

TMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva
The Bulletin of the Zajecar branch of the Serbian Medical Association

Izlazi od 1976.
has been published since 1976.

Godina 2020

Vol. 45 Broj 1-2

Year 2020

Vol. 45 No. 1-2

YU ISSN 0350-2899



Milorad Mile Antić
Landscape Pejzaž

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/
EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR**

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

**POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/
ASSISTANT EDITOR**

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

**SEKRETARI UREDNIŠTVA/
EDITORIAL SECRETARIES**

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

**TEHNIČKI UREDNIK/
TECHNICAL EDITOR**

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš
Prof. dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš
Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš
Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac
Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar
Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar
Prim dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar
Ada Vlajić, Belgrade, art historian

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com
dusanbastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизacija у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



REČ GLAVNOG UREDNIKA ČASOPISA TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK**Reč glavnog urednika o Dr Vukašinu Vuletu Antiću iz Vranja,**

Ovaj dvobroj Timočkog Medicinskog Glasnika posvećujemo velikom intelektualcu, kolegi, izvrsnom doktoru, hirurgu, onkologu, istoričaru medicine, predavaču na brojnim medicinskim i istorijskim simpozijumima i kongresima, uključujući Timočke medicinske dane i Simpozijume Medicina u umetnosti, humanisti i entuzijasti Dr Vukašinu Vuletu Antiću iz Vranja.

Moj veliki prijatelj i brat od tetke Vukašin Vule Antić, još kao odličan student Medicinskog fakulteta u Beogradu, počinje da se bavi naučnim radom. Tada smo zajedno napisali dva studentska rada iz oblasti onkologije raka dojke, objavljeni u TMG i prezentirani usmeno na Studentskom kongresu u Crikvenci 1982.

Ispunjava me neizmernom tugom sećanje na njega i dane provedene sa njim, ispunjene entuzijazmom, radošću bavljenja inventivnim naučnim i stručnim radom ali i druženjem i humorom. Imao je nadasve ispunjen, kreativan i kvalitetan život u svakom pogledu, posvećen nauci, knjizi ali i filmskoj umetnosti, posebno animiranom filmu (jedan od osnivača škole animiranog filma u Vranju-ŠAF), te književnosti, muzici i likovnoj umetnosti. Njegov otac Milorad Mile Antić, koji ga je ga je uveo u svet umetnosti, bio je prvi akademski vranjski slikar i vajar (njegove slike su na prvoj i zadnjoj strani ovog dvobroja TMG). Naš dragi Vule je imao kreativan, srećan i ispunjen život. Na njega su se odnosile reči Pabla Nerude:

... lagano umire onaj koji ne putuje, onaj koji ne čita, onaj koji ne sluša muziku, onaj koji ne nalazi zadovoljstvo u sebi, onaj koji ne prihvata pomoć, onaj koji se pretvara u roba navika postavljajući svaki dan ista ograničenja, onaj koji ne menja rutinu, onaj koji ne priča sa ljudima koje ne poznaje....lagano umire onaj koji beži od strasti i njenog vrele emocija, onaj koji ne menja svoj život kad nije zadovoljan, onaj koji se ne želi odreći svoje sigurnosti ... živi danas, učini danas, rizikuj danas, ne dozvoli lagano umiranje, ne zaboravi da budeš srećan.

Vuletova smrt u punom zamahu života je velika tragedija i nenadoknadv gubitak za njegovu porodicu, prijatelje, rođake i bolesnike koje je uspešno lečio kao vrhunski hirurg, onkolog, lekar i humanista, ne samo hirurški već i toplom reči, sa empatijom. Jedina uteha je, kao što je rekao Ivo Andrić, "da se osećamo čovekom jedino ako stvaramo i volimo" a naš Vule je bio ispunjen i radom i ljubavlju.

Slava mu!

Glavni i odgovorni urednik

Prim Dr Sc Dušan Bastać

28. maj 2020. u Zaječaru

A WORD FROM THE EDITOR-IN-CHIEF OF THE TIMOK MEDICAL GAZETTE**Editor's note on Dr. Vukasin Vule Antic from Vranje,**

We dedicate this double issue of the Timok Medical Gazette to the great intellectual, colleague, excellent doctor, surgeon, oncologist, medical historian, lecturer at numerous medical and historical symposia and congresses, including the Timok Medical Days and the Symposiums of Medicine in Art, humanists and enthusiasts Dr. Vukasin Vule Antic.

My great friend and brother from aunt Vukasin Vule Antic, while still an excellent student at the Faculty of Medicine in Belgrade, began to engage in scientific work. Then we wrote together two student papers in the field of breast cancer oncology, published in TMG and presented orally at the Student Congress in Crikvenica in 1982.

I am filled with immeasurable sadness by the memory of him and the days spent with him, filled with enthusiasm, the joy of engaging in inventive scientific and professional work, but also socializing and humor. He had a very fulfilled, creative and quality life in every respect, dedicated to science, books and film art, especially animated film (one of the founders of the school of animated film in Vranje -SAF), and literature, music and fine arts. His father Milorad Mile Antic, who introduced him to the world of art, was the first academic Vranje painter and sculptor (his paintings are on the first and last page of this double issue of TMG). Our dear Vule had a creative, happy and fulfilled life. Pablo Neruda's words referred to him:

...the one who does not travel, the one who does not read, the one who does not listen to music, the one who does not find pleasure in himself, the one who does not accept help, the one who turns into a slave of habit by setting the same restrictions every day, the one who does not change routine, the one who doesn't talk to people he doesn't know ... the one who runs away from passion and its hot emotions, the one who doesn't change his life when he is not satisfied, the one who doesn't want to give up his security ... lives today, do it today, take a risk today, don't let it die easily, don't forget to be happy ...

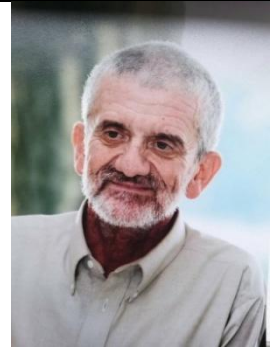
Vule's death in full swing is a great tragedy and an irreparable loss for his family, friends, relatives and patients, whom he successfully treated as a top surgeon, oncologist, doctor and humanist, not only surgically but also warmly, with empathy. The only consolation is, as Ivo Andrić said, "to feel human only if we create and love" and our Vule was filled with work and love.

His glory!

Editor in chief

Prim Dr Sc Dusan Bastac

May 28, 2020 in Zajecar



**IN MEMORIAM
DR VUKAŠIN M. ANTIĆ
(1958 - 2020)**

U rano jutro 1. aprila 2020. godine bitku sa teškom bolesti izgubio je Dr Vukašin Antić, poznati vranjski hirurg-onkolog, istoričar medicine i veliki humanista. Čovek, poznat i izvan vranjskih prostora, koji je svojim radom i delima, kako na profesionalnom planu, tako i na društvenom, obeležio jedno burno i značajno vreme. Nestao je hrabri pojedinac spreman da menja i popravlja svet na bolje, predan nauci i neprekidnom učenju. Nestala je jedna izuzetno bogata, svestrana ličnost, zainteresovana za skoro sve sfere ljudskog stvaralaštva. Nestao je, veliki poznavalac istorije Vranja i njegovog zdravstvenog života, koji je na ovim prostorima ugradio celog sebe u temelje borbe za narodno zdravlje i dobrobit svoga naroda.

Bio je istaknuti stručnjak, posebno iz oblasti onkologije dojke, dobar i nadasve human čovek, pun ljubavi prema svom pozivu, omiljen među pacijentima, kolegama i saradnicima, rado viđen u manifestacijama kulturnog života u gradu.

Dr Vukašin Antić rođen je u Beogradu 19. aprila 1958. godine u poznatoj vranjskoj porodici, od oca Milorada, profesora i slikara i majke Nadežde, profesora francuskog jezika. Vaspitavan je u porodici intelektualaca u duhu ljudske i socijalne pravde. U Vranju, gde je proveo ceo život, dobio je osnovno i gimnazijsko obrazovanje. Medicinske studije je završio u Beogradu 1983. kao i specijalizaciju iz opšte hirurgije 1991. godine.

Radio je kao hirurg na Hirurškom odeljenju Vranjske bolnice čiji je i uspešni upravnik bio 2000–2004. godine. Kao specijalista opšte hirurgije poseban afinitet je pokazivao prema bolestima dojke. Usavršavao se iz oblasti onkološke hirurgije dojke 1998. i 2006. godine na Klinici "La Conception" u Marseju kod profesora Lucien Piana, gde je ovladao najsavremenijim tehnikama u operativnom lečenju. Geslo njegovog života je bilo pomoći ženama u borbi sa karcinomom dojke, ne obazirući se na lične žrtve. Ljubav prema bolesniku bila je izvor njegove snage i energije, bila je njegovo nadahnuće i u tome je ležala tajna njegovog uspeha. Bio je human lekar koji je poverenje sticao dobrotom, stručnošću i ljudskom toplinom. Po prirodi optimista i elokventna osoba unosi je u okolinu vedro raspoloženje, a pacijentima je umeo da olakša tegobe, da nadu za ozdravljenje i bude im odan do poslednjeg dana. Na tome se ambiciozni i neumorni doktor Vukašin nije zaustavljao. Svoja iskustva je, zapaženim istupanjima, prezentovao na brojnim naučnim skupovima, dajući i na taj način značajan doprinos borbi sa karcinomom dojke. O tome je objavio i veći broj radova u stručnim publikacijama.

Hirurgija nije bila jedina preokupacija dr Vukašina. Sa istim žarom angažovao se na planu istraživanja istorije medicine kao izuzetno aktivni dugogodišnji član Sekcije za istoriju medicine SLD. Rezultat njegovog dragocenog i plodnog angažovanja u oblasti istorije medicine je njegova bogata i raznovrsna bibliografija koja obuhvata veliki broj naučnih radova koji su štampani u časopisima i zbornicima sa kongresa. Jedan broj radova je objavljen i u elektronskom obliku na sajtu za istoriju medicine „Rastko“. Bio je recenzent više knjiga i članaka i saradnik i koautor u publikacijama: *Hronika hirurgije u Srbiji* 2002. i *Srpski vojni sanitet 1914–1915*, 2009. i drugim.

Smatrao je da je pored borbe protiv raka dojke njegov najveći doprinos istoriji medicine njegova knjiga – *Bolnica u Vranju (hronika)*, 2003. Ponosan je bio i na svoje druge dve knjige: *Novi prilozii za biografiju narodnog heroja Sime Pogačarevića*, 2014. i *Tragom dr Tome M. Jovanovića (1928–2018)*, 2018.

Krasila ga je radoznalost, izuzetno britak um i krajnja posvećenost svemu što je radio. Ta potreba za radom bila je jača i od njega samog i njegova interesovanja su bila brojna. Bio je aktivni učesnik u društvenom i kulturnom životu grada, pokretač brojnih dešavanja. Osnivač je Kluba ljubitelja filmske umetnosti i Škole animiranog filma, u kojima je dugi niz godina bio u upravnom odboru. Takođe je bio član i upravnih odbora Književne zajednice „Borisav Stanković“ i Gimnazije „Bora Stanković“ Vranju.

Inicirao je da Srednja medicinska škola u Vranju nosi ime Dr Izabel Emsli Haton (Dr Isabel Emsli Haton), podizanje spomenika jedinici „Amerika“ Bolnice žena Škotske ispred zgrade Doma zdravlja kao i spomenika u Gradskom parku Dr Franji Kopši, osnivaču prve bolnice u Vranju. Bio je dugogodišnji neumorni borac da Vranje dobije modernu bolnicu pod jednim krovom. Za svoj bogati plodonosni rad dobio je nagradu grada Vranja "31. januar" za izuzetne rezultate i dostignuća u oblasti onkologije, prevencije i borbe protiv raka i Đurđevdansku povelju Sekcije za istoriju medicine SLD 2012. godine. Ista Sekcija je 2020. godine odlučila da mu se dodeli nagrada "Dr Vladan Đorđević" za životno delo u oblasti istorije medicine

Dr Vukašin je bio nesvakidašnja pojava, skromna a izuzetna ličnost, širokog obrazovanja i evropskih manira, uvek korektan prema sagovornicima, čovek specifičnog smisla za humor. Po prirodi pravdoljubiv, na nepravde je reagovao na sebi svojstven način, ali ne grubo, bez obzira na moguće lične posledice. On je nezaboravan primer kako se služi struci i svom narodu, a njegovo delo predstavljaće nepresušan izvor inspiracije budućim lekarima. Dr Vukašin se, bez svake sumnje, pridružio znamenitim, umnim Vranjancima, sa kojima ulazi u istoriju svoga zavičaja.

Pamtićemo ga kao skromnog, omiljenog doktora, humanistu i nesebičnog saradnika.

Duboka tuga budi podsećanje na misao Plinija: „Uspomena na nas trajeće ako smo to životom zaslužili“.

Bez ikakve sumnje Dr Vukašin je zaslužio da uspomena na njega bude večna.

Hvala Dr Vukašinu Antiću za sve što je učinio za lecarsku profesiju i društveni napredak i neka mu je večna slava.

