prihvaćeno: 14.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



Dutamera[®]
dutasterid, tamsulosin

**SNAGA STATIČKE I
DINAMIČKE KOMPONENTE
U JEDNOJ KAPSULI**

 Galenika

AKUTNI RINOSINUZITIS: PATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

ACUTE RHINOSINUSITIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Aleksandar Perić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija

² Klinika za otorinolaringologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

✉ Potpukovnik prof. dr Aleksandar Perić

📍 Klinika za otorinolaringologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, Beograd, Srbija

✉ aleksandarperic1971@gmail.com

Sažetak

Akutni rinosinuzitis (ARS) predstavlja zapaljenje sluznice nosne šupljine i paranazalnih sinusa sa simptomima koji traju do 12 nedelja. U više od 98% slučajeva, ARS počinje kao virusna infekcija sa simptomima prehlade, obično prouzrokovane rinovirusima, ili kao teži akutni virusni rinosinuzitis, koga obično izazivaju koronavirusi, virus influence i parainfluence. Pogoršanje simptoma nakon 5 dana ili perzistiranje simptoma nakon 10 dana predstavlja akutni postviralni rinosinuzitis, koji ukazuje na bakterijsku superinfekciju na podlozi prethodne virusne infekcije. U oko 0,5–2% slučajeva dolazi do komplikacije ARS bakterijskom infekcijom, pa imamo kliničku sliku akutnog bakterijskog rinosinuzitisa (ABRS). Najčešći uzročnici ABRS su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Dijagnoza i lečenje nekomplikovanog ARS su u nadležnosti lekara primarne zdravstvene zaštite. Neuspeh u lečenju ukazuje na potencijalnu komplikaciju bolesti, kada je pacijenta potrebno uputiti specijalisti otorinolaringologije. Prvu liniju antimikrobnog lečenja ARS predstavlja primena amoksicilina. Neadekvatan odgovor na prvu liniju antimikrobne terapije unutar prva 72 sata ukazuje na potrebu primene nekog od antibiotika širokog spektra. Dopunska terapija se sastoji od primene slanah

rastvora za ispiranje nosne šupljine, dekongestiva u obliku kapi, spreja ili tableta, biljnih lekova, kao i intranazalnih kortikosteroida u obliku spreja.

Ključne reči: akutni rinosinuzitis, prehlada, antimikrobna terapija, komplikacije, rezistencija

Uvod

Akutni rinosinuzitis (ARS) je akutno zapaljensko oboljenje sluznice nosne šupljine i paranazalnih sinusa. Prema najnovijim smernicama koje je 2020. godine objavilo Evropsko rinološko udruženje (European Rhinologic Society), a koje su sadržane u dokumentu EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020)¹, postoji razlika u definiciji ARS kod odraslih i dece.

ARS odraslih se definiše kao iznenadna pojava dva ili više simptoma: otežano disanje na nos (nazalna opstrukcija/kongestija), nazalna sekrecija (prednja nazalna sekrecija i/ili postnazalna sekrecija), bol i/ili pritisak u predelu lica, oslabljeno čulo mirisa (hiposmija); u periodu kraćem od 12 nedelja¹.

ARS dece se definiše kao iznenadna pojava dva ili više simptoma: otežano disanje na nos (nazalna opstrukcija/kongestija), izmenjena boja nosnog sekreta (obično zamućen nosni sekret), kašalj (dnevni i noćni); u periodu kraćem od 12 nedelja¹.

U odnosu na etiološki faktor, razlikujemo tri supkategorije ARS. Akutni virusni rinosinuzitis je, prema vodiču EPOS 2020, isto što i akutni virusni rinitis (prehlada, *common cold*), a definiše se prisustvom gore navedenih simptoma u periodu kraćem od 10 dana. Akutni postviralni rinosinuzitis se definiše kao pogoršanje simptoma nakon 5 dana ili perzistiranje simptoma nakon 10 dana, mada je ukupno trajanje simptoma kraće od 12 nedelja. Treba ga shvatiti kao prelaz između virusnog i bakterijskog rinosinuzitisa, što podrazumeva pojavu bakterijske superinfekcije na terenu virusnog sinuzitisa i ima odgovarajuće implikacije pri odabiru adekvatne terapije. Akutni bakterijski rinosinuzitis (ABRS) se definiše kao prisustvo barem 3 simptoma/znaka: izmenjena

boja nosnog sekreta sa jednostranom predominacijom i purulentna (gnojova) sekrecija iz nosne šupljine, težak bol u predelu lica sa jednostranom predominacijom, povišena telesna temperatura (preko 38°C), povišene vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP), pogoršanje nakon inicijalne lakše forme bolesti. To je najteža forma ARS, potencijalno najsklonija davanju komplikacija^{1,2}.

Težinu ARS je moguće proceniti na osnovu vizuelne analogne skale (*Visual Analogue Score*, VAS). Bolest je moguće klasifikovati na lakši oblik (VAS 0–3), umereno teški oblik (VAS > 3–7) i teški oblik (VAS > 7–10)^{1,2}.

Etiologija i patogeneza

U većini slučajeva (oko 98%) ARS počinje kao virusno oboljenje, na koje se u oko 0,5–2% slučajeva može nadovezati bakterijska superinfekcija¹⁻³. Virus koji prouzrokuje akutni virusni rinosinuzitis su razni respiratorni virusi (rinovirusi, korona virusi, virusi influence A, B i C, virusi parainfluence, respiratorni sincicijski virus, adenovirusi), kao i virusi osipnih groznica. Mehanizam koji dovodi do ARS u virusnoj infekciji podrazumeva povećanje količine i smanjenje gustine nosnog sekreta. Oštećenje ili delimični gubitak cilija, organela na gornjoj površini respiratornog epitela odgovornih za proces mukocilijarnog transporta, najintenzivnije je nedelju dana nakon početka virusne infekcije, a može potrajati mesecima nakon infekcije. Ukoliko u periodu od 10–15 dana ne dođe do poboljšanja simptoma, smatra se da je došlo do bakterijske superinfekcije, kada govorimo o akutnom postviralnom rinosinuzitisu ili o ABRS. Svi navedeni simptomi su prisutni i ovde, ali su teži. Niz bakterija može prouzrokovati bakterijsku superinfekciju, a među njima su najčešće *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*. Bakterija koja se često izoluje sa nosne sluznice je i *Staphylococcus aureus*, mada je njegova uloga kao uzročnika mnogo važnija u hroničnom rinosinuzitisu. S obzirom na navedeno, jako je važno delovati na zapaljenjski proces u početnoj – „virusnoj“ fazi ARS, pre nego što zapaljenje postane provocirano i dirigovano bakterijama.

Predisponirajući faktori

Prema rezultatima pojedinih studija, alergijski rinitis je jedan od predisponirajućih faktora za nastanak ARS. Zašto su pacijenti sa alergijama na respiratorne alergene (polen trava, korova i drveća, grinje, kućnu prašinu, epitel životinja i dr.) skloniji oboljevanju od akutnog virusnog rinosinuzitisa nije dovoljno ispitano, ali se zna da oni imaju na ćelijama respiratornog epitela češće ispoljen tzv. intercelularni adhezioni molekul – 1 (ICAM-1)¹⁻⁴. Ovaj molekul se smatra glavnim receptorom za vezivanje rinovirusa i još nekih respiratornih virusa za epitelne ćelije. Povećana zagađenost vazduha i veća vlažnost vazduha dovode do pokretanja neurogenog zapaljenja u nosnoj sluznici, koje teže oštećuje njenu površinu i čini je manje otpornom na virusnu i bakterijsku

infekciju^{1-3,4}. Takođe, prisustvo anatomskih varijacija lateralnog zida nosne šupljine, kao i deformiteti nosne pregrade mogu da otežaju ventilaciju i drenažu paranazalnih sinusa, čime se stvaraju preduslovi za akutno zapaljenje^{1-3,4}.

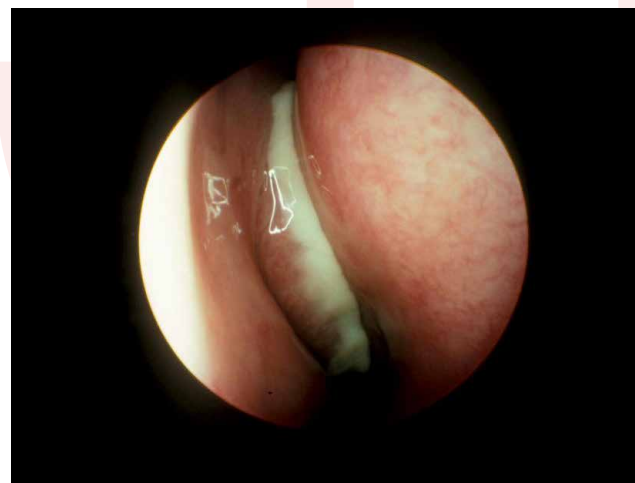
Dijagnoza ARS

Dijagnoza ARS odraslih i dece se zasniva, pre svega, na podacima o simptomima i može se staviti na nivo primarne zdravstvene zaštite. Uz prisustvo gore navedenih simptoma, pri prednjoj rinoskopiji nalazimo otečenu i hiperemičnu nosnu sluznicu, prekrivenu gnojivim, gustim sekretom. Zadnjom rinoskopijom ili orofaringoskopskim pregledom se uočava gusti, zamućeni sekret koji se sliva u ždrelo (Slika 1). Dijagnostika se može nastaviti detaljnim rinološkim pregledom, koji uključuje endoskopski pregled nosne šupljine, uz upotrebu rigidnog ili fleksibilnog endoskopa. Osim otoka i crvenila sluznice, obično se uočava gusti, zamućeni sekret koji navire, ponekad u pulsacijama, iz srednjeg nosnog hodnika (Slika 2).

Slika 1. Kod pacijenata sa ARS se često pri orofaringoskopskom pregledu uočava trag sekreta na zadnjem zidu ždrela.



Slika 2. Endoskopski nalaz kod ARS. Uočava se gusti, zamućeni sekret koji se drenira iz srednjeg nosnog hodnika preko sluznice srednje nosne školjke.



Radiološka dijagnostika (RTG paranazalnih sinusa, kompjuterizovana tomografija – CT, magnetna rezonanca – MR), prema savremenim smernicama nije indikovana u postavljanju dijagnoze ARS, ali mogu biti korisne u posebnim slučajevima. Konvencionalna radiološka dijagnostika koja se zasniva na rendgenskom snimku paranazalnih sinusa u antero-posteriornoj projekciji (Watersova projekcija) omogućava uočavanje nivoa tečnosti (eksudata) u šupljini maksilarnog (Slika 3) i frontalnog sinusa, ali precizna analiza stanja u etmoidalnim ćelijama i sfenoidalnom sinusu nije moguća.

Slika 3. Nivoi tečnosti u šupljinama maksilarnih sinusa



Kompjuterizovana tomografija je najpreciznija dijagnostička metoda u radiološkoj obradi pacijenata sa sinusitisom, ali je kod pacijenata sa ARS, zbog prekomerne doze zračenja, treba primenjivati samo u situacijama kada postoji sumnja na nastanak egzokranijalnih ili endokranijalnih komplikacija¹⁻³. Uzorak sekreta za mikrobiološku analizu se može dobiti brisom nazofarinksa ili sadržaja srednjeg nosnog hodnika. Novije smernice ne preporučuju mikrobiološku analizu u standardnim slučajevima, ali ih je korisno uraditi u slučajevima ponavljanih (rekurentnih) epizoda ARS, nakon primene višestrukih antibiotskih terapija, pri sumnji na postojanje komplikacija ARS i pri sumnji na pojavu intrahospitalne infekcije, koja slabo reaguje na uobičajenu antibiotsku terapiju^{1-3,5}.

Lečenje ARS

Tabela 1 sumira preporuke za lečenje ARS, prema smernicama EPOS iz 2012. godine. Lečenje ARS podrazumeva primenu više različitih vrsta lekova ili njihovih kombinacija. Lečenje akutnog virusnog rinosinuzitisa (prehlade) je simptomatsko. Podrazumeva primenu dekonjestivnih kapi i

sprejeva za nos, ali ne duže od 7 dana, kako bi se izbeglo oštećenje epitela ovim preparatima ili konzervansima koji se koriste za stabilizaciju leka. Veliki značaj u terapiji prehlade ima upotreba oralnih analgoantipiretika (acetil-salicilna kiselina, paracetamol, ibuprofen i drugi), samostalno ili u formi kombinovanih preparata sa dekonjestivima i/ili antihistaminicima. Tu se posebno ističe fiksna kombinacija nesteroidnog antiinflamatornog analgetika ibuprofena, u dozi od 400 mg, i dekonjestiva pseudoefedrina, u dozi od 60 mg. Oba molekula deluju komplementarno u uklanjanju simptoma prehlade. Dok ibuprofen smanjuje intenzitet glavobolje i zapaljenja sluznice i snižava telesnu temperaturu, pseudoefedrin smanjuje aktivnost parasimpatičkog nervnog sistema, čime redukuje otok sluznice i nazalnu sekreciju, povećavajući prohodnost nosne šupljine. Kliničke studije su pokazale da više od 50% pacijenata oseća značajno poboljšanje već 30 min nakon uzimanja leka, dok efekat jedne doze traje 6–12 sati^{6,7}. Zbog toga se preporučuje da se ovaj lek koristi u najviše tri doze u toku dana i ne duže od pet dana. Nije namenjen deci mlađoj od 12 godina, trudnicama, dojiljama, osobama preosetljivim na nesteroidne antiinflamatorne analgetike, sa bolestima digestivnog sistema, jetre i bubrega, sa povišenim krvnim pritiskom, glaukomom i osobama koje se leče antidepresivima.

Praktično sve smernice za lečenje ARS ukazuju na potrebu primene slanih izotoničnih ili hipertoničnih rastvora za ispiranje nosne šupljine tokom čitavog trajanja lečenja¹⁻³. Prema najnovijim smernicama, upotreba intranazalnih kortikosteroida je preporučena u lečenju akutnog postviralnog rinosinuzitisa, kako umereno teškog oblika (kao monoterapija), tako i teškog oblika bolesti (zajedno sa antibioticima)¹. Rezultati jedne velike, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije su pokazali da je primena mometazon-furoata u dozi od 200 µg, dva puta dnevno tokom 15 dana, značajno efikasnija u odnosu na primenu amoksicilina (500 mg, 3 puta na dan, tokom 10 dana) i placebo. Ukoliko se mometazon-furoat uzima jednom dnevno u dozi od 200 µg, pokazuje bolju efikasnost u odnosu na placebo, ali slabiju u odnosu na amoksicilin⁸. Rezultati jedne novije metaanalize koja je obuhvatila 4 dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije sa ukupno 1.945 pacijenata sa ARS, potkrepljuju primenu intranazalnih kortikosteroidnih sprejeva kao monoterapije ili kao dopunske terapije (pored antibiotika) kod pacijenata sa ABRS ili akutnim postviralnim rinosinuzitisom, sa najvišim nivoom dokaza⁹. Više doze intranazalnog kortikosteroida mometazon-furoata (400 µg u odnosu na 200 µg) imaju bolji efekat u pogledu smanjivanja intenziteta simptoma ili njihovog kompletnog povlačenja, bez značajnih neželjenih efekata⁹. Kod težih oblika ABRS, dolazi u obzir kombinovana primena antibiotika i intranazalnih kortikosteroida (mometazon-furoat nazalni sprej, 200 µg, 2 puta dnevno, uz amoksicilin-klavulanat tablete, 1000 mg, 2 puta dnevno, tokom 10 dana). Rezultati jedne metaanalize pokazuju da oralni kortikosteroidi kao dopunska (adjuvantna) terapija antibiotskoj terapiji pokazuju odličan efekat u pogledu brzog uklanjanja simptoma ABRS, uz najviši nivo dokaza¹⁰.

Savremena primena biljnih preparata u standardizovanim koncentracijama aktivnih supstanci našla je svoje mesto u lečenju ARS, prvenstveno kao adjuvantna (dopunska) terapija, za prevenciju relapsa (ponovne pojave) bolesti, kao i kod rekonvalescenata. Nasuprot farmakoterapijskim preparatima, biljni lekovi pokazuju manje izražene neželjene efekte i manje interakcije sa drugim lekovima. U skladu sa tim, medicina zasnovana na dokazima je na osnovu rezultata dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih studija, omogućila široku primenu biljnih preparata u lečenju zapaljenja gornjeg disajnog puta. Fitopreparati koji ispoljavaju sekretolitičko, mukolitičko, sekretomotoričko (pomeranje nosnog sekreta), antiflogističko (smanjenje nakupljanja medijatora zapaljenja u sluznici), antimikrobno i antiedematozno dejstvo imaju povoljan efekat u lečenju zapaljenja sluznice nosa i paranazalnih sinusa¹¹. Sistemska primena gastrorezistentnih kapsula koje sadrže eterična ulja limete, bora i eukaliptusa (standardizovani mirtol), sa tri standardizovane aktivne supstance (limonen, cineol i alfa-pinen) u pojedinačnoj dozi od 300 mg povećava brzinu mukocilijarnog transporta za

28%, a razlaganje sekreta za 30%¹². Rezultati jedne druge dvostruko slepe, placebo-kontrolisane, multicentrične studije sa primenom istog leka (4 gastrorezistentne kapsule od 300 mg dnevno tokom 8 dana) u lečenju ukupno 331 pacijenta sa ARS, pokazali su statistički značajnu razliku u poboljšanju ukupnog skora simptoma u odnosu na placebo¹³. Zbog svojih naglašenih sekretolitičkih, sekretomotor-nih i mukolitičkih efekata, standardizovani mirtol se preporučuje za upotrebu u lečenju ARS, kao dopunska terapija, uz antibiotike ili uz intranazalne kortikosteroide. U Tabeli 1 su navedene preporuke za lečenje ARS, dobijene na osnovu rezultata kliničkih studija, a koje su sadržane u smernicama EPOS 2012.

Mada je indikacijski opravdana samo kod ABRS, upotreba antibiotika dolazi u obzir i kod akutnog postviralnog rinosinuzitisa, kako bi se sprečila bakterijska komplikacija bolesti. Poželjno je da se upotreba antibiotika sprovodi na osnovu rezultata antibiograma. U odsustvu efikasne antibiotske terapije, ABRS može biti udružen sa ozbiljnim i potencijalno smrtonosnim komplikacijama. U egzokranijalne

Tabela 1. EPOS 2012 preporuke za lečenje ARS

Terapija	Nivo dokaza	Nivo preporuke	Značaj
Antibiotici (AB)	Ia	A	Da, kod ABRS
Topikalni kortikosteroidi	Ia	A	Da
Kombinacija AB i topikalnih kortikosteroida	Ia	A	Da, kod ABRS
Kombinacija AB i oralnih kortikosteroida	Ia	A	Da, kod ABRS
Ispiranje nosa (0,9% NaCl)	Ia	A	Da
Kombinacija antihistaminik-analgetik-dekongestiv	Ia	A	Da, virusni ARS
Ipratropium-bromid	Ia	A	Da, virusni ARS
Probiotici	Ia	A	Da, kod AB terapije
Cink	Ia	C	Ne
Vitamin C	Ia	C	Ne
Ehinacea	Ia	C	Ne
Biljni preparati (Myrtol i dr.)	Ib	A	Da
Aspirin i drugi NSAID	Ib	A	Da
Paracetamol	Ib	A	Da
Oralni antihistaminici	Ib	B	Ne
Na-hromoglikat	Ib	B	Ne
Dekongestivi	Nema podataka	D	Ne
Mukolitici	Nema podataka	D	Ne

Legenda: Ia – najviši nivo dokaza, A – najviši nivo preporuke

komplikacije ABRS ubrajamo preseptalni celulitis, celulitis orbite, apsces orbite i osteomijelitis frontalne kosti, a u endokranijalne ubrajamo tromboflebitis kavernoznog sinusa, akutni meningitis i apsces mozga¹⁻³.

Prema većini vodiča za lečenje ARS, prvi lek izbora je amoksicilin u dozi od 3 x 500 mg na dan za odrasle i 40–60 mg/kg za decu, tokom 10 dana¹⁻³. S obzirom na relativno visok stepen rezistencije bakterije *Streptococcus pneumoniae* na penicilin, potrebno je da se u slučaju neadekvatnog terapijskog odgovora na prvu liniju terapije ordinira veća doza amoksicilina (2,5–4 g amoksicilina na dan za odrasle i 90 mg/kg za decu)^{2,5}. Tokom poslednjih deset godina, zbog povećanog stepena bakterijske rezistencije na veći broj antibiotika, nametnula se potreba primene antibiotika iz grupe fluorohinolona u lečenju ABRS. To se posebno odnosi na primenu levofloksacina, kao predstavnika fluorohinolona 3. generacije¹⁴. Levofloksacin je l-izomer ofloksacina. Prema rezultatima brojnih studija, najmanje dva puta je efikasniji od ofloksacina, uz isti bezbednosni profil¹⁵. Karakteristike ovog antibiotika su odlična farmakokinetika, brzo prodiranje u upaljena tkiva, širok spektar antibakterijskog delovanja i primena u jednoj dnevnoj dozi od 500 mg, tokom 7 do 10 dana¹⁵. U odnosu na ciprofloksacin je 2–4 puta efikasniji u suzbijanju infekcija prouzrokovanih bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. Veoma je efikasan protiv gotovo svih bakterija koje prouzrokuju akutna zapaljenja sluznice gornjih disajnih puteva, naročito protiv *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*¹⁵. Primena levofloksacina u jednoj dnevnoj dozi od 750 mg tokom 5 dana je podjednako efikasna kao i primena u jednoj dnevnoj dozi od 500 mg tokom 10 dana, uz gotovo identičan bezbednosni profil¹⁶. Lek ima veoma dobru farmakokinetiku, tako da brzo nakon uzimanja prodire u cirkulaciju, a zatim u upaljenu sluznicu paranazalnih sinusa, gde postiže nekoliko puta višu koncentraciju u odnosu na onu u krvnoj plazmi¹⁷. Poređenje efikasnosti i bezbednosti levofloksacina i amoksicilin-klavulanata¹⁸ je pokazalo sledeće rezultate:

- poboljšanje radiološkog nalaza: levofloksacin 61,8%, amoksicilin-klavulanat 61,5%;
- bakteriološka eradikacija: levofloksacin 78,5%, amoksicilin-klavulanat 70,0%;
- stopa eradikacije glavnog patogena: levofloksacin 100% za *H. influenzae*, 100% za *S. aureus*, 100% za *S. pneumoniae*, 100% za *Neisseria species* i 66,7% za *P. aeruginosa*; amoksicilin-klavulanat 75% za *H. influenzae*, 100% za *S. pneumoniae*, 100% za *S. aureus*, 50% za *N. species* i 0% za *P. aeruginosa*.
- Isti bezbednosni profil je uočen za oba antibiotika¹⁸.

Abstract

Acute rhinosinusitis (ARS) is an inflammation of the mucous membranes of the nasal cavity and paranasal sinuses with symptoms lasting up to 12 weeks. In more than 98% cases, ARS begins as a viral infection with common cold symptoms, usually caused by rhinoviruses or more severe acute viral rhinosinusitis usually caused by coronaviruses, influenza and parainfluenza virus. Worsening of symptoms after 5 days or persistence of symptoms after 10 days indicate the diagnosis of acute postviral rhinosinusitis, which indicates the presence of bacterial superinfection on the basis of previous viral infection. In about 0,5-2% of cases, complications of ARS with bacterial infection occur, so we have a clinical history of acute bacterial rhinosinusitis (ABRS). The most common causes of ABRS are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Diagnosis and treatment of uncomplicated ARS are the responsibility of primary care physicians. Failure in treatment indicates a potential complication of the disease, when the patient needs to be referred by an otorhinolaryngology specialist. The first line of the antimicrobial treatment of ARS is the use of amoxicillin. Inadequate response to first-line antimicrobial therapy within the 72 hours indicates the need for some broad-spectrum antibiotics. Complementary therapy consists of the use of saline solutions for rinsing the nasal cavity, decongestants in the form of drops, sprays or tablets, herbal drugs, as well as intranasal corticosteroids in the form of sprays.

Keywords: acute rhinosinusitis, common cold, antimicrobial therapy, complications, resistance

Literatura

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl 29): 1–464.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50 (Suppl 23): 1–298.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021; 11(3): 213–739.
4. Pearlman AN, Conley DB. Review of current guidelines related to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 16(3): 226–30.

5. Kalogjera L. Acute rhinosinusitis. *Medicus*. 2005; 14(1): 63–70.
6. Chiarugi A, Camaioni A. Update on the pathophysiology and treatment of rhinogenic headache: focus on the ibuprofen/pseudoephedrine combination. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019; 39(1): 22–7.
7. Klimek L, Schumacher H, Schütt T, Gräter H, Mueck T, Michel MC. Factors associated with efficacy of an ibuprofen/pseudoephedrine combination drug in pharmacy customers with common cold symptoms. *Int J Clin Pract*. 2017; 71:e12907.
8. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(6): 1289–95.
9. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2009; CD005149.
10. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; CD008115.
11. Perić A. The use of herbal drugs in therapy of acute and chronic rhinosinusitis. In: Perić A, Perić AV, Baletić N, Vukomanović Đurđević B. *Medical treatment of rhinitis and rhinosinusitis*. 1st ed. Belgrade. Medija centar Odrbrana. 2019; pp. 141–54.
12. Han D, Wang N, Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *Am J Rhinol Allergy*. 2009; 23(6): 610–4.
13. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis - results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie*. 1997; 76(1): 23–7.
14. Sng WJ, Wang D-Y. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology*. 2015; 53(1): 3–9.
15. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994; 47(4): 677–700.
16. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(1): 10–7.
17. Pea F, Marioni G, Pavan F, Staffieri C, Bottin R, Staffieri A, et al. Penetration of levofloxacin into paranasal sinuses mucosa of patients with chronic rhinosinusitis after a single 500 mg oral dose. *Pharmacol Res*. 2007; 55(1): 38–41.
18. Jareoncharsri P, Bunnag C, Fooanant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004; 42(1): 23–9.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 29.01.2022.

Prihvaćeno: 15.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



BULIMIJA KAO IZAZOV SAVREMENOG ČOVEKA

BULIMIA – MODERN MAN CHALLENGE

Marija Đurović¹

¹ Bolnica za psihijatriju, Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prim. dr Marija Đurović

Bolnica za psihijatriju, Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović Dedinje“, Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

maki.djurovic@gmail.com

Sažetak

Činjenica da se čovek oduvek fokusirao na spoljašnju lepotu nikoga ne iznenađuje. Osnovu našeg identiteta čini naše telo. Međutim, zabrinjava saznanje da bile gojazne, mršave ili normalno uhranjene, osobe oba pola i svih uzrasnih grupa nikada nisu bile nezadovoljne svojim telom kao danas. Mnogi poremećaje ishrane ne doživljavaju kao ozbiljne bolesti, već kao nečiji hir, želju da se bude mršav, a neki čak idu toliko daleko da poremećeni način ishrane prihvataju kao zdrav. Primećujemo da o poremećajima ishrane u afirmativnom tonu pričaju zdravi koji ne shvataju da je u pitanju bolest. Izbegavanje konzumiranja normalne ishrane smatra se „normalnim“, pa čak i poželjnim. Poremećaji u ishrani su, nažalost, kulturološki normalizovani. Najčešće dijagnostikovani poremećaji ishrane su anoreksija nervoza i bulimija nervoza. Za razliku od anoreksije nervoze, bulimija nervoza je mnogo teža za otkrivanje. Ona može dugo ostati neprepoznata i od najbliže okoline, jer je osoba bolesna od bulimije najčešće normalne telesne mase, a bulimične krize se najčešće odvijaju u tajnosti. A onda, čak i kada se bolest otkrije, njeno značenje i težina su često neprepoznati. Bulimija nervoza se, nažalost, često doživljava kao kapric razmaženog deteta iz bogatog društva. U etiološkom smislu, bulimija nervoza je multifaktorijalna bolest. U njenom nastanku i razvoju ulogu imaju različiti faktori koji deluju u međusobnoj interakciji: genetski, neurobiološki, psihološki i sociokulturološki. Mnogobrojna su tumačenja psihodinamike bulimije nervoze, značaja

i simbolike simptoma. Najčešći komorbiditeti su depresija, anksiozni poremećaji, PTSP i zloupotreba psihoaktivnih supstanci. Posledice oboljenja su u sferi psihičkog i telesnog zdravlja. Prepoznavanje i lečenje bulimije nervoze je od izuzetne važnosti, a u lečenju obolelih koriste se psihoterapija i farmakoterapija.

Ključne reči: poremećaji ishrane, bulimija nervoza, psihoterapija

Bulimija nervoza (BN) spada u grupu poremećaja ishrane i podrazumeva preterano uzimanje hrane kombinovano sa neadekvatnim kompenzatornim mehanizmima za izbegavanje povećanja telesne mase. U kompenzatorne mehanizme spadaju nasilno povraćanje, gladovanje, zloupotreba laksativa i diuretika. Važan dijagnostički i diferencijalno-dijagnostički kriterijum bulimične epizode je gubitak kontrole, a praćena je osećanjem stida, samogađenjem i depresijom.

Mnogobrojni autori su opisali ovaj poremećaj: Lassegue¹ govori o „poremećaju koji karakteriše imperativni lažni apetit“ u suprotnosti sa anoreksijom nervozom; Abraham² govori „povećanoj oralnoj pohlepi“; Freud³ o „povraćanju kao histeričnoj odbrani“; Fenichel⁴ uvodi ideju da je bulimija „toksikomanija bez droge“, dok Wulff⁵ daje opis bulimije vrlo blizak savremenom. Više od jednog veka psihijatrijska i psihoanalitička literatura napominju da je BN poseban poremećaj u okviru poremećaja ishrane.

Prejedaње i nasilno povraćanje poznati su još od antičkog doba. Termin bulimija potiče iz antičkog doba i izveden je iz grčke reči *bous* – goveče i *limos* – glad. Međutim, bulimija nervoza nije bila identifikovana kao sindrom sve do šezdesetih, čak i sedamdesetih godina prošlog veka. Do tada se smatralo da je bulimija atipični oblik anoreksije nervoze. Do momenta kada je prepoznata kao poseban entitet, bulimija je imala mnogobrojne nazive – haotični dijetetski sindrom, bulimareksija⁶, abnormalni sindrom kontrole težine i dr. Bulimija se javlja kao simptom kod osoba bolesnih od anoreksije, ali i kao način konzumiranja hrane kod pacijenata koji su gojazni. Kao sindrom, bulimija se odnosi na osobe uglavnom prosečne telesne mase koje pate od poremećaja koji je po DSM ili MKB klasifikovan kao bulimija nervoza.