Prim. Mr Sci. med. Dr Marina J. Janjić
Opšta bolnica Vranje,
Ginekološko-akušersko odeljenje

SADRŽAJ

ORIGINALNI RADOVI

<i>Marijana C. Jandrić-Kočič</i> FAKTORI KOJI UTIČU NA RAZVOJ DEPRESIJE KOD OSOBA KOJE KONZUMIRAJU ALKOHOL	6
<i>Милан Бјекић, Сандра Шупетић-Грујичић, Христина Влајинац</i> РАЗЛОГ ПОСЕТЕ СТАРИЈИХ ПАЦИЈЕНАТА ОДЕЉЕЊУ ЗА ВЕНЕРИЧНЕ БОЛЕСТИ И ЊИХОВО ЗНАЊЕ О ПОЛНО ПРЕНОСИВИМ ИНФЕКЦИЈАМА	12
<i>Danilo Višnjevac, Vesna Petrović, Tanja Rožek Mitrović, Slavica Višnjevac</i> POVREDE USLED PRENAPREZANJA KOD MLADIH SPORTISTA	18
<i>Мила Бунијевац, Неда Милошевић, Гордана Чолић, Драган Чаушевац, Ивана Ристић</i> СУБЈЕКТИВНА ПРОЦЕНА КВАЛИТЕТА ЖИВОТА ЛАРИНГЕКТОМИРАНИХ ПАЦИЈЕНАТА ПРЕ И НАКОН ГОВОРНЕ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ	25

PREGLEDNI ČLANAK

<i>Dušan Bastać, Zorica Mladenović, Vojkan Čvorović, Zoran Joksimović, Snežana Pavlović, Biserka Tirmenštajn-Janković, Bratimirka Jelenković, Brankica Vasić, Dragana Adamović, Aleksandar Jolić, Mila Bastać, Anastasija Raščanin</i> PROMENA PARADIGME ZA STABILNU KORONARNU BOLEST U HRONIČNI KORONARNI SINDROMI. NOVINE U VODIČU EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA IZ 2019. GODINE	32
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

PRIKAZ SLUČAJA

<i>Zoran Joksimović, Dušan Bastać, Snežana Pavlović</i> МАКРОАМИЛАЗЕМИЈА КАО РАЗЛОГ ХИПЕРАМИЛАЗЕМИЈЕ У КЛИНИЧКИ НЕЈАСНИМ СТАЊИМА-ПРИКАЗ SLUČAJA	68
<i>Mirjana Stojković- Ivković</i> MOTIVI INCESTA U DELU BORE STANKOVICA	73

ISTORIJA MEDICINE

<i>Katarina Janićijević, Maja Sazdanović, Mirjana A. Janićijević Petrović, Zoran Kovačević</i> SRPSKI LEKAR I POLITIČAR IZ ILIĆEVA- DR MIHAILO ILIĆ	77
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	81

UDK 616.895.4-056.83
613.81
COBISS.SR-ID 16466185

FAKTORI KOJI UTIČU NA RAZVOJ DEPRESIJE KOD OSOBA KOJE KONZUMIRAJU ALKOHOL

Marijana C. Jandrić-Kočič

DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI

Sažetak: Uvod: Oko 90% ljudi u nekom periodu svog života konzumira alkohol. Kod 5-10% istih dolazi do zloupotrebe alkohola, dok ovisnost razvija 10% muškaraca i 3-5% žena. Konzumiranje alkohola može indukovati nastanak depresije ili doprinjeti njenoj ozbiljnosti. Cilj: Istraživanje je imalo za cilj ispitati postojanje statistički značajne povezanosti obrasca pijenja alkohola, dužine trajanja upotrebe alkohola i sociodemografskih faktora sa prisustvom depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol. Materijal i metode: Studijom presjeka bilo je obuhvaćeno 100 osoba, 25,0% žena i 75,0% muškaraca, prosječne starosti $53,0 \pm 1,5$ godina, koje konzumiraju alkohol u periodu od osam mjeseci, od 01.10.2018. do 01.06.2019. godine, u okviru Doma zdravlja Krupa na Uni. Pored opšteg upitnika korišteni su Test za identifikaciju poremećaja uzrokovanih alkoholom (engl. Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT) i Bekov indikator depresije (engl. Beck's Depression Inventory, BDI). Rezultati: Ispitanici sa štetnim pijenjem imali su statistički značajno češće prisustvo depresije u odnosu na ispitanike sa drugim obrascima pijenja alkohola ($p < 0.05$). Nije postojala statistički značajna razlika u prisustvu depresije u odnosu na dužinu trajanja upotrebe alkohola ($p = 0.09$) i pola ispitanika koji konzumiraju alkohol ($p = 0.07$). Ispitanici starosti 40-59 godina sa završenom srednjom školom koji konzumiraju alkohol imali su statistički značajno češće prisustvo depresije u odnosu na ispitanike drugih dobni skupina i stepena obrazovanja ($p < 0.05$). Zaključak: Istraživanje je potvrdilo značajnu ulogu štetnog pijenja alkohola, uzrasta i stepena obrazovanja u razvoju depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol.

Ključne riječi: alkohol, zloupotreba, mentalno, zdravlje, depresija

UVOD

Konzumiranje alkohola predstavlja društveno prihvatljivu aktivnost u zemljama zapadne Evrope. Na našim prostorima favorizovano je do nivoa obaveznog rituala u mnogim društvenim situacijama. Smatra se da oko 90% ljudi u nekom periodu svog života konzumira alkohol. Kod 5-10% istih dolazi do zloupotrebe alkohola, dok ovisnost razvija 10% muškaraca i 3-5% žena [1,2,3]. Konzumiranje alkohola može indukovati nastanak depresije ili doprinjeti njenoj ozbiljnosti kroz nekoliko potencijalnih mehanizama. Umjerene doze alkohola smanjuju koncentraciju triptofana, homovalinske kiseline, γ - amino buterne kiseline, N-metil-D aspartat-endogenih opoida. Njegova upotreba ima negativan uticaj na kognitivne funkcije, doprinosi osjećaju niže vrijednosti, krivice i beznađa, narušava međuljudske odnose, indukuje delinkvenciju [4]. Primarni depresivni poremećaj kod osoba koje konzumiraju alkohol prethodi alkoholnoj intoksikaciji i/ili alkoholnom povlačenju, ili se javlja četiri nedelje od prestanka konzumiranja alkohola. Između ta

dva perioda može da postoji samo alkoholom indukovana depresija koja se smatra posljedicom sindroma apstinencije i prolazi spontano. Depresija koja se održava i nakon četiri nedelje apstinencije smatra se sekundarnom [5].

CILJ

Istraživanje je imalo za cilj ispitati: 1) postojanje statistički značajne povezanosti obrasca pijenja alkohola sa prisustvom depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol; 2) postojanje statistički značajne povezanosti dužine trajanja upotrebe alkohola sa prisustvom depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol; 3) postojanje statistički značajne povezanosti socio-demografskih faktora sa prisustvom depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol.

MATERIJAL I METODE

Studijom presjeka bilo je obuhvaćeno 100 osoba koje konzumiraju alkohol u periodu od osam mjeseci, od 01.10.2018. do 01.06.2019. godine, u okviru Doma zdravlja Krupa na Uni. Kriterijumi

za uključivanje ispitanika u istraživanje su bili: uzrast između 20 i 79 godina, završena osnovna škola i anamnestički podatak o konzumiranju alkohola u trajanju od najmanje dvanaest mjeseci. Iz studije su isključene osobe: starosti iznad 79 i ispod 20 godina sa konzumiranjem alkohola u trajanju kraćem od dvanaest mjeseci, kao i sve osobe sa malignim i uznapredovalim hroničnim oboljenjima (hronična bubrežna insuficijencija, dekompenzacija srca, insuficijencija jetre). Podaci su prikupljeni opštim i specifičnim upitnicima. Opštim upitnikom prikupljeni su sociodemografski podaci (pol, uzrast, stepen obrazovanja).

Bekov indikator depresije (engl. Beck's Depression Inventory, BDI) se koristi kao sredstvo za registrovanje postojanja i intenziteta depresivnih simptoma koji su u saglasnosti sa aktuelnim Dijagnostičkim i statističkim priručnikom za mentalne poremećaje (engl. Diagnostic and Statistical Manual, DSM). Danas je u upotrebi druga revidirana verzija preporučena od strane Američke asocijacije psihijatarata (engl. American Psychiatric Association's, APA). Sastoji se od 21 izjave (svaki izjava je lista od četiri navoda rangiranih prema intenzitetu određenog simptoma depresije) koju bodujemo ocjenom od 0 do 3. Ukupan zbir od 0 do 13 isključuje postojanje depresije. Rezultati u intervalu od 14 do 19 govore u prilog blage depresije. Kod zbira od 20-28 postoji umjerena depresija. Teška depresija je prisutna kod pacijenata koji imaju skor 29-63 [6,7]. Test za identifikaciju poremećaja uzrokovanih alkoholom (engl. Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT) je namjenjen za ranu identifikaciju rizičnog i štetnog pijenja kao i

zavisnosti od alkohola, razvijen i preporučan od Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO). Test se sastoji od tri pitanja iz oblasti rizične upotrebe alkohola (učestalost pijenja, tipična količina, učestalost teškog pijenja), tri pitanja koja obuhvataju simptome zavisnosti (umanjena kontrola nad pijenjem, povećana želja za pijenjem, jutarnje pijenje) i četiri pitanja iz oblasti štetne upotrebe alkohola (krivica poslije pijenja, amnezija, povrede usljed konzumacije alkohola, zabrinutost okoline) koja bodujemo ocjenom 0-4. Skor 0-7 govori u prilog niskorizičnog pijenja. Rezultat u intervalu 8-15 odgovara rizičnom pijenju. Štetno pijenje je prisutno kod ispitanika sa skorom 16-19. Zbir 20-40 otkriva zloupotrebu alkohola [1, 8]. Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: distribucija frekvencije obilježja, aritmetička sredina, standardna devijacija i procenti. Za utvrđivanje statističke značajnosti korišten je χ^2 -test nezavisnosti. Nivo značajnosti je podešen na 95% interval povjerenja. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 100 pacijenata. Među njima je bilo 25,0% žena i 75,0% muškaraca. Najveći broj ispitanika koji konzumiraju alkohol (58%) su životne dobi 40-59 godina. Prosječna starost ispitivane populacije bila je $53,0 \pm 1,5$ godina. Žene su bile statistički značajno starije nego muškarci. Završenu osnovnu školu imalo je 22% ispitanika, fakultetsko obrazovanje njih 2%. Srednju školu je završilo 76% ispitanika.

Tabela 1. Distribucija osoba koje konzumiraju alkohol prema polu, uzrastu i stepenu obrazovanja

Uzrast (godine)	Muškarci Broj (%)	Žene Broj (%)	Ukupno Broj (%)
20-39	10 (10,0%)	0 (0,0%)	10 (10,0%)
40-59	58 (58,0%)	16 (16,0%)	74 (74,0%)
60-79	7 (7,0%)	9 (9,0%)	16 (16,0%)
Ukupno	75 (75,0%)	25 (25,0%)	100 (100,0%)
Stepen obrazovanja	Muškarci Broj (%)	Žene Broj (%)	Ukupno Broj (%)
Osnovna škola	12 (12,0%)	10 (10,0%)	22 (22,0%)
Srednja škola	61 (61,0%)	15 (15,0%)	76 (76,0%)
Fakultet	2 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)
Ukupno	75 (75,0%)	25 (25,0%)	100 (100,0%)

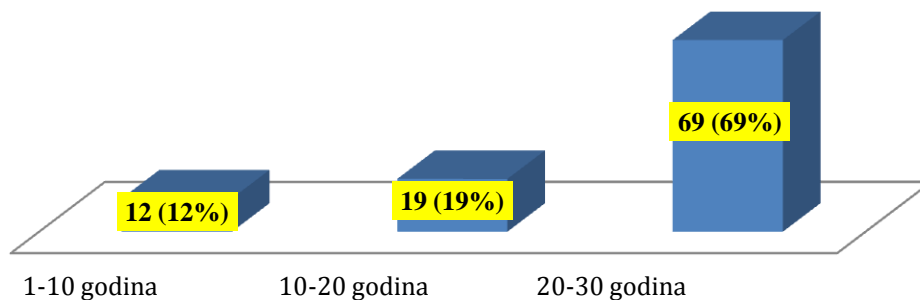
Najveći broj učesnika u istraživanju (69%) konzumirao je alkohol u trajanju između 20-30

godina. Drugi po učestalosti bili su ispitanici (19%) koji konzumiraju alkohol u trajanju

između 10-20 godina. Najmanji broj učesnika u istraživanju (12%) konzumirao je alkohol u

trajanju između 1-10 godina.

Grafikon 1. Dužina konzumiranja alkohola u godinama kod ispitanika
N = 100



Kod najvećeg broj ispitanika (49%) utvrđeno je rizično pijenje. Niskorizično pijenje verifikovano je kod 35% ispitanika, štetno pijenje kod njih 13%. Najmanji broj ispitanika je zloupotrebljavao alkohol (3%). Osobe muškog

pola, starosti 40-59 godina sa završenom srednjom školom, kao i osobe koje konzumiraju alkohol 20-30 godina imale su statistički značajno viši procenat rizičnog i štetnog pijenja kao i zavisnosti od alkohola.

Tabela 2. Distribucija pola, uzrasta i stepena obrazovanja osoba koje konzumiraju alkoholu u prema AUDIT (testu za identifikaciju poremećaja uzrokovanih alkoholom)

Karakteristike		Zbir 0-7 **	Zbir 8-15***	Zbir 16-19****	Zbir ≥ 20*****	p vrijednost*
Pol	Muškarci	19 (25,3%)	43 (57,4%)	10 (13,3%)	3 (4,0%)	NS, 0.07
	Žene	16 (64,0%)	6 (24,0%)	3 (12,0%)	0 (0,0%)	
Uzrast u godinama	20-39 godina	1 (10,0%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)	< 0.05
	40-59 godina	20 (27,0%)	40 (54,1%)	11 (14,9%)	3 (4,0%)	
	60-79 godina	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Stepen obrazovanja	Osnovna škola	13 (59,1%)	6 (27,3%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	< 0.05
	Srednja škola	22 (28,9%)	41 (53,9%)	10 (13,2%)	3 (4,0%)	
	Fakultet	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Dužina konzumiranja alkohola u godinama	1-10 godina	1 (8,3%)	10 (83,4%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	< 0.05
	10-20 godina	10 (52,6%)	9 (47,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	20-30 godina	24 (34,8%)	30 (43,4%)	12 (17,4%)	3 (4,3%)	

LEGENDA: *Prema hi kvadrat testu ili Fisher-ovom testu; **Niskorizično pijenje; ***Rizično pijenje; ****Štetno pijenje; ***** Zloupotreba alkohola.

Depresija je utvrđena kod 42 (46.0%) muškarca i 15 (60.0%) žena. Umjerene depresivne tegobe imalo je 6 (8.0%) muškaraca i 8 (32,0%) žena. Ozbiljne depresivne tegobe verifikovane su kod 3 (4.0%) muškarca i 1 (4,0%) žene. Istraživanje nije moglo detektovati postojanje statistički značajne razlike u prisustvu depresije u odnosu

na pol ispitanika koji konzumiraju alkohol (p = 0.07). Depresija je bila prisutna kod 4 (40.0%) ispitanika starosti 20-39 godina, 49 (66.2%) ispitanika starosti 40-59 godina i 4 (25.0%) ispitanika starosti 60-79 godina. Umjerene depresivne tegobe imao je 1 (10.0%) ispitanik starosti 20-39 godina, 12 (16.2%) ispitanika

starosti 40-59 godina i 1 (6,2%) ispitanik starosti 60-79 godina. Ozbiljne depresivne tegobe utvrđene su kod 4 (5,4%) osobe starosti 40-59 godina. Ispitanici starosti 40-59 godina koji konzumiraju alkohol imali su statistički značajno češće prisustvo depresije u odnosu na ispitanike drugih dobnih skupina ($p < 0.05$). Depresivne tegobe je imalo 12 (44,5%) ispitanika sa završenom osnovnom školom i 43 (46,6%) ispitanika sa završenom srednjom školom. Umjerene depresivne tegobe utvrđene su kod 3 (13,6%) ispitanika sa završenom osnovnom školom i 11 (14,5%) ispitanika sa završenom srednjom školom. Ozbiljne depresivne tegobe verifikovane su kod 4 (5,3%) ispitanika sa završenom srednjom školom. Učesnici u istraživanju koji konzumiraju alkohol sa završenom srednjom školom imali su statistički značajno češće prisustvo depresije u odnosu na ispitanike drugih stepena obrazovanja ($p < 0.05$). Depesija je utvrđena kod 8 (66,7%) ispitanika koji konzumiraju alkohol 1-10 godina, 14 (95,0%) ispitanika koje konzumiraju alkohol 10-20 godina i 35 (50,7%) ispitanika koji konzumiraju alkohol 20-30

godina. Umjerene depresivne tegobe imala su 3 (25,0%) ispitanika koji konzumiraju alkohol 1-10 godina, 7 (7,0%) ispitanika koji konzumiraju alkohol 10-20 godina i 4 (5,8%) ispitanika koji konzumiraju alkohol 20-30 godina. Ozbiljne depresivne tegobe verifikovane su kod 4 (4,0%) ispitanika koji konzumiraju alkohol 10-20 godina. Nije postojala statistički značajna razlika u prisustvu depresije kod ispitanika koji piju alkohol u odnosu na dužinu trajanja konzumiranja alkohola ($p = 0.09$).

Depresija je verifikovana kod 13 (37,1%) ispitanika sa niskorizičnim pijenjem, 28 (47,1%) ispitanika sa rizičnim pijenjem i svih (100%) ispitanik asa štenim pijenjem i zloupotrebom alkohola. Umjerene depresivne tegobe imala su 4 (8,2%) ispitanika sa rizičnim pijenjem i 10 (76,9%) ispitanika sa štenim pijenjem. Ozbiljne depresivne tegobe utvrđene su kod 1 (7,7%) ispitanika sa štetnim pijenjem i 3 ispitanika sa zloupotrebom alkohola. Ispitanici sa štetnim pijenjem imali su statistički značajno češće prisustvo depresije u odnosu na ispitanike sa drugim obrascima pijenja ($p < 0.05$).

Tabela 3. Distribucija sociodemografskih karakteristika, dužine trajanja konzumiranja alkohola i obrasca pijenja osoba koje konzumiraju alkoholu u prema BDI (Bekov indikator depresije)

Karakteristike		Zbir 0-13 **	Zbir 14-19***	Zbir 20-28****	Zbir ≥ 29 *****	p vrijednost*
Pol	Muškarci	33 (44,0%)	33 (44,0%)	6 (8,0%)	3 (4,0%)	NS, 0,07
	Žene	10 (40,0%)	6 (24,0%)	8 (32,0%)	1 (4,0%)	
Uzrast u godinama	20-39 godina	6 (60,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	< 0,05
	40-59 godina	25 (33,8%)	33 (44,6%)	12 (16,2%)	4 (5,4%)	
	60-79 godina	12 (75,0%)	3 (18,8%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	
Stepen obrazovanja	Osnovna škola	10 (45,5%)	9 (40,9%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	< 0,05
	Srednja škola	33 (43,4%)	28 (36,8%)	11 (14,5%)	4 (5,3%)	
	Fakultet	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Dužina konzumiranja alkohola u godinama	1-10 godina	4 (33,3%)	5 (41,7%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	NS, 0,09
	10-20 godina	5 (5,0%)	3 (3,0%)	7 (7,0%)	4 (4,0%)	
	20-30 godina	34 (49,3%)	31 (44,9%)	4 (5,8%)	0 (0,0%)	
Obrazac pijenja alkohola	Niskorizično pijenje	22 (62,9%)	13 (37,1%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	< 0,05
	Rizično pijenje	21 (42,9%)	24 (49,0%)	4 (8,2%)	0 (0,0%)	
	Štetno pijenje	0 (0,0%)	2 (15,4%)	10 (76,9%)	1 (7,7%)	
	Zloupotreba alkohola	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3	

LEGENDA: *Prema hi kvadrat testu ili Fisher-ovom testu; **Oduzto depresivnih tegoba; ***Blago izdražene depresivne tegobe; ****Umjerene depresivne tegobe; *****Ozbiljne depresivne tegobe;

DISKUSIJA

Istraživanje je utvrdilo postojanje depresije kod 64% osoba koje konzumiraju alkohol (39% blaga depresija, 14% umjerena depresija i 4% ozbiljna depresija). U istraživanju grupe autora iz Kenije sekundarna depresija bila je prisutna kod 68,3% osoba koje konzumiraju alkohol [9]. Istraživanja provedena u Engleskoj verifikovala su postojanje umjerene depresije u 47% osoba sa dijagnozom alkoholizma. Ozbiljne depresivne tegobe imalo je 34% osoba koje konzumiraju alkohol [1]. Istraživanje grupe autora u Nepal u utvrdilo je postojanje depresije kod 41,7% osoba hospitalizovanih zbog zloupotrebe alkohola [10]. Istraživanje nije verifikovalo statistički značajnu razliku u prisustvu depresije u odnosu na pol ispitanika koji konzumiraju alkohol. Istraživanja grupe autora iz Nizozemske došla su do zaključka da osobe ženskog pola koje konzumiraju alkohol imaju statistički značajno veći rizik od sekundarne depresije [11]. Istraživanja grupe autora u Tajvanu i Sjedinjenim Američkim državama utvrdila su snažnu povezanost upotrebe alkohola i depresije kod učenika viših razreda osnovne škole. Upotreba alkohola u ranom adolescentnom periodu rezultuje promjenama u frontalnom i limbičkom korteksu odgovornim za afektivna oštećenja [12,13]. Studije provedene u Rusiji utvrdile su da je konzumiranje alkohola kod osoba ženskog pola povezano sa bržim razvojem depresije u odnosu na muškarce. Kao mogući razlog navodi se činjenica da žene razvijaju veću koncentraciju alkohola u krvi od muškaraca nakon što piju ekvivalentne količine alkohola po kilogramu tjelesne mase [14,15]. Osim toga žene imaju veći rizik od razvoja depresije kao posljedice rodni razlika u ulogama u savremenom društvu [16]. Životna dob 40-59 godina bila je povezana sa statistički značajno češćim prisustvom depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol. U navedenom životnom dobu može doći do pojačane konzumacije alkohola u pokušaju da se savladaju rastući socioekonomski problemi. Istraživanja grupe američkih autora ukazuju da osobe koje počnu konzumirati alkohol u starijem odraslom dobu imaju statistički značajno veću mogućnost nastanka depresije od njihovih vršnjaka koji ne piju [4]. Učesnici u istraživanju sa srednjom stručnom spremom koji konzumiraju alkohol

imali su statistički značajno češće prisustvo depresije u odnosu na ispitanike sa završenom osnovnom školom i fakultetski obrazovane osobe. Češće prisustvo depresije se može objasniti značajno češćom pojavom štetnog pijenja i zloupotrebe alkohola kod istih. Dužina konzumiranja alkohola nije statistički značajno uticala na razvoj depresije. Studije ukazuju da upotreba alkohola dosta rano dovodi do razvoja depresije. Istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama ukazuju da preko 28% osoba koji konzumiraju alkohol imaju razvijenu depresiju do 30. godine života [17]. Obrazac konzumacije alkohola je u tijesnoj vezi sa nastankom depresije kod učesnika u istraživanju. Istraživanje grupe američkih autora ukazuju da muškarci koji piju 14-27 alkoholnih pića sedmično i žene koje piju 7-13 alkoholnih pića sedmično imaju statistički značajno veće prisustvo depresije u odnosu na one koji piju manje količine alkohola [3]. Istraživanja provedena u Singapuru utvrdila su alkoholnu ovisnost kao nezavisni prediktivni faktor razvoja depresivnih tegoba kod osoba ženskog pola [18]. Istraživanja provedeno u Australiji utvrdilo je statistički značajnu povezanost zloupotrebe alkohola i razvoja depresije kod mladih žena [19,20]. Studija provedena u Kini utvrdila je da niskorizično pijenje značajno smanjuje rizik od nastanka depresije kod pripadnika oba pola [21]. Istraživanje grupe američkih autora detektovala su značajno manje depresivnih tegoba kod starijih osoba sa niskorizičnom konzumacijom alkohola (navedeno su imali statistički značajno nižu koncentraciju C reaktivnog proteina) [22]. Istraživanja grupe autora u Španiji nisu utvrdila protektivni učinak umjerene konzumacije alkohola na razvoj depresije kod starijih osoba [23].

ZAKLJUČAK

Štetno pijenje alkohola je snažan prediktor prisustva depresije. Dužina trajanja upotrebe alkohola nije bila statistički značajno povezana sa prisustvom depresije. Ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu depresije u odnosu na pol osoba koji konzumiraju alkohol. Životna dob 40-59 godina i srednja stručna sprema bili su povezani sa prisustvom depresije kod osoba koje konzumiraju alkohol.

LITERATURA:

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Alkoholizam. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2013. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/nacionalni%20vodici/vodicZaDijagnostikovanjeLecenjeAlkoholizma.pdf>.
2. Sher L. Depression and alcoholism. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2004; 97 (4): 237–240. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch04>
3. Toornstra A, Massar K, Hurks PPM, Timmermans MMMS, Kok G, Curfs LMG. Perceptions of Alcohol and Alcohol Use among Community Members and Young Adults in Ukraine. *Substance Use & Misuse*. 2020. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10826084.2020.1735436?fbclid=IwAR2wldZ7Pj13zq2ZcSdwp5KQ2nIwjiBnEodzET2pqjppr9KAocrqaY1rVyY->
4. Ramsey SE, Engler PA, Stein MD. Alcohol Use Among Depressed Patients: The Need for Assessment and Intervention. *Prof Psychol Res Pr*. 2005; 36(2):203-207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874911>.
5. Mandić-Gajić G. Sekundarna depresija kod alkoholičara – klinički značaj. *Vojnosanit Pregl*. 2005; 62(9): 671–677. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2005/0042-84500509671M.pdf>.
6. Stanojević D, Jaredić B, Mandić S. Depresivnost kod adolescenata na Kosovu i Metohiji. *Timočki medicinski glasnik*. 2012; 40(3): 187-220. dostupno na: <http://www.tmg.org.rs/v370406.htm>.
7. Jackson-Koku G. Questionnaire review. Beck Depression Inventory. *Occupational Medicine* 2016;66:174–175. Available from: https://watermark.silverchair.com/kqv087.pdf?token=AQECAHi208BE490oan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAI4wggJaBgkqhkiG9w0BBwaggJLMIIcRwIBADCCAKAGCSqGSib3.
8. Williams N. The AUDIT questionnaire. *Occupational Medicine*. 2014; 64 (4): 308. Available from: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu011>.
9. Kuria MW, Ndeti DM, Obot IS, Khasakhala LI, Bagaka BM, Mbugua MN, Kamau J. The Association between Alcohol Dependence and Depression before and after Treatment for Alcohol Dependence. *ISRN Psychiatry*. 2012;482802. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3658562/#_ffn_sectitle.
10. Khalid A, Kunwar AR, Rajbhandari KC, Sharma VD, Regmi SK. A study of prevalence and comorbidity of depression in alcohol dependence. *Indian J Psychiatry*. 2000;42(4):434–438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2962747/pdf/IJPsy-42-434.pdf>.
11. Boschloo L, Vogelzangs N, Smit JH, Brink W, Veltman DJ, Beekman ATF et al. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders. Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*. 2011. 131 (1–3): 233-242. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032710007494?via%3Dihub>.
12. Wichaidit W, Pruphetkaew N, Assanangkornchai S. Variations by sex and age in the association between alcohol use and depressed mood among Thai adolescents. *Plos One*. 2019. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0225609>
13. Danzo S, Connell AM, Stormshak EA. Associations between alcohol-use and depression symptoms in adolescence: Examining gender differences and pathways over time. *J Adolesc*. 2017;56:64-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578443/>
14. Zhan W, Shaboltas AV, Skochilov RV, Kozlov AP, Krasnoselskikh TV, Abdala N. Gender differences in the relationship between alcohol use and depressive symptoms in St. Petersburg, Russia. *J Addict Res Ther*. 2012;3(2):1000124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519357/>.
15. Boykoff N, Schneekloth TD, Hall-Flavin D, et al. Gender differences in the relationship between depressive symptoms and cravings in alcoholism. *Am J Addict*. 2010;19(4):352–356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671371/>.
16. Nazroo JY. Exploring Gender Difference in Depression. *Psychiatric Times*. 2001; 18: (3). Available from: <https://www.psychiatristimes.com/depression/exploring-gender-difference-depression>.
17. Brière FN, Rohde P, Seeley JR, Klein D, Lewinsohn PM. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Comprehensive psychiatry*. 2014; 55(3): 526-533. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131538/>.
18. Subramaniam M, Valli Mahesh M, Xu Peh C, Tan J, Fauziana R, Satghare Pet al. Hazardous alcohol use among patients with schizophrenia and depression. *Alcohol*. 2017; 65: 63-69. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0741832916302828?token=840872A69CF6EE320435564672CB2AF00847E78DE646B8706E11F58439EB8B6F7DBA54171ACDBBF51AE8324A7719BF38>.
19. Powersa J, Duffya L, Burnsb L, Loxtona D. Binge drinking and subsequent depressive symptoms in young women in Australia. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016; 161: 86-94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871616000478?via%3Dihub>.
20. Ying Lee Y, Wang P, Abdin E, Chang S, Shafie S, Sambasivam Ret al. Prevalence of binge drinking and its association with mental health conditions and quality of life in Singapore. *Addictive Behaviors*. 2020; 100: 106114. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460319304460?fbclid=IwAR2S5_Zp04p2wuPjgluRtUBml0aDrMe5PwAG_nVNh7v6YhX4Zulo6-zQ7A
21. Li J, Wang H, Li M, Shen Q, Li X, Zhang Yet al. Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2020. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.14935?fbclid=IwAR1hALiPkFt9JbwL1N_92Pv7JJOsr6I0sd9gkkohtTYKVXdeMHj9gHjhl7o
22. Paulson D, Shah M, Herring D, Scott R, Herrera M, Brush Det al. The relationship between moderate alcohol consumption, depressive symptomatology, and C-reactive protein: the Health and Retirement Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33: 316–324. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fggs.4746>
23. García-Esquinas E, Ortolá R, Galán I et al. Moderate alcohol drinking is not associated with risk of depression in older adults. *Sci Rep* .2018; 8: 11512 (2018). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29985-4?fbclid=IwAR1H7j0jTuVNvYuOMaGDBkNedvVtMat-2Hw9l5ddLg8pLDbwM4KDiJMGdtU>

UDK 616.97-036.22-053.9
COBISS.SR-ID 16474121

РАЗЛОГ ПОСЕТЕ СТАРИЈИХ ПАЦИЈЕНАТА СЛУЖБИ ЗА ВЕНЕРИЧНЕ БОЛЕСТИ И ЊИХОВО ЗНАЊЕ О ПОЛНО ПРЕНОСИВИМ БОЛЕСТИМА

Милан Бјекић (1), Сандра Шипетић-Грујичић (2), Христина Влајинац (2)

(1) ГРАДСКИ ЗАВОД ЗА КОЖНЕ И ВЕНЕРИЧНЕ БОЛЕСТИ, БЕОГРАД; (2) ИНСТИТУТ ЗА ЕПИДЕМИОЛОГИЈУ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ЗАХВАЛНИЦА: Пројекат је потпомогнут од Министарства науке и технологије Републике Србије, кроз уговор број 175042 (2011-2014)

Сажетак: Увод: Већи број студија широм света је показао пораст обољевања од многих полно преносивих болести (ППБ) међу особама старијим од 50 година. Старија лица обично знају мање о ППБ, ХИВ-у и сиди од млађих особа. Циљ овог истраживања је био да се утврди зашто старије особе траже помоћ венеролога и да се процени њихово знање о ППБ. Материјал и методе: Подаци су прикупљани од узастопних пацијената старијих од 60 година који су посетили венеролошку службу у Градском заводу за кожне и венеричне болести у Београду у периоду од јула до децембра 2017. године. Један дерматовенеролог је прегледао и интервјуисао све учеснике коришћењем упитника. Резултати: Од укупног броја учесника (174 пацијента), 23,56% је имало неку ППБ, 58,62% неко друго генитално обољење и 17,82% је дошло због саветовања. Најчешће вирусне полне инфекције су биле акутне и рецидивантне гениталне брадавице и рецидиви гениталног херпеса, док је најчешћа бактеријска ППБ био сифилис. Од обољења која нису била полно преносива најчешћи су баланитис код мушкараца и lichen sclerosus код особа оба пола. Просечан скор знања о свакој ППБ (знање је рангирано од „0“ – потпуно необавештен, до „5“ – врло обавештен), кретао се од 0,63 до 2,71. Најбољи је био за сифилис, потом гонореју, ХИВ/сиду, хепатитис Б, полне брадавице и хламидијазу. Тачне одговоре на питања која су се односила на опште знање о ППБ дало је од 56% до 96% учесника. Закључак: Знатан број старијих људи који су потражили помоћ венеролога имао је ППБ. Велики дефицит знања о ППБ није се значајно разликовао међу пацијентима који су имали и онима који нису имали ППБ.