Istorija bulimije nervoze

Stunkard⁷ kaže: „Za razliku od anoreksije nervoze čiju bogatu istoriju možemo naći još u srednjem veku, pa i ranije, bulimija nervoze se iznenada pojavljuje u modernom društvu i za kratko vreme postaje široko prepoznata“.

U drevnom Egiptu, Grčkoj, Rimu i Arabiji nasilno povraćanje je bilo uobičajeno ponašanje koje je pratilo preterani unos hrane. Danas znamo da su se drevni Egipćani „čistili“ svakoga meseca, tri dana za redom, sa ciljem da „sačuvaju i održe zdravlje“. Ovu pojavu je uslovlilo verovanje da bolesti od kojih oboljevaju potiču od hrane. Nasser⁸ ovo ponašanje nije dovodio u vezu sa bulimijom kakvu danas poznajemo, i jedino što ih na neki način povezuje je samoinicijativno uzimanje emetika. Namerno povraćanje je u drevnom Rimu takođe bilo uobičajeno. Posmatrajući sve to, Seneka je rekao: „Ljudi jedu da bi povraćali i povraćaju da bi jeli“. Nasilno povraćanje je bilo „popularno“ i u Evropi u srednjem veku. Veruje se da je ideja o nasilnom povraćanju potekla od tadašnjih lekara kao metoda da se telo očisti, i kao popularan „lek“ tog vremena širila se Evropom. Ipak, smatra se da povraćanje, kao i čišćenje emeticima iz tog vremena nije imalo značajnog uticaja na nastanak bulimije nervoze.

U literaturi postoje podaci da je bulimično ponašanje bilo prisutno u životu svetica i svetaca. Jasno je da su svetece tog vremena pribegavale asketskom ponašanju, međutim Bell⁹ piše o tome da su svetece Marija Magdalena i Veronika imale bulimične krize u toku posta. Smatra se da je Marija Magdalena i umrla zbog neadekvatne ishrane, gladovanja, povraćanja i podvrgavanja samotorturi. Iako je živela asketskim životom, postoje podaci da su je ostale sestre povremeno viđale kako jede velike količine hrane, što je pripisivano „nečastivim silama“.

Prvi, rani opisi bulimije nervoze (Tabela 1) koji bi ispunili stroge dijagnostičke kriterijume bolesti su istorije bolesti Nađe (Janet, 1903), Pacijenta D. (Wulff, 1932) i Ellen West (Binswanger, 1944/1945)¹⁰.

Tokom sedamdesetih godina prošlog veka u stručnoj literaturi su počeli da se pojavljuju opisi slučajeva koji

odgovaraju savremenim dijagnostičkim kriterijumima bulimije nervoze. Brusset i Jammet¹⁰ su detaljno opisali tri pacijenta kod kojih se prejedanje smenjivalo sa gladovanjem uz zloupotrebu laksativa, uz postojanje straha od debljine i nezadovoljstva telesnim izgledom. Boskind-Lodahl¹¹ opisuje kliničku sliku poremećaja koje je pronašla kod 136 pacijenata, kako ih je nazvala, *binge-starvers* (bulimareksične osobe). Kod ovih osoba su se ispoljavali periodi gladovanja i periodi povremenog prejedanja, koje je bilo praćeno nasilnim povraćanjem i zloupotrebom laksativa. Nažalost, ovi članci nisu imali značajniji odjek, moguće iz razloga što su se više bavili psihoanalitičkom interpretacijom poremećaja¹⁰ i psihodinamskim feminističkim pogledom¹¹, a manje kliničkim podacima.

Sedamdesetih godina prošlog veka Russell¹² definiše tri značajne karakteristike i daje naziv bulimija nervoze poremećaju koji je podrazumevao „snažan i neodoljiv impuls za prejedanjem“ u kombinaciji sa „morbidnim strahom od debljine“, uz „izbegavanje dobijanja na težini namernim izazivanjem povraćanja ili korišćenjem laksativa ili diuretika, a kod pacijenata uglavnom prosečne ili normalne težine, koji imaju kasniji početak bolesti, više hronični ishod, veću incidencu premorbidne i familijarne gojaznosti“. Ističe da je kod ovih pacijenata uočen i veći stepen anksioznosti, depresivnosti, impulsivnosti i premorbidne emocionalne nestabilnosti. Da bi se postavila dijagnoza bulimije nervoze, važno je utvrditi da se radi o poremećaju koji je primarno poremećaj ishrane, da je bolesti prethodio kraći ili duži period anoreksije nervoze ili bar intenzivno držanje dijete. U diferencijalno-dijagnostičkom smislu veoma je važno isključiti postojanje drugog psihijatrijskog ili somatskog oboljenja. Russell dodaje jedan značajni kriterijum: „prethodnu epizodu manifestne ili kriptogene mentalne anoreksije“.

Nekoliko godina kasnije, dva britanska autora, Fairburn i Garner, dodaju Russell-ovim kriterijumima novi kriterijum – „ekstremnu restrikciju hrane da bi se kompenzovale bulimične krize“, i stavljaju akcenat na jednu bitnu karakteristiku bulimične krize – „osećanje da gube kontrolu nad uzimanjem hrane, što je od veće dijagnostičke vrednosti od celokupne količine unete hrane u toku bulimične krize“.

Tabela 1. Prvi opisi kliničke slike bulimije nervoze

Kliničke karakteristike	Janet (1903) Nađa	Wulff (1932) Pacijent D	Binswanger (1944/1945) Ellen West
Prejedanje	Izražena glad	Periodično	Proždrljivost
Kompenzatorno ponašanje	Izgladnjivanje	Povraćanje, izgladnjivanje	Laksativi, povraćanje, izgladnjivanje, tireoidni hormon
Strah od debljine	Stid od izgleda tela	Zgađenost zbog debljine	Prestravljenost od debljanja
Faza anoreksije	Na početku bolesti	Ne	Kasnije tokom bolesti
Primarna dijagnoza	Opsesivna neuroza	Opsesivna neuroza	Shizofrenija, melanholija

Modifikovano prema: Russell GFM. The history of bulimia nervosa. In: Handbook of treatment for eating disorders, (Garner DM, Garfinkel PE. Eds.). New York: The Guilford Press. 1997. 11–24.

Prvi dijagnostički kriterijumi bulimije bili su oni koje je predložio Russell, definišući tri klinički bitne karakteristike bulimije nervoze:

1. Imperativna i neizdrživa potreba za prejedanjem,
2. Izbegavanje dobijanja na telesnoj masi nasilnim povraćanjem i/ili zloupotrebom laksativa,
3. Morbidni strah od gojenja¹².

Bulimija nervoza kao sindrom konačno postaje prepoznata u klasifikacijama bolesti DSM-3-R 1987. godine¹³, i MKB10 1992. godine¹⁴.

Klasifikacija i dijagnoza bulimije nervoze

Dijagnostički kriterijumi za bulimiju nervozu prema MKB 10 prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za bulimiju nervozu prema MKB 10

1. Postoji stalna preokupacija jelom, neodoljiva želja za hranom, i pacijent podleže epizodama preteranog uzimanja hrane, kada se velike količine hrane konzumiraju u kratkom vremenskom intervalu.
2. Pacijent pokušava da se suprotstavi gojenju na jedan ili više od sledećih načina: izazivanjem povraćanja, zloupotrebom laksativa, periodima gladovanja, upotrebom lekova kao što su sredstva za suzbijanje apetita, preparati tiroksina ili diuretici. Kada se bulimija nervoza javi kod dijabetičara, ovakvi pacijenti mogu da odluče da zanemare svoju insulinsku terapiju.
3. Psihopatologija se manifestuje morbidnim strahom od gojaznosti i pacijenti uspostavljaju za sebe jasno definisanu telesnu težinu koju mogu dostići. Takva težina je izrazito ispod njihove premorbidne težine, koja predstavlja optimalnu ili zdravu. Postoji često, mada ne uvek, anamneza ranije epizode anoreksije nervoze. Interval između ranije epizode anoreksije nervoze i aktuelne bulimije nervoze je u periodu od nekoliko meseci do nekoliko godina. Epizode anoreksije se mogu manifestovati potpunom kliničkom slikom ili u blažoj formi, sa umerenim gubitkom telesne težine i/ili prolaznom fazom amenoreje.

Dijagnostički kriterijumi za bulimiju nervozu prema DSM-5 prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Dijagnostički kriterijumi za bulimiju nervozu prema DSM-5

- A. Ponovljene epizode prejedanja. Epizodu prejedanja karakteriše sledeće:
1. Konzumiranje veće količine hrane u određenom vremenskom periodu (npr. 2 sata), količina hrane je definitivno mnogo veća od količine koju bi većina ljudi mogla da konzumira za sličan vremenski period i u sličnim okolnostima;
 2. Osećanje gubitka kontrole u toku epizode prejedanja (npr. osećanje da ne može da prestane da jede ili da kontroliše koliko jede).
- B. Ponavljano neadekvatno kompulzivno ponašanje sa ciljem da se izbegne dobijanje na težini, kao što je nasilno povraćanje, zloupotreba laksativa, diuretika, irigatora i dr, gladovanje, preterano vežbanje.
- C. Prejedanje i neadekvatno kompenzatorno ponašanje se javljaju u proseku jednom nedeljno u toku tri meseca.
- D. Samoprocena je uslovljena telesnim izgledom i telesnom masom.
- E. Poremećaj se ne javlja u okviru anoreksije nervoze.
- Stepen težine bolesti: Stepenn težine bolesti je baziran na učestalosti epizoda neadekvatnog kompenzatornog ponašanja nedeljno.
- Blagi oblik: u proseku 1 do 3 epizode.
- Srednje težak oblik: u proseku 4 do 7 epizoda.
- Težak oblik: u proseku 8 do 13 epizoda.
- Ekstremno težak oblik: u proseku 14 ili više epizoda.

Epidemiologija bulimije nervoze

Prosečna stopa incidencije BN u populaciji iznosi 1%¹⁵. Ukupna incidencija BN iznosi približno 12 slučajeva na 100.000 osoba na godišnjem nivou¹⁶. Najviša stopa incidence zapaža se u uzrastu od 20 do 24 godine života. Prosečna stopa prevalencije BN kod mladih žena iznosi 1%¹⁷, a Keski-Rahkonen i sar.¹⁸ ističu da celoživotna prevalencija BN iznosi 1,7%. Kada se dijagnoza BN postavi prema DSM V kriterijumima, ona raste na 2%¹⁹, odnosno 2,3%¹⁸. Jednogodišnja prevalencija BN kod mladih osoba ženskog pola iznosi 1-1,5%. Trenutna prevalencija (*point prevalence*) je najveća

među mladim odraslim osobama, jer oboljenje dostiže pik u kasnoj adolescenciji i ranom odraslom dobu.

Manje se zna o prevalenciji bulimije nervoze kod muškaraca, ali je ona mnogo ređa, sa približnim odnosom žene-muškarci 10 : 1 (DSM V). Interesantno je napomenuti da je klinička slika kod muškaraca potpuno ista kao u ženskoj populaciji obolelih, ali da su tok lečenja i prognoza povoljniji. Razlika je u tome što je većina muškaraca kod kojih se javlja ovaj poremećaj bila gojazna pre pojave simptoma, rigorozna dijeta je uglavnom nastavljena restriktivnim oblikom anoreksije, češće anoreksijom bulimičnog podtipa ili bulimijom. U drugoj grupi muškaraca sa ovim poremećajem su sportisti koji su zbog potreba sporta morali da izgube na telesnoj masi, što je rezultovalo razvojem simptoma poremećaja ishrane. U trećoj su oni muškarci koji započnu dijetu ili iz zdravstvenih razloga ili zbog brige o posledicama gojaznosti po zdravlje. Konačno, četvrta i najbrojnija grupa, u kojoj se nalazi 20% obolelih od ovih poremećaja, su homoseksualno orijentisani muškarci.

Kada je reč o uzrasnim grupama obolelih, najveća stopa komorbiditeta (88%) primećuje se kod adolescenata sa bulimijom nervozom, sa posebno jakim povezanošću sa poremećajem raspoloženja (49,9%) i anksioznim poremećajem (66,2%)²⁰. Celoživotna prevalencija zloupotrebe alkohola i psihoaktivnih supstanci kod pacijenata sa BN iznosi najmanje 30%. Upotreba stimulanasa najčešće se sprovodi sa ciljem kontrole apetita i telesne težine. Značajan procenat pacijenata sa BN ima karakteristike poremećaja ličnosti koje dostižu nivo potreban za dijagnozu jednog ili više poremećaja ličnosti, najčešće graničnog poremećaja ličnosti (DSM V).

Depresivni poremećaj je čest kod osoba obolelih od bulimije nervoze. Kod pacijenata bolesnih od bulimije nervoze je uočeno da se depresija može javiti pre pojave bulimičnih simptoma, ali je još češći obrnut slučaj. Interesantno je napomenuti da depresivni simptomi perzistiraju ili se čak i pogoršavaju redukcijom bulimične simptomatologije. Kada je reč o nivou suicidalnosti, smatra se da su adolescenti sa BN posebno vulnerabilna grupa. Više od polovine (53%) ima suicidalnu ideaciju, a više od trećine je imalo pokušaj suicida (kod 17,1% pacijenata beleženi su višestruki pokušaji)²⁰.

Etiologija bulimije nervoze

Etiologija poremećaja ishrane je multifaktorijska. U njihovom nastanku i razvoju ulogu imaju različiti faktori koji deluju u međusobnoj interakciji:

- genetski (blizanačke studije su potvrdile da genetski faktori i faktori okoline doprinose mogućnosti za pojavu bulimije nervoze²¹; u poremećajima ishrane identifikovani su signali na hromozomu 10 za bulimiju nervozu²²;

- neurobiološki (smatra se da izmenjena serotonergička neurotransmisija ima ulogu u patogenezi i patofiziologiji poremećaja ishrane; takođe, lekovi koji pokazuju određen stepen efikasnosti kod osoba sa anoreksijom i bulimijom deluju putem serotonergičkog neurotransmiterskog sistema (antidepresivi);
- psihološki (intrapersonalni i interpersonalni faktori);
- sociokulturološki faktori.

Uzimanje hrane, pa time i poremećaji ishrane povezuju unutrašnji i spoljašnji svet pojedinca. Menzies²³ kaže: „Može se reći da ljudi nikada ne jedu sami ili bez ikakvog uticaja drugog, s obzirom da je uzimanje hrane uvek praćeno u kontekstu unutrašnjeg sveta“.

U psihološkom smislu (simbolično) hrana i odnos prema hrani mogu da predstavljaju:

- nezasitu želju za bezuslovnom ljubavlju^{6, 24}
- izraz besa i mržnje^{25, 26}
- supstitut za seksualnu gratifikaciju ili poricanje apstinencije²⁵
- želju za trudnoćom ili strah od trudnoće^{25, 27, 28}
- osećanje superiornosti ili odbranu od odgovornosti^{29, 30}
- konflikt zavisnost-nezavisnost^{31, 32, 33}
- odbranu od projekcije neprihvatljivih osećanja roditelja^{24, 25, 32, 34}.

Sociokulturološki faktori – uticaj kulture u zapadnim zemljama

Činjenica da se čovek oduvek fokusirao na spoljašnju lepotu nije začuđujuća – naše telo je u osnovi našeg identiteta. Fokusiranje na spoljašnju lepotu nije specifično samo za savremeno društvo. U grčkoj mitologiji bogovi su bili u ljudskom obliku i, što je interesantno, većito mladi i lepi. Njihovo telo se nije menjalo tokom vremena zahvaljujući napitku besmrtnosti i vitalnosti – ambroziji. Grčki ideal se izražavao kroz savršeno telo napravljeno u mermeru, predodređeno da traje i posle smrti. Ideja o besmrtnosti se može ponuditi kroz održavanje tela mladim, lepim, vitalnim. Izgleda da ni danas nije drugačije, lepota tela i večna mladost su imperativ, što se više približavamo željenom stereotipu, time se osećamo posebnije i jedinstvenije.

U savremenom društvu uspešne osobe karakteriše: narcistična patologija, kompetitivnost, perfekcionizam. Društveno nametnuta potreba za mršavošću, perfekcionistički strukturisane, ali nesigurne mlade osobe vodi ka tome da veruju da će jedino na taj način biti prihvaćene od strane okoline i biti uspešne u društvu. Naša kultura nameće

mišljenje da je spoljašnji izgled veoma važan. U savremenom društvu, koje je prezasićeno modelima „savršenih“ tela kao zaloga za postizanje sreće, kao i „sigurne“ metode (uputstva) kako da se to savršenstvo postigne, takve kriterijume i nije teško postaviti. Međutim, važno je istaknuti da se neće kod svake osobe koja se pridržava restriktivne ishrane javiti poremećaj ishrane. Sociokulturološki faktori imaju svoj doprinos, ali isključivo u prisustvu ostalih faktora.

Mnogi autori su istakli da se poremećaji ishrane, posebno bulimija nervoza, mogu razumeti u okviru psihologije žene u odnosu prema drugima. Socijalno prihvatljivo stanovište je da žene udovoljavaju drugima i da ne vode mnogo računa o sopstvenim potrebama. Od žena se kulturološki očekuje da negiraju svoje potrebe i da uskrate sebe sa ciljem zadovoljenja potreba drugih. Steiner-Adair ističe da su žene koje pate od bulimije zapravo „eksperti“ u lažnim odnosima³⁵. Za njih je zadovoljenje tuđih potreba i briga o drugima mnogo važnija nego da slušaju sebe i svoje želje. Smatra se da izlaganje vrednostima zapadne kulture (koje vrednuju mršavost kod žena) ima važnu ulogu u povećanom obolevanju od poremećaja ishrane širom sveta. Tako se beleži porast obolelih u zemljama kao što su Japan, Iran i Singapur među ženama koje su bile izložene zapadnoj kulturi tokom privremenog boravka u cilju edukacije ili odmora^{36, 37}.

Razvoj i tok bulimije nervoze

Bulimija nervoza se uglavnom javlja u periodu srednje i kasne adolescencije, kod mladih osoba u srednjoj školi ili na fakultetu, dok detinjstvo predstavlja latentni period bolesti. Adolescencija je period života tokom koga se mlada osoba bori sa mnogobrojnim nesigurnostima, sa izazovom da prihvati promene koje su nastale u tom periodu života, kako telesne, tako i psihološke. Neke adolescentkinje se sa tim nose lakše, a neke teže. One koje se bore sa osećanjem izražene nesigurnosti, perfekcionizmom, sniženim samopouzdanjem, mogu da veruju da će redukcijom nekoliko kilograma postati slične osobi iz časopisa kojoj se dive. Oblikovanjem svoga tela i kontrolom unosa hrane adolescentkinja pokušava da se oseća sigurnije i samopouzdanije.

Sam povod za početak bolesti mogu biti porodične krize, neuspeh u školi, prekid ličnih sentimentalnih odnosa, započinjanje emotivne veze i susret sa seksualnošću. Kao okidače za bulimičnu krizu pacijentkinje navode napetost, neraspoloženje, osećanje praznine, svađe sa roditeljima, mladićem, umor ili dosadu. Kada su osećanja veoma intenzivna, bilo da su neprijatna ili čak prijatna, one koriste hranu da bi „umrtvile“ te emocije.

Interesantno je da su *follow-up* studije³⁸ pokazale da je samo mali procenat bulimičnih pacijenata imao fazu anoreksije pre razvoja bulimičnih simptoma. Model ishrane podrazumeva izglednjanje koje se smenjuje sa epizodama prejedanja, koje se karakterišu žudnjom za hranom i gubitkom kontrole. Deprivacija u ishrani kod ovakvih osoba

veoma brzo vodi ka prejedanju i nasilnom povraćanju ili zloupotrebi laksativa kao metodama kojima neutrališu parališući strah od gojenja. Ovo ponašanje na početku bolesti izgleda kao „najdelotvornije rešenje“, da jedu koliko žele i šta žele, a da ne dobijaju na telesnoj masi.

Bulimično ponašanje može biti:

- Planirano – osoba bolesna od bulimije razmišlja o hrani, planira kako će i kada kupiti hranu, kako će se prejesti i povraćati. S obzirom na to da se ponašanje drži u tajnosti, dešava se da ceo dan planira kako da bude sama i organizuje bulimičnu epizodu, pa se tako zanemaruju porodica, prijatelji i školske obaveze.
- Impulsivno – dešava se ukoliko bulimična osoba pojedje nešto od „zabranjene hrane“ ili pak kada neplanirano ostane sama kod kuće.

S obzirom na to da se veliki deo njihovog života odvija u tajnosti, jasno je da je to izvor konstantnog stresa. Ciklus prejedanje-povraćanje u potpunosti zaokuplja osobu koja se bori sa bulimijom i ulazi u svaki aspekt života i svakodnevne aktivnosti: ceo dan razmišlja o hrani, planira kako će i kada kupiti hranu, prejesti se i povraćati. Preokupiranost hranom dovodi do zanemarivanja drugih oblasti života. Vremenom se izoluju od porodice, prijatelja, zanemaruju školske obaveze, a takva izolacija pojačava osećanje da su čudne/bolesne. Ovo „izbegavanje“ postaje izraženije kako bolest napreduje, te se uspostavlja jedan začarani krug koji se manifestuje učestalim prejedanjem, povraćanjem, socijalnim povlačenjem, zanemarivanjem školskih i profesionalnih obaveza. Kako bolest napreduje, doživljaj da imaju kontrolu se smanjuje, počinju da se osećaju neadekvatno i drugačije od ostalih, preplavljene su osećanjem stida zbog svog ponašanja i zbog odsustva kontrole nad njim. Zbog izraženog osećanja samomržnje i stida tokom i posle bulimičnih kriza, samopovređivanje je često, kao i pokušaji suicida, što je i najčešći razlog za traženje profesionalne pomoći.

Psihodinamika bulimije nervoze

Veza između hranjenja i roditelja koji hrani je osnova za razvijanje kapaciteta za odnos sa drugima i prema sebi. Neke bebe imaju veće potrebe za kontaktom sa majkom ili ne mogu tolerisati frustraciju koju osećaju kada im hrana ne dođe baš kada to žele. Sa druge strane, majke osoba kod kojih će se razviti bulimija nervoza su nudile hranu umesto da zadovolje neke druge potrebe deteta, verovatno zbog sopstvenih poteškoća – depresivnost majke npr., a rezultat je da dete tada ne čita tačno svoje unutrašnje stanje i ne može da odgovori na to na adekvatan način. Jedenje tako postaje povezano sa samoregulacijom u smislu redukcije anksioznosti i besa. Osobe bolesne od bulimije nemaju sposobnost da se samoumire, jer su u detinjstvu pretrpele neuspeh empatičnog ogledanja i nisu stekle unutrašnje kapacitete koji bi normalno ojačali ego i njegove funkcije. Prejedanje se

može posmatrati kao neprilagođen oblik samolečenja kroz pokušaj da se smanje bolni afekti i da se povrati osećaj blagostanja korišćenjem hrane kao simboličkog predstavljanja majčinih umirujućih funkcija.

Postoje brojna tumačenja psihodinamike bulimije nervoze, značaja i simbolike simptoma. Frojd se nije bavio lečenjem osoba sa poremećajem ishrane, ali neke njegove pacijentkinje koje je opisao u svojim delima su imale neke od simptoma poremećaja ishrane. Frojd povezuje bulimičnu simptomatologiju žudnje za hranom i povraćanje sa histeričnim simptomima, a kasnije sa intrapsihičkim konfliktom koji je povezan za fantazijama oralne trudnoće, koja mora biti uništena na samokažnjavajući način – povraćanjem³⁹.

Farrell⁴⁰ govori o značaju bulimičnih simptoma, pa i samog tela kao prelaznog objekta. Farrell smatra da se u slučaju BN radi o patologiji majke i njenoj nesposobnosti da omogući detetu da napravi separaciju. Majka bulimične osobe koristi svoju bebu i njeno telo kao svoj prelazni objekat u pokušaju da potvrdi svoje fizičke granice. Umesto da majka prihvati neprihvatljiva bebina osećanja, uloge se menjaju i beba preuzima osećanja majke. Na taj način beba proživljava osećanja koja nisu njena i kasnije mora da ih se oslobodi.

S obzirom na to da je hranjenje u detinjstvu povezano sa majkom, prejedanje se može razumeti kao način da se obezbedi umirenje u majčinom odsustvu. Kroz konstantno unošenje i izbacivanje hrane – projekciju i introjekciju, bulimična osoba prorađuje proces separacije – individuacije, simbolično uništavajući i inkorporišući ljude prežderavanjem. Tako Sugarman i Kurash⁴¹ bulimiju vide kao razvojni zastoj separacije-individuacije i smatraju da je u osnovi poremećaja defekt ega. Sugerman⁴² smatra da postoji razvojna nemogućnost bulimičnih pacijentkinja da svoje želje, potrebe, i afekte manifestuju na verbalan način i da se odvoje od dominantne i kontrolišuće majke: „Prežderavanje postaje akt simboličnog ponovnog sjedinjavanja, povraćanje akt separacije, ako ne i uništenja majke“. Povređujući sebe kroz čin prejedanja i nasilnog povraćanja, one povređuju svoju okolinu i na ovaj način ispoljavaju nesvesnu agresiju koju osećaju prema ljudima, prvenstveno roditeljima.

Masterson⁴³ bulimiju nervozu vidi kao predstavnika narcističkog poremećaja ličnosti. To objašnjava činjenicom da je dečija (patološka) grandioznost bila traumatično razočarana što dovodi do defanzivne idealizacije drugog. Kao rezultat, ovi pacijenti se fokusiraju na druge umesto na sebe, brinu o potrebama i željama drugih i sebe uvek stavljaju na drugo mesto.

Po Kernbergu⁴⁴ bulimična simptomatologija, pa i simptomatologija poremećaja ishrane uopšte, je odraz „nemilosrdnog sadističkog ataka na telo pacijenta“. Po Kernbergu, simptomi bulimije predstavljaju napade na: sposobnost da se doživi zadovoljstvo (uzimanje hrane, primanje dobrog od drugih, uživanje); na majku; na ženstvenost (preedipalni nivo koji ukazuje na težu psihopatologiju, i edipalni kod manje bolesnih pacijenata); heteroseksualnost. Kroz epizode

prejedanja i povraćanja ove pacijentkinje negiraju osećanje zavisnosti od značajnih drugih i ispoljavaju bes prema stvarnom ili fantaziranom napuštanju.

Somatske komplikacije bulimije nervoze

Elektrolitni disbalansi

Poremećaji elektrolita nastaju kao ozbiljnija komplikacija nasilnog povraćanja i „čišćenja“^{46,47}. Može doći do sniženja serumskih koncentracija kalijuma, hlorida, magnezijuma i natrijuma, što povlači mnoge druge ozbiljne komplikacije. Ovi elementi su neophodni za metaboličke procese u organizmu, kao i za funkcionisanje nervnog i muskulo-skeletnog sistema. Elektrolitni disbalans može prouzrokovati slabost, umor, opstipaciju, depresiju, a mogu se javiti i poremećaji ritma srčanog rada i iznenadna smrt. Pored ozbiljnih kardioloških komplikacija, hipokalijemija može izazvati i intestinalni dismotilitet i miopatiju skeletnih mišića. Elektrolitni disbalans je reverzibilna komplikacija bulimije nervoze, što znači da se elektrolitni status popravljaju onda kada se prekine sa povraćanjem. Ponekad zahteva dodatni tretman, ali je važno da bude pod nadzorom lekara (neke pacijentkinje same „na svoju ruku“ uzimaju kalijum kako bi nadoknadile gubitak koji je izazvan povraćanjem).

Dehidracija

Nastaje kao posledica povraćanja, zloupotrebe diuretika i laksativa. Karakterišu je žeđ, suvoća usta, tahikardija, slabost, pogoršanje turgora kože, vrtoglavica. Mnogi pacijenti se žale na otečene prstiju, zglobova i lica, koji su posledica edema. Kao posledica dehidracije javljaju se i kognitivne promene, a to su: smanjena koncentracija, konfuznost i, u najgorem slučaju, može doći do delirijuma. Ukoliko je dehidracija izražena ili dugotrajna, može doći i do oštećenja bubrežne funkcije.

Kardiološke komplikacije

Kardiološke komplikacije nastaju prvenstveno kao posledica gubitka kalijuma i remećenja homeostaze telesnih tečnosti. Hipokalijemija za posledicu može imati poremećaj srčanog ritma. U stanjima hipokalijemije potencirani su i efekti nekih lekova (npr. kardiotonični glikozidi). Perzistentno restriktivno ponašanje u ishrani kao i učestalo povraćanje rezultuju hipovolemijom, što za posledicu ima aktivaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron sa ciljem da se zadrži tečnost, što dovodi do nastanka edema.

Disfunkcija bubrega

Učestalo povraćanje ima za rezultat ozbiljan poremećaj bubrežne funkcije. Hronična hipokalijemija može biti uzrok nefropatije, sa povišenim nivoom serumskog kreatinina, što konačno može rezultovati hroničnom bubrežnom insuficijencijom, toliko ozbiljnom da zahteva dijalizu. Kontinuirano povraćanje i zloupotreba laksativa i diuretika, uz povremeno gladovanje, stimulišu sistem renin-angiotenzin-aldosteron s

obzirom da telesni homeostatski sistem pokušava da zadrži tečnost. Kada prestanu sa zloupotrebom ovih supstanci, perzistentni hiperaldosteronizam može dovesti do edema koji mogu trajati nedeljama. Važno je pacijente upozoriti na ovu mogućnost, jer neki dobiju između 2,5 kg i 4,5 kg tečnosti, što dovodi do prave panike i može ih opet uvesti u povraćanje.

Gastrointestinalni sistem

Kod 25% bulimičnih pacijenata mogu se videti bezbolni otoci parotidnih i submandibularnih pljuvačnih žlezda, što se viđa i kod osoba bolesnih od anoreksije bulimičnog tipa. Ovaj nalaz je posebno stresan za pacijente koji su već jako senzitivni u vezi svog izgleda. Do oticanja dolazi zbog hiperaktivnosti žlezda koja se javlja čim se hrana nađe u ustima, što ima posledičnu hipertrofiju. Sa prekidom povraćanja, vremenom dolazi do normalizacije veličine žlezda.