Кључне речи: полно преносиве болести, гениталне дерматозе, ХИВ, саветовање, старији људи, знање о полно преносивим болестима

УВОД

Иако се полно преносиве болести (ППБ) чешће јављају код младих особа, подаци из читавог света указују на повећање њихове учесталости међу лицима старијим од 50 година [1-4]. Укупан удео лица старости од 60 и више година у светској популацији је у 1950. години износио 8% (200 милиона особа), у 2011. години 11% (760 милиона особа), а процењује се да ће у 2050. години износити 22% (2 милијарде особа) [5]. У Србији је такође током последњих шест деценија дошло до пораста популације старије од 60 година са 0,6 милиона у 1948. години на 1,8 милиона у 2011. години [6].

Сексуална активност је присутна и у старијим годинама, а са њом и ризик за

преношење полних болести. Најчешћи фактори који доприносе порасту обољевања од полних болести код старијих особа су: дужи животни век, бољи квалитет живота услед напретка медицине, већа стопа разведених лица и особа којима је брачни партнер преминуо, упознавање нових партнера и могућност лакшег упознавања преко друштвених мрежа, ефикасна средства у терапији еректилне дисфункције, недостатак страха од нежељене трудноће и некоришћење кондома током сексуалне активности [4]. Са друге стране, старије особе нису у фокусу едукација о ППБ, те су и њихова знања о полним болестима и ХИВ инфекцији лошија у односу на младе [7].

Већина пацијената који долазе на преглед код венеролога су млађег узраста. Подаци о инциденцији сифилиса и гонореје у Србији у 2016. години указују да су најниже стопе инциденције ових обољења забележене код особа старијих од 50 година (0,35 на 100,000 за сифилис и 0,11 на 100,000 за гонореју) [8]. Циљ нашег истраживања је био да утврдимо разлог доласка особа старијих од 60 година у службу за полне болести Градског завода за кожне и венеричне болести у Београду и проценимо њихово знање о ППБ.

МЕТОД РАДА

У епидемиолошку студију пресека били су укључени сви пацијенти старости од 60 и више година који су посетили венеролошку службу Градског завода за кожне и венеричне болести у Београду. Истраживање је спроведено од 1. јула до 31. децембра 2017. године и обухватило је 174 пацијента. Један дерматовенеролог је прегледао и анкетирао све пацијенте. На основу упитника сакупљени су подаци о демографским карактеристикама испитаника (узраст, образовање, брачни статус), подаци о сексуалној активности и полним болестима (сексуална оријентација, податак о сталном партнеру, ХИВ статус, када је био последњи сексуални однос и да ли је том приликом коришћен кондом, број сексуалних партнера у последњих 6 месеци и подаци о полним болестима у личној анамнези) и разлогу доласка у венеролошку службу. Дијагнозе обољења су постављене на основу клиничког прегледа пацијената и лабораторијских анализа. Процена знања испитаника о ППБ вршена је на основу упитника од 14 питања (7 питања по типу да ли је одређена тврдња тачна/нетачна и 7 питања на Ликертовој

скали са одговорима рангираним од „необавештен потпуно“ до „врло обавештен“) преузетих из студије Андрее Џенингс [9].

Подаци су представљени бројевима и процентима. Према постављеној дијагнози пацијенти су подељени у три групе: пацијенти са ППБ, пацијенти без ППБ и пацијенти без дијагнозе, они који су дошли по савет. За анализу података пацијенти су подељени у две групе, на пацијенте са ППБ и на пацијенте без ППБ. У статистичкој анализи коришћени су χ^2 квадрат тест и т-тест, а вредности $p < 0,05$ сматране су статистички значајним.

Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Градског завода за кожне и венеричне болести у Београду (број 3/2017).

РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обухватило 174 пацијента од којих је 41 особа имала ППБ (26 акутну полну инфекцију а 15 рецидивантну полну инфекцију), 102 пацијента су имала невенерично обољење гениталне регије, а 31 особа је дошла по савет (питања везана за еректилну дисфункцију, лекове за еректилну дисфункцију, лубриканте и због страха од полних инфекција). Код 23,3% мушкараца и 20,8% жена је дијагностикована нека полна болест. Најчешће вирусне инфекције су биле кондиломи и рецидивантни генитални херпес, а најчешћа бактеријска инфекција сифилис. Код пацијената који нису имали ППБ, најчешће се јављао баланитис код мушкараца и lichen sclerosus код припадника оба пола. Табела 1

Табела 1. Разлог доласка у службу за полно преносиве болести

Дијагноза	Мушкарци (150 особа) Број	Жене (24 особе) Број
Акутне ППБ:		
Трихомонијаза	2	2
Гонореја	2	-
Хламидијаза	2	-
Негонорочни уретритиси	3	-
Рани сифилис	5	-
Примарни генитални херпес	2	-
Кондиломи	7	1
Рецидивантне ППБ:		
Генитални херпес	4	3
Кондиломи	8	-

Невенеричне болести:		
Баланитис	50	-
Лихен склерозус	13	9
Генитални екцем	4	4
Кандидијаза	5	1
Пеиронијева болест	4	-
Фимоза	6	-
Ангиокератоми	3	3
Нема обољења/ саветовање	30	1

ППБ, полно преносиве болести

За даље анализе сви пацијенти су подељени у две групе: а) група пацијената са ППБ (41 особа) и б) група пацијената без ППБ коју су чиниле особе са невенеричним обољењем

гениталија и особе које су дошле по савет (укупно 133 пацијента). Њихове демографске и карактеристике везане за сексуалне активности приказане су у табели 2.

Табела 2. Неке карактеристике учесника истраживања

Карактеристика	Пацијенти са ППБ (41 особа) Број (%)	Пацијенти без ППБ (133 особе) Број (%)	Укупно (174 особе) Број (%)
Године старости:			
60 – 64	20 (48.8)	39 (29.3)	59 (33.9)
65 – 69	11 (26.8)	35 (26.3)	46 (26.4)
70 – 74	6 (14.6)	28 (21.1)	34 (19.5)
75 – 79	3 (7.3)	23 (17.3)	26 (14.9)
≥ 80	1 (2.4)	8 (6.0)	9 (5.2)
Пол:			
Мушкарац	35 (85.4)	115 (86.5)	150 (86.2)
Жена	6 (14.6)	18 (13.5)	24 (13.8)
Брачни статус:			
У браку	21 (51.2)	75 (56.4)	96 (55.2)
Самац/самица	5 (12.2)	8 (6.0)	13 (7.5)
Разведен/ а	11 (26.8)	29 (21.8)	40 (23.0)
Удовац/ удовица	4 (9.8)	21 (15.8)	25 (14.4)
Школовање (број година):			
≤ 8	4 (9.8)	6 (4.5)	10 (5.7)
9 -12	18 (43.9)	63 (47.4)	81 (46.6)
> 12	19 (46.3)	64 (48.1)	83 (47.7)
Сексуална оријентација:			
Хетеросексуална	36 (87.8)	133 (100.0)	169 (97.1)
Хомосексуална	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (1.7)
Бисексуална	2 (4.9)*	0 (0.0)	2 (1.1)
ХИВ тест:			
Позитиван	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Негативан	7 (17.1)	9 (6.8)	16 (9.2)
Непознато	34 (82.9)†	124 (93.2)	158 (90.8)
Разлог доласка у службу за ППБ			
Сумња на ППБ			
Генитални симптоми	2 (4.9)	1 (0.8)	3 (1.7)
Симптоми ППБ	18 (43.9)	101 (75.9)	119 (68.4)
Саветовање	21 (51.2)	0 (0.0)	21 (12.1)
	0 (0.0)*	31 (23.3)	31 (17.8)
Стални сексуални партнер:			
Да	33 (80.5)	87 (65.4)	120 (69.0)
Не	8 (19.5)	46 (34.6)	54 (31.0)
Последњи сексуални контакт:			
≤ 3 месеца	31 (75.6)	68 (51.1)	99 (56.9)
> 3 месеца	10 (24.4)‡	65 (48.9)	75 (43.1)
Број сексуалних партнера у последњих 6 месеци:			
0	10(24.4)	62 (46.6)	72 (41.4)
1 – 2	23 (56.1)	69 (51.9)	92 (52.8)
≥ 3	8 (19.5)*	2 (1.5)	10 (5.7)
Коришћење кондома при			

последњем сексуалном односу:			
Да	2 (4.9)	7 (5.3)	9 (5.2)
Не	39 (95.1)	126 (94.7)	165 (94.8)
ППБ у личној анамнези:			
Да	29 (70.7)	37 (27.8)	66 (37.9)
Не	12 (29.3)*	96 (72.2)	108 (62.1)

ХИВ, Вирус хумане имунодефицијенције; ППБ – Полно преносива болест; За упоређивање пацијената са и без полно преносивих болести: * $p < 0.001$ † $p < 0.05$ ‡ $p < 0.01$

Више од половине испитаника (63,3%) било је узраста од 60 до 69 година, 34,4% узраста од 70 до 79 година и само 5,2% имало је 80 и више година. Већину су чинили мушкарци (82,6%) са средњим (46,6%) или високим образовањем (47,7%), а скоро половина њих (44,9%) припадала је нежењеним, разведеним лицима и удовцима. Популацији мушкараца који имају секс са мушкарцима припадало је 5 пацијената (2,8%) и 90,8% свих испитаника се никада није тестирао на ХИВ инфекцију. Са изузетком 31 особе које су дошле по савет, све остале су дошле због гениталних симптома (68,4%), симптома ППБ (12,1%) или сумње на ППБ (1,7%). Сталног партнера је имало 69,0% испитаника а 56,9% пацијената је имало сексуални однос у претходна 3 месеца. Током последњих 6 месеци 41,4% испитаника није имало ниједног сексуалног партнера, 52,8% је имало 1 до 2, а само 5,7% је имало више од 3 партнера. Током последњег сексуалног односа чак 94,8% испитаника није користило кондом, а податак о полним болестима у личној анамнези имало је 37,9% испитаника.

Пацијенти са ППБ и они без њих су се значајно разликовали у неколико карактеристика. Хомосексуална и бисексуална оријентација су забележене само код пацијената са ППБ ($p < 0,001$) и у овој

групи су пацијенти чешће дали податак да су се тестирали на ХИВ инфекцију ($p < 0,05$). У поређењу са пацијентима без ППБ, они са ППБ су чешће долазили код венеролога због сумње на полну болест или са симптомима ППБ, него због гениталних симптома или саветовања ($p < 0,001$), имали су сексуални однос у претходна 3 месеца ($p < 0,01$), већи број сексуалних партнера у последњих 6 месеци ($p < 0,001$) и чешћи податак о полним болестима у личној анамнези ($p < 0,001$). Опште знање испитаника о ППБ (на основу одговора на питања да ли је одређена тврдња тачна/ нетачна) приказано је у табели 3. Скоро сви испитаници су знали да се ППБ преносе сексуалним путем (97,7%) и да ако се не лече, могу да утичу на сексуално здравље и репродуктивне органе (99,4%). Више од половине испитаника је знало да су неке полне болести неизлечиве (60,3%) као и да особа може имати ППБ, а да притом нема никакве знаке и симптоме (61,5%). Иако је значајан број испитаника мислио да су ППБ само проблем младих особа (59,2%), мали проценат њих је сматрао да старије особе не треба да се лече од ППБ (3,4%) и да само млади могу добити полну болест ако су изложени инфекцији (8,0%). Упоређиване групе се нису међусобно значајно разликовале према знању о ППБ.

Табела 3. Опште знање испитаника о полно преносивим болестима

Тврдња	Пацијенти са ППБ (41 особа) Тачно/ Нетачно	Пацијенти без ППБ (133 особе) Тачно/ Нетачно	Укупно (174 особе) Тачно/ Нетачно
Полно преносива болест (ППБ) је болест која се преноси полним контактом.	97.6% vs. 2.4%	97.7% vs. 2.3%	97.7% vs. 2.3%
ППБ су понекад неизлечиве.	58.5% vs. 41.5%	60.9% vs. 39.1%	60.3% vs. 39.7%
Уколико се не дијагностикују или не лече, ППБ могу да утичу на полне и репродуктивне органе.	100.0% vs. 0.0%	99.2% vs. 0.8%	99.4% vs. 0.6%
ППБ су једино проблем младих.	58.5% vs. 41.5%	59.4% vs. 40.6%	59.2% vs. 40.8%
Особа може да има ППБ без икаквог знака или симптома.	70.7% vs. 29.3%	58.6% vs. 41.4%	61.5% vs. 38.5%
Нема потребе за лечењем ППБ уколико сте старија особа.	2.4% vs. 97.6%	3.8% vs. 96.2%	3.4% vs. 96.6%
Само младе особе могу да добију ППБ уколико су изложени инфекцији	9.8% vs. 90.2%	7.5% vs. 92.5%	8.0% vs. 92.0%

ППБ, Полно преносива болест.

Средња вредност скова опаженог знања о свакој појединачној полној болести код испитаника се кретала од 0,61 до 2,80 (табела 4). Најбоље просечно знање било је за сифилис (2,71), гонореју (2,69) и ХИВ/сиду (2,56), потом за хепатитис Б (1,43), генитални херпес (1,31) и кондиломе (1,10), док је

најниже било за хламидијазу (0,63). Између испитиваних група није било значајних статистичких разлика, изузев у знању о кондиломима које је било боље код пацијената са ППБ у односу на пацијенте без ППБ (1,51 vs. 0,98, $p < 0,05$).

Табела 4. Знање испитаника о појединачним полно преносивим болестима - просечан скор*

Обољење	Пацијенти са ППБ (41 особа) Просечан скор (SD)	Пацијенти без ППБ (133 особе) Просечан скор (SD)	Укупно (174 особе) Просечан скор (SD)
Гонореја	2.75 (1.68)	2.67 (1.59)	2.69 (1.61)
Сифилис	2.80 (1.63)	2.68 (1.62)	2.71 (1.62)
Кондиломи	1.51 (1.61)†	0.98 (1.46)	1.10 (1.61)
Генитални херпес	1.32 (1.52)	1.31 (1.45)	1.31 (1.46)
Хепатитис Б	1.34 (1.59)	1.46 (1.62)	1.43 (1.61)
ХИВ/сида	2.54 (1.70)	2.57 (1.70)	2.56 (1.69)
Хламидијаза	0.68 (1.17)	0.61 (1.19)	0.63 (1.18)

SD, стандардна девијација * Знање је рангирано од „0“ – потпуно необавештен, до „5“ – врло обавештен; † $p < 0.05$ - за упоређивање пацијената са и без полно преносивих болести

ДИСКУСИЈА

Од укупног броја пацијената старости 60 и више година, који су се обратили дерматовенерологу у Градском заводу за кожне и венеричне болести у Београду, 23,6% је имало ППБ, 59,2% је имало неко невенерично генитално обољење а 17,2% је дошло због саветовања. Њихово опште знање о ППБ, као и знање о појединачним полним болестима било је незадовољавајуће и није се значајно разликовало између испитиваних група.

Попут младих особа, и старији испољавају сексуалну жељу, а за њих је сексуална активност и потврда физичког функционисања, начин успостављања самопоуздања и извор телесног задовољства [10]. Међутим, на њихово сексуално функционисање утиче присуство различитих обољења, депресија или смрт сексуалног партнера [11].

Незаштићени сексуални односи, ризично сексуално понашање и дефицит знања о полним болестима утичу на пораст оболевања од ППБ међу старијом популацијом [4, 9]. Иако је већина наших испитаника дошла у венеролошку службу због неких гениталних дерматоза или због саветовања, полна болест је дијагностикована код четвртине пацијената, што је у складу са резултатима других

истраживања [12, 13]. Кондиломи, генитални херпес и сифилис су биле најчешће ППБ код наших испитаника. Грифитс и Дејвид су објавили да је 23% старијих особа дошло у службу за генитоуринарне болести због неке полне инфекције, најчешће се радило о гениталном херпесу [12]. Истраживање Тобина и сарадника показало је да је 18% мушкараца и 2% жена старијих од 50 година дошло у установу за генитоуринарне болести због неке ППБ [13].

У односу на наше испитанике који нису имали ППБ, у групи особа са ППБ значајно је више било мушкараца који су имали секс са мушкарцима. Сви случајеви раног сифилиса су дијагностиковани међу њима. Епидемија сифилиса која се десила у Београду током 2014. године преодоминантно је захватила популацију мушкараца који су имали секс са мушкарцима, а 5% инфицираних особа било је старије од 50 година [14]. У поређењу са својим хетеросексуалним вршњацима, старији хомосексуалци имају већи ризик за добијање ХИВ инфекције и других полних болести [15]. Наши пацијенти хомосексуалне/бисексуалне оријентације са ППБ су имали већи број партнера у последњих 6 месеци, последњи сексуални однос у претходна 3 месеца, тестирали су се на ХИВ и имали су неку полну болест у личној анамнези.

Иако су наши испитаници са ППБ били више сексуално активни, њихово опште знање о ППБ се није разликовало од пацијената који нису имали ППБ. Постојао је недостатак знања у вези са следећим тврдњама у упитнику: ППБ су некад неизлечиве, ППБ су проблем само младих људи и неко може имати ППБ без икаквих симптома. Наши резултати су у складу са резултатима студије урађене међу ветеранима у Охају [9]. Узимајући у обзир добијене резултате, претпостављамо да је означавање тврдње „ППБ су једино проблем младих“ као тачне, последица тога што су неки испитаници погрешно протумачили тврдњу, односно, знајући да су полне болести чешће код млађих него код старијих особа, сматрали да, због тога, те болести представљају проблем само за младе. Просечно знање испитаника о појединачним полним болестима било је прилично лоше. Најбољи скор је био за сифилис, гонореју и ХИВ/сиду, а најнижи за хламидијазу. То би се могло објаснити чињеницом да су сифилис и гонореја „старе болести“ са којима су испитаници већ упознати, док хламидијаза представља „нову болест“. Боље знање о ХИВ-у/сиди везано је за чињеницу да су инфекција и болест најопасније, те праћене страхом и стигматизацијом. Боље знање о кондиломима међу испитаницима у групи са

ППБ могло би се објаснити тиме да их је чак 40% имало у личној анамнези, па су током третмана обољења били едуковани од стране здравствених радника.

Ограничење овог истраживања је то што није спроведено на репрезентативном узорку старијих особа, већ само на онима који су посетили венеролошку службу и стога је упитно да ли се резултати истраживања могу генерализовати.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања су показали да је значајан број старијих особа које су посетиле венеролошку службу (23,6%) имало неку полну болест. Просечан скор знања о појединачним полним болестима (знање рангирано од „0“, што значи потпуно необавештен, до „5“, што значи врло обавештен), кретао се од 0,63 до 2,71. Тачни одговори који су се односили на опште знање о ППБ забележени су код 59% до 96% испитаника. Дефицит знања о ППБ и некоришћење кондома код старијих особа указују на потребу за здравственом едукацијом ове популације. Здравствени радници би требало и старијим лицима да пруже адекватну едукацију о ППБ, да узму податке о сексуалним активностима пацијената приликом прегледа и по потреби их упуте на тестирање за ППБ.

ЛИТЕРАТУРА:

- Bodley-Tickell AT, Olowokure B, Bhaduri S, White DJ, Ward D, Ross J, et al. Trends in sexually transmitted infections (other than HIV) in older people: Analysis of data from an enhanced surveillance system. *Sex Transm Infect* 2008; 84 (4): 312-7.
- Choe HS, Lee SJ, Kim CS, Cho YH. Prevalence of sexually transmitted infections and the sexual behavior of elderly people presenting to health examination centers in Korea. *J Infect Chemotherapy* 2011; 17 (4): 456-61.
- Pearline RV, Tucker JD, Yuam LF, Bu J, Yin YP, Chen XS, et al. Sexually transmitted infections over fifty years of age in China. *AIDS Patient care and STDs* 2010; 24 (6): 345-7.
- Minichiello V, Rahman S, Hawkes G, Pitts M. STI epidemiology in the global older population: emerging challenges. *Perspect Public Health* 2012; 132 (4): 178-81.
- Beard JR, Biggs S, Bloom DE, Fried LP, Fried LP, Hogan P, et al. Global population ageing: peril or promise. Geneva: World Economic Forum 2011: 4-6.
- Statistical Office of the Republic of Serbia: 2011 Census of Population, Households and Dwellings in the Republic of Serbia. Belgrade: Statistical Office of the Republic of Serbia; 2014.
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357 (8): 762-74.
- Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut": Center for Disease Control and Prevention: Report of infectious diseases in the Republic of Serbia in 2016. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut"; 2017.
- Jennings A. Knowledge of sexually transmitted infections among older veterans. *J Gerontol Geriatr Res* 2015; 4 (2): 203.
- Kalra G, Subramanyam A, Pinto C. Sexuality: Desire, activity and intimacy in the elderly. *Indian J Psychiatry* 2011; 53 (4): 300-6.
- Pfeiffer E, Verwoerd A, Davis GC. Sexual behavior in middle life. *Am J Psychiatry* 1972; 128 (10): 1262-7.
- Griffiths M, David N. Sexually transmitted infections in older people. *Int J STD AIDS* 2013; 24 (9): 756-7.
- Tobin JM, Harindra V. Attendance by older patients at a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2001; 77 (4): 289-91.
- Bjekić M, Šipetić-Grujičić S, Begović-Vuksanović B, Rafailović N, Vlajinac H. Syphilis resurgence in Belgrade, Serbia in the new millennium - an outbreak in 2014. *Cent Eur J Public Health* 2017; 25 (4): 171-6.
- Poynten IM, Grulich AE, Templeton DJ. Sexually transmitted infections in older populations. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26 (1): 80-5.

UDK 616-001:796.071"2018/2019"
COBISS.SR-ID 16478729

POVREDE USLED PRENAPREZANJA KOD MLADIH SPORTISTA

Danilo Višnjevac (1), Vesna Petrović (1), Tanja Rožek Mitrović (1), Slavica Višnjevac (2)

(1) DOM ZDRAVLJA "DR MILORAD MIKA PAVLOVIĆ" INĐIJA; (2) POLIKLINIKA "DR VIŠNJEVAC" INĐIJA

SAŽETAK: UVOD. Kod povreda usled prenaprezanja ne postoji jasan pojedinačni događaj koji se može povezati sa povredom. Smatra se da nastaju kao posledica ponavljano submaksimalnog opterećenja muskuloskeletnog sistema koje nije praćeno adekvatnim odmorom. Cilj istraživanja je utvrditi učestalost povreda usled prenaprezanja kod mladih sportista, njihovu polnu strukturu i anatomsku lokalizaciju, kao i njihov uticaj na nivo treninga i takmičenja u prethodnoj sezoni. MATERIJAL I METODE. Istraživanje je zasnovano na analizi upitnika koji su popunjavali sportisti na kraju sezone 2018/2019. Korišćen je upitnik Oslo Sports Trauma Research Center Overuse Injury Questioner preveden na srpski jezik i modifikovan tako da se odnosi na prethodnu sezonu. Ukupno je učestvovao 171 sportista, od čega su 99 (58,1%) bili muškarci i 72 (41,9%) žene. U istraživanju su učestvovali sportisti uzrasta od 15 do 30 godina koji su se takmičili u 5 sportskih disciplina: košarka, fudbal, odbojka, rukomet i karate. REZULTATI. Od ukupno 171 sportiste koji su učestvovali u ispitivanju kod njih 48,5% registrovana je najmanje jedna iz grupe povreda usled prenaprezanja. Kod sportista muškog pola, od ukupno njih 99, povrede su registrovane kod 44,4%. Kod žena su registrovane kod 54,8% od ukupno 72. Prema anatomskoj lokalizaciji, kod muškaraca povrede kolena su registrovane kod 40,9%, povrede leđa kod 31,8%, iste na više anatomskih lokalizacija kod 15,9% i ramena kod 11,4%. Kod žena povrede kolena su registrovane kod 47,1%, ramena kod 23%, leđa 17,6% i više lokalizacija 11,8%. Kod muškaraca koji su prijavili povredu kolena njih 61,1% imalo je puno učešće u sportskim aktivnostima ali sa problemima sa kolenom i smanjenjem obima treninga. Nešto više od polovine je izjavilo da povrede nisu uticale na učinak tokom prošle sezone i prijavilo je blag bol u kolenu. Ispitanice, veći deo njih, prijavile su puno učešće bez problema sa kolenom i nisu smanjile obim treninga kao i da problemi sa kolenom nisu uticali na učinak. Najveći procenat je prijavio blagi bol. Kod muških ispitanika kod kojih je registrovana povreda u donjem delu leđa najveći procenat 64,3% su prijavila puno učešće u sportskim aktivnostima ali sa problemima, polovina je smanjila obim treninga. U najvećem procentu 64,4% nisu uticali na učinak u toku prethodne sezone, a svi ispitanici su prijavili blag bol. Sve ispitanice su odgovorile da su imale puno učešće, ali sa problemima u donjem delu leđa. Najveći broj 71,4% je u manjoj meri smanjio obim treninga, dok je 42,8% odgovorilo da je problem u donjem delu leđa nije uticao na učinak u toku prethodne sezone i sve su prijavile blag bol. Na pitanja u vezi sa problemom sa ramenom najveći broj muških ispitanika, njih 60%, odgovorilo je da je imalo smanjeno učešće zbog problema sa ramenom. Jednak procenat (40%) je prijavio da je u manjoj meri smanjio obim treninga. Više je od polovine (60%) prijavilo da je problem sa ramenom uticao na učinak, a svi ispitanici su prijavili neki nivo bola u ramenu. Takođe, i najveći broj ženskih ispitanika, njih 77,8%, prijavilo je puno učešće ali sa problemima sa ramenom, da je smanjilo obim treninga i da su uticali na učinak u toku prošle sezone. Najveći procenat je prijavio neki nivo bola. ZAKLJUČAK. Našim istraživanjem neka od povreda usled prenaprezanja registrovana je kod gotovo polovine ispitanika, 48,5%. Povrede su češće registrovane kod osoba ženskog pola. Kod obe grupe ispitanika koleno je bilo najčešća anatomska lokalizacija

Ključne reči: sportsko prenaprezanje, sportske povrede, mladi sportisti

UVOD

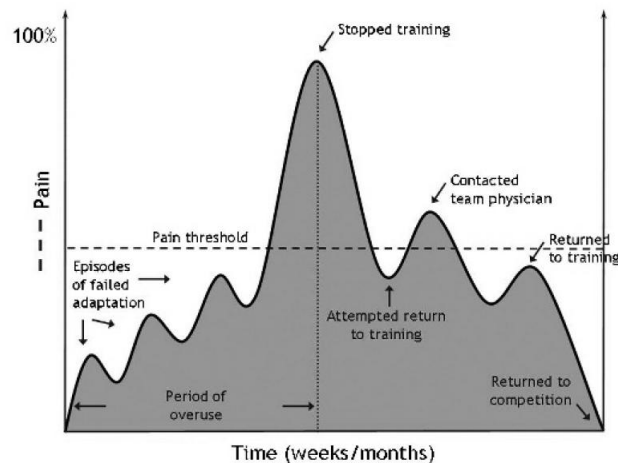
Učešće mladih u sportu i redovno bavljenje fizičkom aktivnošću nudi brojne benefite: poboljšanje opšteg zdravstvenog stanja, socijalizacija sa vršnjacima, porast samopouzdanja. Redovna fizička aktivnost i bavljenje sportom je široko promovisana zbog brojnih pozitivnih efekata. Doprinosi

poboljšanju funkcije kardiovaskularnog sistema, pozitivno utiče na razvoj nervnog i mišićnog sistema, smanjuje anksioznost. Iako decu i mlade treba ohrabrivati da učestvuju u više različitih sportskih aktivnosti i razvijaju različite veštine, danas je sve češći slučaj da mladi sportisti učestvuju u samo jednom sportu i vrši se takozvana „rana specijalizacija“ u sportu, koja se

često završi pre kraja osnovne škole. Mladi, kao i njihovi roditelji, iz želje za učešćem u elitnim ligama, dobijanju stipendije i slično te sve ranije počinju sa treninzima velikog intenziteta. Sve to dovodi do sve češćih povreda u sportu. Veliki broj učesnika u sportskim aktivnostima doveo je do toga da je sport primarni uzrok povreda kod mladih. Danas se povrede u sportu najčešće dele na akutne (traumatske) i povrede usled prenaprezanja. Traumatske povrede su rezultat specifičnog događaja, koji se može identifikovati. Kod prenaprezanja ne postoji jasan pojedinačni

događaj koji se može povezati sa povredom. Smatra se da ove povrede nastaju kao posledica ponavlanog submaksimalnog opterećenja muskuloskeletnog sistema koje nije praćeno adekvatnim odmorom. Radi se o ponavljanim mikrotraumama nastalim kao posledica ponavlanog izlaganja sili ili velikom broju ponavljanja. U većini slučajeva tkivo se na početku procesa oporavlja bez vidljivih znakova i simptoma, ipak kako se proces nastavlja, mogućnost adaptacije se iscrpljuje i rezultira klinički jasnim simptomima (grafikon 1.).