Kod ovih pacijenata česte su laceracije, krvarenja, trauma usne šupljine (kao posledica izazivanja povraćanja prstom ili nekim stranim objektom, npr. četkicom za zube). Zbog vraćanja želudačnog sadržaja, česte su i upale ždrela. Komplikacije jednjaka su počev od blagog ezofagitisa, do životno ugrožavajuće rupture. Akutna gastrična dilatacija se može javiti kod bulimičnih u toku prejedanja, a u izuzetno retkim slučajevima moguća je i gastrična ruptura. Akutni pankreatitis se može javiti kao komplikacija učestalih bulimičnih kriza. Gastrično pražnjenje može biti usporeno kao i peristaltika uopšte, što može dovesti do neprijatnog osećanja nadutosti, bola, konstipacije i, potencijalno – ileusa. Učestalo povraćanje vremenom može rezultovati i spontanom regurgitacijom hrane. Kod manjeg broja pacijenata javlja se i gastroezofagealni refluks i posle male količine hrane ili pića.

Hronična zloupotreba laksativa uzročnik je gubitku normalne peristaltike, što rezultuje bolovima u abdomenu, dijarejom i opstipacijom. Gladovanje, povraćanje i zloupotreba laksativa i diuretika dovode do dehidracije ali i povratne retencije tečnosti. Simptomi dehidracije obuhvataju: drhtavicu, slabost, umor, pad koncentracije, prebojenost urina. Ukoliko ovakvo stanje duže potraje, može dovesti do težih oštećenja bubrega, srčanog mišića i drugih vitalnih organa.

Ketoacidoza nastaje kao posledica ubrzanog sagorevanja masti umesto ugljenih hidrata kako bi telo obezbedilo neophodnu energiju. Zbog završenih metaboličkih ciklusa dolazi do nagomilavanja ketonskih tela, koja smanjuju pH krvi i organizam uvode u stanje acidoze.

Endokrini poremećaji

Pacijenti bolesni od bulimije nervoze mogu ispoljavati neke endokrine abnormalnosti i kod njih su zastupljeniji neredovni menstrualni ciklusi u odnosu na amenoreju. Kod žena obolelih od bulimije je povišen nivo kortizola kao i ACTH. Prejedanje i nasilno povraćanje su jedan oblik stresa, što za posledicu može imati povećanje nivoa kortizola.

Osim toga povećanje nivoa kortizola nastaje i kao posledica poremećaja hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, što je dokazano u neurobiologiji depresije. Povišene vrednosti kortizola mogu dovesti do deficita serotonina. Alteracije serotoninskog sistema imaju uticaj na način ishrane, na raspoloženje, kao i na apetit i kontrolu impulsa.

Poremećaji na nivou kože

Pacijentkinje koje povraćaju imaju karakteristične povrede na dorzalnoj strani šake, tzv. Raselov znak. Radi se o erozijama, modricama, kalusima koji nastaju prilikom akta povraćanja kada zubima povređuju prste i kožu dorzalne strane šake tokom izazivanja refleksa povraćanja. Nešto ređe mogu se videti i hemoragije ili facijalne petehije ili purpura.

Oštećenja zuba

Kod pacijenata sa bulimijom javljaju se erozije zubne gleđi i učestala pojava karijesa. Posle višegodišnjeg povraćanja izgled zuba postaje karakterističan, i može biti i prvi dijagnostički znak.

Terapija bulimije nervoze

Terapija bulimije nervoze je dugotrajna. Lečenje može biti ambulantno ili hospitalno, što zavisi od kliničke slike i stanja pacijenta. Indikacije za hospitalno lečenje su: učestale bulimične krize, odsustvo kontrole nad bulimičnim epizodama, srednje teška ili teška depresivna epizoda, dijagnoza graničnog poremećaja ličnosti, ozbiljni poremećaji somatskog zdravlja, kao i procena da postoji povećan rizik od suicida. U lečenju se primenjuju: psihoterapija, farmakoterapija, kao i saveti vezani za ishranu. U nekim slučajevima potrebno je konsultovati specijaliste iz endokrinologije, kardiologije, gastroenterologije.

Psihoterapija

Psihoterapija se smatra terapijom izbora u lečenju obolelih od bulimije nervoze. Najbolji psihoterapijski pristup lečenju bulimije nervoze je integrativna psihoterapija. Pored bihevioralne kognitivne psihoterapije⁴⁵, sa ciljem da se promene navike u ishrani, u lečenju se koristi i psihoanalitička psihoterapija, koja uključuje individualnu, grupnu i porodičnu psihoterapiju.

Kognitivno bihevioralna psihoterapija ima značajno mesto u lečenju ovih pacijenata, i praktično se na ovaj način i započinje tretman osoba bolesnih od bulimije nervoze. Inicijalna faza lečenja se koristi da bi se redukovale ili prekinule bulimične epizode, tačnije fokus je na poremećenim navikama u ishrani – prejedanju i povraćanju, kao i izgladnjivanju. Nutritivna edukacija je važan deo ovog ranog tretmana i tretmana uopšte. Od pacijenta se zahteva i da vodi dnevnik ishrane i, uopšte, da uspostavi veću kontrolu nad svojim ponašanjem. Cilj ove faze lečenja je da se pomogne pacijentu da postigne bolju kontrolu nad svojim simptomima.

Psihoanalitička psihoterapija podrazumeva dubinski i nedirektivan pristup pacijentu, fokusira se na probleme u ranom razvoju ličnosti, i po pravilu je dugotrajan proces. Indikacija za psihoanalitičku psihoterapiju pacijenata bolesnih od bulimije je neadekvatan odgovor na vremenski ograničene psihoedukativne kognitivno-bihevioralne metode. Psihoanalitička psihoterapija, kao dubinska psihoterapija, nije indikovana za sve pacijente, ipak iskustvo pokazuje da većina njih može imati koristi. Za razliku od bolesnih od anoreksije, većina osoba bolesnih od bulimije želi da se leči, da promeni svoj način ishrane, života, i same traže pomoć. Na lečenje se najčešće javljaju kada više ne mogu da se nose sa depresivnošću, bulimičnim epizodama i često posle nekoliko pokušaja suicida. Važno je da terapeut ima na umu da su simptomi bulimije način komunikacije ovih pacijenata, jer putem svojih simptoma one pokazuju svoju ljutnju, nezadovoljstvo, bes. Osobe koje boluju od poremećaja ishrane su aleksitimične. Zato je važno da terapeut ima minimalna očekivanja da će ove aleksitimične pacijentkinje na početku terapije verbalizovati svoja osećanja. Terapeut mora da bude strpljiv i spreman na kompromise tokom psihoterapijskog procesa. Zbog toga je sva odgovornost na terapeutu u smislu uspostavljanja odgovarajućeg kontakta sa njima, kao i pružanja pomoći da nauče kako da ispituju svoja osećanja, da nauče da ih „pretvore u reči“, i, konačno, koriste terapiju.

Farmakoterapija

Farmakoterapija se primenjuje samostalno ili u kombinaciji sa psihoterapijom. Do danas nije razvijen specifičan lek za lečenje bulimije nervoze, ali postoje lekovi koji značajno mogu da redukuju bulimične epizode i poboljšaju psihičko stanje pacijenata. U lečenju obolelih primenjuju se lekovi odobreni za druge bolesti, pre svega antidepresivi iz grupe SSRI, a zatim i antiepileptici. Danas nam je na raspolaganju fluoksetin koji je odobren od strane FDA za lečenje bulimije nervoze kod odraslih pacijenata. Interesantno je napomenuti da je fluoksetin jedini lek koji je FDA odobrila za lečenje poremećaja ishrane uopšte. U tu svrhu primenjuje se u dozi od 60 mg/dan, što je veća doza od one koja se uobičajeno koristi u lečenju depresije. U dozi od 60 mg/dan fluoksetin značajno smanjuje epizode prejedanja, nasilnog povraćanja i redukuje depresivnu simptomatologiju. Prilikom primene fluoksetina kod adolescenata treba uzeti u obzir, sa jedne strane, postojanje povišenog rizika za suicid kod adolescenata obolelih od bulimije nervoze⁴⁶, a sa druge potencijal lekova iz grupe SSRI za povećanje suicidalnosti. Zato se adolescenti kojima je propisan lek iz ove grupe moraju pažljivo pratiti.

Iz grupe antiepileptika izdvaja se topiramat, zbog dobro poznatog efekta na redukciju apetita, a u slučaju BN redukcije bulimičnih kriza. Zbog u potpunosti nepotvrđene efikasnosti, ne smatra se lekom prvog izbora u lečenju pacijenata sa bulimijom nervozom, već se lekari oslanjaju na korisne efekte njegove *off-label* primene, uočene u malobrojnim kliničkim ispitivanjima⁴⁷.

Abstract

The fact, that man has always been focused on external beauty is never surprising. The base of our identity is our body. However, it is worrying to know that whether they are obese, thin, or normally fed, people of both sexes and all age groups have never been as dissatisfied with their bodies as they are today. Many do not perceive eating disorders as serious diseases, but as someone's whim, the desire to be thin, and some even go so far as to accept a disturbed diet as healthy. We notice that healthy people talk about eating disorders in an affirmative tone - they don't understand that it is a disease. Avoiding a normal diet is considered "normal" and even desirable. Unfortunately, eating disorders are culturally normalized. The most commonly diagnosed eating disorders are anorexia nervosa and bulimia nervosa. Unlike anorexia nervosa, bulimia nervosa is much more difficult to detect. It can remain unrecognized for a long time even from the immediate environment, because a person suffering from bulimia is usually of normal body weight, and bulimic crises usually take place in secret. And then, even when the disease is discovered, its meaning and severity are often unrecognized. Unfortunately, bulimia nervosa is often experienced as a whim of a spoiled child from a rich society. In etiological terms, bulimia nervosa is a multifactorial disease. In its origin and development, the role is played by various factors that interact with each other: genetic, neurobiological, psychological and socio-cultural. There are many interpretations of the psychodynamics of bulimia nervosa, the significance and symbolism of symptoms. The most common comorbidities are depression, anxiety disorders, PTSD, and substance abuse. The consequences of the disease are in the sphere of mental and physical health. Recognition and treatment of bulimia nervosa is extremely important, and psychotherapy and pharmacotherapy are used in the treatment of patients.

Keywords: eating disorders, bulimia nervosa, psychotherapy

Literatura

1. Lassegue C. De l'anorexie hysterique. Archives Generales de medecines, Paris: 1873, 21(1), 386-403.
2. Abraham K. DeveloPMENT of the libido, in Selected Papers of Karl Abraham. London: Karnac, 1979, reprinted 1988, 418-501.
3. Freud S. Some Psychical Consequences of the Anatomical Distinction between the Sexes. In Laplanche J and Pontalis JB. (1973), Language of psycho-analysis. London: Hogarth Press. 1925.
4. Fenichel O. Some Psychiatric Aspects of Anorexia Nervosa, Demonstrated by a Case Report. The Psychoanalytic Quarterly. 1945; 14: 413.
5. Wulff M. Ueber einen interessanten oralen symptomkomplex und seine Beziehung zur Sucht. Internationale Zeitschrift fur Psychoanalyse. 1932; 18: 281-302.
6. Boskind-Lodhl M. Cinderella stepsisters: A feminist perspective on anorexia nervosa and bulimia. Journal of Women in Culture and Society. 1976; 342-56.
7. Stunkard A. A description of Eating disorders in 1932. American Journal of Psychiatry. 1990; 147: 263-8.
8. Nasser MA. Prescription of vomiting: Historical footnotes. International Journal of Eating Disorders. 1993, 13: 129-31.
9. Bell BM. Holy anorexia. Chicago: University of Chicago Press. 1985.
10. Russell GFM. The history of bulimia nervosa. In: Handbook of treatment for eating disorders, (Garner DM, Garfinkel PE. Eds.). New York: The Guilford Press. 1997. 11-24.
11. Boskind-Lodhl M. Cinderella stepsisters: A feminist perspective on anorexia nervosa and bulimia. Journal of Women in Culture and Society. 1976; 342-56.
12. Russel G. F. M. (1979) Bulimia nervosa: An ominous variant of anorexia nervosa. Psychol Med. 1979 Aug; 9(3): 429-48.
13. Williams Janet BW. Diagnostic Criteria from DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
14. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Knjiga 1. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2013.
15. Treasure J, Schmidt U, van Furth E. Handbook of Eating Disorders. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2003.
16. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord. 2003; 3: 383-96.
17. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. Curr Opin Psychiatry. 2006; 19: 389-94.
18. Keski-Rahkonen A, et al. Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study. Psychol Med. 2009; 39: 823-31.
19. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. Curr Opin Psychiatry. 2013; 26: 543-8.
20. Swanson SA, Crow S, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. Arch Gen Psychiatry. 2011; 68: 714-23.
21. Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD, et al. Twin studies of eating disorders: a review. Int J Eat Disord. 2000; 27: 1-20.
22. Bergen AW, Van den Bree MB, Yeager M, et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. Mol Psychiatry. 2003; 8: 397-406.
23. Menzies IEP. Psychosocial aspects of eating. Journal of Psychosomatic Research 1970; 14: 223-7.
24. Stein RA. New Look at the Theory of Melanie Klein. International Journal of Psychoanalysis 1990; 7: 499-511.
25. Coles P. Aspects of perversion in Anorexic/Bulimic Disorders. International Journal of Psychoanalytic Psychotherapy. 1988; 3: 137-47.
26. Land P. Thinking about Feelings: Working with the staff of an Eating Disorder Unit. International Journal of Psychoanalytic Psychotherapy. 2004; 18: 390-403.
27. Birksted-Breen D. Unconscious Representation of Femininity. Journal of American Psychoanalytic Association. 1996; 44(5): 119-32.
28. Miller L. Mother-daughter and absent father: Oedipal issues in the therapy of an 11-year-old girl with an eating disorder. Journal of Child Psychotherapy. 1997; 23: 81-102.
29. Land P. Thinking about Feelings: Working with the staff of an Eating Disorder Unit. International Journal of Psychoanalytic Psychotherapy. 2004; 18: 390-403.
30. Laufer ME. The Female Oedipus Complex and the Relationship to the Body. The Psychoanalytic Study of Child. 1986; 41: 259-76.
31. Bruch H. Obesity and Orality. Journal of Contemporary Psychoanalysis. 1969; 5: 129-43.
32. Lawrence M. Loving them to death: the anorexic and her objects. International Journal of Psychoanalysis. 2001; 82: 43-55.
33. Mahler MS. On sadness and grief in infancy and childhood: Loss and restoration of the symbiotic love object. The Psychoanalytic Study of The Child. 1961; 16: 322-51.
34. Williams G. Reflections on some dynamics of eating disorders: 'no entry' defences and foreign bodies. International Journal of Psychoanalysis. 1997; 78: 927-41.
35. Stainer-Adar C. New maps of development, New models of therapy: The psychology of women and the treatment of Eating Disorders. In: Psychodynamic treatment of anorexia nervosa and bulimia, (Johnson CL. Ed.). New York: Guilford Press, 1991. 225-44.
36. Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. International Journal of Eating Disorders. 2000; 28: 265-71.
37. Ung EK. Eating disorders in Singapore: a review. Annals Academy of Medicine Singapore. 2003; 32: 19-24.
38. Beumont JV, Pierre. Clinical Presentation of anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive Handbook, (Fairburn CG, Brownell KD. Eds.), Second edition. New York, London: Guilford Press, 2002.
39. Freud S. Extracts from the Fliess papers. In: The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. (Strachey J, Ed.). London: Hogarth Press, 1953. 1: 175-280.
40. Farrel E. Lost for Words - The Psychoanalysis of Anorexia and Bulimia. London: Process Press. 1995.
41. Sugarman A, Kurash C. The body as a transitional object in bulimia. International Journal of Eating Disorders. 1982; 1: 57-62.
42. Sugarman A. Bulimia: A displacement from psychological self to body self. In: Psychodynamic Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia. (Johnson CL, Ed.). New York: Guilford Press, 1991; 3-33.
43. Masterson JF. Paradise lost-bulimia, a closet narcissistic personality disorder. A developmental, self, and object relations approach. In: Adolescent psychiatry. (Marhon BC, Feinstein SC, Eds.). Hillsdale: Analytic Press. 1995; 253-66.
44. Kernberg OF. Technical approach to eating disorders in patients with borderline personality disorders. Paper presented at the 14th Regional Conference of the Chicago Psychoanalytic Society, Chicago. 1994.
45. Grilo CM. Psychological and behavioral treatments for binge-eating disorder. J. Clin Psychiatry. 2017; 78: 20-4.
46. Crow SJ, Swanson SA, Le Grange D, Feig EH, Merikangas KR. Suicidal behavior in adolescents and adults with bulimia nervosa. Comprehensive Psychiatry. 2014; 55: 1534-9.
47. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, Romo-Nava F. Progress in developing pharmacologic agents to treat bulimia nervosa. CNS Drugs. 2019; 33: 31-46.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 07.03.2022.

Prihvaćeno: 22.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



Flunirin[®]

fluoksetin



Samo za
stručnu javnost.

TOPIKALNI PREPARATI U LEČENJU MIŠIĆNO-SKELETNOG BOLA

TOPICAL PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL PAIN

Snežana Tomašević Todorović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Srbija

² Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr. Snežana Tomašević Todorović

Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, Novi Sad, Srbija

snezana.todorovic-tomasevic@mf.uns.ac.rs

Sažetak:

Mišićno-skeletni bol predstavlja globalni zdravstveni i socioekonomski problem. Hronični mišićno-skeletni bol (MSK) predstavlja bol u trajanju od najmanje 3 meseca, i time postaje bolest za sebe. S obzirom na konstantni porast učestalosti pojave mišićno-skeletnog bola, potrebno je raditi na poboljšanju prevencije, rane dijagnostike i terapije, radi poboljšanja ishoda i smanjenja troškova lečenja. Uzroci MSK bola mogu biti degenerativne i/ili upalne promene zglobnih i vanzglobnih struktura, kao i dinamičkog vertebralnog segmenta. Primena simptomatske terapije za bol i otok mora biti zasnovana na adekvatnom odabiru pacijenata i selekciji bolnog stanja, sa balansiranjem između rizika primene i koristi. Stepeničasti pristup analgetičke lestvice SZO (Svetske zdravstvene organizacije) predstavlja eskalacionu strategiju od slabih ka jakim analgeticima u terapiji bola. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi se upotrebljavaju u lečenju blagog do umerenog akutnog i hroničnog mišićno-skeletnog bola sa inflamatornom komponentom. Izbor nesteroidnih antiinflamatornih lekova u terapiji bola je koristan kao monoterapija i kao komponenta multimodalne analgetske terapije. Prosečna propisana dnevna doza, kao i dužina primene lekova u terapiji mišićno-skeletnog bola mora biti u skladu sa vodećim smernicama.

Topikalna primena NSAIL predstavlja terapiju izbora u okviru farmakološkog pristupa kod starijih pacijenata sa akutnim i hroničnim mišićno-skeletnim bolom u skladu sa savremenim smernicama.

Ključne reči: akutni i hronični mišićno-skeletni bol, terapija, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, topikalni lekovi

Uvod

Mišićno-skeletni bol obuhvata širok spektar kliničkih stanja koja utiču na kosti, zglobove i mišiće (reumatska oboljenja kičmenog stuba, osteoartritis, reumatoidni artritis, giht, lupus, miofascijalni bolni sindrom i sl.). Mišićno-skeletni bol ima izuzetno veliki sociomedicinski značaj zbog velike učestalosti, kao i posledične fizičke onesposobljenosti, poremećenog emocionalnog, kognitivnog, socijalnog funkcionisanja i invaliditeta. Mišićno-skeletni bol je rasprostranjeno kliničko stanje koje pogađa do 80% populacije¹. Povrede mišića su najčešći uzrok telesne nesposobnosti u sportskoj praksi. Procenjeno je da je 30-50% svih povreda povezanih sa sportom nastalo zbog lezija mekih tkiva². Prevalenca hroničnog bola u odrasloj populaciji širom sveta se kreće 8-30%³. Oko 22% evropske populacije ima hronični mišićno-skeletni bol, najčešće bol u leđima i osteoartritis, a radno aktivna populacija ima najčešće bol u vratu i ramenima^{4,5}. Pacijenti sa hroničnim mišićno-skeletnim bolom mogu imati višestruke negativne psihosocijalne posledice: gubitak posla, depresivne poremećaje, osećaj bespomoćnosti, kognitivne poteškoće⁶.

Patofiziologija mišićno-skeletnog bola

Bol u osteoartritisu je rezultat kompleksne interakcije senzornih, afektivnih i kognitivnih procesa, koji uključuju brojne promene na zahvaćenim zglobnim i vanzglobnim strukturama, kao i različitim nivoima nervnog sistema uključenim u patofiziološke mehanizme nastanka hroničnog bola. Povreda tkiva i inflamacija dovode do aktivacije nociceptivnih puteva i senzitivizacije sa kliničkim ispoljavanjem spontanog i stimulacijom izazvanog povećanog bola

(hiperalgezija i alodinija)⁷. Nociceptori, specijalizovani nervni završeci koji se nalaze u zglobnim kapsulama i ligamentima, mišićima, koštanoj tkivu (ne u hrskavici) se svrstavaju u grupu mehanoreceptora sa visokim pragom (*high threshold*), polimodalnih nociceptora i „tihih“ nociceptora. Većina senzornih nervnih vlakana u kostima i zglobnim strukturama su tihi (*silent*) nociceptori ili spavajući (*sleep*) nociceptori koji se aktiviraju u upalnim stanjima ili povredom tkiva, a imaju značajnu ulogu u indukciji centralne senzitivacije (hiperalgezije i alodinije). Polimodalna C-vlakna su zastupljena u svim strukturama zglobova, uključujući sinovijalnu ovojnicu, dok je hrskavica aneuralna i avaskularna. Kost i mišići inervišu A δ - i TrkA+ (tropomiozin receptor kinaza A), osetljiva C-vlakna, ali i adrenergička i holinergička simpatička nervna vlakna. Inervacija kostiju i zglobova varira u pogledu morfologije, gustine i rasporeda nervnih vlakana⁸.

Istraživanja pokazuju da mišićno-skeletni bol može biti uzrokovan stimulacijom A δ i C-vlakna kroz mehaničku distorziju, lokalnu acidozu oko nociceptora i povećani pritisak u koštanoj srži, što podstiče oslobađanje upalnih medijatora, interakcije imunološkog i nervnog sistema i glijalnu stimulaciju na spinalnim i supraspinalnim nivoima⁸.

Bol i biopsihosocijalni aspekti

Polno uslovljeni mehanizmi bola, kao i psihosocijalni faktori zahtevaju bolje pojašnjenje u kontekstu mišićno-skeletnog bola, kako bi se omogućio individualniji i prilagođeniji terapijski pristup pacijentima.

Polno uslovljene razlike u doživljaju mišićno-skeletnog bola se objašnjavaju:

- inervacijom mišića – kod žena veća gustina mehanički osetljivih A δ i C aferentnih vlakana koja se intenzivnije aktiviraju mehaničkim faktorima ili metabolitima (ATP, laktati i protoni)⁹;
- na nivou dorzalne ganglije kičmene moždine (DGKM) kod žena je prisutna specifična ekspresija TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) kanala za prolazne receptorske potencijale, vaniloidni tip, član 1, a kod muškaraca pojačana ekspresija zavisnih acidosenzitivnih kanala ACIS 3 (*Acid-Sensing Ion Channel 3*)⁹;
- žene više proizvode citokine, te samim tim imaju jači upalni odgovor¹⁰.

Sklonost somatizaciji, depresivno raspoloženje i pesimistična uverenja o zdravlju, negativna očekivanja, nezadovoljstvo poslom, loš socioekonomski status i sl. su važni činioci za hronifikaciju mišićno-skeletnog bola, kao i za veću funkcionalnu onesposobljenost^{6, 11, 12}.

Lečenje MSK bola

Lečenje MSK bola zahteva primenu nefarmakoloških postupaka i farmakoloških tretmana koji mogu uključivati topikalne i/ili sistemske lekove. U skladu sa mehanicističkom klasifikacijom analgetika, primena NSAIL lekova je indikovana kod nociceptivnog-inflamatornog bola. Za akutne MSK bolove uzrokovane istegnućima i uganućima obično su efikasni topikalni ili oralni nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)^{13, 14}. U lečenju akutnog i hroničnog MSK bola su značajne mere koje se primenjuju u okviru fizikalne medicine i rehabilitacije (rasterećenje zglobova – smanjenje telesne težine, primena pomagala, primena fizikalnih agenasa, program vežbi individualno prilagođenih pacijentu, lekovi – topikalni preparati i/ili NSAIL, simptomatski sporodelujući lekovi)^{15, 16}.

Topikalni preparati

Topikalni put (preko intaktne kože) je jednostavan način primene lekova, posebno značajan za primenu kod starijih osoba ili kod osoba sa bolnim stanjima kod kojih postoji kontraindikacija ili netolerabilnost za peroralno davanje lekova. Topikalni preparati NSAIL imaju ulogu u lečenju blagog do umerenog akutnog i hroničnog MSK bola, zbog visoke koncentracije leka na mestu primene, a smanjenja rizika od neželjenih efekata i učestalosti sistemskih neželjenih efekata.

Najnoviji sistematski pregledi i metaanalize su pokazale da je topikalna primena NSAIL efikasnija od placeba u lečenju akutnog i hroničnog mišićno-skeletnog bola, a bezbednija od oralnih NSAIL^{13, 17, 18}. NSAIL se mogu primenjivati putem metoda fizikalne medicine – jontoforeze i sonoforeze, koje predstavljaju primenu lekova pomoću električnog polja i ultrazvučnih talasa. Jontoforeza omogućava difuziju izabranog leka preko kože, a količina isporučenih terapijskih molekula je oko 10–2000 puta veća od konvencionalnih načina za lokalnu primenu leka. Preporučena količina leka koju primenjujemo ovim metodama je manja u odnosu na doze koje se primenjuju parenteralno (za oko 70%). Glavna prednost jontoforeze i sonoforeze jeste smanjenje disperzije i veća koncentracija leka u ciljnom tkivu, te sinergistički terapijski efekat galvanske struje i ultrazvučnih talasa, kao i medikamentata koji se primenjuju na ovaj način^{19, 20, 21}.

Većina savremenih vodiča u smernicama za lečenje pacijenata sa degenerativnim oboljenjima preporučuju primenu topikalnih preparata NSAIL kod pacijenata sa osteoartritisom šaka (*The European League Against Rheumatism – EULAR*), OA šaka i kolena (Američki koledž za reumatologiju – ACR), konsenzus stručnjaka za Aziju i Pacifik^{22, 23, 24}. Snažne preporuke za primenu topikalnih NSAIL kod pacijenata sa osteoartritisom kolena su date od strane mnogih udruženja: Evropskog društva za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze, osteoartritisa i mišićno-skeletnih oboljenja (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO*),

Međunarodnog udruženja za istraživanje osteoartritisa (*Osteoarthritis Research Society International – OARSI*)^{25, 26}.

Topikalni preparati u lečenju akutnog MSK bola

Sistematski pregledi literature ukazuju na čvrste dokaze o efikasnosti topikalnih NSAIL (diklofenaka, ibuprofena i ketoprofena) u smanjenju intenziteta akutnog blagog i umerenog MSK bola (nakon ugušuća, iščašenja, upale pripojiva tetiva i sl.)²⁷. Efikasnost je definisana kao smanjenje intenziteta bola od najmanje 50%, nakon 7 dana od početka lečenja. Utvrđene su razlike u broju pacijenata koje je potrebno tretirati (*The Number Needed to Treat – NNT*) da bi se postiglo smanjenje bola za najmanje polovinu (50%) u odnosu na placebo koji koristi sličnu bazu ili nosač, za različite NSAIL. Literaturni podaci ukazuju na različitu efikasnost pojedinih topikalnih NSAIL u lečenju akutnog MSK bola – diklofenak emulgel NNT – 1,8; diklofenak (bilo koje formulacije) NNT – 4,2; diklofenak flaster NNT – 4,7; ibuprofen gel NNT – 2,7; ketoprofen gel NNT – 2,2^{13, 14}. Rezultati sistematskih analiza pokazuju da je efikasnost topikalnog diklofenaka veća kod akutnog mišićno-skeletnog bola nakon ugušuća i istegnuća nego kod hroničnog bola uzrokovanog degenerativnim oboljenjima zglobova¹⁴.

Efikasnost topikalnih NSAIL kod hroničnog mišićno-skeletnog bola

Postoje čvrsti dokazi za efikasnost topikalnih NSAIL (diklofenak i ketoprofen) kod pacijenata sa hroničnim bolom uzrokovanim degenerativnim oboljenjima kolena i šaka^{14, 17}. Efikasnost je definisana kao smanjenje intenziteta bola za najmanje polovinu (50%) nakon 6–12 sedmica od početka lečenja. Efikasnost prikazana kao NNT pokazuje da je efikasnost topikalnih NSAIL (diklofenak i ketoprofen) u lečenju hroničnog mišićno-skeletnog bola, manja u odnosu na primenu kod akutnog MSK bola. Rezultati primene topikalnih NSAIL u poređenju sa placeboom koji koristi sličnu bazu ili

nosače pokazuju sledeće NNT: diklofenak (bilo koja formulacija) 9,5; ketoprofen gel 6,9. Bez obzira na visok NNT, primenom topikalnih NSAIL koji kod pacijenata pokazuju efikasnost se može smanjiti potreba za korišćenjem različitih oralnih analgetika ili adjuvantnih analgetika sa nepovoljnim profilom neželjenih efekata¹⁷.

Neželjeni efekti u toku primene topikalnih preparata NSAIL

Topikalni preparati NSAIL imaju mnogo manji rizik od sistemskih neželjenih efekata u odnosu na peroralne ili parenteralne formulacije NSAIL. Lokalna duža primena NSAIL može nekada izazvati lokalne reakcije koje zavise od formulacije preparata (kreme, gelovi, flasteri, sprejevi ili pene), a ponekad i od nosača aktivne supstance. Potencijalne blage lokalne neželjene reakcije prolaznog karaktera javljaju se na mestu primene (iritacija, crvenilo, eritem, svrab, pruritus, suvoća), a učestalije su kod duže primene preparata u lečenju hroničnog MSK bola^{13, 14, 17}.