GRAFIKON 1. VREMENSKI SLED DOGAĐAJA U SPORTSKOM TRENINGU. Hipotetički pregled početka povrede tkiva i boli kod tipične povrede usled prenaprezanja u sportu. (Preuzeto od od R. Bahra. Bez povrede, ali jako boli? O metodologiji za evidentiranje simptoma povrede usled prenaprezanja u sportu. Br J Sports Med 2009;43:966–972. doi:10.1136/bjism.2009.066936)



Smatra se da su povrede usled prenaprezanja jedan od najčešćih etioloških faktorakoji dovodi do povreda kod mladih sportista i da gotovo polovina sportskih povreda kod dece i mladih pripada ovim povredama. Povrede usled prenaprezanja mogu zahvatiti: kosti, mišiće, tetive, ligamente. Postoji više faktora rizika za nastanak ovih povreda kao što su: prethodna povreda, adolescentni uzrast, viši intenzitet treninga itd. Smatra se da su ove povrede potcenjene u literature jer najveći broj studija definiše povrede na osnovu vremena odsustvovanja sa takmičenja. Tek se novijim ispitivanjima navodi termin “prisustvo bilo koje fizičke tegobe”, a pre svega bola, što je dovelo do znatno većeg broja prijavljenih povreda usled prenaprezanja. Međutim postoje i radovi koji ukazuju na prečesto korišćenje termina povrede usled prenaprezanja i savetuju da ga treba izbegavati sve dok nema definitivnih dokaza o

uzroku povrede. Najčešće ove povrede zahvataju koleno, rame i donji deo leđa. Sve više je prepoznat značaj redovnog praćenja i zaštite zdravstvenog stanja sportista. Iz tog razloga razvijeno je više sistema za prijavljivanje i praćenje bolesti i povreda kod sportista. Od 2008. Godine Međunarodni olimpijski komitet je razvio sistem za praćenje povreda. Prve zvanične smernice odnosile su se na prijavljivanje i praćenje povreda u fudbalu, a nešto kasnije su one predstavljale osnov za druge sportove. Danas se sve češće koristi upitnik razvijen 2013. godine za registrovanje povreda usled prenaprezanja. Oslo Sports Trauma Research Centre Overuse Injury Questioner ima 4 ključna pitanja i sistem odgovora i bodovanja. Upitnik prikuplja podatke na osnovu toga da li su sportisti doživeli/osetili bol, imali ograničeno učešće na treningu ili

takmičenju i smanjen obim treninga ili takmičenja.

CILJ

Cilj istraživanja je utvrditi učestalost povreda usled prenaprezanja kod mladih sportista, njihovu polnu strukturu i anatomsku lokalizaciju, kao i njihov uticaj na nivo treninga i takmičenja u prethodnoj sezoni.

MATERIAL I METODE

Istraživanje je zasnovano na analizi upitnika koji su popunjavali sportisti na kraju sezone 2018/2019. U istraživanju je učestvovao 171 sportista, uzrasta 15 do 30 godina. Ispitivani sportisti takmičili su se u 5 sportskih disciplina: košarka, fudbal, rukomet, odbojka i karate. Korišćen je upitnik Oslo Sports Trauma Research Center Overuse Injury Questioner preveden na srpski jezik i modifikovan tako da se odnosi na prethodnu sezonu.

REZULTATI

Ukupno je učestvovalo 171 sportista, od čega su 99 (58,1%) bili muškarci i 72 (41,9%) žene. U istraživanju su učestvovali sportisti uzrasta 15 do 30 godina koji su se takmičili u 5 sportskih disciplina: košarka, fudbal, odbojka, rukomet i karate. Najviše sportista bilo je uzrasta 15 godina 29,7% (51) i 16 godina 18,8% (32), zatim 18 godina 10,8% (19), dok je ostalih uzrasta bilo od 1,3% do 5,4%. Od ukupno 171 sportiste koji su učestvovali u ispitivanju kod njih 48,5% (83) registrovana je najmanje jedna iz grupe povreda usled prenaprezanja. Kod sportista muškog pola, od ukupno njih 99, povrede usled prenaprezanja su registrovane kod 44,4% (44). Kod žena su registrovane kod 54,8% (39) od ukupno 72. Prema anatomskoj lokalizaciji, kod muškaraca, povrede kolena su registrovane kod 40,9% (18), povrede leđa kod 31,8% (14), povrede na više anatomskih lokalizacija kod 15,9% (7) i povrede ramena kod

11,4% (5). Kod žena povrede kolena su registrovane kod 47,9% (18), iste ramena kod 23% (9), leđa 17,6% (7) i više lokalizacija 11,8% (5). Kod muškaraca koji su prijavili povredu kolena njih 61,1% (11) je prijavilo da je imalo puno učešće u sportskim aktivnostima ali sa problemima sa kolenom, 27,8% (5) puno učešće bez problema sa kolenom, 11,1% (2) smanjeno učešće zbog problema sa kolenom a niko nije prijavio da nije mogao učestvovati. Njih 72,2% (13) nije smanjilo obim treninga zbog problema sa kolenom, 11,1% (2) je prijavilo da je u manjoj meri smanjilo obim treninga zbog problema sa kolenom, 11,1% (2) umereno smanjilo, 5,6% (1) u većoj meri smanjilo. Na pitanje u kojoj meri su problemi sa kolenom uticali na sportski učinak tokom prošle sezone: 55,5% (10) je odgovorilo da nisu uticali, 16,7% (3) je odgovorilo u manjoj meri, 5,6% (1) je odgovorilo da su umereno uticali dok je 22,2% (4) odgovorilo da su uglavnom uticali. Blagi bol u kolenu vezan za sport prijavilo je 55,5% (10), 33,4% (6) je prijavilo umereni bol a 11,1% (2) je prijavilo jak bol. Kod žena njih 55,5% (10) je prijavilo puno učešće u sportu bez problema sa kolenom, 44,5% (8) puno učešće ali sa problemima sa kolenom, dok nije bilo prijavljenih slučajeva smanjenog učešća. Ukupno 83,3% (15) nije smanjilo obim treninga, 16,7% (3) ispitanica smanjenje obim treninga manjoj meri, niko nije prijavio veći obim smanjenja. Ukupno 61,1% (11) je prijavilo da problemi sa kolenom nisu uticali na učinak u toku prošle sezone dok je 38,9% (7) prijavilo da su u manjoj meri uticali na učinak, nije bilo odgovora da su umereno ili uglavnom uticali. Njih 22,2% (4) nije prijavilo bol u kolenu, 38,9% (7) je prijavilo da su doživele blagi bol, 27,8% (5) umereni bol i 11,1% (2) jak bol u kolenu vezan za sport. (Tabela 1.)

Tabela 1. Uticaj povreda usled prenaprezanja u predelu kolena na sportske aktivnosti prema polnoj strukturi

Odgovor	Da li ste imali problema sa učešćem u treningu ili takmičenju zbog problema sa kolenom u toku prošle sezone?				U kojoj meri ste smanjili obim učešća u treningu zbog problema sa kolenom u toku prošle sezone?				
	Puno učešće bez problema sa kolenom	Smanjeno učešće zbog problema sa kolenom	Puno učešće ali sa problemima sa kolenom	Nisam mogao učestvovati zbog problema sa kolenom	Nema smanjenja	U manjoj meri	Umereno	Uglavnom	Nisam mogao uopšte učestvovati
Muškarci	27.8%	11,1%	61.1%	0%	72.2%	11.1%	11.1%	5.6%	0%
Žene	55.6%	0%	44.4%	0%	83.3%	16.7%	0%	0%	0%

	U kojoj meri su problemi sa kolenom uticali na Vaš učinak u toku prošle sezone?					Do kog ste nivoa prošle sezone doživeli bol u kolenu vezan za Vaš sport?			
Odgovor	Nisu uticali	U manjoj meri su uticali	Umereno su uticali	Uglavnom su uticali	Nisam mogao uopšte učestvovati	Nema bola	Blagi bol	Umereni bol	Jak bol
Muškarci	55.5%	16.7%	5.6%	22.2%	0%	0%	55.5%	33.4%	11.1%
Žene	61.1%	38.9%	0%	0%	0%	22.2%	38.9%	27.8%	11.1%

Kod muškaraca kod kojih je registrovana povreda u donjem delu leđa: 35,7% (5) je prijavilo puno učešće u treningu ili takmičenju bez problema u donjem delu leđa, 64,3% (9) puno učešće ali sa problemima u donjem delu leđa, dok smanjeno učešće nije prijavljeno. Njih 50% (7) nije smanjilo obim treninga zbog problema u donjem delu leđa a 50% (7) je u manjoj meri smanjilo. Ispitanici su u 64,4% (9) odgovorili da problemi u donjem delu leđa nisu uticali na učinak tokom prošle sezone, 35,7% (5) je odgovorilo da su manjoj meri uticali dok nije bilo odgovora da su u većoj meri uticali. Svi

ispitanici koji su imali problem u donjem delu leđa su prijavili blagi bol. Kod žena sve ispitanice su odgovorile da su imale puno učešće u treningu ili takmičenju ali sa problemima u donjem delu leđa. Njih 14,3% (1) je odgovorilo da problem u donjem delu leđa nije uticao na smanjenje obima treninga, 71,4% (5) je u manjoj meri smanjilo a 14,3% (1) je umereno smanjilo. Uticaj problema u donjem delu leđa koji su uticali na učinak: 42,8% (3) nije uticao, 28,6% (2) u manjoj meri i 28,6% (2) umereno. Sve ispitanice su iskusile blage bolove u donjem delu leđa vezane za sport. (Tabela 2.)

Tabela 2. Uticaj povreda usled prenaprežanja u donjem delu leđa na trening prema polu

	Da li ste imali problema sa učešćem u treningu ili takmičenju zbog problema u donjem delu leđa tokom prošle sezone?					U kojoj meri ste smanjili obim učešća u treningu zbog problema u donjem delu leđa tokom prošle sezone?				
Odgovori	Puno učešće bez problema u donjem delu leđa	Smanjeno učešće zbog problema u donjem delu leđa	Puno učešće ali sa problemima u donjem delu leđa	Nisam mogao učestvovati i zbog problema u donjem delu leđa	Nema smanjenja	U manjoj meri	Umereno	Uglavnom	Nisam mogao uopšte učestvovati	
Muškarci	35.7%	0%	64.3%	0%	50%	50%	0%	0%	0%	
Žene	0%	0%	100%	0%	14.3%	71.4%	14.5%	0%	0%	
	U kojoj meri su problemi u donjem delu leđa uticali na Vaš učinak u toku prošle sezone?					Do kog ste nivoa prošle sezone doživeli bol u donjem delu leđa vezan za Vaš sport?				
Odgovori	Nisu uticali	U manjoj meri su uticali	Umereno su uticali	Uglavnom su uticali	Nisam mogao uopšte učestvovati	Nema bola	Blag bol	Umeren bol	Jak bol	
Muškarci	64.3%	35.7%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	
Žene	42.8%	28.6%	28.6%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	

Na pitanja u vezi problema sa ramenom, od ukupnog broja muških ispitanika: 20% (1) je odgovorio da je imao puno učešće u treningu ili takmičenju bez problema sa ramenom, 20% (1) puno učešće ali sa problemima sa ramenom i 60% (3) smanjeno učešće zbog problema sa ramenom. Da je u manjoj meri smanjio obim treninga prijavilo je 40% (2) ispitanika, 20% (1) umereno i 40% (2) uglavnom smanjilo obim treninga. Da problem sa ramenom nije uticao na učinak tokom prošle sezone odgovorilo je 40% (2) ispitanika, umereno 20% (1) i uglavnom

40% (2). Niko od ispitanika nije odgovorio da nije imao bolove u ramenu, 20% (1) je prijavilo blagi bol, dok je umereni bol u ramenu vezan za sport registrovan kod 60% (3) ispitanika a 20% (1) jak bol. Od ukupnog broja ispitanica koje su imale problem sa ramenom 22,2% (2) je imalo puno učešće bez problema sa ramenom i 77,8% (7) puno učešće ali sa problemima sa ramenom. Obim treninga zbog problema sa ramenom nije smanjilo 33,3% (3) ispitanice, u manjoj meri je smanjilo 55,6% (5) ispitanica 11,1% (1) umereno. Kod 22,2% (2) problem sa ramenom

nije uticao na učinak u toku prethodne sezone, 55,6% (5) u manjoj meri i 22,2% (2) umereno. Blagi bol u ramenu vezan za sport, imalo je

55,6% (5) ispitanica, a umeren I bez bola po 22,2% (2) ispitanica. (Tabela 3.)

Tabela 3. Uticaj povreda usled prenaprezanja u predelu ramena na trening prema polu

Odgovori	Da li ste imali problema sa učešćem u treningu ili takmičenju zbog problema u ramenu tokom prošle sezone?				U kojoj meri ste smanjili obim učešća u treningu zbog problema u ramenu tokom prošle sezone?				
	Puno učešće bez problema u ramenu	Smanjeno učešće zbog problema u ramenu	Puno učešće ali sa problemima u ramenu	Nisam mogao učestvovati zbog problema u ramenu	Nema smanjenja	U manjoj meri	Umereno	Uglavnom	Nisam mogao uopšte učestvovati
Muškarci	20%	60%	20%	0%	0%	40%	20%	40%	0%
Žene	22.2%	0%	77.8%	0%	33.3%	55.6%	11.1%	0%	0%
Odgovori	U kojoj meri su problemi u ramenu uticali na Vaš učinak u toku prošle sezone?					Do kog ste nivoa prošle sezone doživeli bol u ramenu vezan za Vaš sport?			
	Nisu uticali	U manjoj meri su uticali	Umereno su uticali	Uglavnom su uticali	Nisam mogao uopšte učestvovati	Nema bola	Blag bol	Umeren bol	Jak bol
Muškarci	40%	0%	20%	40%	0%	0%	20%	60%	20%
Žene	22.2%	55.6%	22.2%	0%	0%	22.2%	55.6%	22.2%	0%

DISKUSIJA

Smatra se da je 50% sportskih povreda kod dece i mladih povezana sa prenaprežanjem. Međutim detaljna analiza i podaci o povredama usled prenaprežanja kod dece i mladih sportista nedostaju, ali su po mišljenju sportista i trenera česte. Mladi sportisti su u većem riziku za nastanak povreda usled prenaprežanja od starijih. Za to se navodi više razloga: mineralizacija kostiju, razvoj hrskavice, nezrelost mišićno koštanog sistema, naglo povećanje trenažnih napora ali i nedostatak svesti o ovim povredama kod mladih sportista [1,4,11,13,16]. Ispitanici su različitih uzrasnih grupa, samim tim i sportskog staža, a učestvovali su u 5 sportskih disciplina. To je od značaja pošto je poznato da se povrede usled prenaprežanja mogu razlikovati u zavisnosti od uzrasta i tipa sporta [1]. Od ukupnog broja ispitanika skoro polovina (48.5%) je prijavila najmanje jednu iz grupe povreda usled prenaprežanja. Podaci iz literature se delom razlikuju, od toga da je prosečna prevalenca od 39% do 46,2% onih koji su prijavili neku povredu [7,16]. Veći broj povreda usled prenaprežanja registrovan je kod žena nego kod muškaraca 54,8% u odnosu na 44,4%. To odgovara podacima iz literature da su ove povrede češće kod osoba ženskog pola u odnosu na muški pol. Takođe se navodi da ne samo da su

češće već i da nastaju ranije [11, 13]. I kod muškaraca i kod žena najčešće povrede usled prenaprežanja su bile povrede kolena, koje su, kao i ukupan broj povreda, bile češće kod žena 47,1%. To odgovara podacima iz literature koji navode da su češće povređeni donji ekstremiteti. Smatra se da najveći broj povreda usled prenaprežanja uključuje koleno, i taj procenat se kreće od 35% do 52%. Navodi se i da su povrede kolena česte u više različitih sportova [3,10,13].