Rezultati Cochrane metaanalize (akutni MSK bol – 3619 ispitanika - topikalni NSAIL; 3121 – placebo) pokazuju manju učestalost lokalnih neželjenih efekata kod pacijenata kod kojih su primenjivani topikalni preparati NSAIL u odnosu na placebo (4,3% vs 4,6%; RR: 0,98) bez razlika u odnosu na pojedinačne preparate NSAIL¹³. Sistemski neželjeni efekti su bili veoma retki, bez značajnih razlika između lokalnih NSAIL i placeba (NSAIL vs placebo: 3,1% vs 3,5%; RR: 0,96)¹³.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju malu učestalost lokalnih neželjenih reakcija kod pacijenata sa hroničnim mišićno-skeletnim bolom pri primeni različitih NSAIL u odnosu na placebo, iskazanu kroz broj bolesnika koje bi trebalo lečiti da bi jedan bolesnik bio isključen iz ispitivanja zbog neželjenih efekata (*Number Needed to Harm – NNH*). Rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali sledeće: diklofenak vs placebo: 14% vs 7,8%; RR: 1,8, NNH –16); ketoprofen vs placebo: 15% vs 13%; RR: 1,0)¹⁷.

Zaključak

Topikalna primena NSAIL predstavlja terapiju izbora u okviru farmakološkog pristupa kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa akutnim i hroničnim mišićno-skeletnim bolom, u skladu sa savremenim smernicama. Topikalni NSAIL ne pokazuju veću incidenciju lokalnih neželjenih efekata od placeba, a pokazuju manju incidenciju sistemskih neželjenih događaja u poređenju s oralnim NSAIL.

Abstract

Musculoskeletal pain is a global health and socioeconomic problem. Chronic musculoskeletal pain (MSC) is a pain that lasts for at least 3 months, becomes a disease itself. Given the constant increase in the frequency of musculoskeletal pain, it is necessary to work on improving prevention, early diagnosis and therapy, in order to improve outcomes and reduce treatment costs. Causes of MSC pain can be degenerative and / or inflammatory changes of joint and extra-articular structures, as well as dynamic vertebral segment. The use of symptomatic therapy for pain and swelling must be based on adequate patient selection, selection of the painful condition, with a balance between the risks of use and benefits. The stepwise approach of the WHO (World Health Organization) analgesic ladder represents an escalation strategy from weak to strong analgesics in pain therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used in the treatment of mild to moderate acute and chronic musculoskeletal pain with an inflammatory component. The choice of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain is useful as monotherapy and as a component of multimodal analgesic therapy. The average prescribed daily dose, as well as the length of drug use in the treatment of musculoskeletal pain must be in accordance with the guidelines. Topical application of NSAID-s is the therapy of choice within the pharmacological approach in elderly patients, with acute and chronic musculoskeletal pain in accordance with modern guidelines.

Keywords: acute and chronic musculoskeletal pain, therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, topical

Literatura

1. Fleckenstein J, Zaps D, Ruger LJ, et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11(32): 1–9.
2. Maffull N, Del Buono A, Oliva F, Giai Via A et al. Muscle injuries: A brief guide to classification and management. *Translational Medicine UniSa*. 2015; 12(4): 14–8.
3. Camilloni A, Nati G, Maggolini P, Romanelli A, Carbone G, Giannarelli D, Terrenato I, De Marinis MG, Rossi A, D'Angelo D, Ferrara R. Chronic non-cancer pain in primary care: an Italian cross-sectional study. *Signa Vitae*. 2021; 17(2): 54–62.
4. Mikkel B, Emil S, Markus DJ et al. Association between neck/shoulder pain and trapezius muscle tenderness in office workers. *Pain Res Treat*. 2014; 2014: 77–80.
5. Sundstrup E, Jakobsen MD, Brandt M et al. Regular use of pain medication due to musculoskeletal disorders in the general working population: cross-sectional study among 10,000 workers. *Am J Ind Med*. 2016; 59: 934–41.
6. Vargas-Prada S and Coggon D. Psychological and psychosocial determinants of musculoskeletal pain and associated disability. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015; 29: 374–90.
7. Shraim MA, Massé-Alarie H, Hall LM, Hodges PW. Systematic review and synthesis of mechanism-based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system. *The Clinical Journal of Pain*. 2020; 36(10): 793–812.
8. Puntillo F, Giglio M, Paladini A, Perchiazzi G, Viswanath O, Urits I, Sabbà C, Varrassi G, Brienza N. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021 Feb; 13: 1759720X21995067.
9. Queme LF and Jankowski MP. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol* 2019; 11: 1–6.
10. Hansson P. Translational aspects of central sensitization induced by primary afferent activity: what it is and what it is not. *Pain*. 2014; 155: 1932–34.
11. Bushnell MC, C'eko M and Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14: 502–11.
12. Bingel U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome. *Pain*. 2020 Sep 1; 161: S48–56.
13. Derry S, Moore RA, Gaskell H. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 2015(6): CD007402.
14. Wiffen PJ, Xia J. Systematic review of topical diclofenac for the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(4): 637–50.
15. Alrushud AS, Rushton AB, Kanavaki AM, et al. Effect of physical activity and dietary restriction interventions on weight loss and the musculoskeletal function of overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: a systematic review and mixed method data synthesis. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e014537.
16. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 20; 1350: h1225.
17. Derry S, Conaghan PD, Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD007400.
18. Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: a systematic overview of current evidence. *PLOS One*. 2017; 12(6): e0178621.
19. Crevenna R, Burian A, Oesterreicher Z, Lackner E, Jäger W, Rezcicek G, Keilani M, Zeitlinger M. Iontophoresis driven concentrations of topically administered diclofenac in skeletal muscle and blood of healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Nov; 71(11): 1359–64.
20. Masterson J, Kluge B, Burdette A, Sr GL. Sustained acoustic medicine; sonophoresis for nonsteroidal anti-inflammatory drug delivery in arthritis. *Ther Deliv*. 2020 Jun; 11(6): 363–72.
21. Le Corre F, Rageot E. *Medicine orthopedique pratique*, Masson, Paris. 2006. p. 166–79.
22. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(1): 16–24.
23. Zhang W, Moskowitz RW, NukiG, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(2): 137–62.
24. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting [Consensus Development Conference]. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4 Suppl): S3–S11.
25. Rafanan Jr BS, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, Tse LF, Luong TK. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain management*. 2018 Mar; 8(2): 115–28.
26. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2019; 27(11): 1578–89.
27. McMahon SB, Dargan P, Lanas A, Wiffen P. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Current medical research and opinion*. 2021 Feb 1; 37(2): 287–92.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 15.02.2022.

Prihvaćeno: 04.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



Bedoxin[®]
piridoksin

Diklofen[®]
1% gel
diklofenak

Samo za
stručnu javnost.

PREGLED SMERNICA EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA 2020. ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

REVIEW OF THE GUIDELINES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY 2020 FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Miroslav Mihajlović^{1,2},

Jelena Simić²,

Milan Marinković^{1,2},

Nebojša Mujović^{1,2},

Milica Prostran¹,

Tatjana Potpara^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Doc. dr Tatjana Potpara

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Dr Subotića 13, Beograd, Srbija

tanjapotpara@gmail.com

simptoma (kontrolom srčanog ritma i/ili komorske frekvencije), kao i otkrivanje i lečenje komorbiditeta, kardiovaskularnih faktora rizika i korekciju štetnih životnih navika. Radi lakšeg memorisanja ključnih komponenti dijagnostike i lečenja AF, dijagram je sažet u skraćenicu *CC to ABC*, prema engleskim nazivima. Cilj ovog rada je da prikaže ključne poruke poslednjih ESC smernica za lečenje i dijagnostiku AF.

Ključne reči: atrijalna fibrilacija, ESC smernice za dijagnostiku i lečenje atrijalne fibrilacije, antikoagulantna terapija

Sažetak

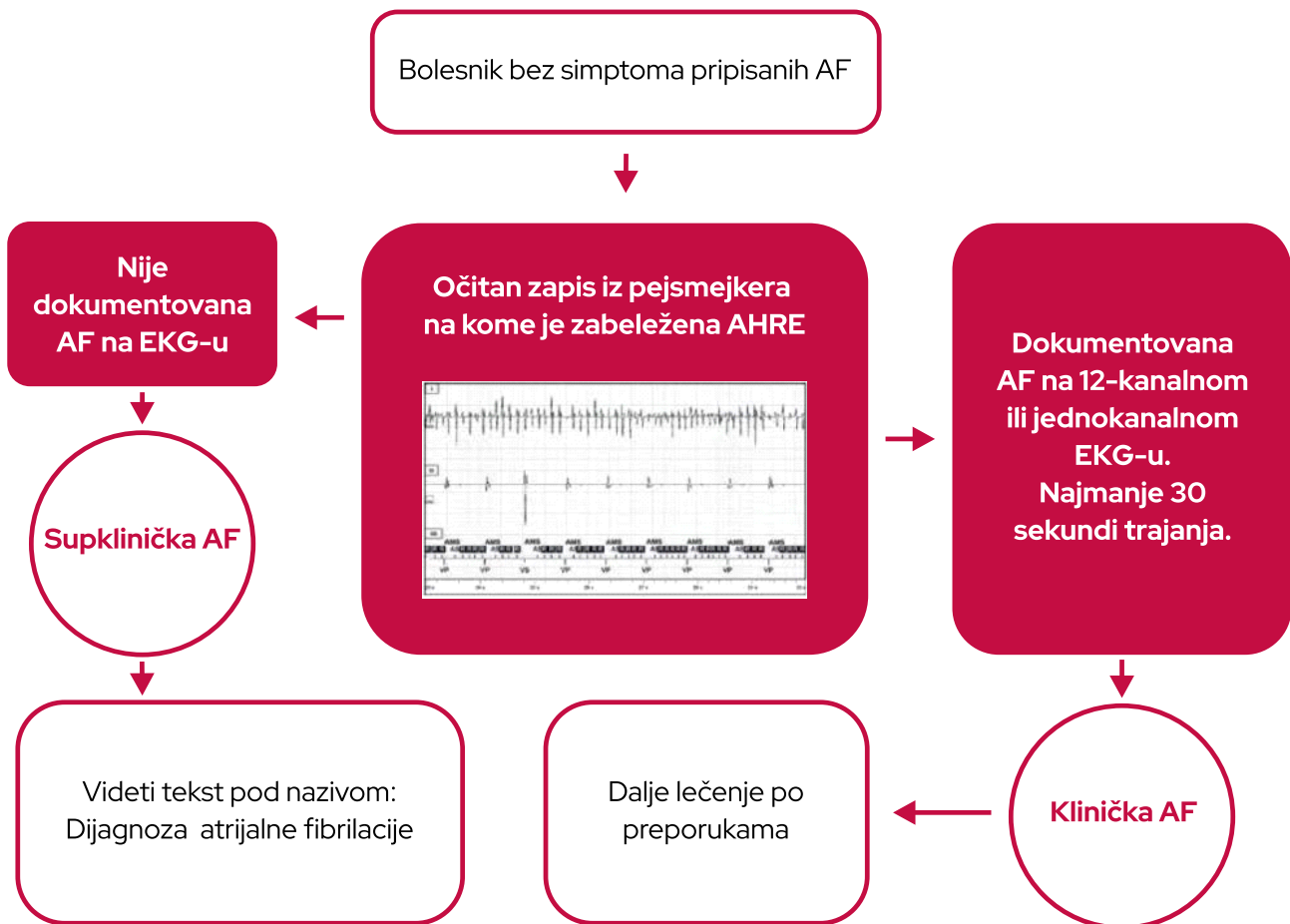
Atrijalna fibrilacija (AF) je kompleksna bolest koja je povezana sa povećanim rizikom od moždanog udara, srčanog popuštanja, ponavljanih hospitalizacija i od smanjenja kvaliteta života, kao i sa povećanim mortalitetom. Lečenje AF je složeno i zahteva angažovanje kako lekara i celokupnog zdravstvenog sistema, tako i samog bolesnika. Sva međunarodna udruženja kardiologa periodično objavljuju smernice za dijagnostiku i lečenje AF koje su usklađene sa najsavremenijim naučnim dokazima.

Poslednje smernice Evropskog udruženja kardiologa (ESC) za lečenje i dijagnostiku AF, objavljene 2020. godine, formulisale su dijagram dijagnostike i lečenja AF sa ciljem da se olakša pravovremeno postavljanje dijagnoze AF i optimalno lečenje bolesnika sa ovom aritmijom. Dijagram obuhvata dijagnostičku potvrdu da se radi o AF, strukturisanu karakterizaciju bolesnika sa AF (4S-AF šema) i ABC algoritam koji uključuje primenu antikoagulantne terapije radi prevencije tromboembolijskih komplikacija AF, bolju kontrolu

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je najučestalija dugotrajna srčana aritmija u kliničkoj praksi, a kontinuirani porast prevalence ove aritmije u opštoj populaciji odraslih pripisuje se produženju životnog veka i sve naprednijim tehnikama za detekciju AF^{1,2}. Prisustvo AF povezano je sa povećanim rizikom od moždanog udara, srčanog popuštanja, smanjenja kvaliteta života, hospitalizacije, oštećenja kognitivne funkcije/demencije, kao i sa povećanim mortalitetom. Lečenje AF predstavlja značajan izazov ne samo za lekare i zdravstveni sistem generalno, već i za bolesnike, čije aktivno učešće u dugotrajnom lečenju AF značajno smanjuje rizik od negativnih ishoda AF.

Lečenje AF je složeno i zvanične smernice međunarodnih kardioloških udruženja su od velike pomoći lekarima u planiranju dijagnostike i lečenja AF. Evropsko udruženje kardiologa (European Society of Cardiology – ESC) na svake četiri godine objavljuje smernice za dijagnostiku i lečenje AF, koje se zasnivaju na najkvalitetnijim, savremenim naučnim dokazima. Cilj ovog rada je da prikaže ključne poruke novih ESC preporuka za lečenje i dijagnostiku AF, objavljenih 2020. godine³.



Adaptirano iz 2020 ESC smernica za AF.

Legenda: AHRE – epizode ubrzane atrijalne frekvencije; AF – atrijalna fibrilacija, EKG – elektrokardiogram.

Dijagnoza atrijalne fibrilacije

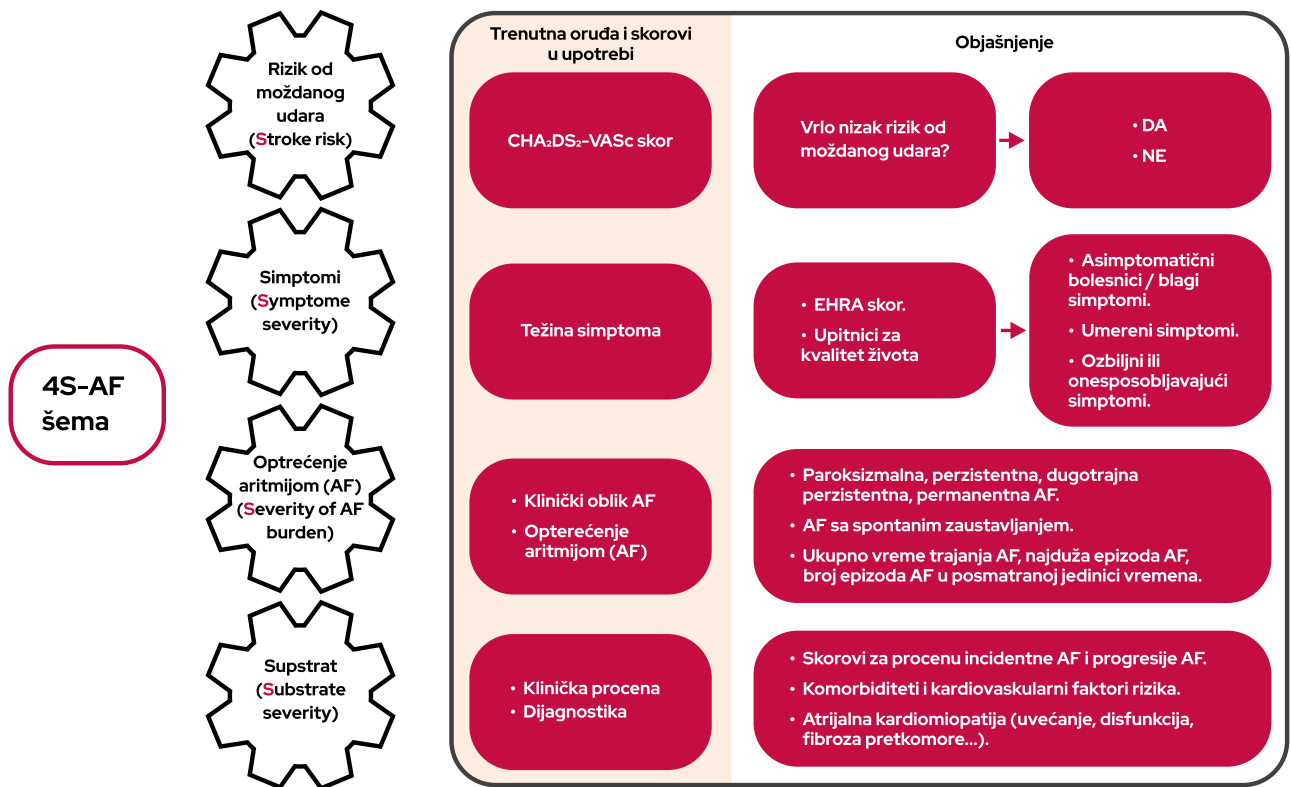
Za postavljanje dijagnoze kliničke AF neophodan je elektrokardiografski (EKG) snimak (ritam traka) od najmanje 30 sekundi AF ili standardni 12-kanalni EKG zapis AF (klasa I preporuke, nivo dokaza B). Pored termina klinička AF, ESC AF smernice 2020. uvele su i izraz supklinička AF, koji opisuje asimptomatsku AF detektovanu intra ili ekstra kardijalnim uređajima za praćenje i snimanje srčanog ritma. Implantabilni elektronski uređaji (pejsmejkeri) koji mogu da beleže epizode brze pretkomorske aktivnosti (*atrial high rate episodes* – AHRE) imaju ugrađene algoritme za prepoznavanje AF, jer AHRE mogu da predstavljaju i druge pretkomorske tahiaritmije ili tehničke smetnje. Mada su ovi algoritmi dosta precizni, za postavljanje dijagnoze supkliničke AF neophodna je vizuelna kontrola zapisa od strane lekara.

Sve randomizovane kliničke studije koje su ispitivale oralne antikoagulantne lekove za prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF uključivale su isključivo bolesnike sa kliničkom AF, dok su naučni dokazi u vezi sa optimalnim lečenjem supkliničke AF malobrojni i nedovoljno kvalitetni. Bolesnici kod kojih su zabeležene AHRE/supklinička AF, imaju značajno veći rizik od moždanog udara u poređenju sa osobama bez AHRE/supkliničke AF i taj rizik je srazmeran

ukupnom dnevnom trajanju tahiaritmije, kao i individualnom tromboembolijskom riziku koji je procenjen CHA₂DS₂-VASc skorom. U nedostatku visokokvalitetnih naučnih dokaza da je korist od primene oralne antikoagulantne terapije (OAK) kod bolesnika sa dokumentovanim AHRE/supkliničkom AF veća od hemoragijskog rizika usled primene OAK, a imajući u vidu dobro dokumentovanu sklonost supkliničke AF da progredira u kliničku AF⁴, ESC AF smernice 2020 sugerišu da se primena OAK može razmotriti kod bolesnika sa dugotrajnim AHRE/supkliničkom AF (≥ 24 sata) i povišenim vrednostima CHA₂DS₂-VASc skora (> 2 kod muškaraca, > 1 kod žena⁵). U toku su randomizovane kliničke studije (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation* – ARTESIA)⁶ i *Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants [NOAC] in Patients With AHRE* – NOAH)⁷, koje ispituju primenu NOAK kod bolesnika sa AHRE.

Važno je napomenuti da je kod bolesnika sa AHRE/supkliničkom AF neophodno sprovesti kompletnu kardiovaskularnu evaluaciju sa procenom tromboembolijskog rizika (koristeći CHA₂DS₂-VASc skor), kao i redovne kliničke kontrole i monitoring srčanog ritma (klasa preporuke I, nivo dokaza B), Slika 1⁴.

Slika 2. 4S-AF šema



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija, EHRA skor – skor Evropskog udruženja za srčani ritam.

Strukturisana karakterizacija AF

Najčešće korišćena klasifikacija AF uključuje 5 kliničkih formi AF (novonastala AF, paroksizmalna, perzistentna, dugotrajna perzistentna i permanentna AF)⁸. Međutim, ova klasifikacija (naročito paroksizmalna i perzistentna AF), ima brojna ograničenja uključujući i relativno slabu korelaciju sa kardiovaskularnim ishodima, simptomima i kvalitetom života. Zbog toga je predloženo da se umesto klasifikacije AF koristi strukturisana karakterizacija, konkretno 4S-AF šema, Slika 2⁹.

Ovakav pristup pruža potpuniju evaluaciju bolesnika sa AF, pomaže u izboru terapijske strategije i potencijalno može smanjiti troškove prekobrojnih supspecijalističkih konsultacija i dijagnostičkih testova. Takođe, 4S-AF šema može se adaptirati, usvajanjem novih tehnika i skorova za procenu rizika koji bi mogli biti razvijeni u budućnosti. Svakako, primenu 4S-AF šeme u kliničkoj praksi treba proceniti odgovarajućim studijama, a ESC AF smernice 2020 preporučuju strukturisanu karakterizaciju bolesnika sa AF umesto konvencionalne klasifikacije na kliničke forme AF (klasa preporuke IIa, nivo dokaza C).

Skrining AF

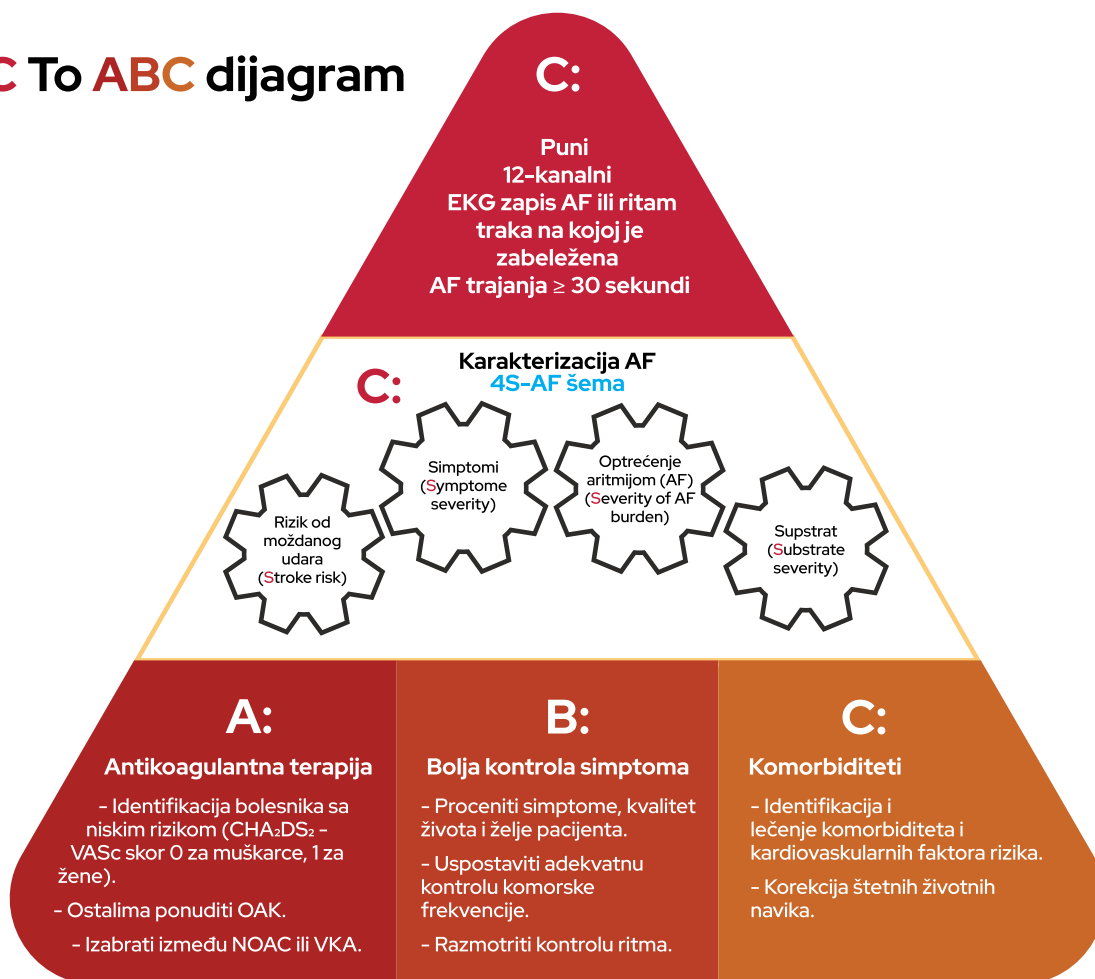
Pravovremeno otkrivanje i lečenje AF je ključno za optimalnu prevenciju tromboembolijskih i drugih komplikacija AF¹⁰⁻¹². Međutim, mnogi bolesnici imaju asimptomatsku AF, a važno je imati u vidu da nedostatak simptoma ne umanjuje

rizik od komplikacija AF i mortalitet^{12, 13}. Takođe, efekti lečenja AF otkrivene skriningom poredbeni su u odnosu na AF detektovanu u kliničkoj praksi¹⁴. Tehnologije za skrining i detekciju AF (pametni satovi i telefoni, konvencionalna kompjuterizovana interpretacija EKG-a, veštačka inteligencija itd.) ubrzano se razvijaju¹⁵⁻¹⁷. Jedno istraživanje je pokazalo da je koristeći veštačku inteligenciju moguće detektovati ranije epizode AF kod bolesnika koji su trenutno u sinusnom ritmu¹⁷. Svakako, skrining može pomoći u ranom otkrivanju AF, ali je EKG snimak na kome je zabeležena AF neophodan za definitivnu dijagnozu. U ESC AF smernicama 2020, oportunistički skrining za AF se preporučuje kod osoba starosti 65 ili više godina (klasa preporuke I, nivo dokaza B), a sistematski skrining kod osoba starosti 75 ili više godina (klasa preporuke IIa, nivo dokaza B)^{18, 19}.

Sveobuhvatno lečenje bolesnika sa AF

Sveobuhvatno (integrisano) lečenje AF je usredsređeno na bolesnika, a podrazumeva aktivno informisano učešće bolesnika u donošenju i sprovođenju terapijskih odluka, kao i interdisciplinarni pristup lečenju AF. Opterećenje bolesnika hroničnom bolešću je nedavno opisan entitet, povezan sa povišenim mortalitetom i morbiditetom^{1, 20}. Opterećenje terapijom procenjeno od strane bolesnika (*treatment burden*) definisano je kao ukupno angažovanje koje bolesnik treba da uloži da bi očuvao ili unapredio svoje zdravlje, uključujući i uticaj takvog angažovanja na svakodnevni život bolesnika²¹. Opterećenje terapijom procenjeno od strane bolesnika

CC To ABC dijagram



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija; OAK – oralna antikoagulantna terapija; NOAC – ne-vitamin K antagonist oralni antikoagulantni lekovi; VKA – vitamin K antagonist oralni antikoagulantni lekovi.

sa različitim hroničnim oboljenjima može biti veoma veliko i može dovesti do nepridržavanja terapije²²⁻²⁴, učestalijih hospitalizacija, povećanog mortaliteta i morbiditeta, kao i smanjenja kvaliteta života²⁵⁻²⁷. Opterećenje terapijom procenjeno od strane bolesnika može se proceniti validiranim upitnikom, a pokazalo se da je skor od 59 poena ili više neprihvatljiv za bolesnike, koji u tom slučaju najčešće odustaju od terapije²⁸. Prva prospektivna studija o opterećenju terapijom procenjeno od strane bolesnika sa AF ustanovila je da 1 od 5 bolesnika sa AF ima skor opterećenja terapijom od ≥ 59 poena²⁹. Grupa eksperata definisala je 6 domena indikatora za kvalitet lečenja AF (procena bolesnika, antikoagulacija, kontrola frekvencije, kontrola ritma, lečenje faktora rizika i ishodi) sa ciljem da se unapredi lečenje bolesnika sa AF podsticanjem holističkog pristupa, kao i individualizaciji lečenja AF³⁰. Praćenje ishoda prijavljenih od strane bolesnika se preporučuje i u ESC smernicama za lečenje AF iz 2020. godine.

ABC dijagram za sveobuhvatno lečenje bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Jedna od glavnih poruka ESC smernica za lečenje AF 2020 je holistički pristup lečenju bolesnika sa AF koristeći ABC dijagram. Ova šema se sastoji od tri komponente: A – za antikoagulantnu terapiju u cilju prevencije moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija AF; B – za bolju kontrolu simptoma; i C – za identifikaciju i lečenje komorbiditeta i kardiovaskularnih faktora rizika, Slika 3³¹.

- A komponenta uključuje identifikaciju bolesnika sa niskim rizikom od moždanog udara (CHA₂DS₂-VASc skor 0 za muškarce i 1 za žene) kod kojih nije indikovana hronična tromboprolifaksa, dok svim ostalim bolesnicima sa AF treba propisati OAK ukoliko nema apsolutnih kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju (npr. aktivno veliko krvarenje, teška trombocitopenija < 50 trombocita/uL, teška anemija čiji uzrok još uvek nije utvrđen, skorašnja intrakranijska hemoragija), a na kraju je potrebno odabrati vrstu OAK (tj. NOAC ili vitamin K antagonist oralni

Slika 4. CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skor

CHA ₂ DS ₂ -VASc skor		Poeni
C	Srčana insuficijencija i/ili umerena do teška disfunkcija leve komore, i/ili HCM	1
H	Arterijska hipertenzija i/ili na antihipertenzivnoj terapiji	1
A₂	≥ 75 godina	2
D	Dijabetes melitus	1
S₂	Moždani udar, TIA ili tromboembolizam	2
V	Vaskularna bolest ^a	1
A	65-74 godine	1
Sc	Ženski pol	1

Legenda:

HCM – Hipertrofična kardiomiopatija;

TIA – Tranzitorni ishemijski atak.