Bol u donjem delu leđa kod mladih sportista posebno zabrinjava jer je skeletni sistem u razvoju i posebno osetljiv. Sportisti koji su imali ranije problem u donjem delu leđa imaju 3-6 puta veći rizik za ponovne problem u donjem delu leđa [13]. Procenat sportista koji su prijavili problem u donjem delu leđa se razlikuje kod muškaraca i kod žena. Kod muškaraca od ukupnog broja onih koji su prijavili povrede usled prenaprežanja, njih 31,8% je prijavilo problem u donjem delu leđa. To je nešto više od procenta koji se navodi u literature (21%), mada ima podataka koji navode i čak 40% [10,13]. Kod žena taj procenat je niži i iznosi 17,6%. Za razliku od toga učestalost sportista koji su imali problem sa ramenom je veći kod žena (23%) nego kod muškaraca (11,4%). Čak i veći procenat koji su prijavile ispitanice daleko je manji od nekih podataka koji se mogu naći u

literaturi-43% (10). Udeo ispitanika koji su prijavili problem na dve ili više anatomskih lokalizacija je nešto viši kod muškaraca 15,9% u odnosu na žene 11,8%. U našem ispitivanju nije vršeno registrovanje o anatomskoj lokalizaciji povrede u odnosu na vrstu sporta. Uticaj povreda usled prenaprezanja na nivo treninga i takmičenja se delimično razlikovao u zavisnosti od anatomske lokalizacije. I kod muškaraca i kod žena najčešće je bilo zahvaćeno koleno. Ukoliko posmatramo koleno kao anatomsku lokalizaciju veći procenat muškaraca je prijavio da je imao puno učešće u treningu i takmičenju sa problemom- 61,1% u odnosu na 44,4% žena. Uticaj na učešće u treningu i takmičenju prijavili su ispitanici oba pola. Kod muškaraca je podjednak broj, njih 11,1%, prijavilo da je u manjoj meri i umereno smanjilo obim učešća. 16,7% ispitanica je u manjoj meri smanjilo obim učešća. I u jednom i drugom slučaju taj procenat je približan onom koji se može pronaći u literaturi gde navode da je 14% sportista prijavilo da utiču na njihovo trenutno učešće (16). Kod ispitanika je registrovano 16,7% kod kojih su problemi sa kolenom u manjoj meri uticali na učinak u takmičenju, kod 6,7% je registrovan umeren uticaj na učinak i čak 22,2%-uglavnom uticaj na učinak u toku takmičenja. Procenat ispitanica koje su prijavile da je problem sa kolenom u manjoj meri uticao na učinak u takmičenju je nešto veći i iznosi 38,9%. Ispitanici su prijavili blagi bol zbog problema sa kolenom u 55,6%, umereni bol u 33,3% i jak bol u 11,1% slučajeva. Ispitanice blagi bol u 38,9%, umereni 27,8% i jak bol u 11,1% slučajeva. Imajući u vidu navedene učestalosti, moglo bi se zaključiti da su povrede kolena nešto veći uticaj imale kod muških ispitanika u odnosu na ženske. Ukoliko posmatramo donji deo leđa kao anatomsku lokalizaciju povrede usled prenaprezanja, one su nešto veći uticaj imale kod ženskih ispitanika. Dok je kod muškaraca njih 64,3% prijavilo puno učešće u treningu ili takmičenju ali sa problemima u donjem delu leđa, to je prijavilo 100% ispitanica kod kojih je registrovan problem u donjem delu leđa. Njih 71,4% je prijavilo da je u manjoj meri smanjilo obim treninga dok je kod muškaraca taj procenat 50%. Kod ispitanika njih 35,7% je prijavilo da je problem u donjem delu leđa u manjoj meri uticao na učinak u takmičenju, dok

je kod ispitanica taj procenat iznosio 28,6%. Međutim, isti broj 28,6% je prijavilo da je umereno uticao na učinak u takmičenju, dok kod muških ispitanika taj odgovor nije registrovan.

Ispitanici oba pola najveće problem imali su kada je rame bilo anatomska lokalizacija povreda usled prenaprezanja. Kod muškaraca 20% je prijavilo puno učešće ali sa problemima sa ramenom, dok je čak 60% prijavilo smanjeno učešće. Kod žena 77,8% je prijavilo puno učešće ali sa problemima sa ramenom. Obim treninga zbog problema sa ramenom u manjoj meri smanjilo je 40% ispitanika i 55,6% ispitanica, dok je 20% ispitanika umereno smanjilo obim treninga. Povrede u predelu ramena imale su dosta veliki uticaj na učinak u takmičenju. Tako je 40% ispitanika prijavilo da su povrede ramena uglavnom uticale na učinak dok je 55,6% ispitanica prijavilo da su povrede ramena u manjoj meri uticale na učinak. Kod oba pola je u visokom procentu registrovano prisustvo bola.

Naše ispitivanje ima nekoliko ograničenja. Pre svega retrospektivno prikupljanje podataka koje od sportiste zahteva da se seti povrede. Ali prospektivno prikupljanje, iako se preporučuje, ne mora biti i potpunije. Neka istraživanja su pokazala i da su ti rezultati slični, objašnjavajući to činjenicom da sportisti lakše prijave povredu na kraju sezone (8,13). Povrede usled prenaprezanja su registrovane na osnovu prijave sportiste i nije zahtevalo kliničku potvrdu, što je možda dovelo da se i "uobičajeni bol" vezan sa treningom registruje kao povreda usled prenaprezanja.

ZAKLJUČAK

Našim istraživanjem neka iz grupe povreda usled prenaprezanja registrovana je često 48,5%, kod gotovo polovine ispitanika. Povrede su češće registrovane kod osoba ženskog pola. Kod obe grupe ispitanika koleno je bilo najčešća anatomska lokalizacija. U odnosu na nivo treninga i takmičenja povrede kolena su nešto veći uticaj imala kod ispitanika muškog pola. Povrede lokalizovane u donjem delu leđa imale su veći uticaj na nivo treninga i takmičenja u žena. Najveći uticaj na nivo treninga i takmičenja, kod ispitanika oba pola, imale su povrede ramena.

LITERATURA:

1. John P. DiFiori, Holly J. Benjamin, Joel Brenner, Andrew Gregory, Neeru Jayanthi et al. Overuse Injuries and Burnout in Youth Sports: A Position Statement from the American Medical Society for Sports Medicine. *Clin J Sport Med* 2014;24(1):3-20. doi: 10.1097/JSM.0000000000000060.
2. Soligard T, Steffen K, Palmer D, Alonso JM, Bahr R. Et al. Sports injury and illness incidence in the Rio de Janeiro 2016 Olympic Summer Games: A prospective study of 11274 athletes from 207 countries. *Br J Sports Med* 2017;0:1-8.DOI:10.1136/bjsports-2017-097956
3. Cheron C, Le Scanff C, Leboeuf-Yde C. Association between sports type and overuse injuries of extremities in adults: a systematic review. *Chiropractic and Manual Therapies* 2017 25:4. DOI 10.1186/s12998-017-0135-1
4. C.P. van Wilgen, E.A.L.M. Verhagen. A qualitative study on overuse injuries: The beliefs of athletes and coaches. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2012;15:116-121.
5. Danilo Višnjevac, Slavica Višnjevac. ECG in preparticipation screening of young athletes. *Opšta medicina* 2015;21(1-2):41-48.DOI. 10.5937/opmed1501041V
6. Committee on Sports Medicine and Fitness.Intensive Training and Sports Specialization in Young Athletes. *Pediatrics* 2000;106;154. DOI. 10.1542/peds.106.1.154
7. Philip Von Rosen, Anders Kottorp, Cecilia Friden, Anna Frohm, Annette Heijne. Young, talented and injured: Injury perceptions, experiences and consequences in adolescent elite athletes. *European Journal of Sport Science* 2018;18(5):731-740. DOI.10.1080/17461391.2018.1440009
8. R Bahr. No injuries, but plenty of pain? On the methodology for recording overuse symptoms in sports.*Br J Sports Med* 2009;43:966-972. DOI. 10.1136/bjism.2009.066936
9. Joel S. Brenner. Overuse Injuries, Overtraining, and Burnout in Child and Adolescent Athletes. *Pediatrics* 2007;119;1242. DOI: 10.1542/peds.2007-0887
10. Clarens B, Myklebust G, Bahr R. Development and validation of a new method for registration of overuse injuries in sports injury epidemiology: the Oslo Sports Trauma Research Center (OSTRC) Overuse Injury Questionnaire. *Br J Sports Med* 2013; 47:495-502
11. Allison N. Schroeder, Dawn Comstock, Christy L. Collins, Joshua Everhart, David Flanagan et al. Epidemiology of Overuse Injuries among High-School Athletes In the United States. *J Pediatr* 2015;166:600-6.
12. Aicale R., Tarantino D., Maffulli N. Overuse injuries in sport: a comprehensive overview. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2018;13:309
13. Mari Lappanen, Kati Pasanen, Pekka Kannus, Tommi Vasankari, Urho M. Kujala et al. Epidemiology of Overuse Injuries in Youth Team Sports: A 3-year Prospectiv Studey.*Int J Sports Med* 2017. DOI.10.1055/s-0043-114864
14. P L Gregora. „Overuse“-an overused term?*Br J Sports Med* 2002;36:82-83.
15. Nagano Y, Kobayashi-Yamakawa K, Higashihara A, Yako-Suketomom H. Japanese translation and modification of the Oslo Sports Trauma Research Center overuse injury questionnaire to evaluate overuse injuries in female college swimmers. *PloS ONE* 2019;14(4):e0215352
16. Aasheim C, Stavenes H, Andersson SH, Engbretsen L, Clarens B. Prevalence and burden of overuse injuries in elit junior handball. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2018;4:e000391.doi:10.1136/bmjsem-2018-000391
17. Clarens B, Ronsen O, Myklebust G, Florens TW, Bahr R. The Oslo Sports Trauma Research Center questionnaire on health problems: a new approach to prospective monitoring of illness and injury in elite athletes. *Br J Sprts Med* 2013;0:1-8.DOI. 10.1136/bjsports-2012-092087

UDK 613-056.24:616-006

616.22-089.85

COBISS.SR-ID 16485129

SUBJEKTIVNA PROCENA KVALITETA ŽIVOTA LARINGEKТОМИРАНИХ ПАЦИЈЕНАТА ПРЕ И НАКОН ГОВОРНЕ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ

Мила Бунијевац (1,2), Неда Милошевић (1,3), Гордана Чолић (1), Драган Чаушевац (1,3), Ивана Ристић (4)

(1) ВИСОКА ШКОЛА СОЦИЈАЛНОГ РАДА, ДЕПАРТМАН ЗА ЛОГОПЕДИЈУ, БЕОГРАД, СРБИЈА; (2) ЈЗУ БОЛНИЦА „СВЕТИ ВРАЧЕВИ“, РЕПУБЛИКА СРПСКА, БИХ; (3) ЦЕНТАР ЗА ПАТОЛОГИЈУ ГОВОРА – ЛОГОМЕДИК, БЕОГРАД, СРБИЈА; (4) ВИСОКА ШКОЛА СОЦИЈАЛНОГ РАДА, ДЕПАРТМАН ЗА ОКУПАЦИОНУ ТЕРАПИЈУ, БЕОГРАД, СРБИЈА

Сажетак: УВОД: Тотална ларингектомија излаже пацијента великом психичком стресу, како због основне болести тако и због губитка врло важног органа у општем функционисању организам и органа који омогућава адекватан процес комуникације. Циљ: Циљ ове студије је спровести субјективну процену квалитета живота ларингектомираних пацијената пре и након вокалне рехабилитације. Метод рада: У истраживању је учествовало 50 пацијената након тоталне ларингектомије, старосне доби од 51 године до 83 године. Спроведена је субјективна процена говора и гласа инструментима; Квалитет живота пацијената са карциномом главе и врата, Универзитет у Мичигену (University of Michigan Quality of Life Instrument-HNQOL) и Индекс гласовног оштећења (Voice Handicap Index-VHI). Овим инструментима добијају се подаци од стране пацијента о примењеном третману, али и утицају који има вокална рехабилитација на квалитет његовог живота пре и након третмана. Резултати: Пре вокалне рехабилитације HNQOL скалом пацијенти су имали изражене потешкоће на свим субскалама, нарочито када су у питању комуникација ($\bar{x} = 5,75 \pm 8,64$) и емоције ($\bar{x} = 16,66 \pm 15,17$), ту су средње вредности ниско изражене. Субскеале везане за жвакање/гутање хране ($\bar{x} = 53,91 \pm 26,45$) и бол ($\bar{x} = 50,50 \pm 17,71$) имале су средње изражене вредности. VHI скалом (физичка супскала $\bar{x} = 36,6 \pm 2,93$; емоционална супскала $\bar{x} = 34,96 \pm 3,79$; функционална супскала $\bar{x} = 35,64 \pm 3,37$) пре вокалне рехабилитације сви испитаници (100%) припадали су трећој категорији (тешка хендикепираност), што је представљало проблем када је у питању психосоцијално функционисање. После вокалне рехабилитације средње вредности на HNQOL скали биле су веома високо изражене и статистички високо значајно побољшане (комуникација $\bar{x} = 93,37 \pm 10,28$; емоције $\bar{x} = 90,58 \pm 8,23$; жвакање/гутање хране $\bar{x} = 96,66 \pm 5,77$; бол $\bar{x} = 92,25 \pm 6,98$) што је указивало на добар квалитет живота. На VHI скали ниске вредности (физичка супскала $\bar{x} = 10,84 \pm 4,41$; емоционална супскала $\bar{x} = 4,42 \pm 4,63$; функционална супскала $\bar{x} = 21,32 \pm 13,29$) показује статистички високо значајно побољшање односно добро психофизичко и функционално стање пацијента. Закључак: Вокална рехабилитација је утицала позитивно на побољшање квалитета живота ових пацијената, њихову интеграцију у породици и средини, као и обављање свакодневних активности, које посматрамо кроз њихово физичко, емоционално и функционално стање.

Кључне речи: тумор ларинкса, тотална ларингектомија, квалитет живота, HNQOL скала, VHI скала.