^a Angiografski značajna koronarna bolest, prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, aortni plak.

antikoagulans – VKA) zajedničkom odlukom lekara i bolesnika³².

- B komponenta ABC šeme odnosi se na lečenje simptoma povezanih sa AF, a uključuje kontrolu frekvencije kod svih bolesnika sa AF i kontrolu ritma (odnosno, uspostavljanje i održavanje ritma) kod odabranih bolesnika.
- Na kraju sledi podjednako značajna C komponenta, odnosno otkrivanje i lečenje komorbiditeta, kardiovaskularnih faktora rizika i modifikacija načina života.

Lečenje bolesnika sa AF sveobuhvatnim ABC pristupom povezano je sa smanjenjem ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, hospitalizacije, neželjenih kardiovaskularnih ishoda, kao i sa manjim troškovima lečenja što je i pokazano u prospektivnoj, randomizovanoj studiji mAFA-II (*The Mobile Health Technology for Improved Screening and Optimized Integrated Care in AF*) sa manjim stopama kompozitnog ishoda (moždani udar i/ili sistemski tromboembolizam, ukupni mortalitet i rehospitalizacija), a koja je poredila holistički ABC pristup sa uobičajenom kliničkom praksom u lečenju bolesnika sa AF³³⁻³⁷. Svakako, sveobuhvatni ABC pristup lečenju AF može da pomogne lekaru u donošenju terapijskih odluka i olakšava komunikaciju između lekara različitih specijalnosti, kao i između lekara i bolesnika sa AF.

HAS-BLED skor		Poeni
H	Nekontrolisana arterijska hipertenzija (Sistolni pritisak > 160 mm Hg)	1
A	Abnormalna funkcija bubrega ^a i/ili jetre ^b	Po 1 poen
S	Prethodni ishemijski ili hemoragijski ^c moždani udar	1
B	Prethodno značajno krvarenje ili predispozicija krvarenju ^d	1
L	Labilan INR (TTR < 60%)	1
E	> 65 godina ili ekstremna fragilnost	1
D	Antiagregacioni lekovi ili NSAID i/ili ekscesivna ^e upotreba alkohola	Po 1 poen

Legenda:

TTR – vreme u terapijskom opsegu; **INR** – internacionalni normalizovani odnos; **NSAID** – nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

^a Bolesnici na dijalizi, sa transplantiranim bubregom, vrednost kreatinina u serumu > 200 µmol/L.

^b Ciroza jetre, vrednost bilirubina > 2 puta gornje granice normalne vrednosti, AST/ALT/Alkalna fosfataza > 3 puta gornje granice normalne vrednosti.

^c Hemoragijski moždani udar takođe dobija 1 poen u sklopu B kriterijuma.

^d Anemija ili teška trombocitopenija.

^e Preko 14 jedinica nedeljno, gde lekar procenjuje uticaj na krvarenje.

A: Prevencija tromboembolijskih komplikacija AF

Procena rizika od moždanog udara i krvarenja

Procena tromboembolijskog rizika kod bolesnika sa AF obavlja se računanjem CHA₂DS₂-VASc skora, Slika 4³⁸. Bolesnici sa niskom vrednošću skora (CHA₂DS₂-VASc = 0 za muškarce i 1 za žene) imaju vrlo niske godišnje stope moždanog udara (manje od 1%), tako da nikakva hronična trombopofilaksa nije potrebna jer je kod takvih bolesnika korist od prevencije tromboembolijskih komplikacija manja od hemoragijskog rizika³⁹. Pored CHA₂DS₂-VASc skora postoje i drugi skorovi za procenu tromboembolijskog rizika^{40,41}, na primer, ABC skor⁴² koji uključuje kliničke faktore rizika (godine, prethodni moždani udar/tranzitorni ishemijski atak) i biomarkere (NTproBNP i hs TnT)⁴³, ali se oni ređe koriste jer su manje praktični i suštinski ne doprinose stratifikaciji rizika.

Važno je napomenuti da su i tromboembolijski i hemoragijski rizik izrazito dinamični i menjaju se tokom vremena, usled starenja bolesnika i pojave novih komorbiditeta.

Nekoliko studija je pokazalo da će oko 12,3% bolesnika prvobitno okarakterisanih kao nisko rizični za moždani udar dobiti dodatne faktore rizika za moždani udar u narednih 6 meseci od početne procene^{44, 45}. Stoga, procenu rizika od moždanog udara treba periodično ponavljati, naročito kod bolesnika kod kojih trenutno nije indikovano uvođenje OAK usled veoma niskog tromboembolijskog rizika.

Primena OAK je ključna za prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF, ali je povezana sa većim rizikom od krvarenja. Među dostupnim skorovima za procenu hemoragijskog rizika usled primene OAK, ESC AF smernice 2020 preporučuju HAS-BLED skor, koji je pokazao najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti za predikciju velikih krvarenja u odnosu na ostale skorove⁴⁶. Svrha HAS-BLED skora je da lekaru olakša uvid u hemoragijske faktore rizika kod datog bolesnika u cilju modifikacije faktora koji su korektibilni (npr. nekontrolisana arterijska hipertenzija, kombinovanje i dužina primene kombinovane antitrombotske terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom/perkutanom koronarnom intervencijom, itd.) kao i planiranja češćih kliničkih kontrola za bolesnike sa nekorektibilnim faktorima rizika, kao što je, na primer, starije životno doba, Slika 4. Visoke vrednosti HAS-BLED skora nikako ne treba da budu razlog za odustajanje od ili prekidanje OAK (to je opravdano samo u slučaju da postoje apsolutne kontraindikacije za primenu OAK).

Individualni hemoragijski rizik se vremenom može menjati⁴⁷. U prospektivnoj mFAA-II studiji, primena HAS-BLED

skora radi procene hemoragijskog rizika bila je povezana sa manjom učestalošću krvarenja u poređenju sa uobičajenom kliničkom praksom³⁴. Stoga, hemoragijski rizik treba procenjivati pri svakom kontaktu sa bolesnikom i modifikovati sve identifikovane korektibilne hemoragijske faktore rizika.

Oralna antikoagulantna terapija

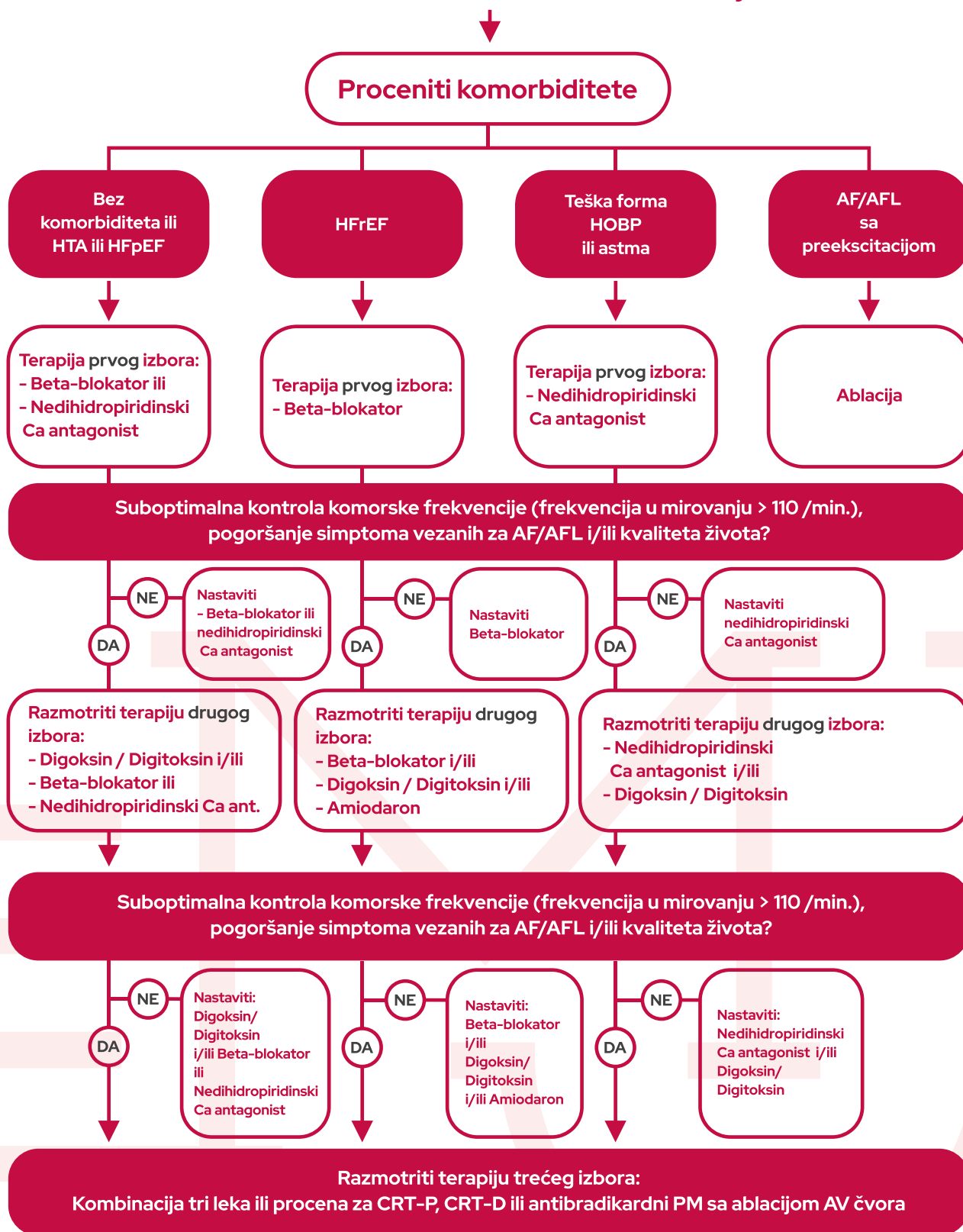
Na osnovu rezultata velikih međunarodnih randomizovanih registracionih studija faze III koje su poredile efikasnost i bezbednost NOAC-a u odnosu na VKA u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskog tromboembolizma kod bolesnika sa AF, kao i rezultata brojnih postregistracionih opservacionih studija sa velikim kohortama, ESC AF smernice 2020 (kao i sve ostale međunarodne smernice za lečenje AF) preporučuju NOAC kao prvi terapijski izbor u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF kod svih bolesnika sa AF, izuzev onih sa veštačkim mehaničkim srčanim valvulama ili umerenom do teškom mitralnom stenozom, jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u pomenute registracione studije. Ukratko, lekovi iz grupe NOAC imaju poredbeno efikasnost i bolju bezbednost u odnosu na velika krvarenja i intrakranijalnu hemoragiju u odnosu na VKA, znatno ređe interakcije sa drugim lekovima i hranom, a ispoljavaju predvidljiv, dozno-zavisni antikoagulantni efekat koji nije potrebno rutinski kontrolisati u laboratoriji i daju se u fiksnim dnevnim dozama, Slika 5.

Slika 5. Doziranje NOAC-a

NOAC	Apiksaban	Dabigatran	Rivaroksaban	Edoksaban
Standardna doza	5 mg dva puta dnevno	150 mg (standardna doza) ili 110 mg (manja doza) dva puta dnevno	20 mg jednom dnevno	60 mg jednom dnevno
Kriterijumi za redukciju doze	2,5 mg dva puta dnevno ukoliko su ispunjena 2 od 3 uslova: 1. ≥ 80 godina 2. Kreatinin ≥ 133 mmol/L 3. ≤ 60 kg Ili ukoliko je klirens kreatinina (CrCl) 15-30 ml/min	Kod CrCl 30-50 ml/min. 150 mg ili 110 mg dva puta dnevno, u zavisnosti od faktora rizika za krvarenje	15 mg jednom dnevno ukoliko je CrCl 15-49 ml/min	30 mg jednom dnevno ukoliko: 1. ≤ 60 kg 2. CrCl 15-49 ml/min 3. Upotreba P-Gp inhibitora (npr. verapamil)
Kontraindikacija na osnovu bubrežne funkcije	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min
Pacijenti na programu hronične hemodijalize				

Legenda: NOAC – ne-vitamin K antagonist oralni antikoagulantni lekovi.

Izbor lekova za kontrolu komorske frekvencije u AF



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija; HTA – arterijska hipertenzija; HFpEF – srčano popuštanje sa očuvanom ejakcijom leve komore; HFrEF – srčano popuštanje sa redukovanom ejakcijom leve komore; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; AFL – atrijalni flater; Ca – kalcijum; CRT-P – resinhronizaciona terapija miokarda; CRT-D – resinhronizaciona terapija miokarda sa defibrilatorom; PM – pejsmejker; AV – atrioventrikularni.

Kontrola komorske frekvencije

Adekvatna kontrola srčane frekvencije u AF može da smanji učestalost komplikacija AF (tj. pojavu ili pogoršanje srčanog popuštanja, razvoj tahikardiomiopatije, simptome vezane za AF) i poboljšava kvalitet života. Optimalna srčana frekvencija kod bolesnika sa hroničnom AF nije precizno određena. U multicentričnoj, prospektivnoj, randomizovanoj, RACE II (*Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation*) studiji nije bilo razlike u kardiovaskularnom mortalitetu i učestalosti hospitalizacije zbog srčanog popuštanja, moždanog udara/sistemskog embolizma, velikih krvarenja, aritmijskih događaja i implantacije intrakardijalnih elektronskih uređaja kod bolesnika sa umerenom (ciljna srčana frekvencija u mirovanju < 100/min)

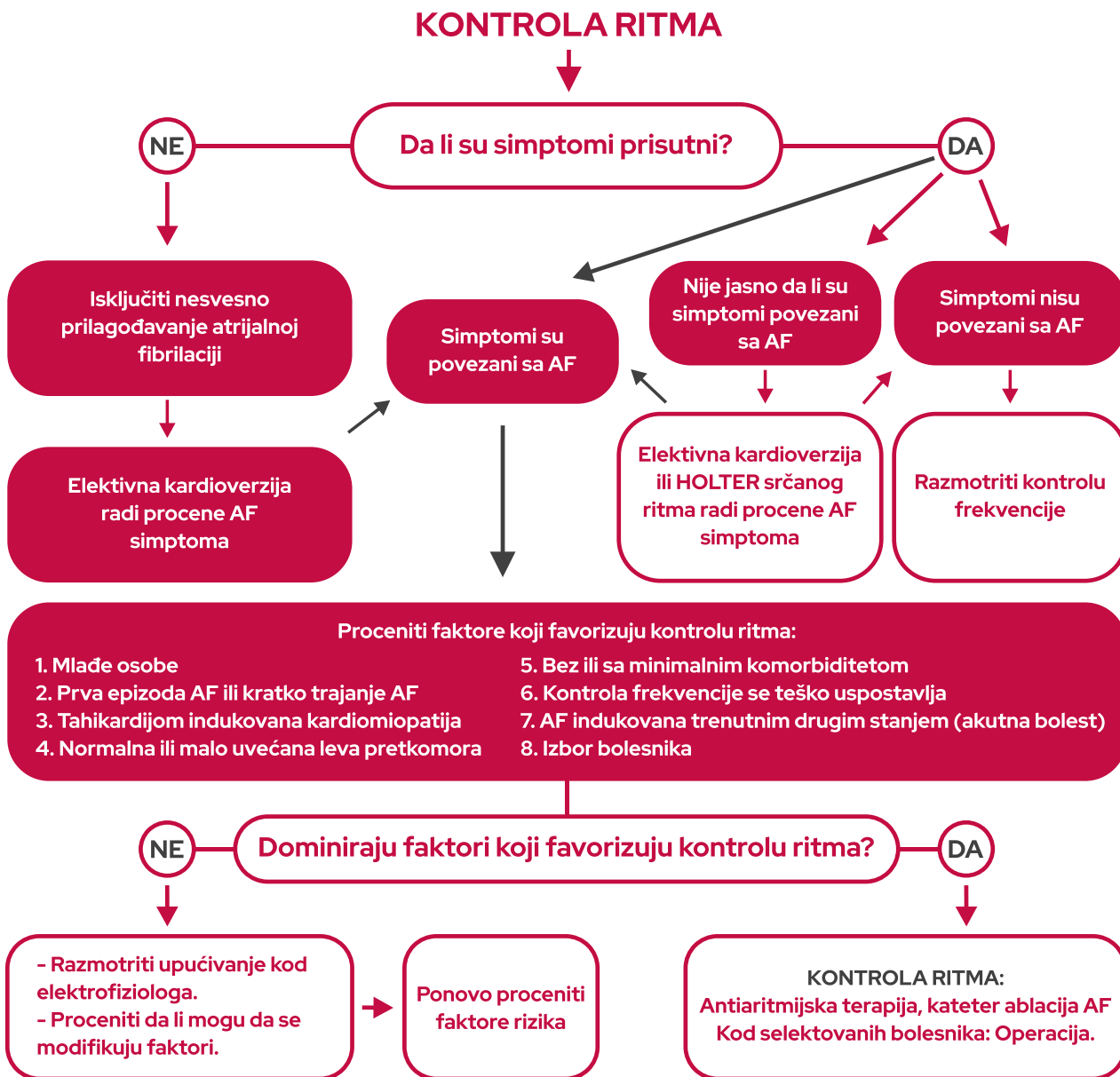
u odnosu na striktnu kontrolu srčane frekvencije (ciljna frekvencija u mirovanju < 80/min i < 100/min pri umerenom fizičkom naporu) kod bolesnika sa permanentnom AF⁴⁸. U kliničkoj praksi, umerena kontrola srčane frekvencije je dovoljna kod većine bolesnika sa AF.

Osnovni principi izbora terapije za kontrolu srčane frekvencije prikazani su na Slici 6. Kontrola srčane frekvencije je integralni segment lečenja svih bolesnika sa AF, uključujući i one kod kojih je planirano lečenje kontrolom srčanog ritma (tj. uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma).

Kontrola srčanog ritma

Više randomizovanih kliničkih studija je pokazalo da terapijska strategija kontrole srčanog ritma značajno smanjuje simptome povezane sa AF i poboljšava kvalitet života

Slika 7. Šema za kontrolu ritma u atrijalnoj fibrilaciji



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija; EF – ejectionna frakcija; HFrEF – srčano popuštanje sa redukovanom ejectionom frakcijom leve komore.

bolesnika, Slika 7, dok su naučni dokazi o efektima kontrole ritma na mortalitet i tromboembolijske komplikacije oskudni i slabijeg su naučnog kvaliteta. Izuzetak su skorašnje randomizovane kliničke studije koje su pokazale da kateter ablacija AF može da smanji mortalitet i ponavljane hospitalizacije bolesnika sa AF, srčanim popuštanjem i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore (HFrEF)^{49,50}. Kateter ablacija AF je značajno efikasnija u prevenciji rekurentne AF u poređenju sa antiaritmijским lekovima i indikovana je (u cilju redukcije simptoma i poboljšanja kvaliteta života) kod simptomatskih bolesnika kod kojih se bar jedan antiaritmik pokazao neefikasnim u održavanju sinusnog ritma. Međutim, ablacija AF se može primeniti i kao prva terapijska linija kod simptomatskih bolesnika koji ne žele da uzimaju antiaritmike u dužem periodu.

Kateter ablacija AF u cilju poboljšanja sistolne funkcije leve komore indikovana je kao prva terapijska linija kod bolesnika sa AF i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore usled vrlo verovatne tahikardijom-indukovane kardiomiopatije, a trebalo bi je razmotriti i kod bolesnika sa HFrEF drugih etiologija, u cilju smanjenja mortaliteta i ponovnih hospitalizacija zbog srčanog popuštanja. Nedavno objavljena EAST-AFNET 4 (*Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*) studija sugerisala je da bi rana agresivna kontrola srčanog ritma kod bolesnika sa skorašnjom AF i predefinisanim faktorima rizika za moždani udar mogla da smanji kardiovaskularni mortalitet i učestalost moždanog

udara u poređenju sa uobičajenom praksom⁵¹, međutim, potrebno je više kvalitetnih naučnih dokaza da se preciznije definiše uloga kontrole srčanog ritma u smanjenju učestalosti glavnih neželjenih kardiovaskularnih ishoda, uključujući mortalitet i tromboembolijske komplikacije AF. Principi odabira lekova za kontrolu ritma prikazani su na Slici 8.

Faktori rizika za recidiv AF

U načelu, kateter ablacija je efikasnija od antiaritmijske terapije u sprečavanju recidiva AF⁵², mada je kod mnogih bolesnika za postizanje optimalnih rezultata posle izvesnog vremena potrebno ponoviti intervenciju. Klinički tip i prethodno trajanje AF, arterijska hipertenzija, metabolički sindrom, gojaznost i sleep apnea⁵³⁻⁵⁶, kao i brojni drugi faktori, značajno su povezani sa rizikom od ponovne pojave AF nakon kardioverzije ili kateter ablacije AF. Optimalna korekcija ovih faktora rizika smanjuje rizik od recidiva AF⁵⁷. Zbog toga su korekcija komorbiditeta i kardiovaskularnih faktora rizika i modifikacija životnih navika preporučene kao sastavni deo lečenja bolesnika sa AF u cilju poboljšanja efikasnosti kontrole ritma, smanjenja učestalosti rekurentne AF i redukcije simptoma AF.

C: Kardiovaskularni faktori rizika i konkomitantne bolesti: otkrivanje i lečenje

Procena i lečenje komorbiditeta, kardiometaboličkih bolesti i nezdravog životnog stila su sastavni deo lečenja

bolesnika sa AF. Predefinirana analiza sekundarnog ishoda RACE 3 (*Routine Versus Aggressive Upstream Rhythm Control for Prevention of Early Atrial Fibrillation in Heart Failure*) studije kod bolesnika sa AF i srčanim popuštanjem pokazala je da lečenje komorbiditeta značajno poboljšava kvalitet života i održavanje sinusnog ritma u poređenju sa uobičajenom kliničkom praksom⁵⁸. Vođenje zdravog načina života se ohrabruje prema ESC AF smernicama, jer su studije pokazale da su korekcija telesne težine, redukcija konzumacije alkohola i umerena do intenzivna fizička aktivnost povezane sa boljom kontrolom ritma i kvaliteta života kod bolesnika sa AF^{57, 59-61}.

Prevenција tromboembolijskih komplikacija AF kod bolesnika sa povišenim hemoragijskim rizikom

Kod bolesnika sa AF i povišenim hemoragijskim rizikom (npr. stariji i/ili fragilni bolesnici, bolesnici sa anemijom, aktivnim tumorom, bolesnici kod kojih je indikovana istovremena primena OAK i antitrombocitne terapije itd.) treba razmotriti primenu oralne antikoagulantne terapije, ukoliko nema apsolutnih kontraindikacija za OAK, jer je ukupna klinička korist od primene OAK kod većine ovih bolesnika pozitivna^{62, 63}.

U poslednjih nekoliko godina, mnoge studije bezbednosti su ispitivale različite kombinacije OAK, aspirina i P2Y₁₂ inhibitora (uglavnom clopidogrela) kod bolesnika sa AF i akutnim koronarnim sindromom sa ili bez PCI, i pokazale su da je kombinacija OAK i jednog antitrombocitnog leka (tj. P2Y₁₂ inhibitor) bezbednija u odnosu na kombinaciju OAK plus dva antitrombocitna leka (aspirin i P2Y₁₂ inhibitor), kao i da je primena NOAC bezbednija u odnosu na VKA u bilo kojoj kombinovanoj antitrombotičnoj terapiji. Sa druge strane, izostavljanje aspirina iz terapije u prvim danima ili nedeljama posle PCI može da poveća rizik od rekurentnih ishemijskih događaja kao što su tromboza stenta ili re-infarakt miokarda^{64, 65}. Stoga odluku o dužini trajanja i tipu kombinacije antitrombotične terapije treba doneti na osnovu individualne procene ishemijskog, tromboembolijskog i hemoragijskog rizika, kao i preference samog bolesnika. Kod većine bolesnika sa AKS/PCI dovoljno je primenjivati aspirin, P2Y₁₂ inhibitor i NOAC u prvih nedelju dana od AKS/PCI ili do otpusta iz bolnice, a zatim nastaviti sa dvojnog terapijom (P2Y₁₂ i OAK). Trajanje trojne terapije može da se produži kod bolesnika sa visokim ishemijskim rizikom (najčešće je dovoljno mesec dana), dok se kod bolesnika sa niskim ishemijskim rizikom ili veoma povišenim rizikom od krvarenja aspirin može isključiti dan posle PCI. Kod bolesnika bez novih ishemijskih događaja tokom godinu dana od AKS/PCI, dalje lečenje se nastavlja OAK monoterapijom.

Centralna ilustracija

Centralna ilustracija ESC smernica za lečenje AF naglašava multidisciplinarni i sveobuhvatni pristup lečenju AF, kao i uključivanje bolesnika u donošenje odluke o dijagnostičkom i terapijskom planu, Slika 3.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a complex disease associated with an increased risk of stroke, heart failure, repeated hospitalizations and reduced quality of life, as well as increased mortality. The treatment of AF is complex and requires the involvement of both, the doctor and the entire health system, as well as the patient himself. All international associations of cardiologists periodically publish guidelines for the diagnosis and treatment of AF that are in line with the latest scientific evidence. The latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for the treatment and diagnosis of AF, published in 2020, have formulated a diagram of diagnosis and treatment of AF with the aim of facilitating timely diagnosis of AF and optimal treatment of patients with this arrhythmia. The diagram includes diagnostic confirmation that it is AF, structured characterization of patients with AF (4S-AF scheme) and ABC algorithm that includes anticoagulant therapy to prevent thromboembolic complications of AF, better control of symptoms (control of heart rate and / or ventricular rate) as well as detection and treatment of comorbidities and cardiovascular risk factors and correction of harmful life habits. To make it easier to remember the key components of the diagnosis and treatment of AF, the diagram is summarized in the abbreviation CC To ABC, according to English names. The aim of this paper is to present the key messages of the latest ESC guidelines for AF treatment and diagnosis.

Keywords: atrial fibrillation, ESC 2020 Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation, anticoagulant therapy

Literatura

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8): 837-47.
2. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017; 120(9): 1501-17.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020.
4. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni di SSL, Sepsi M, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018; 15(3): 376-83.

5. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(12): 701–14.
6. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J*. 2017; 189: 137–45.
7. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017; 190: 12–8.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–962.
9. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidebuchel H, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2020.
10. Jaakkola J, Mustonen P, Kiviniemi T, Hartikainen JE, Palomaki A, Hartikainen P, et al. Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0168010.
11. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388(10046): 806–17.
12. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005; 149(4): 657–63.
13. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015; 128(5): 509–18 e2.
14. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014; 112(2): 276–86.
15. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(21): 2381–8.
16. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch Performance for the Detection and Quantification of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(6):e006834.
17. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019; 394(10201): 861–7.
18. Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018; 20(1): 12–8.
19. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013; 127(8): 930–7.
20. Wang Z, Chen Z, Wang X, Zhang L, Li S, Tian Y, et al. The Disease Burden of Atrial Fibrillation in China from a National Cross-sectional Survey. *Am J Cardiol*. 2018; 122(5): 793–8.
21. Dobler CC, Harb N, Maguire CA, Armour CL, Coleman C, Murad MH. Treatment burden should be included in clinical practice guidelines. *BMJ*. 2018; 363: k4065.
22. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5): 331–42.
23. Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians. *Ann Fam Med*. 2016; 14(5): 415–21.
24. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288(22): 2880–3.
25. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006; 166(17): 1836–41.
26. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007; 297(2): 177–86.
27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016; 315(16): 1735–49.
28. Tran VT, Montori VM, Ravaud P. Is My Patient Overwhelmed?: Determining Thresholds for Acceptable Burden of Treatment Using Data From the ComPaRe e-Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(3): 504–12.
29. Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, et al. Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants, and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace*. 2020.
30. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Ávila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*. 2020.
31. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(11): 627–8.
32. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017; 117(7): 1230–9.
33. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018; 131(11): 1359–66 e6.
34. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH, m AFAITi. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med*. 2020; 133(10): 1195–202 e2.
35. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019; 119(10): 1695–703.
36. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(7): 1261–7.
37. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019; 132(7): 856–61.
38. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137(2): 263–72.
39. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Using the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(16): 1658–65.
40. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017; 7(12): e017157.
41. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 436–42.
42. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37(20): 1582–90.
43. ABC-Scores for Reduction of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation - The ABC-AF Study.
44. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of Risk for Stroke During Follow-up of Patients With Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2019; 170(9): 663–4.
45. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incident Co-Morbidities in Patients with Atrial Fibrillation Initially with a CHA₂DS₂-VASc Score of 0 (Males) or 1 (Females): Implications for Reassessment of Stroke Risk in Initially 'Low-Risk' Patients. *Thromb Haemost*. 2019; 119(7): 1162–70.
46. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018; 118(12): 2171–87.

47. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018; 118(4): 768–77.
48. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; 362(15): 1363–73.
49. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 417–27.
50. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, et al. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018; 53(1): 19–29.
51. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1305–16.
52. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; 7(5): 841–52.
53. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(7): 661–7.
54. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(7): 668–72.
55. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(14): 1295–301.
56. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1(3): 139–52.
57. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(21): 2222–31.
58. De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijts B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace.* 2019; 21(4): 563–71.
59. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(19): 2050–60.
60. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 382(1): 20–8.
61. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibilitz KL, Lindschou J, Gluud C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD011197.
62. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(5): 857–64.
63. Atterman A, Friberg L, Asplund K, Engdahl J. Net benefit of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and active cancer: a nationwide cohort study. *Europace.* 2020; 22(1): 58–65.
64. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019; 40(46): 3757–67.
65. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace.* 2020; 22(1): 33–46.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 18.03.2022.

Prihvaćeno: 28.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.

AKUTNI KORONARNI SINDROM BEZ PERZISTENTNE ELEVACIJE ST SEGMENTA – ŠTA SU NAM DONELE NOVE PREPORUKE

ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT PERSISTENT ELEVATION OF THE ST SEGMENT - NEW RECOMMENDATIONS

Saša Hinić¹

¹ Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Saša Hinić

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija,
Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

hinicsasa@yahoo.com

Sažetak

Akutni infarkt miokarda bez perzistentne elevacije ST segmenta je ozbiljan medicinski problem koji značajno povećava kardiovaskularni mortalitet i morbiditet. Zbog toga je pravovremeno postavljanje tačne dijagnoze od ključne važnosti za adekvatno lečenje ovih bolesnika, bolje preživljavanje i poboljšavanje kvaliteta života. Karakteriše se kliničkom slikom akutne nelagodnosti u grudima koja se može javiti u vidu tipičnih anginoznih tegoba ili kao ekvivalent akutnog bola u grudima. Promene na elektrokardiogramu su raznolike, od tranzitorne elevacije ST segmenta, perzistentne ili tranzitorne depresije ST segmenta, inverzije T talasa, zaravnjenog T talasa ili pseudonormalizacije T talasa, pa sve do normalnog elektrokardiografskog zapisa. Najnovije smernice Evropskog udruženja kardiologa savetuju određivanje vrednosti kardiospecifičnih enzima iz krvi bolesnika, i to visokosenzitivnog srčanog troponina T ili I, odmah po prijemu u zdravstvenu ustanovu i ponavljanje nakon jednog sata od prijema (0 h/1 h algoritma). Ehokardiografski pregled se savetuje kod svih bolesnika kao rutinska procedura pre prijema ili tokom hospitalizacije. Koronarna CT angiografija u cilju anatomske evaluacije koronarne bolesti ima značaja kod bolesnika sa malom do umerenom verovatnoćom za akutni koronarni događaj. Medikamentozno lečenje kod ovih bolesnika podrazumeva primenu dvojne antitrombocitne

terapije uz određivanje ishemijskog rizika bolesnika kao i rizika od krvarenja. Pretretman sa primenom, pre svega, inhibitora receptora P2Y₁₂ se ne savetuje u rutinskoj kliničkoj praksi. Kod bolesnika kod kojih je urađena revaskularizacija i implantacija stenta, dvojna antitrombocitna terapija se preporučuje u trajanju od 12 meseci, osim u slučajevima kada postoje kontraindikacije ili povećan hemoragijski rizik. Bolesnici koji zahtevaju dugoročnu primenu oralne antikoagulantne terapije nakon kratkog perioda trojne antitrombocitne terapije, do 1 nedelje od akutnog događaja, nastavljaju dvojni antitrombocitnu terapiju, koristeći nove antikoagulanse u preporučenoj dozi za prevenciju moždanog udara i jedan oralni antitrombocitni lek, poželjno klopido-grel. Invazivna koronarna angiografija se prema riziku bolesnika može sprovesti neposredno po prijemu u zdravstvenu ustanovu (unutar 2 sata) kod bolesnika sa veoma visokim rizikom, ili u vidu rane strategije lečenja, unutar 24 sata od prijema, kod bolesnika sa visokim rizikom. Za izvođenje invazivne intervencije savetuje se radijalni pristup, kao i implantacija stentova obloženih lekom. Kod bolesnika kod kojih nije moguće uraditi revaskularizaciju miokarda perkutanom koronarnom intervencijom savetuje se revaskularizacija koronarnim arterijskim bajpas graftovima. U dugoročnom praćenju ovih bolesnika nakon akutnog koronarnog događaja, savetuje se promena životnih navika uz farmakološki tretman, čime se smanjuje mortalitet i poboljšava kvalitet života.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, dvojna antitrombocitna terapija, koronarografija, koronarni arterijski bajpas graftovi

Uvod

Akutni koronarni sindrom (AKS) karakterišu klinička slika akutne nelagodnosti u grudima i elektrokardiografske (EKG) promene. Akutna nelagodnost u grudima se može opisati kao tipičan bol u grudima, pritisak, stezanje i/ili peckanje u grudima. Kod nekih bolesnika se mogu javiti i ekvivalenti akutnog bola u grudima u vidu otežanog disanja, epigastričnog bola i bola u levoj ruci. Na osnovu EKG promena razlikujemo dve grupe bolesnika. Prvu grupu čine bolesnici sa akutnim bolom u grudima i perzistentnom ST elevacijom koja traje duže od 20 minuta. To stanje predstavlja AKS sa elevacijom ST segmenta i odražava akutnu okluziju ili subokluziju koronarne arterije. Najveći broj bolesnika razvije akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI). Lečenje u ovom slučaju podrazumeva neposrednu reperfuziju primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PPKI) ili fibrinolitičkom terapijom¹. U drugoj grupi bolesnika dolazi do pojave AKS bez perzistentne elevacije ST segmenta [*non-ST-segment elevation-ACS* (NSTEMI-ACS)]. Promene u EKG-u mogu biti raznovrsne, od tranzitorne elevacije ST segmenta, perzistentne ili tranzitorne depresije ST segmenta, inverzije T talasa, zaravnjenog T talasa ili pseudonormalizacije T talasa, pa sve do normalnog EKG zapisa.

Definicija akutnog infarkta miokarda (IM) podrazumeva nekrozu kardiomiocita uz kliničku sliku u skladu sa akutnom ishemijom miokarda^{2, 3}. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze su detekcija povećane i/ili smanjene vrednosti srčanog biomarkera, po mogućstvu visokosenzitivnog srčanog troponina (hs-cTn) T ili I, sa bar jednom vrednošću iznad 99% gornje referentne granice i najmanje jedan od sledećih nalaza: (1) Simptomi ishemije miokarda; (2) Nove ishemijske EKG promene; (3) Razvoj patoloških Q talasa na EKG zapisu; (4) Imidžing dokaz o gubitku vijabilnog tkiva miokarda ili novi regionalni ispad kinetike koji je u skladu sa ishemijskom etiologijom; (5) Intrakoronarni tromb koji je detektovan na angiografiji ili autopsiji. Infarkt miokarda tip I nastaje usled rupture aterosklerotskog plaka, ulceracije, fisure ili erozije koja posledično dovodi do intraluminalne tromboze jedne ili više koronarnih arterija, smanjenja protoka krvi i/ili distalne embolizacije uz posledičnu nekrozu miokarda. Najčešće se manifestuje kao teška koronarna arterijska bolest (KAD), a u 5–10% slučajeva može biti neopstruktivna koronarna ateroskleroza ili bez angiografskog dokaza KAD, posebno kod žena^{2, 3}. Tip II infarkta miokarda nastaje usled disbalansa između snabdevanja i potrebe miokarda za kiseonikom³. Javlja se kod hipotenzije, hipertenzije, tahiaritmije, bradiaritmije, anemije i hipoksemije, ali i usled spazma koronarne arterije, spontane disekcije koronarne arterije (SDKA), koronarne embolije i koronarne mikrovaskularne disfunkcije^{4, 5, 6}. Prema Univerzalnoj definiciji, IM tip III je infarkt miokarda sa smrtnim ishodom kada biomarkeri nisu dostupni, a tip IV i tip V povezani su sa PCI i koronarnim arterijskim bajpas graftovima (KABG)³.

Dijagnoza

Najnovije smernice evropskog udruženja kardiologa (ESC) za akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST depresije izdate su 2020. godine. Veoma je važno pravovremeno postaviti tačnu dijagnozu kako bi se sprovelo adekvatno lečenje bolesnika. Prvi korak u postavljanju dijagnoze AKS kod bolesnika sa kliničkom slikom akutne nelagodnosti u grudima jeste zapis dvanaestokanalnog EKG-a u mirovanju. Preporučuje se izrada EKG zapisa unutar 10 minuta od dolaska bolesnika u zdravstvenu ustanovu ili prilikom prvog medicinskog kontakta bolesnika sa službom hitne medicinske pomoći, pre dolaska u zdravstvenu ustanovu, i interpretacija od strane obučenog lekara⁷. EKG zapis je potrebno ponoviti ukoliko se tegobe ponavljaju. Pored EKG zapisa, za postavljanje dijagnoze, određivanje stratifikacije rizika i lečenje bolesnika sa NSTEMI od velike je važnosti laboratorijsko određivanje kardiospecifičnih enzima. Preporučuje se određivanje vrednosti visokosenzitivnog srčanog troponina (hs-cTn) T ili I, koji je značajan pokazatelj oštećenja kardiomiocita^{2, 3, 8, 9}. Takođe, kod bolesnika sa IM vrednosti visokosenzitivnog troponina rastu brzo, obično unutar prvog sata od početka tegoba i održavaju se do nekoliko dana^{2, 3, 8, 9, 10}. Zbog toga se savetuje odmah po prijemu uzorkovanje krvi za određivanje vrednosti hs-cTn T ili I i dobijanje rezultata unutar 60 minuta od prijema u zdravstvenu ustanovu^{3, 8}. Ponavljanje vrednosti hs-cTn T ili I se može skratiti usled veće osetljivosti za detekciju IM, čime se brže postavlja tačna dijagnoza, skraćuje se vreme boravka bolesnika u hitnom prijemu i smanjuju se troškovi¹¹. Najnovije ESC preporuke savetuju upotrebu 0h/1h algoritma (najbolja opcija, uzimanje krvi 0h i 1h) ili 0h/2h algoritam (druga najbolja opcija uzimanje krvi 0h i 2h)¹². U dijagnostičke svrhe ne preporučuje se rutinsko određivanje dodatnih biomarkera kao što su CK, CK-MB, h-FABP ili kopeptina, uz hs-cTn¹². Za postavljanje dijagnoze kao i funkcionalnu i anatomsku evaluaciju od velikog značaja je i upotreba neinvazivnih imidžing metoda. Upotreba transtorakalne ehokardiografije (TTE) se savetuje u rutinskoj kliničkoj praksi kod svih bolesnika sa NSTEMI, kako u ambulantama hitnog prijema tako i u jedinicama intenzivne nege. Na taj način se mogu detektovati abnormalnosti miokarda usled ishemije ili nekroze u vidu segmentne hipokinezije i akinezije. Takođe, upotrebom TTE mogu se isključiti i druga patološka stanja koja su praćena bolom u grudima, kao što su akutna disekcija aorte, perikardni izliv, stenoza aortne valvule, hipertrofična kardiomiopatija ili dilatacija desne komore usled plućne embolije. Za detekciju ishemije miokarda daje se prednost stres ehokardiografiji (SEHO) u odnosu na test fizičkim opterećenjem (TFO) zbog veće dijagnostičke tačnosti¹³ i prognostičkog značaja¹⁴. Sve češće je u upotrebi i kardiomagnetna rezonanca (CMR) kojom se može proceniti istovremeno i perfuzija miokarda kao i poremećaj segmentne kontraktilnosti zidova miokarda. Nedavne studije su pokazale da je upotreba CMR kod bolesnika sa nejasnom dijagnozom NSTEMI smanjila izvođenje invazivne koronarografije i omogućila postavljanje dijagnoze¹⁵. Scintigrafija miokarda se može koristiti za stratifikaciju

rizika kod bolesnika sa akutnim bolom u grudima a bez promena u EKG-u ili povišene vrednosti troponina¹³. Za anatomsku evaluaciju koristi se koronarna CT angiografija (CCTA) koja je od posebne važnosti za isključivanje koronarne bolesti kod bolesnika sa malom do umerenom verovatnoćom za AKS¹⁶. Upotreba CCTA nema značaja kod bolesnika sa već poznatom koronarnom bolešću. Takođe, ima ograničenu primenu kod bolesnika sa značajnim kalcifikacijama i visokim Ca skorom, kao i kod bolesnika sa nepravilnim srčanim ritmom.

Kontrola srčanog ritma

Prema važećim smernicama savetuje se kontinuirano praćenje srčanog ritma sve do postavljanja ili isključivanja dijagnoze NSTEMI. Bolesnike sa NSTEMI je potrebno hospitalno lečiti u jedinicama sa kontinuiranim monitoringom ritma. Praćenje srčanog ritma do 24 sata se savetuje kod bolesnika sa malim rizikom za srčane aritmije, dok kod bolesnika sa povećanim rizikom, monitoring srčanog ritma se može produžiti i više od 24 sata¹².

Stratifikacija prognoze

Određivanje početne vrednosti troponina pored dijagnostičkog značaja daje nam i veoma važane prognostičke informacije u vezi kratkoročnog i dugoročnog preživljavanja kod bolesnika sa NSTEMI. Što je veća vrednost hs-cTn, veći je i mortalitet¹⁷. Dok hs-cTn T i I imaju uporedivu dijagnostičku važnost, hs-cTn T ima ipak veću prognostičku tačnost¹⁸. Za stratifikaciju prognoze važno je serijsko merenje hs-cTn. Upotrebom GRACE skora moguća je stratifikacija bolesnika za buduće ishemijske događaje. Procena rizika od smrti bolesnika kao i od pojave IM prema GRACE skoru superiornija je od subjektivne procene lekara^{19,20}. Po važećim preporukama GRACE ocenu rizika bi trebalo uzeti u obzir prilikom procene rizika¹².

Medikamentozna terapija NSTEMI

Antitrombocitna terapija je osnovni vid lečenja bolesnika sa NSTEMI bilo da su tretirani invazivnim terapijskim postupcima ili ne. Prilikom primene antitrombocitne terapije mora se uzeti u obzir ishemijski rizik bolesnika kao i rizik od krvarenja. Pretretman se definiše kao primena antitrombocitne terapije, pre svega inhibitora receptora P2Y₁₂, pre koronarografije. Na osnovu dostupnih istraživanja, nije pokazana superiornost primene ovih lekova u pretretmanu pa se ista ne savetuje u rutinskoj praksi^{21, 22}. Najviši nivo preporuke savetuje kod svih bolesnika sa NSTEMI, a bez kontraindikacija, upotrebu aspirina u početnoj oralnoj dozi od 150–300 mg (ili 75–250 mg i. v.) i dozi održavanja od 75–100 mg jednom dnevno za dugotrajno lečenje^{23, 24, 25}. Za dvojni antitrombocitnu terapiju (DATT) uz aspirin savetuje se inhibitor receptora P2Y₁₂ i to u trajanju od 12 meseci, osim

u slučaju postojanja kontraindikacija ili povećanog rizika od krvarenja^{26, 27}. Mogu se primenjivati prasugrel, tikagrelor ili klopidogrel. Prasugrel se savetuje kod bolesnika bez pretretmana a koji se upućuju na PKI (60 mg početna doza, 10 mg/dan kao standardna doza, 5 mg/dan za bolesnika starosti \geq 75 godina ili sa telesnom težinom ispod 60 kg)²⁷. Tikagrelor se može primenjivati bez obzira na planiranu strategiju lečenja (invazivna ili konzervativna) (180 mg početna doza, potom doza održavanja 90 mg dva puta dnevno)²⁶. Klopidogrel u početnoj dozi od 300–600 mg i dnevnoj dozi održavanja od 75 mg samo kada prasugrel ili tikagrelor nisu dostupni, loše se tolerišu ili su kontraindikovani²⁸. Prema podacima velike randomizovane studije, prasugrel bi trebalo primenjivati pre nego tikagrelor kod bolesnika sa NSTEMI a koji se upućuju na PKI²⁹. Lečenje antagonistima GP IIb / IIIa kod bolesnika kod kojih koronarna anatomija nije poznata se ne preporučuje³⁰. Po postavljanju dijagnoze i tokom revaskularizacione procedure savetuje se parenteralna antikoagulacija svim bolesnicima kao dodatak antitrombocitnom tretmanu, shodno ishemijskom i riziku od krvarenja^{31, 32}. Nefrakcionisani heparin (UFH) (i. v. bolus prilagođen težini tokom PCI od 70–100 IU / kg, ili 50–70 IU / kg u kombinaciji sa GP IIb / IIIa inhibitorom; opseg aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT) od 250–350 s, ili 200–250 s ako se daje GP IIb / IIIa inhibitor) se preporučuje kod bolesnika koji su podvrgnuti PKI¹². U slučajevima kada se savetuje nastavak medikamentne terapije ili nije moguć transfer bolesnika u PKI centar u potrebnom vremenskom periodu, preporučuje se fondaksiparin, i u takvim slučajevima pojedinačni bolus UFH se preporučuje u vreme PKI³³. Ne preporučuje se mešanje (*crossover*) UFH i niskomolekularnog heparina (LMWH)³⁴. Kod bolesnika sa NSTEMI kod kojih je urađena revaskularizacija i implantacija stenta DATT se preporučuje u trajanju od 12 meseci, osim u slučajevima kada postoje kontraindikacije ili povećan hemoragijski rizik^{26, 27}. Značajna podgrupa bolesnika sa NSTEMI su oni koji zahtevaju dugoročnu primenu oralne antikoagulantne terapije (OAKT). Tu je indikovano nastaviti sa primenom OAKT, jer zamena ili preklapanje sa parenteralnim antikoagulantima povećava rizik od tromboembolijskih događaja kao i rizik od krvarenja³⁵. Takođe, preporučuje se dodatna parenteralna antikoagulantna terapija tokom PKI, bez obzira na vreme poslednje doze svih novih oralnih antikoagulanasa (NOAK) i ako je INR manji od 2,5 kod bolesnika lečenih vitamin K antagonistima (VKA). Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i CHA₂DS₂-VASc skorom \geq 1 kod muškaraca i \geq 2 kod žena, nakon kratkog perioda trojne antitrombocitne terapije (TAT) (do 1 nedelje od akutnog događaja), DATT se preporučuje koristeći NOAK u preporučenoj dozi za prevenciju moždanog udara i jedan oralni antitrombocitni lek (poželjno klopidogrel)³⁶. Preporučuje se periproceduralna primena DATT koja se sastoji od aspirina i klopidogrela do 1 nedelje³⁶. Prekid antitrombocitne terapije kod bolesnika sa OAKT se preporučuje nakon 12 meseci od akutnog događaja³⁷. Ne preporučuje se primena tikagrelora ili prasugrela kao deo TAT.

Invazivna terapija bolesnika sa NSTEMI

Invazivna koronarna angiografija (IKA) se koristi u razjašnjenju da li bol u grudima potiče od ishemije miokarda kao posledice „culprit“ lezije ili ne. U slučaju potvrde, „culprit“ lezija se tretira u zavisnosti od morfologije ili PKI ili KABG. S obzirom na to da se radi o invazivnoj proceduri, moguće su komplikacije povezane sa samom procedurom, što se mora uzeti u obzir prilikom donošenja odluke. Prema vremenu sprovođenja, invazivno lečenje se može sprovesti neposredno (unutar 2 sata) ili kao rano invazivno lečenje (unutar 24 sata). Neposredna invazivna strategija (unutar 2 sata) se savetuje kod bolesnika sa najmanje jednim od sledećih kriterijuma veoma visokog rizika: hemodinamska nestabilnost ili kardiogeni šok, rekurentni ili refraktorni bol u grudima uprkos medikamentnom lečenju, životno ugrožavajuće aritmije, mehaničke komplikacije IM, srčana slabost jasno povezana sa NSTEMI ili prisustvo depresije ST segmenta > 1 mm u > 6 odvoda plus elevacija ST segment u aVr i/ili V1¹². Rana invazivna strategija unutar 24 sata je preporučena kod bolesnika sa bilo kojim od sledećih kriterijuma visokog rizika: dijagnoza NSTEMI prema vazećim kriterijumima, dinamika ili verovatno nove granične promene ST/T-segmenta sugerišu na aktuelnu ishemiju, prolazna elevacija ST-segmenta, GRACE rizik skor > 140¹². Kod bolesnika sa niskim rizikom potrebno je razmotriti invazivnu strategiju lečenja nakon adekvatnog testiranja na ishemiju ili nakon detekcije opstruktivne KAB na CCTA^{38, 39}. Sa tehničkog aspekta, radijalni pristup prilikom izvođenja same intervencije se preporučuje kao standardni pristup osim u slučajevima postojanja kontraindikacija^{40, 41}. Stentovi obloženi lekom (DES) su preporučeni pre nego čisto metalni stentovi za sve PKI bez obzira na kliničku prezentaciju, tip lezije, planiranu nekardiološku operaciju, predviđeno trajanje DATT, istovremenu OAKT^{42, 43}. Nove smernice preporučuju osnovnu revaskularizacionu

strategiju (ad hoc „culprit“ lezije PCI/višesudovna PCI/CABG) spram bolesnikovog kliničkog statusa i komorbiditeta kao i težine bolesti (tj. distribucije i angiografskih karakteristika lezije – npr. SYNTAX skor, prema principima za stabilnu CAB). Ipak, odluka o neposrednoj PCI „culprit“ stenozne ne zahteva konsultacije Heart Team-a¹².

Dugoročna terapija nakon NSTEMI

Promena životnih navika u kombinaciji sa farmakološkim lečenjem smanjuje smrtnost, kako kardiovaskularnu, tako i smrtnost drugog uzroka, morbiditet i poboljšava kvalitet života⁴⁴. Kardiološka rehabilitacija zasnovana na vežbanju preporučuje se kao efikasna za bolesnike sa CAD za postizanje zdravog načina života i kontrolu faktora rizika⁴⁴. Statini se preporučuju svim bolesnicima sa NSTEMI-AKS. Cilj je sniziti LDL-C za ≥ 50 % od početne vrednosti i postići LDL-C manji od 1,4 mmol/L^{45, 46}. ACE inhibitori (ili ARB u slučajevima netolerancije na ACE inhibitore) preporučuju se bolesnicima sa srčanom insuficijencijom LKEF ispod 40%, dijabetesom ili hroničnom bubrežnom bolešću, osim ako nisu kontraindikovani, a u cilju smanjenja kardiovaskularnog i svih drugih uzroka mortaliteta, kao i kardiovaskularnog morbiditeta⁴⁷. Beta-blokatori se savetuju bolesnicima sa sistolnom disfunkcijom LK ili srčanom insuficijencijom sa sniženom ejeccionom frakcijom (< 40%)⁴⁸. Takođe, primena antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) indikovana je kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom sa smanjenom LKEF (ispod 40%) kako bi se smanjio kardiovaskularni mortalitet i morbiditet, kao i smrtnost od svih drugih uzroka^{49, 50}. Istovremena upotreba inhibitora protonске pumpe preporučuje se kod bolesnika koji primaju monoterapiju aspirinom, DAPT, DAT, TAT ili OAK monoterapiju i kod kojih postoji visok rizik od gastrointestinalnog krvarenja⁵¹.

Zaključak

Infarkt miokarda bez perzistentne ST elevacije je veoma ozbiljno medicinsko stanje koje zahteva pravovremenu dijagnozu kako bi se što ranije otpočela adekvatna terapija. Pravilna edukacija medicinskog osoblja mogla bi da ubrza postavljanje tačne dijagnoze, smanji boravak bolesnika u jedinicama hitnog prijema i smanji troškove lečenja. Takođe, adekvatna medikamentozna i invazivna terapija smanjuju mortalitet ovih bolesnika i poboljšavaju kvalitet njihovog života.

Abstract

Acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevation is a serious medical problem that significantly increases cardiovascular mortality and morbidity. Therefore, timely accurate diagnosis is crucial for adequate treatment of these patients, better survival and improved quality of life. It is characterized by a clinical picture of acute chest

discomfort that may occur in the form of typical anginal problems or as the equivalent of acute chest pain. Changes in the electrocardiogram are varied, from transient ST-segment elevation, persistent or transient ST-segment depression, T-wave inversion, flattened T-wave, or pseudonormalization of the T-wave, to normal electrocardiographic recording. The latest guidelines of the European Society of Cardiology advise determining the value of cardio-specific enzymes from the patient's blood, namely high-sensitivity cardiac troponin T or I immediately upon admission to the health institution and repeated one hour after admission (0h / 1h algorithm). Echocardiographic examination is recommended in all patients as a routine procedure before admission or during hospitalization. Coronary CT angiography for the anatomical evaluation of coronary heart disease is important in patients with a low to moderate probability of an acute coronary event. Drug treatment in these patients involves the use of dual antiplatelet therapy to determine the ischemic risk of the patient as well as the risk of bleeding. Pre-treatment with the use of primarily P2Y₁₂ receptor inhibitors is not recommended in routine clinical practice. In patients who have undergone revascularization and stent implantation, dual antiplatelet therapy is recommended for 12 months, except in cases where there are contraindications or increased hemorrhagic risk. Patients who require long-term use of oral anticoagulant therapy after a short period of triple antiplatelet therapy up to 1 week after the acute event, continue dual antiplatelet therapy, using new anticoagulants at the recommended dose to prevent stroke and one oral antiplatelet drug. Invasive coronary angiography can be performed according to the patient's risk immediately after admission to a health institution (within 2 hours) in very high-risk patients or as an early treatment strategy, within 24 hours of admission in high-risk patients. To perform an invasive intervention, a radial approach is advised, as well as the implantation of drug-coated stents. In patients in whom it is not possible to perform myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention, revascularization with coronary artery bypass grafts is recommended. In the long-term follow-up of these patients, after an acute coronary event, it is advisable to change life habits with pharmacological treatment, which reduces mortality and improves the quality of life.

Keywords: acute myocardial infarction without ST segment elevation, dual antiplatelet therapy, coronary angiography, coronary artery bypass grafts

Literatura

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39: 119–77.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267–315.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *Eur Heart J*. 2019; 40: 237–69.
- Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018; 137: 1236–45.
- Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbucher D, et al. APACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1558–68.
- Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3514–20.
- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006; 97: 437–42.
- Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013; 165(3): 371–8.e3.
- Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012; 125(12): 1205–13.e1.
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000; 102(10): 1101–6.
- Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, et al. High-STEACS investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 919–28.
- Collet JF, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Deepak L, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021; 42(14), 1289–367.
- Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, et al. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J*. 2019; 40: 553–8.
- Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol*. 2011; 107:161–7.
- Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca HP, Mingels AMA, et al. van Cauteren YJM, Theunissen RALJ, Post MJ, Schalla S, van Kuijk SMJ, Das M, Kim RJ, Crijns HJGM, Bekkers SCAM. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non-st-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(20): 2466–77.
- Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012; 19: 364–76.
- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35: 552–6.

18. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2303–11.
19. Chew DP, Junbo G, Parsonage W, Kerker P, Sulimov VA, Horsfall M, et al. Perceived Risk of Ischemic and Bleeding Events in Acute Coronary Syndrome Patients (PREDICT) Study Investigators. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 299–308.
20. Hall M, Bebb OJ, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, et al. Guideline-indicated treatments and diagnostics, GRACE risk score, and survival for non-ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3798–806.
21. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1524–34.
22. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369(11): 999–1010.
23. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2922–32.
24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
25. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–60.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Investigators PLATO. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045–57.
27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–15.
28. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358: 527–33.
29. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1524–34.
30. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2176–90.
31. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355: 1936–42.
32. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 276: 811–5.
33. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010; 304: 1339–49.
34. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 45–54.
35. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, et al. SENTICO Investigators. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from SENTING and oral antiCOagulants [SENTICO]). *Am J Cardiol*. 2009; 104: 338–42.
36. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–24.
37. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015; 11: 381–90.
38. 267. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 293: 2908–17.
39. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Collaboration FIR. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2435–45.
40. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbuhler M, Tebaldi M, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 835–48.
41. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 1419–34.
42. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 1393–402.
43. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2608–20.
44. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016: CD001800.
45. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117–25.
46. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
47. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeiffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355: 1575–81.
48. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J*. 2002; 143: 301–7.
49. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–17.
50. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309–21.
51. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–60.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 21.03.2022.

Prihvaćeno: 28.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.



**VAŠ SAVEZNIK
U ZAŠTITI**



Rusovas[®]
rosuvastatin

Atolip[®]
atorvastatin

POTREBA ZA PREPORUKAMA U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI – DANAS: DOBAR, LOŠ, ZAO

THE NEED FOR GUIDELINES IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE – TODAY: GOOD, BAD, UGLY

Miodrag Ostojić^{1, 2, 3, 4, 5, 6},
Ivan Ilić^{3, 5},
Aleksandra Nikolić^{3, 5},
Petar Otašević^{3, 5},
Dragoljub Đokić⁵,
Milovan Bojić^{4, 5}

¹ Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

² Akademija nauka i umetnosti Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska

⁵ Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija

⁶ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

Korespondencija sa autorom:

👤 Akademik prof. dr Miodrag Ostojić

📍 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“,
Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

✉ mostojic2011@gmail.com

Sažetak

Kliničke preporuke (KP) za obavljanje dobre kliničke prakse (DKP) u eri medicine zasnovane na dokazima su se pojavile da bi se sintetisala i sistematizovala mnogobrojna saznanja iz stručno-naučnih publikacija, koja zdravstveni profesionalci teško da su mogli da prate. Danas su zbog pandemije COVID 19 potrebnije više nego ikada.

KP se definišu kao skup sistematizovanih tvrdnji, zasnovanih na sistemskoj analizi naučnih dokaza, koje upućuju na obavljanje DKP; sadrže procenu o korisnosti i štetnosti različitih dijagnostičko-terapijskih mogućnosti.

„Dobar“: KP su neophodne za zdravstvene profesionalce, bolesnike i društvo, jer

znanja stečena na studijama su nedovoljna za obavljanje DKP u daljoj praksi.

„Loš“: Nedostaci KP proizilaze iz: (a) u medicini ima još puno nepoznanica, jer je finansiranje naučnih istraživanja neadekvatno; (b) razjedinjenost različitih institucija koje donose preporuke na globalnom, pa i lokalnom nivou rezultira različitim preporukama iako se zasnivaju na istovetnim naučnim radovima kao dokazima; (c) većina kliničkih naučnih studija isključuje grupe bolesnika koje čine značajnu populaciju u svakodnevnoj praksi, te se preporuke na njih manje ili više (ne) odnose; (d) nemogućnost implementacije KP, jer iza njih ne stoje državna regulaciona tela i/ili ekonomija ne može da ih prati.

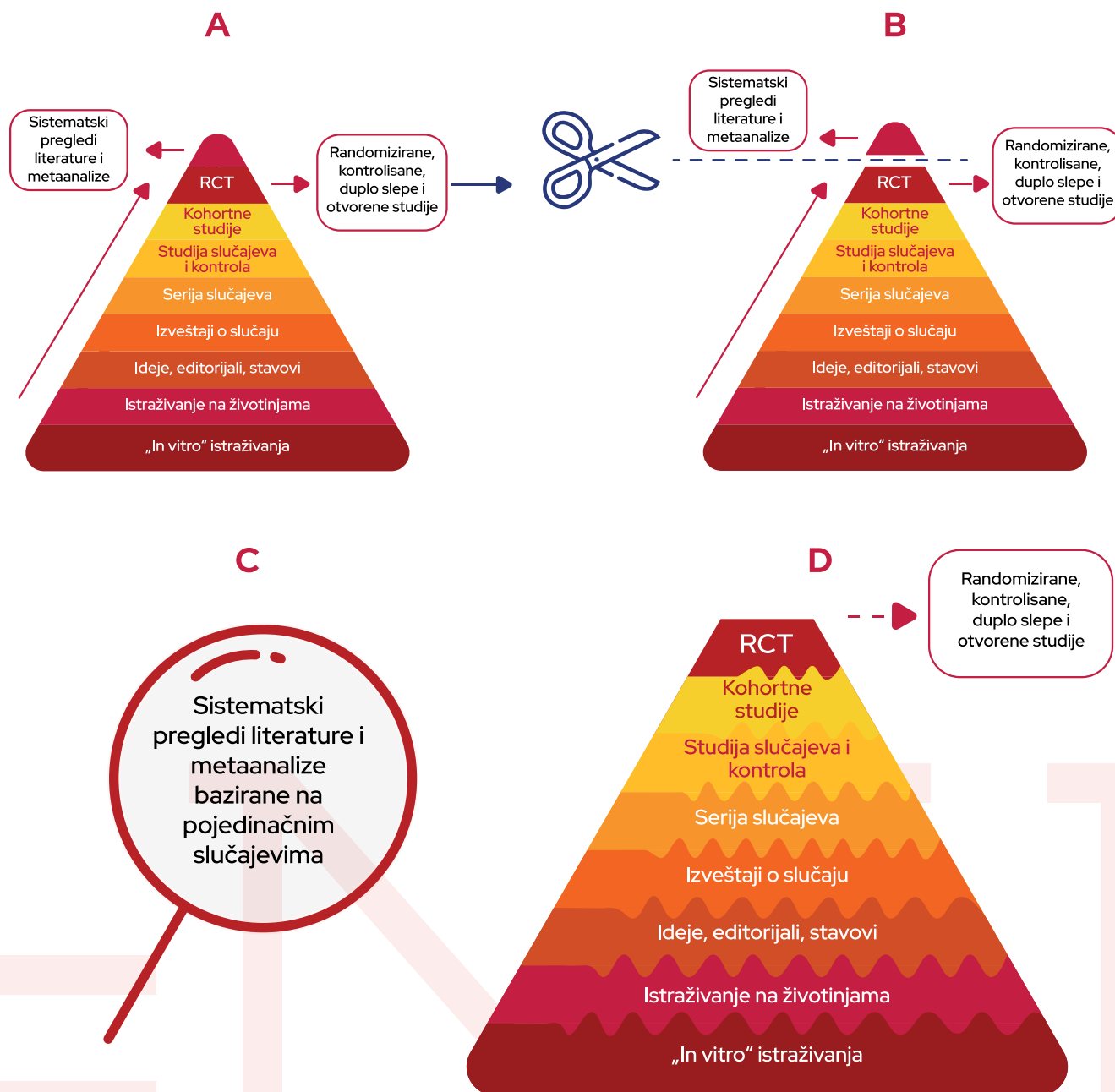
„Zao“: (a) ambicija velikog broja praktičara i istraživača da budu među autorima preporuka iako mnogi nemaju kompetenciju za materiju koja se obrađuje; (b) industrija (opreme, lekova, suplemenata) najčešće finansira naučna istraživanja, te je često isprepletan interes industrije i „zavisnost“ autora preporuka i (c) objavljivanje (ne) namerno lažiranih rezultata studija koje onda služe za „potporu“ nekih preporuka i to često u (ne)namernoj sprezi sa urednicima elitnih svetskih medicinskih časopisa.

Ključne reči: kliničke preporuke, kardiovaskularne bolesti, COVID 19

Uvod

Kliničke preporuke (KP) u eri medicine zasnovane na dokazima predstavljaju veliki korak u donošenju odluka u odnosu na preporuke koje su se donosile od strane različitih autoriteta. Dokazi se klasifikuju na osnovu mogućnosti

Slika 1. Klasifikacija dokaza na osnovu mogućnosti utvrđivanja uzročno-posledične veze.



Legenda: **A** – klasična piramida sa ravnim linijama kao granicama u odnosu na kvalitet; **B** i **C** – izdvajanje vrha u „Sistemizovanom pregledu literature i metaanalize“ i **D** – sigmoidna linija kao granica kvaliteta, što znači i da niže rangirana studija može da bude bolja od više rangirane.

utvrđivanja uzročno-posledične veze (Slika 1). Tu su pobrojani od najjačih do najslabijih sledeći dokazi: metaanaliza zasnovana na analizi podataka pojedinačnih bolesnika u različitim studijama, sistematski pregledi, randomizovane kliničke studije (*Randomised Clinical Trials* – RCT), kohortne studije, studije slučajeva i kontrola, serije slučajeva, izveštaji o slučaju, ideje, editorijali, stavovi, istraživanja na životinjama i *in vitro* istraživanja)¹⁻³. Metaanaliza zasnovana na prosečnim, a ne individualnim podacima bolesnika iz studija, ima malu vrednost. Za nju se tvrdilo da je metaanaliza za analizu ono što je metafizika za fiziku.

Sistematski pregled je pregled literature, koji je pripremljen korišćenjem sistematskog pristupa, sa ciljem smanjenja pristrasnosti i eventualnih grešaka napravljenih od samih istraživača, ali i uređivačkih odbora časopisa i njihovih recenzenata na najmanju moguću meru. Sistematske preglede pripremaju za to specijalizovane agencije (najpoznatija je Cochrane baza podataka i produkcija sistematskih analiza), koje su nezavisne od timova koji donose, tj. pišu preporuke.

Randomizovane kontrolisane studije na najbolji način mogu da upute na postojanje uzročno-posledične veze, ali njihov najveći nedostatak je što se, zbog kriterijuma za

isključivanje iz studije, nekada njihovi rezultati ne mogu primeniti na populaciju iz stvarnog života. Niže rangirane studije mogu ukazivati na postojanje veze, koja često ne mora da bude uzročno-posledična, ali može da opravda naučno pitanje kojim se bavila i napravi randomizovanu studiju (koja je znatno skuplja i teško ju je logistički organizovati), radi dobijanja potpunijeg odgovora.

Nekada niže rangirana studija može da bude i značajnija nego više rangirana. Čak i ideja može da bude velike snage. Tako je Adolph Fick, 1870. godine, dao ideju, matematičku formulu, kojom se može izračunati minutni volumen srca, koja se pokazala tačnom petnaestak godina kasnije.

Uobičajeno je da su doktori, od specijalista opšte medicine, pa do različitih specijalnosti, usredsređeni na kvalitetne KP^{4,5}. Ispitivanja koja rade čitavi timovi lekara su pokazala da se institucije gde se timovi pridržavaju KP znatno bolje rangiraju na osnovu zdravstvenih indikatora (npr. letaliteti i morbiditeti) nego oni koji se istih ne pridržavaju⁶⁻⁹. Stoga, nije pitanje da li su nam KP potrebne, već kako da se one učine boljim i korisnijim. Korist od KP je trostruka³: za bolesnika – da mu poboljša kvalitet pružene zdravstvene zaštite; za zdravstvenog profesionalca – da relativno jednostavno izabere najbolju strategiju lečenja svakog pacijenta posebno; i za zdravstveni sistem i društvo u celini – da lečenje učini racionalnim i da se za uložena materijalna sredstva ostvare najoptimalniji rezultati.

Treba naglasiti da u preambuli skoro svih KP stoji da one nemaju pravno obavezujuću snagu, već da služe kao i mapa nekog grada da osobu dovedu do željene lokacije¹⁰. U većini KP preporuke se rimskim brojevima klasifikuju kao: I – preporučuje se primena, IIa – treba se razmotriti primena, IIb – može se razmotriti primena, III – primena se ne preporučuje, jer je beskorisna ili možda čak i štetna. Uz svaku preporuku (rimski broj) ide i nivo dokaza za takvu preporuku od: A – više randomizovanih kontrolisanih studija ili metaanaliza, B – jedna randomizovana kontrolisana studija i manje metaanalize, nerandomizovane i kohortne studije, i C – preporuka eksperata, jer nedostaje sve navedeno pod A i B.

Ovakva klasifikacija nivoa preporuka i pratećih dokaza treba kratko i jasno da ukaže kako treba postupati i da li se može očekivati eventualna izmena preporuka, i to naročito u preporukama jačine II sa nivoom dokaza B i C. Pošto su uočeni ozbiljni nedostaci preporuka, stručno-naučne zajednice su dale predloge za njihovo unapređenje¹¹⁻¹³.

Cilj rada

Cilj ovog rada je da ukaže na značaj KP ili vodiča, kao i na njihove prednosti i nedostatke, pogotovo u eri pandemije COVID 19, gde se dosta luta, ali sa posebnim akcentom na njihov značaj kada su u pitanju kardiovaskularne bolesti (KVB; gde jednim delom spektra spada i COVID 19).

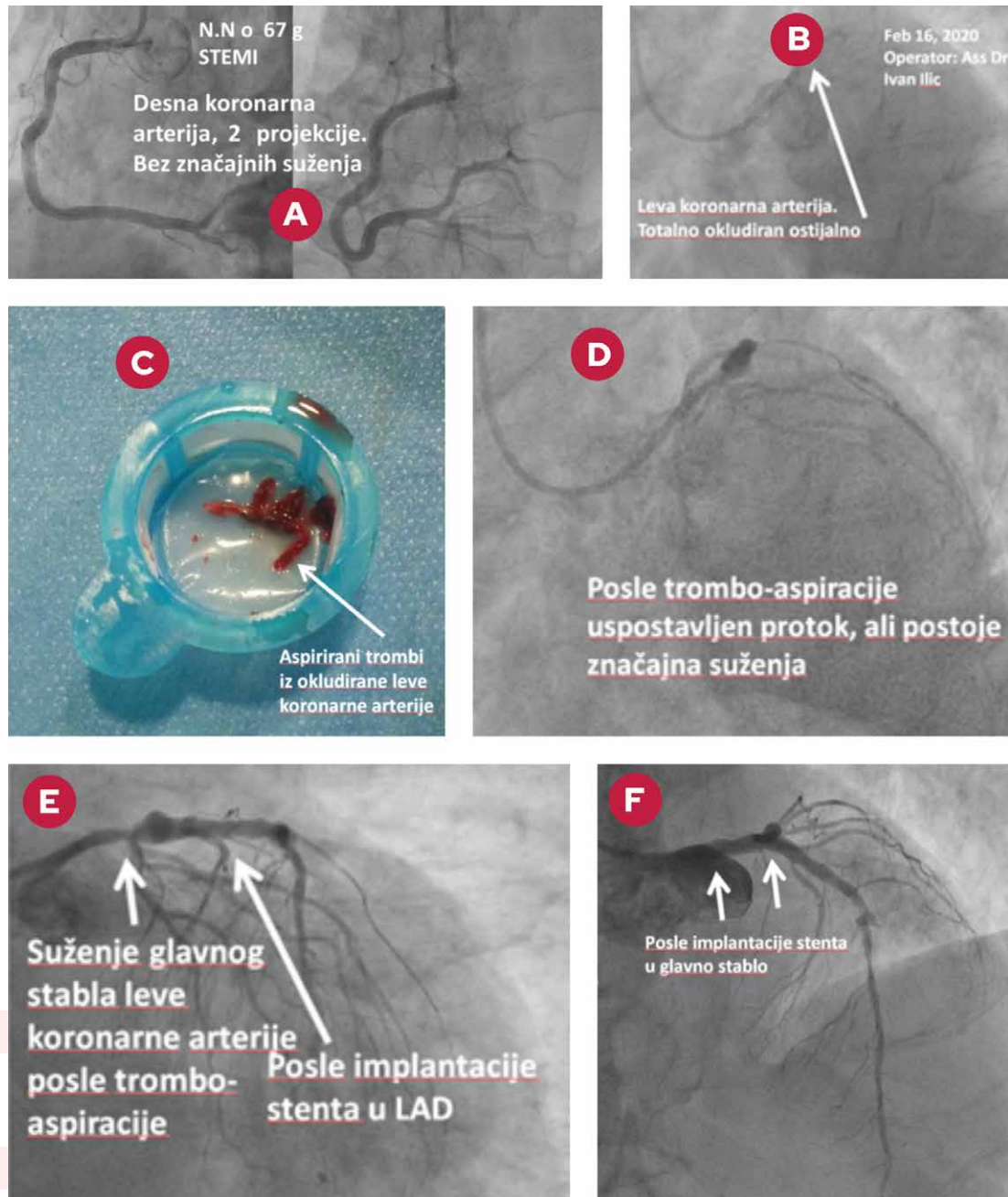
Aktuelnost

Potreba za kvalitetnim KP (njihovom komunikacijom, diseminacijom, implementacijom) i proučavanjem krajnjeg efekta njihove primene (povoljni, neutralni, nepovoljni) je danas u vreme pandemije COVID 19 izraženija više nego ikada ranije. Pogotovo što se iskristalisalo da COVID 19 imajući kao ulazna vrata (receptor) angiotenzin konvertujućí enzim (ACE) 2 predstavlja vaskulitis, tj. kardiovaskularno oboljenje koje može da zahvati sve organe. Zna se da je i u pre COVID 19 eri kardiovaskularni mortalitet, zbog ateroskleroze, vodeći uzrok umiranja u razvijenim i zemljama u razvoju (gde prelazi čak 50% ukupnog mortaliteta). Interesantna je, pomalo i zastrašujuća, analogija prihvatanja primene preporuka odsustva pušenja cigareta u populaciji (uključujući i pasivno) i nošenja maski kod COVID 19 za prevenciju oboljevanja od strane laičke, pa i stručne (medicinske) populacije. Ne tako davno pušenje se reklamiralo, sve sa doktorima kao manekenima na stranicama vrhunskih medicinskih časopisa, i cigarete delile besplatno vojnicima, baš kao što se nedavno iznosio stav visokorangiranih institucija i pojedinaca da maske mogu više da štete nego koriste. Toj konfuziji je doprinela Cochrane analiza iz 2016. gde su uključili i RCT sa ukupno 2.106 bolesnika i gde su zaključili da nošenje, tj. nenošenje hirurških maski za vreme „čiste“ hirurgije nije smanjilo niti doprinelo infekciji rana, ali su naveli da je kvalitet tih studija relativno slab i da se podaci ne mogu uzeti zdravo za gotovo¹⁴. Problem je što drugi podaci nisu postojali, niti danas postoje, jer niko nije bio zainteresovan da finansira takve studije.

Ateroskleroza je, za sada, neminovan proces, ali se smatra da je na neki način očekivana u devetoj deceniji života. Problem je što se ona pojavljuje i u mlađem životnom dobu. Otuda su KP za prevenciju (od primordijalne preko primarne i sekundarne do tercijarne) kardiovaskularnih oboljenja u samoj žiži interesovanja i stručne i laičke javnosti. Kao ilustracija broja obolelih i umrlih u pre COVID 19 eri, iznosimo podatak da u Srbiji akutni infarkt miokarda godišnje doživi oko 28.000, a umre oko 4.650 bolesnika). Do bolnica stiže oko 8.000, gde umire oko 650 bolesnika (7,5% mortalitet), a od 20.000 bolesnika koji se ne hospitalizuju umre čak oko 4.000 bolesnika (20% mortalitet)¹⁵. Danas se zna da je mortalitet kod COVID 19 najveći kod kardiovaskularnih bolesnika. Koliko je ateroskleroza predisponirajući faktor za loš ishod pokazuje i podatak da je u eri pandemije, za malo više od 2 godine (dodatnih 16 dana), od COVID 19 do 22. 3. 2022. umrlo 15.706 bolesnika, a među njima je, mada još ne sa završenim svim analitičkim podacima, baš veliki broj kardiovaskularnih bolesnika.

Kao ilustracija aktuelnosti, pa i relativne vrednosti preporuka, prikazujemo bolesnika starog 67 godina, primljenog u Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu, sa slikom akutnog transmuralnog infarkta (STEMI), 16. 2. 2020. (Slika 2. A, B, C, D, E, F)

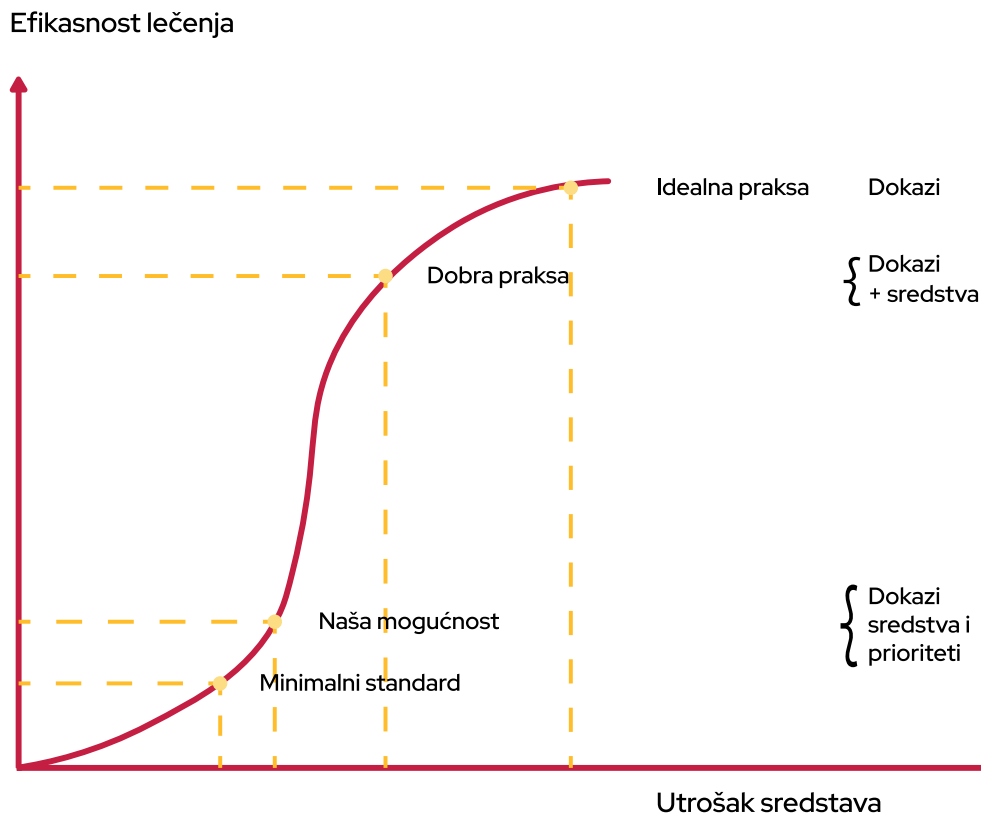
Slika 2. Koronarografija pacijenta starog 67 godina, primljenog 16. 2. 2020. godine u Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“



Na koronarografiji ovog pacijenta, vidi se prohodna desna koronarna arterija (Slika 2A), kao i totalna okluzija glavnog stabla leve koronarne arterije (Slika 2B), što dovodi do nekroze velikog dela srčanog mišića i jedne od najtežih formi srčanog infarkta. Kardiolog je odlučio da preko desne radijalne arterije kateterom, vodičem kanulira glavno stablo leve koronarne arterije, prolazi totalnu okluziju glavnog stabla leve koronarne arterije sa žicom vodičem i sprovodi tromboaspiraciju (aspirirani trombi prikazani na Slici 2C), te se uspostavi protok (2D). Zatim su plasirana dva stenta u prednju descendentnu (2E) i glavno stablo leve koronarne arterije (2F), a zatim i intraaortna balon pumpa. Bolesnik je preživeo i posle 5 dana upućen u centar za rehabilitaciju. Primena tromboaspiracije (prema KP: III A – nije korisno ili čak

može da šteti, jaki dokazi) kao i rutinsko plasiranje intraaortne pumpe (III B – nije korisno ili čak može da šteti, srednje jaki dokazi) se po važećim KP od 2018. ne preporučuju (kao beskorisne ili čak mogu i da štete, jer je registrovano više cerebrovaskularnih insulata u studijama)^{16,17}. Važno je napomenuti da u KP postoji jedna * (zvezdica) koja ukazuje u fusnoti da se tromboaspiracija može primeniti ako se čini da je spasavajuća. Ono što je u ovom slučaju urađeno po evropskim, ali ne i američkim (čudno da Amerikanci nisu našli dokaze, a gledaju iste naučne studije kao i Evropljani) preporukama je pristup preko radijalne arterije (Preporuka I A – treba raditi, jaki dokazi; evropske preporuke tek od 2018). Postoji barem jedna randomizovana studija i jedna metaanaliza koje su pokazale da rutinska primena radijalnog pristupa

Slika 3. Ostvarivanje zdravstvene zaštite u opštem društvenom konceptu: odnos materijalnih sredstava prema efikasnosti lečenja



Modifikovano prema: Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999; 318(7182): 527–30.

nema prednosti nad femoralnim¹⁸. Prikaz lečenja ovog bolesnika sa jednom od najtežih formi akutnog infarkta miokarda (koji u svojoj osnovi ima aterosklerozu) ilustruje relativni značaj KP. Ali postavlja se pitanje da li je ovaj bolesnik preživio samo zato što je urađena tromboaspiracija. Za vreme pandemije COVID 19 bilo je i u Srbiji dosta bolesnika koji su upućeni kao miokardni infarkti, a radilo se o intrakoronarnoj koagulaciji (bez značajne ateroskleroze) ili mioperikarditisima. Za prikazivanje takvih bolesnika u COVID 19 eri je posebno zainteresovana međunarodna naučna zajednica i to je dobra prilika za objavljivanje, ali zahteva odvajanje vremena i proučavanje dokumentacije. Ova relativna vrednost preporuka ilustrovana preko prikazanog slučaja otvara dalja pitanja, kao npr. koliko se rezultati studija, pa i kontrolisanih randomizovanih, odnose na svakog pojedinačnog bolesnika koga mi susrećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi¹⁹⁻²⁰.

Značaj KP

Važnost KP ili vodiča može se najbolje sagledati na Slici 3, koja prikazuje nelinearnu, već sigmoidnu, dinamiku odnosa između potrošenih sredstava i efikasnosti za ostvarivanje zdravstvene zaštite u opštem društvenom kontekstu. Ta kriva podseća na oksigenacijsku krivu hemoglobina, tj. u početku mali porast finansijskih sredstava značajno podiže efikasnost, da bi se na desnoj strani krive došlo do toga da i ogromna ulaganja relativno malo podižu efikasnost. U tome

je i tajna da baš za društva u razvoju, kakvo je naše, KP predstavljaju racionalan program potrošnje sredstava uz strm porast efikasnosti zdravstvenog sistema. Skroz desno gore bi bila tzv. idealna praksa zasnovana samo na dokazima, ne pitajući koliko to košta.

Na osnovu poseta centrima u svetu koji se bave pripremama i izdavanjem preporuka i koristeći prethodna iskustva i znanja napisane su KP: „Primarna i sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca“ (2002)²¹; „Postupak kod bola u grudima“ (2002)²²; „Protokol za prehospitalnu dijagnostiku i terapiju akutnog koronarnog sindroma“ (2010)²³ i „Ishemijska bolest srca“ (2011)²⁴. Takođe, i zajednički napori Evropskog udruženja kardiologa i Evropskog udruženja kardiotorakalnih hirurga doprineli su objavljivanju „Guidelines on myocardial revascularization“ (2010)²⁵.

Svetska iskustva

Danas u svetu postoji prekomerna produkcija preporuka (samo u oblasti arterijske hipertenzije – ima ih preko 600) gde se kao izdavači pojavljuju različiti subjekti od državnih tela i agencija, do profesionalnih udruženja i velikih univerziteta i bolnica. Mnogi, računajući na uticaj preporuka u potrošnji lekova i opreme, forsiraju njihovu izradu. Velika profesionalna udruženja kao Evropsko udruženje kardiologa, Američki koledž kardiologa ili Američka asocijacija za

srce sarađuju sa farmaceutskom i industrijom opreme, pa čak i 20% stvorenog budžeta dolazi od te saradnje. Opet, sa druge strane, ako država stoji iza preporuka, postoji sumnja da to može da rezultira forsiranjem načina lečenja koji je jeftiniji, iako inferiorniji (npr. tiazidni diuretik umesto ACE inhibitora kod lečenja hipertenzije). Ta tendencija da svako može da predloži preporuke je dovela do inflacije njihove vrednosti i zasićenosti „tržišta“. Medicinski profesionalci su nekada zbunjeni različitim nivoima preporuka, kao i jačinom dokaza za istu metodu lečenja ili dijagnostiku od strane različitih izdavača iako koriste iste naučne dokaze (ilustrovano i na primeru lečenja našeg bolesnika Slika 1). Nekada ti skriveni interesi koji se i otkriju utiču da se poverenje u preporuke smanjuje²⁶.

Interesantno je da se došlo i do pravljenja preporuka kako da se prave KP⁵.

Preporuke koje su verodostojne bi trebalo da ispune određene uslove kao što su; (1) transparentnost u formiranju tima za pisanje preporuka; (2) da svaki član tima izvesti o mogućem konfliktu interesa (te svesno ili podsvesno „navija“ za neku metodu); (3) multidisciplinarnost u kompoziciji tima medicinskih profesionalaca, kao i učešće grupa na koje se preporuke odnose (bolesnike, udruženja bolesnika); (4) korišćenje sistemskih prikaza naučnih dokaza pripremljenih od nezavisnih institucija; (5) gradiranje jačine preporuka i nivoa dokaza; (6) jasnoća izražavanja; (7) postojanje eksternih recenzenata i izlaganje preliminarne verzije za javnu diskusiju uz mogućnost davanja primedbi i (8) definisanje kriterijuma za izmenu ili dopunu preporuka⁴.

Nijedan od navedenih osam uslova nije jednostavno zadovoljiti, jer države ulažu malo finansijskih sredstava u naučna istraživanja, pa je tu sa orijentacijom na profit uskočila industrija za koju rade medicinari/farmaceuti/biolozi-istraživači sa univerziteta i medicinskih centara, tako da nema mnogo onih koji žive samo od plate, odnosno u velikoj meri je zastupljen konflikt interesa.

Takođe, javlja se i problem fabrikovanja, falsifikovanja i plagijatorstva u objavljenim studijama. U jednom radu analizirano je 49 kliničkih studija koje su publikovane u vrhunskim medicinskim časopisima i citirane preko 1.000 puta²⁷. Sedam od tih 49 studija (16%) su opovrgnute u narednim proučavanjima od strane drugih istraživača, a narednih 7 (16%) su prikazale rezultate boljim nego što zaista jesu. Dvadeset (44%) su mogle biti donekle potvrđene, a 11 (24%) nisu dovedene u pitanje. Da je taj rad o tih 49 studija impresionirao, pokazuje podatak da je bio neverovatno mnogo čitan i citiran čak više od 3.000 puta. Nedavno su povučena dva rada objavljena u vrhunskim medicinskim časopisima u vezi COVID 19 zbog skoro neverovatno bahatog lažiranja²⁸.

Pravljenje dobrih preporuka je skupo²⁹, ali postoji problem, jer i kada bi sve te naučne studije bile verodostojne, na mnoga klinička pitanja odgovora nema, jer nema urađenih relevantnih studija. To pokazuje i analiza 27 preporuka dobre kliničke prakse u izdanju Evropskog udruženja

kardiologa objavljenih u periodu 2003. do 2018. godine i nađeno je da, iako je 47,7% KP imalo nivo preporuka I (treba primeniti), samo 10% od njih je imalo nivo dokaza A (RCT, metaanalize)³⁰. Slično je i za *American College of Cardiology* i *American Heart Association* (ACC/AHA) preporuke³¹.

Paradoksalno je, ali problem je i to što se KP dosta citiraju, čak i više nego originalna istraživanja, koja su najčešće mnogo mukotrpnija, pa iako se u najvećem broju slučajeva KP pišu na volonterskoj bazi, veliki broj doktora-istraživača želi da učestvuje u tom radu, pa čak i kada nemaju kompetencije za oblast za koju se KP piše (jer citiranost otvara put za finansirane naučne projekte).

Postoji i kritika da preporuke kao zbir tvrdnji kod praktičara više forsiraju memorisanje nego razmišljanje. Sve više liče na neku suvoparnu materiju, uredbu ili zakon. Tendencija je da se to poboljša uvođenjem algoritama koji bi logički navodili do odabira određenog modaliteta dijagnostike ili lečenja³². Veliki broj edukatora, onih koji predstavljaju preporuke iz raznih oblasti – praktičarima, to rade preko prikaza slučajeva bolesnika kako bi pospešili to logično razmišljanje i zdrav razum. Međutim, zbog naših nepotpunih znanja postoji dosta situacija u medicini gde je tzv. „zdrav razum“ zakazao u našim očekivanjima kada su urađene RCT. Tu je kao primer i prikazana tromboaspiracija. Naravno, nije tu kriv „zdrav razum“ nego naše nepotpuno razumevanje patofiziologije.

Iako postoji procena da je nešto manje od 25% KP dovoljno kvalitetno, pokazalo se da lečenje u institucijama od strane medicinskih profesionalaca koji su ih primenjivali doprinosi ostvarenju boljih rezultata u pogledu mortaliteta i morbiditeta⁶⁻⁹.

KP ili vodiči u Srbiji

U Srbiji, sem što imamo i naše sopstvene preporuke u oblasti kardiovaskularne medicine, neke i zastarele, Udruženje kardiologa Srbije je uključeno u zajednički napor pisanja preporuka od strane Evropskog udruženja kardiologa i Američkog koledža kardiologa, kao i u njihovu implementaciju. One se prevode i na srpski jezik i diseminiraju besplatno članovima. Kao što je prikazano na Slici 2, u Srbiji smo još na strmom delu krive materijalnih sredstava i efikasnosti, tako da će dalja ulaganja u naš zdravstveni sistem i edukaciju dati vidljive rezultate.

Jako je dobro da je edukacija medicinskih profesionalaca u sferi kardiovaskularne medicine zasnovana na entuzijazmu, te se brzo prihvataju nova dostignuća ako država materijalno može da ih podrži (novi lekovi, oprema i dijagnostičke/terapijske procedure). Zato je partnerstvo medicinske struke sa organima države (Institut za javno zdravlje „Batut“, gradski zavodi, agencije Ministarstva zdravlja, nauke itd.) bitno. Primer za to je da je Srbija 2005. godine imala 17 sala za kateterizaciju u 4 grada gde se leče bolesnici sa akutnim infarktom miokarda, a danas ima 27 sala u 14 gradova (Čiji

će se broj povećati vrlo brzim otvaranjem novog UKCS i IKVB „Dedinje 2“).

Pogled u budućnost

Doslednijom primenom preporuka za pisanje KP, ujedinjenjem različitih udruženja i agencija u njihovoj pripremi, računajući i one na koje se preporuke odnose – pacijente, pogotovu u implementaciji, možemo da se nadamo da je moguće dostići cilj stvaranja kvalitetnijih KP. Postoje već inicijative da se taj cilj ostvari pravljjenjem mreže³³ svih onih koji se bave stvaranjem, diseminacijom i implementacijom KP³⁴⁻³⁶.

Radi boljih preporuka i njihove diseminacije, bolesnici, ili grupe građana koje osnivaju udruženja za organizovano poboljšanje lečenja pojedinih oboljenja, treba da budu sastavni deo, tj. imaju uticaja na radne grupe koje pišu preporuke³⁷⁻³⁹.

Dobar primer su preporuke ACC/AHA/SCAI (Američki koledž kardiologa/Američka asocijacija za srce/Udruženje za kardijalnu kateterizaciju i intervencije) o miokardnoj revaskularizaciji od januara 2022. u čijoj izradi su učestvovali i predstavnici bolesnika⁴⁰. Međutim, zbog preporuke da koronarna arterijalna bajpas hirurgija više ne bude preporuka IA već IIB, ni američka ni evropska udruženja kardiotorakalnih hirurga ih ne prihvataju, smatrajući da u piramidi dokaza nije poštovana granična sigmoidna linija^{41,42}.

Zaključak

KP su neophodne medicinskim profesionalcima kako bi uz svoje postojeće znanje i iskustvo praktikovali dobru kliničku praksu. I ovakve kakve su mogu da budu od velike koristi. Nažalost, neke greške u pravljjenju KP, kao i njihovoj komunikaciji i diseminaciji, su dovele su do toga da ih dobar deo stručne i laičke javnosti ne prihvata. KP se mogu i moraju značajno poboljšati. Osnovne prepreke su: (a) nedostatak finansijskih sredstava za istraživanja, te je još dosta naučnih nepoznanica; (b) želja da se skriveni interesi čitavih grupa i pojedinaca ostvare putem preporuka, (c) nedovoljna ekonomska snaga države da finansira i ono što se zna da je dobro, kao što su skupi lekovi i tehnologija; (d) teškoće u uključivanju bolesnika, tj. udruženja bolesnika; (e) neretki slučajevi prevare u nauci. Nephodna je i bolja komunikacija i diseminacija KP, kao i praćenje efekata njihove implementacije. U svakom slučaju, da bi lekari praktičari koristili KP, jer će to sigurno imati pozitivnog uticaja na lečenje bolesnika, dobro je da ih prethodno „prođu i pročestljaju“ sa ekspertima koji poznaju materiju, ali su upoznati i sa onime šta se dešava na sceni, ali i iza scene.

Abstract

Evidence-based Clinical Guidelines (CGs) for Good Clinical Practice (GCP) have emerged to synthesize and systematize a wealth of knowledge from scientific journals that health professionals have been unable to follow. Today, the COVID 19 pandemic requires them more than ever.

CGs are defined as a set of systematized claims, based on a systematic analysis of scientific evidence, that point to the performance of GCP; contain an assessment of the usefulness and harmfulness of various diagnostic and therapeutic options.

“**The Good**”: CG is necessary for health professionals, patients and society, because the knowledge gained in studies is insufficient to perform GCP in further practice.

“**The Bad**”: The shortcomings of the CG stem from; (a) there are still many unknowns in medicine, as funding for scientific research is inadequate; (b) the disunity of different institutions that make recommendations at the

global, even local level results in different guidelines, although they are based on identical scientific papers as evidence; (c) most clinical scientific studies exclude groups of patients that make up a significant population in everyday practice and the guidelines more or less (do not) apply to them; (d) the impossibility of implementing the CG, because they are not backed by state regulatory bodies and / or the economy cannot follow them.

“The Ugly”: (a) the ambition of a large number of practitioners and researchers to be among the authors of the guidelines, although many do not have competence for the subject matter; (b) industry (equipment, drugs, supplements) most often funds scientific research and the interdependence of industry and the “dependence” of the authors of guidelines is often intertwined; and (c) publishing (un) intentionally falsified study results which then serve to “support” some guidelines. often in (un) intentional alliance with the editors of the world’s elite medical journals.

Keywords: clinical guidelines, cardiovascular diseases, COVID 19

Literatura

- Guyatt GH et al. Evidence-based Medicine. A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA.1992; 268(17): 2420–5.
- Murad HM, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid, Evidence based medicine. 2016; 21 (4): 125–7.
- Field M, Lohr K. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ. 1999; 318(7182): 527–30.
- Institute of Medicine (edt.) Clinical practice guidelines we can trust. Washington DC, 2011.
- Komajda M, Martin R, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, et al., on behalf of the QUALIFY Investigators. Physicians’ guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. European Journal of Heart Failure. 2017; 19: 1414–23.
- Wockel A, Kurzeder C, Geyer V, Novasphenny I, Wolters R, Wischnewsky M, et al. Effects of guideline adherence in primary breast cancer: a 5-year multi-center cohort study of 3976 patients. Breast. 2010; 19(2): 120–7.
- Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. Eur J Med Res. 2011; 16(7): 315–23.
- Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip, GYH, REPOSI investigators. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. Clin Res Cardiol. 2016; 105(11): 912–20.
- Hurwitz B. Clinical guidelines. Legal and political considerations of clinical practice guidelines, British medical journal. 1999; 318: 661–4.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al., GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations, I: critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res. 2004; 4(1): 38.
- Martinez Garcia L, Sanabria AJ, Garcia Alvarez E, Trujillo-Martín MM, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Kotzeva A, et al. for the Updating Guidelines Working Group. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. CMAJ. 2014; 186(16): 1211–9.
- Neuman MD, Goldstein JN, Cirullo MA, Schwartz JS. Durability of class I American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guideline recommendations. JAMA. 2014; 311(20): 2092–100.
- Vincent M, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; 4(4): CD002929.
- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ Ilic D, et al. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije. 2015.
- Neumann JF, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2018; 40(10): 1–96.
- Ibanez B, James S, Agewall A, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2018; 39, 119–77.
- May ML, Wells G, So D, Chong AY, Dick A, Froeschl M, et al. Safety and efficacy of femoral access vs radial access in ST-segment elevation myocardial infarction. The SAFARI-STEMI Randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2020; 5(2): 126–34.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?”. Lancet. 2005; 365: 82–93.
- Bean WB, Osler W: Aphorisms from His Bedside Teachings and Writings. British Journal for the Philosophy of Science. 1954; 5(18): 172–3.
- Ostojić M, Dimković S, Vukčević V, Vasiljević Z, Gajić I, Vujičić-Teršić B, et al. PREPORUKE ZA PREVENCIJU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA. Septembar 2002 Srce – Bolesti. http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/02/ishemijska_bolest_srca.pdf
- Ostojić M, Lapčević M, Simeunovic S, Vukčević V, Dimković S, Ercegovac M, et al. PREPORUKE ZA PREVENTIVNI, DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP BOLESTNIKU SA BOLOM U GRUDIMA. Septembar, 2002. Grudni koš – Bol. http://www.zjzs.org.rs/doc/bol_u_grudima.pdf
- Ostojić M, Terzić B, Jancev M, Rajković T, Nedeljković I, Ničić B. Recenzenti: Pavlović M, Božina M, Perge G, Kosjerina M, Petrović S. Protokol za prehospitalnu dijagnostiku i terapiju akutnog koronarnog sindroma. 2010, Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- Ostojić M, Ašanin M, Vasiljević Pokrajčić Z, Peruničić J, Nedeljković M, Stanković G, et al. Akutni koronarni sindrom, Srce i krvni sudovi. 2011; 30(3): 161–72.
- Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2010; 31(20): 2501–55.
- Murad HM, Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. Mayo Clin Proc. 2017; 92(3): 423–33.
- Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005; 2(8): e124.
- Charles Piller C, Travis J. Authors, elite journals under fire after major retractions. Science. 2020; 368: (6496) 1167–68.
- Littlejohns P, CONFLICTING ASTHMA GUIDELINES. Developing guidelines is expensive. BMJ. 2018; 360:k900.
- van Dijk WB, Grobbee DE, de Vries MS, Groenwold RHH, van der Graaf R, Schuit E. A systematic breakdown of the levels of evidence supporting the European Society of Cardiology guidelines. European Journal of Preventive Cardiology. 2019; 26(18): 1944–52.
- Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Sidney C. Smith Jr SC. Scientific Evidence Underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. JAMA. 2009; 301(8): 831–41.

32. Djulbegovic B, Hozo I, Dale W. Transforming clinical practice guidelines and clinical pathways into fast-and-frugal decision trees to improve clinical care strategies. *J Eval Clin Pract.* 2018; 1-8.
33. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012; 156(7): 525-31.
34. Molino CGRC, Leite-Santos NC, Gabriel FC, Sheila Kalb Wainberg SK, de Vasconcelos LP, Mantovani-Silva RA, et al., Chronic Diseases and Informed Decisions (CHRONIDE) Group. Factors associated with high-quality guidelines for the pharmacologic management of chronic diseases in primary care: a systematic review. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(4): 561-8.
35. Incze M, Ross JS, On the Need for (Only) High-Quality Clinical Practice Guidelines, *JAMA Intern Med.* 2019 Apr 1; 179(4): 553-60.
36. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE Next Steps Consortium AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2010; 63(12): 1308-11.
37. Brouwers MC, Florez ID, McNair SA, Vella ET, & Yao X. Clinical Practice Guidelines: Tools to Support High Quality Patient Care. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2019; 49(2): 145-52.
38. Mahtta D, Rodriguez F, Jneid H, Levine GL, Virani SS. Improving adherence to cardiovascular guidelines: realistic transition from paper to patient. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2020; 18(1): 41-51.
39. Cucić V. Vodiči za praksu i kvalitet u zdravstvenoj zaštiti zasnovani na dokazima. U knjizi Cucić V: Zdravstvena zaštita na dokazima. Bel Arta, Beograd 2001, 49-62.
40. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan, 79 (2) e21-e129.
41. Sabik JF III, Bakaeen FG, Ruel M, Moon MR, Malaisrie SC, Calhoon JH, et al. for the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons, The American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons Reasoning for Not Endorsing the 2021 ACC/AHA/SCAI Coronary Revascularization Guidelines. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2022.
42. EACTS comments on ACC/AHA/SCA Coronary revascularization guidelines Dec 23 2021.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 12.02.2022.

Prihvaćeno: 24.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.





„DEDINJE“ POMERA GRANICE U MEDICINI

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ je, u svojih 45 godina rada, svojim izvanrednim poduhvatima obeležio srpsku kardiovaskularnu medicinu i podigao se u sam svetski vrh. Intenzivan razvoj svetske kardiovaskularne hirurgije u drugoj polovini XX veka uticao je na veliku zainteresovanost institutskih lekara za edukaciju i savremenu organizaciju ovih grana hirurgije i u Srbiji. Na krilima svetske ekspanzije, medicinske kardiovaskularne nauke, još 60-ih godina prošlog veka odeljenje opšte hirurgije bolnice „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, sa grupom izuzetnih lekara koji su pratili najnovija svetska dostignuća, a među kojima su dr Mihajlo Vučinić, dr Miodrag Jevremović, dr Dragoljub Adamov, odvažila se i 1973. godine formirala odeljenje za vaskularnu hirurgiju bolnice „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“. Nova vaskularna hirurgija je na početku imala tek nekoliko bolesničkih soba na trećem spratu ove bolnice. Idući koracima od „sedam milja“, ova skromna zdravstvena ustanova se razvila u institut, koji uspeva da dotakne same vrhove evropske i svetske kardiovaskularne medicine. Na svom razvojnom putu Institut je prošao sve etape, zahvaljujući, pre svega, pravilnom odabiru kadrova i njihovom stručnom i naučnom usavršavanju na najprestižnijim svetskim klinikama. Nakon nekoliko godina borbe za ponovno vraćanje naučnog kredibiliteta, IKVB Dedinje je ponovo akreditovan kao naučna ustanova, uključujući se u najprestižnije svetske naučno-istraživačke projekte, i na taj način je data prilika lekarima da se razvijaju u svojoj Srbiji umesto da, u potrazi za naukom, odlaze iz nje. Danas ova eminentna ustanova egzistira kao vrhunska zdravstvena, naučna i obrazovana ustanova, te kao nastavna baza Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Postojeća zgrada Instituta, građena devedesetih godina prošlog veka, uspešno je odolevala velikim naletima i zahtevima pacijenata s obzirom na tadašnju prilično lošu ekonomsku situaciju i stanje u zdravstvu Republike Srbije. Tokom dosadašnjeg postojanja u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ operisano je desetine i desetine hiljada pacijenata, a stotine hiljada je prošlo kroz vrhunsku dijagnostiku i lečeno nekom od 40 najsavremenijih medicinskih procedura, koje se ranije nisu izvodile u srpskoj medicini. U istoriji ove kuće ostaće upisano da je još u vreme Jugoslavije Institut trijumfovao nemerljivim dostignućima kao što su ugradnja prvog pejsmejкера, prvog kardioverter-defibrilatora, prve srčane mehaničke pumpe... Osvajaju se procedure remodelovanja srčane komore... vrše prve, a veoma uspešne, transplantacije jetre i srca. Lekari Instituta prvi ugrađuju cirkulatorne podrške oslabljenom srcu (LVAD), a prvi su počeli i sa ugradnjom kompletnog veštačkog srca... Teško je nabrojati sve te džinovske korake u osvajanju visokog nivoa svetske medicine, po čemu je „Dedinje“ decenijama prepoznatljivo.

„Svaka nova posebnost potvrđuje da je naša kuća – ustanova najvišeg ranga u svetskim razmerama, u kojoj se nove procedure, novi uspesi i uvođenje novih tehnologija u lečenju pacijenata sa visokim srčanim rizikom jednostavno podrazumevaju. U tome je pravi smisao postojanja ove ustanove, koja će sa otvaranjem 'Dedinja 2' biti još spremnija za nove, savremene medicinske poduhvate. Ne postoji nijedna intervencija u svetu koju kardiovaskularni stručnjaci ove ustanove ne mogu uraditi i zbog koje bi naši pacijenti morali ići u inostranstvo. To je stručnoj javnosti i te kako poznato. Mi nastavljamo sa inovacijom kardiovaskularnih programa.



Ponekad je bolno, ali i inspirativno, stalno 'gurati napred i krčiti put'. Uspeh i prepoznatljivost često bivaju neshvaćeni. To je 'slatki hod po mukama' koji su rukovodstvo i zaposleni u Institutu 'Dedinje' odabrali, zagledani u budućnost kuće u kojoj rade. Jednu za drugom, uvodimo nove medicinske procedure i osavremenjujemo stare. Uspeši se nižu, ali lepše je kad o njima drugi govore. A, govore! U Institutu 'Dedinje' uspešno su implantirana i prva 'parcijalna srca' bolesnicima sa izrazitom srčanom slabošću, koja je, i te kako, ugrožavala njihov život, dok čekaju na transplantaciju. Za nesumnjivi uspeh u ugradnji ovih srčanih cirkulatornih potpora, takozvanih LVAD pumpi, koje zamenjuju rad leve komore srca i pomažu da se ponovo uspostavi teško narušena cirkulacija u organizmu, zaslužan je dobro pripremljen tim lekara, sposoban srednji medicinski kadar, kao i menadžment koji je podržao ovaj program i za njega stvorio sve potrebne uslove", objašnjava prof. dr Milovan Bojić i dodaje da: „u Institutu lekari nastoje, gde god je to moguće, zaobići tešku, radikalnu klasičnu hirurgiju, za pacijente prilično traumatičnu, i zameniti je komfornijim, manje invazivnim procedurama“. U takve, svakako, spadaju savremene procedure sa minimalnim rezom ili bez reza, među kojima prednjači TAVI, odnosno implantacija biološke perkutane valvule u aortnu poziciju kod pacijenata koji imaju teško suženje aortnog zalistka, a za koje je ova metoda nezamislivo komforan način da „bez reza“ zamene svoj oboleli aortni zalistak i za dan-dva odu kući. Do sada je u Institutu urađeno 56 TAVI procedura. Prvo totalno veštačko srce u Srbiji ugrađeno je pre četiri i po godine, upravo, u „Dedinju“, a samo u 2021. godini ovaj

veštački organ dobilo je još četvoro pacijenata. „Teški bolesnici koje srce potpuno izdaje, za svoju bolest u Srbiji do sada nisu mogli naći rešenje, a sad im 'Dedinje' nudi implantaciju veštačkog srca koje predstavlja most za preživljavanje do moguće transplantacije“, sa ponosom dodaje prof. Bojić.

Lekari Instituta tokom 2019. godine postigli su istorijski rezultat i izveli 2.569 operacija na srcu sa upotrebom mašine za vantelesni krvotok, čime su pretekli vodeće ustanove te vrste u Nemačkoj, Francuskoj, Velikoj Britaniji, Španiji, Italiji i drugim zemljama. Sve to je ostvareno u relativno skućenim prostornim kapacitetima koji su kroz godine razvoja proširivani. Zgrada je, ipak, bila nedovoljna za velike planove, pa je tadašnji menadžment „Dedinja“ još 90-ih godina „iskopao“ prostor za buduće „Dedinje 2“. Punih 17 godina, ta „Bojićeva rupa“, kako su te temelje nazivali zaposleni, čekala je da iz nje nikne novi objekat. Naporima Vlade Republike Srbije i Kancelarije za upravljanje javnim ulaganjima, u junu 2018. godine dugo sanjani san je postao java: udaren je kamen-temeljac „Dedinja 2“, u kojem se nalazi 15.000 kvadrata komforanog prostora, a koji je u strogo ispoštovanim rokovima podignut i funkcionalno povezan sa starim objektom. Otvaranjem nove zgrade „Dedinja 2“, opremljenog „svemirskom“ medicinskom tehnologijom, Institut će i u tim segmentima dodirnuti sam vrh svetske medicine, koji je po ostvarenim rezultatima i kadrovskoj sposobnosti već uveliko dodirnut. U četiri nove operacione sale, od kojih je jedna hibridna, u tim modernim ambulantom, laboratorijama, centrima za istraživanje u transfuziji, biohemijskim, mikrobiološkim i drugim kabinetima radiće istaknuti lekari, izuzetno stručne medicinske sestre i mladi naučnici. Otvaranjem novog objekta, uz postojeći, dobija se veliki komforni prostor od 30.000 kvadrata, čime će i funkcionalno i organizaciono moći da zaživi Nacionalni institut za srce i krvne sudove, jer je to ugledno zvanje „Dedinje“ već odavno zaslužilo.

„Uprkos teškom vremenu tokom pandemije, naši pacijenti treba da znaju da smo tu za njih u svakom trenutku i da savremena medicina, koju u kontinuitetu usvajamo, nudi rešenja i za najteže bolesti. Program implantacije veštačkog srca će i dalje biti razvijan kao izvanredan put povratka Instituta „Dedinje“ u transplantacioni program Srbije, kojim je Institut tokom 90-ih godina napravio veliki iskorak u srpskoj medicini. Uspešno je realizovao transplantacioni program, a transplantirani pacijenti su i posle 20 godina živi i vode normalan život“, sa ponosom ističe prof. Bojić.

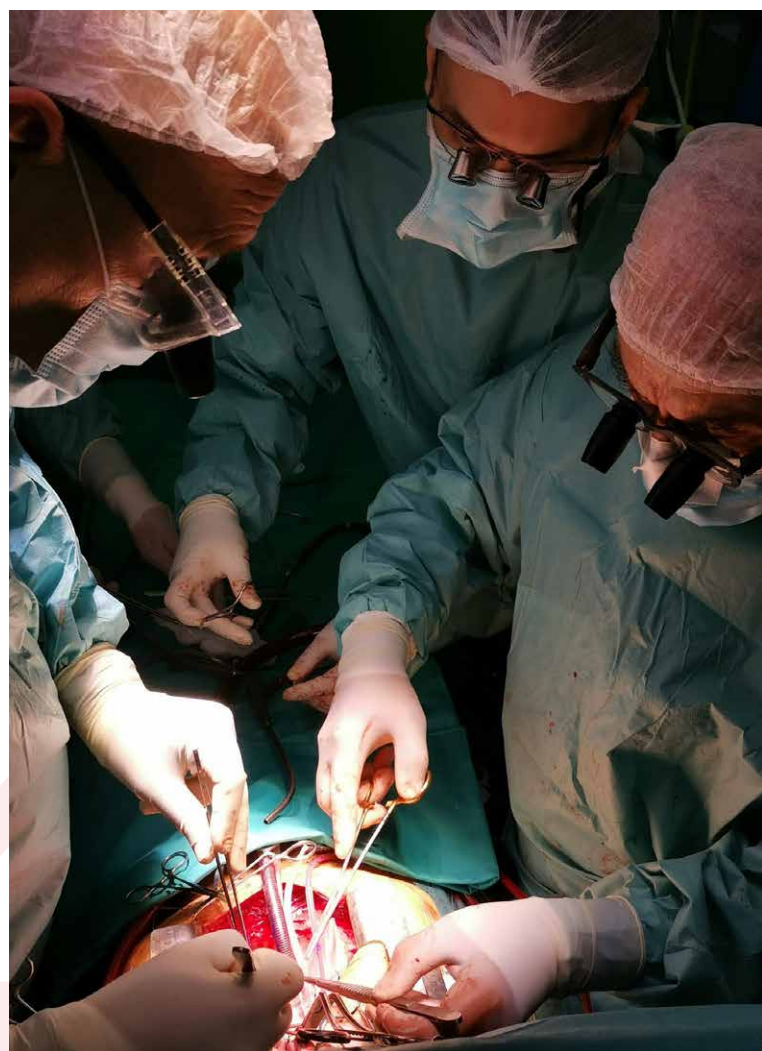
Dvogodišnja pandemija je usporila, ali ne i zaustavila institutske vizije. „Dedinje“ je jedna od prvih zdravstvenih ustanova koja se suočila i na vreme detektovala preteći lanac zaraze na relaciji zdravstveni radnik – pacijent. U okviru preduzetih epidemioloških mera koje su bile sprovedene i pre nego što je u Srbiji formiran Krizni štab za suzbijanje zarazne bolesti COVID-19, Institut „Dedinje“ je bio potpuno spreman za svaki scenario. Još početkom februara 2020. godine, počela je dosledna primena strogih mera vezanih za prijem pacijenata na Institut, njihovo pojedinačno raspoređivanje, smanjen broj zakazanih pregleda, uvedena zabrana



takvim okolnostima, izuzetan je značaj velikog broja urađenih operacija i zbrinutih pacijenata u svakom pogledu, a iz današnje perspektive i u odnosu na epidemiju korona virusa u kojoj smo od početka marta 2020. godine. Ovi podaci su opomena i pravilno shvatanje države o potrebi jedne ovakve institucije, zato je njenim velikim naporima završeno „Dedinje 2“, čime je organizaciono i funkcionalno besprekorno zaokružena ova kuća, njena vizija i strategija za budućnost. „Dedinje“ je istinska košnica najkvalitetnijih stručnjaka medicine. „Srce spašavaju brzina i stručnost, a mi prihvatamo rizik i pomeramo granice“, poručuje prof. dr Milovan Bojić.

ulaska pratnje pacijenata u institutske prostore, rigorozne kontrole temperature svih zaposlenih i pacijenata pri ulasku u Institut, poštovanje određenog rastojanja u institutskim, inače, skućenim čekaonicama, uz zaštitnu opremu koja je tada bila dostupna. I u tako ograničenim okolnostima, stručnjaci Instituta „Dedinje“ su svakodnevno zbrinjavali hitne pacijente iz šireg regiona, infarkte, disekcije aneurizme. Našli su se i u situaciji u kojoj su izveli nesvakidašnji poduhvat – u jednom danu uspeji su da operišu četiri akutne disekcije grudne aorte i tako spreče često kobne posledice pucanja aneurizme, koje se porede sa eksplozijom bombe u stomaku pacijenta.

I ranije se dešavalo da u ovoj ustanovi tokom 24 časa bude primljeno i uspešno operisano više bolesnika sa hitnom kardiohirurškom dijagnozom, ali se prvi put desilo da u jednom danu stignu četiri teška slučaja rascepljene aorte, što po svojoj prirodi predstavlja jednu od najtežih kardiohirurških procedura koja nosi veliku smrtnost. Institut „Dedinje“ je u okviru svog programa rada navikao da se nosi sa vanrednim okolnostima i situacijama, jer funkcioniše u kontinuiranoj „epidemiji“ kardiovaskularnih bolesti. Od bolesti srca i krvnih sudova u Srbiji svake godine nestane jedan manji grad veličine Aranđelovca. Primera radi, u Srbiji se svake 43 sekunde desi po jedan infarkt, u jednom satu umre po šest kardiovaskularnih bolesnika, pa na godišnjem nivou taj broj iznosi od 56 do 58 hiljada umrlih. Ta „epidemija“ je stanje u kome Institut „Dedinje“ svakodnevno živi, zbrinjavajući pacijente iz cele Srbije, one koje treba dijagnostikovati i one koje treba operativno ili na bilo koji drugi način lečiti. U



ESC Congress 2022

Barcelona

ONSITE & ONLINE,
26-29 AUGUST

SPOTLIGHT:
CARDIAC IMAGING

THE MAGIC
OF CARDIOLOGY



KONGRES EVROPSKOG KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA 2022

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) CONGRESS 2022

ESC 2022. proslavlja 70 godina od prvog kongresa. Ovaj hibridni kongres će za glavnu temu imati imidžing u kardiologiji sa osvrtom na njegove uloge u dijagnostici, donošenju kliničkih odluka, izvođenju invazivnih procedura i proceni efekata lečenja. Predavači će biti najeminentniji evropski i svetski kardiolozi i kardiokirurgi.

Sastanak će se održati od 26. do 29. avgusta 2022. u Barseloni. Tačna lokacija je Fira Gran Via, na adresi Av. Joan Carles I, 64, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barselona, Španija. Omogućeno je lično i on-line prisustvo kongresu i sadržaće klasična predavanja, simpozijume, interaktivne sesije, itd. Organizatori sastanka su ESC i Grad Barselona. Predsedavaju Stephan Windecker (kardiolog u Univerzitet-skoj bolnici u Bernu) i Stephan Achenbach (kardiolog Univerziteta u Erlanguenu).

Program kongresa za sada nije objavljen, ali je sigurno da će na kongresu biti prezentovani i novi vodiči na teme:

ventrikularne aritmije i naprasna srčana smrt, kardiovaskularno zbrinjavanje pacijenta koji je planiran za nekardiohiruršku intervenciju, kardionkologija, plućna hipertenzija.

Radovi za kongres se mogu predati onlajn (www.escardio.org/Congresses-&Events/ESC-Congress/Call-for-Science). Moguće je do 25. 3. 2022. predati prikaz slučaja, do 20. 3. 2022. predati siže manuskripta koji se odnosi na originalno istraživanje i do 6. 6. 2022. je moguće predati manuskript koji ispunjava kriterijume za tzv. *late-breaking science* (krucijalni i veoma skoro publikovani radovi).

Cena registracije za učešće na kongresu na licu mesta u Barseloni za državljane Republike Srbije trebalo bi da bude od 300 do 450 evra.

Za više informacija možete posetiti sledeću adresu: www.escardio.org/Congresses-&Events/ESC-Congress



20TH BIENNIAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES

GOTHENBURG, SWEDEN | 12-15 OCTOBER 2022



Gothenburg

DVADESETI BIJENALNI SASTANAK EVROPSKOG DRUŠTVA ZA IMUNODEFIJENCIJE

20TH BIENNIAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES (ESID)

Jubilarni, 20. sastanak ESID-a će biti obeležen aktuelnim i uzbudljivim temama sa akcentom na disregulaciju i hiperinflamaciju kod pacijenata sa urođenim greškama imunitea (*inborn errors of immunity* – IEI). Kao i obično, sastanku će prisustvovati renomirani istraživači i kliničari iz svih krajeva sveta, a naročito iz Evrope. Oni će prezentovati najnovija saznanja u dijagnostici, kliničkom zbrinjavanju, genetici i imunobiologiji IEI.

Sastanak će se održati od 12. do 15. oktobra 2022. u Geteborgu. Tačna lokacija je Svenska Mässan Gothia Towers, na adresi Mässans Gata/Korsvägen, 412 94, Geteborg, Švedska. Sastanak će se održati „lice u lice“ i sadržaće klasična predavanja, simpozijume, edukativne radionice, interaktivne sesije, poster prezentacije i upoznajte eksperte sesije. Organizatori sastanka su ESID i Grad Geteborg. Predsedavaju Isabelle Meyts (pedijatar na Univerzitetu u Levenu), Anders Fasth (pedijatar na Univerzitetu u Geteborgu) i Olov Ekwall (pedijatar na Univerzitetu u Geteborgu).

Program kongresa još uvek nije kompletan, ali je za sada najavljeno da će biti održana predavanja na sledeće teme:

imunska disregulacija u COVID-u, IEI i mikrobiota, IEI fenokopije, B i T ćelijski checkpointi tolerancije, skrining novorođenčadi na IEI, rana vs kasna HSCT, kako optimizovati razvoj dijagnostike, maligniteti i IEI, COVID-19 kod pacijenata sa IEI, itd.

Šiže radova za kongres se mogu predati onlajn (esidmeeting.org/abstract-submission) do 10. maja 2022. Predložene teme za radove su biologija B i T ćelija, biologija urođenog imuniteta, imunska disregulacija i autoimuni poremećaji, autoinflamatorni poremećaji, genetika IEI, dijagnostika, terapija, kao i druge teme vezane za primarne imunodeficijencije.

Moguće je dobiti i stipendiju za učešće pod uslovom da je interesent mlađi od 40 godina, da je član ESID-a, i da je predao najmanje jedan šiže za evaluaciju. U planu je dodeljivanje 10 stipendija do 1000 evra.

Za više informacija možete posetiti sledeću adresu: esidmeeting.org

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

615

GALENIKA Medical Journal / glavni urednik
Dragoljub Đokić. - 2022, br. 1- . - Beograd :
Naučno društvo - Akademija javnog zdravlja, 2022-
(Beograd : Intra.net Communications). - 30 cm

Tromesečno.

ISSN 2812-8575 = Galenika Medical Journal

COBISS.SR-ID 58225673

Skenirajte QR kod
i preuzmite svoju
digitalnu verziju časopisa.

One najbrže, koji tačno
odgovore na upitnik,
očekuju vredne nagrade!



 **Galenika**

Posvećeni ljudima,
verni zdravlju



 **Galenika**

MEDICAL

Journal