УВОД

Тотална ларингектомија је радикалан захват који доводи до трајног губитка генератора и

дела резонатора гласа, ларинкса у коме се ствара основни ларингеални тон [1]. Тотална ларингектомија изводи се код

узнапредовалих случајева карцинома ларинкса са знацима дубоке инфилтрације ларинкса (T3) или код тумора који су се проширили на суседне органе (T4), односно када су исцрпљене све могућности парцијалног захвата [2, 3]. Пацијента излаже великом психичком стресу, како због основне болести, тако и због губитка врло важног органа у општем функционисању организма и органа који учествују у остваривању комуникације [4]. Тотална ларингектомија доводи до физичких и функционалних промена које могу да утичу на емотивно стање и неке од најосновнијих животних функција, укључујући дисање, гутање и комуникацију [5]. Рехабилитација говора је комплексан и активан процес који захтева ангажовање и сарадњу ларингектомиране особе и логопеда. Говор је израз социјалне активности јер се реализује у комуникацији са другим људима. Рехабилитацијом ларингектомираних пацијената модификује се анатомија горњих аеродигестивних путева при чему се стварају нови анатомски услови на којима ће морати да се организује функција дисања, гутања и фонације [3]. Представља веома важан вид рехабилитације, који поред успешног овладавања неком од метода говора јача самопоуздање, ствара бољи осећај сигурности и побољшава квалитет живота [6]. Основне могућности говорне рехабилитације после тоталне ларингектомије су развијање вештине езофагеалног говора, трахеоезофагеална пункција са употребом вокалне протезе и коришћење електроларинкса. Квалитет живота је конципиран као мултидимензионалан појам у коме се преклапају здравствено стање, благостање, схватање здравља, функционални статус и животна опредељења [7, 8]. Неки квалитет живота код пацијената оболелих од карцинома дефинишу као разлику између очекивања пацијената и малих достигнућа која утичу на побољшање квалитета живота [9]. Квалитет живота представља опште благостање које обухвата објективне факторе и субјективно вредновање физичког, материјалног, емоционалног и социјалног благостања, укључујући лични развој и сврсисходне активности [10]. Основно аспекти квалитета живота су здравље, функционална способност,

задовољство животом и самосталност [11]. Може се мерити помоћу разних упитника, које углавном попуњава пацијент и на тај начин износи мишљење о доживљају свог говора и гласа када је у питању физичко, емоционално и функционално стање. Квалитет живота пацијената након тоталне ларингектомије проучава се у оквиру онкологије тумора главе и врата, јер од свих малигних тумора главе и врата карцином ларинкса, после карцинома усне дупље и орофаринкса, најчешћи.

Циљ ове студије је спровести субјективну процену квалитета живота ларингектомираних пацијената пре и након говорне рехабилитације.

МЕТОДЕ РАДА

У студији је учествовало 50 пацијената након тоталне ларингектомије, старосне доби од 51 године до 83 године. Истраживање је спроведено у ЈЗУ Болница „Свети Врачеви“ у Бијељини и Војномедицинској академији у Београду. Путем упитника и интервјуом узети су подаци везани за демографске карактеристике и клиничке предикторе. Спроведена је субјективна процена гласа инструментима Квалитет живота пацијената са карциномом главе и врата (University of Michigan Quality of Life Instrument — HNQOL), Terrell et al. [12] и Индекс гласовног оштећења (Voice Handicap Index — VHI), Jacobson et al. [13]. University of Michigan Quality of Life Instrument). HNQOL скала се користи за процену квалитета живота пацијената са карциномом главе и врата. Преведена је на велики број језика и прилагођена разним културама. За наше говорно подручје адаптирана је од стране Петровић-Лазих, Бунијевац, 2014. године. Скала садржи 30 питања, од којих се 20 користи за бодовање четири домена процене квалитета живота: комуникација (4 ајтема), жвакање/гутање хране (6 ајтема), бол (4 ајтема) и емоције (6 ајтема). Испитаници су имали задатак да за свако наведено питање изаберу понуђени одговор чиме су износили свој осећај и своје мишљење о могућности или успешности остваривања комуникације, могућности жвакања/гутања хране, болу и емоционалном стању. HNQOL скала може да се користи и за процену пацијентовог задовољства примењеним лечењем или третманом, али и утицајем који има

рехабилитација говора на квалитет његовог живота пре и након третмана. Индекс гласовног оштећења (Voice Handicap Index - VHI) скала се користи за мерење терапијског исхода вокалне терапије, као и оцену тежине гласовног проблема. VHI скала покрива три подручја, а то су Р — физичко, Е — емоционално, F — функционално. Свако подручје садржи 10 питања. Испитаници су имали задатак да за свако наведено питање изаберу понуђени одговор: „никад“, „скоро никад“, „понекад“, „скоро увек“, „увек“. На овај начин они су износили своје мишљење о доживљају свог гласа и говора када је у питању физичко, емоционално и функционално стање, степену говорне инвалидности коју доживљава сам пацијент и утицају који има вокална рехабилитација на квалитет његовог живота пре и након третмана. У статистичкој обради података коришћене су дескриптивне мере, аритметичка средина са припадајућом стандардном девијацијом, као и минимум и

максимум. Коришћени су фреквенција и проценти, и т-тест за зависне узорке. Статистичка обрада и анализа урађена је у компјутерском програму СПСС верзија 20 (Statistical Package for the Social Sciences).

РЕЗУЛТАТИ

У истраживању је учествовало 50 пацијената након тоталне ларингектомије, 47 испитаника мушког пола и три испитаника женског пола, што је приказано на Табели 1. Сви испитаници у овој студији били су активни пушачи. Што се тиче радног односа најчешће су били заступљени пензионери, нешто мањи број била су лица која су имала радну обавезу, углавном се радило о особама са средњим образовањем. Испитаници су долазили како из градског тако и из сеоског подручја.

Табела 1. Структура узорка према полу, сттусу пушења, образовању и месту пребивалишта.

		f	%
Пол	Мушки	47	94,0
	Женски	3	6,0
Пушачки статус	Активни пушачи	50	100
	Непушачи	—	—
Образовање	Основна школа	4	8,0
	Средња школа	31	62,0
	ВС Школа	15	30,0
Запосленост	Запослени	13	26
	Пензионери	26	52
Место живљења	Село	17	34,0
	Град	33	66,0

f - фреквенција, % - проценти.

Старост испитаника креће се од 51 до 83 године (Табела 2). Дужина пушачког стажа била је од 20 до 25 година, а дужина

третмана кретала се од месец дана до 12 месеци.

Табела 2. Структура узорка према годинама живота, дужини пушачког стажа и трајању третмана.

	n	Мин.	Мах.	\bar{x}	СД
Старост	50	51,00	83,00	62,6	7,32
Дужина пушачког стажа (године)	50	20	55	35,82	6,16
Дужина третмана (месеци)	50	,00	12,00	3,29	1,79

n - број испитаника, Мин. - минимум, Мах. - максимум, \bar{x} - аритметичка средина, СД - стандардна девијација.

Пацијенти су овладали са два модела говора, и то езофагеалним и електроларингеалним говором (Табела 3).

Табела 3. Структура узорка према моделу говорне рехабилитације.

	N	%
Пацијенти који су овладали езофагеалним говором	44	88,0
Пацијенти који користе електроларинкс	6	12,0
Укупно	50	100,0

N - број испитаника, % - проценти.

Пре вокалне рехабилитације на свим субскалама HNQOL скале средње вредности биле су ниско изражене, нарочито када су у питању комуникација и емоције, док су субскале везане за жвакање/гутање хране и бол имале средње изражене вредности. Применом т-теста за зависне узорке после вокалне рехабилитације утврђено је статистички значајно побољшање на свим субскалама HNQOL скале (Табела 4).

Статистички значајна разлика на HNQOL скали постоји и у укупном скору пре и након третмана, што значи да је боље укупно функционисање пацијената у свим испитиваним доменама након третмана у односу на период пре третмана, што је указивало и на бољи квалитет живота.

Табела 4. HNQOL скала - пре и након говорне рехабилитације.

	Време процене	\bar{x}	СД	t	p
Жвакање/гутање хране	Пре третмана	53,91	26,45	-12,07	0,00
	Након третмана	96,66	5,77		
Комуникација	Пре третмана	5,75	8,64	-43,28	0,00
	Након третмана	93,37	10,28		
Емоције	Пре третмана	16,66	15,17	-31,94	0,00
	Након третмана	90,58	8,23		
Бол	Пре третмана	50,50	17,71	-15,96	0,00
	Након третмана	92,25	6,98		
Укупно	Пре третманат	52,50	17,71	-16,06	0,00
	Након третмана	93,57	6,36		

X - аритметичка средина, СД - стандардна девијација, t-тест, p - статистички значај. Статистички значајне вредности су истакнуте (подебљане).

Пре вокалне рехабилитације на свим супскалама VHI скале испитаници су имали високо изражене средње вредности, што је негативно утицало на њихов квалитет живота. Применом т-теста за зависне узорке после вокалне рехабилитације утврђено је статистички значајно побољшање на свим субскалама VHI скале, односно физичко, емоционално и функционоално стање

пацијената боље је након третмана (Табела 5).

Статистички значајна разлика VHI скали постоји и у укупном скору пре и након третмана, што значи да је укупно функционисање пацијената након третмана боље у односу на период пре третмана.

Табела 5. VHI скала - пре и након говорне рехабилитације.

VHI	Време процене	х	СД	т	п
Физичка супскала	Пре третмана	36,6	2,93	32,7	0,00
	Након третмана	10,84	4,41		
Емоционална супскала	Пре третмана	34,96	3,79	39,9	0,00
	Након третмана	4,42	4,63		
Функционална супскала	Пре третманат	35,64	3,37	35,4	0,00
	Након третмана	6,06	5,25		
Укупно	Пре третмана	107,2	8,46	39,10	0,00
	Након третмана	21,32	13,29		

X - аритметичка средина, СД - стандардна девијација, т-тест, п - статистичка значајност. Статистички значајне вредности су истакнуте (подебљане).

ДИСКУСИЈА

Карцином ларинкса чини 1-3% свих малигних тумора и последњих је година у значајном порасту. Међу туморима главе и врата заступљени су око 20%. Чешће се јављају код мушкараца (94) него код жена (6%), што је забележено у истраживачким студијама других аутора [14, 15].

Старосна структура утиче на његову учесталост, тако да се нагли пораст уочава после 40. године. Старост испитаника у нашем истраживању кретала се од 51 до 83 године ($x = 62.6 \pm 7.32$). Резултати у овој студији компаративни су са резултатима већег броја студија које наводе да се карциномом гркљана јавља од 4 до 7 деценије, највише случајева јавља се у шестој деценији живота [16, 17].

Један од основних узрочника који доводи до настанка карцинома ларинкса јесте пушење. У нашој студији сви испитаници били су активни пушачи са просечном дужином пушачког стажа 35.8 ± 6.16 година. И други аутори истичу негативне ефекте пушења када је у питању настанак карцинома ларинкса [15, 18, 19], као и удружено дејство пушења и конзумирања алкохола [20].

Дужина вокалне рехабилитације кретала се од месец дана до једне године. Код пацијената који су успешно овладали езофагеалним говором вокална рехабилитација је трајала дуже, док су пацијенти који су успешно овладали електрларингеалним говором имали три до пет третмана. Према резултатима других истраживача континуирана рехабилитација трајала је од три до осам месеци [21], а овладавање езофагеалним говором од шест

до дванаест месеца [15]. Вокална рехабилитација треба да траје онолико дуго колико је потребно да се постигну оптимални резултати.

Пре вокалне рехабилитације на основу резултата остварених на HNQOL скали пацијенти су имали нарушен квалитет живота у свим доменима. Neilson et al. [17] наводи да је код пацијената након тоталне ларингектомије присутан генерализован осећај смањења квалитета живота. Немогућност говора у нашој студији негативно се одразила на квалитет живота пацијената након тоталне ларингектомије, што је у складу и са другим студијама [15, 22, 23, 24, , 25].

Пре вокалне рехабилитације ларингектомирани пацијенти испољавали су емоционалне тешкоће везано за своје стање. Резултати истраживања других аутора [15, 22, 26,] такође истичу негативан утицај физичког изгледа на емоционално стање пацијента што доводи до пада квалитета живота.

На субскали жвакање/гутање хране пре вокалне рехабилитације испитаници су имали умерене сметње када је у питању губитак укуса и жвакање/гутање хране, што се негативно одражавало на њихов квалитет живота, а у складу је са другим студијама [27, 28].

Бол је један од најчешћих симптома код пацијената са карциномом и чест је узрок депресије, страха, безнађа и пада квалитета живота [29]. У нашој студији присуство бола код испитаника било је умереног интензитета. Они су углавном имали болове

у раменом делу, што се неповољно одразило на њихов квалитет живота.

На основу резултата остварених на VHI скали сви испитаници су пре вокалне рехабилитације припадали групи тешке говорне хендикепираности, што је разумљиво јер је карцином ларинкса болест која код пацијената изазива емоционалне и психичке проблеме [30]. На основу више истраживања уочено је да тотална ларингектомија има негативан утицај на физичко, емоционално и функционално стање пацијента што доводи до пада квалитета живота [31, 32]. Физичке последице тоталне ларингектомије ограничавају пацијента и у друштвеним активностима [6]. Код пацијената после тоталне ларингектомије постају нарушене социјалне функције и улога у средини у којој живи, болест их спречава да обављају породичне, друштвене и професионалне активности [6]. Позитиван утицај на редуковање тих проблема има укључивање у различите врсте третмана, при чему је вокална рехабилитација примаран, што је показано у нашем истраживању. После завршене вокалне рехабилитације овладавање неком од метода говора утицало је позитивно да се занемари физички изглед, ојача самопоуздање а самим тим побољша и квалитет живота. Вокална рехабилитација код пацијената после тоталне ларингектомије утиче на њихово емоционално, социјално и психолошко функционисање, али и бољи квалитет живота [15, 26, 33]. Укључивање пацијената након тоталне ларингектомије у процес вокалне рехабилитације и овладавање говором један је од битних фактора побољшања квалитета живота, омогућава повратак нормалним животним активностима и позитивно утиче на побољшање емоционалног стања ових

пацијената [34]. Која метода ће се користити у процесу вокалне рехабилитације варира од пацијента до пацијента. Трахеоезофагеални говор је једна од најпожељних метода [35], а електроларингеални говор најчешће усвојена аларингеална фонација [36], док је езофагеални говор најбољи и најприроднији начин успостављања говорне функције.

Циљ вокалне рехабилитације је да омогући пацијентима да се успешно споразумевају са околином користећи неки од модела ларингеалног говора, а самим тим побољшају свој квалитет живота. Успешност вокалне рехабилитације процењује се субјективним доживљајем пацијента, односно његовом самопроценом колико је успешан у свакодневним активностима и колико је задовољан својим квалитетом живота.

ЗАКЉУЧАК

Вокална рехабилитација има велики значај код пацијената после тоталне ларингектомије и усмерена је на успешно овладавање неком од метода говора што је снажно повезано са побољшањем квалитета живота. Позитиван ефекат вокалне рехабилитације остварује се јачањем самопоуздања и стварањем осећаја сигурности. Успешност вокалне рехабилитације процењује се субјективним доживљајем пацијента, односно њиховом самопроценом колико је успешан у свакодневним активностима и колико је задовољан својим квалитетом живота. У будућности побољшање квалитета живота ларингектомираних пацијената, требало би да буде један од главних циљева који се може достићи мултидисциплинарним приступом лечења и вокалном рехабилитацијом, чиме се омогућава њихов бржи повратак у социјалну и радну средину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitrović S. Komunikacija bez larinksa. Med pregl 2008; LXI (3-4);121-2.
2. Đukić V, Nešić V. Hirurška anatomija i fiziologija larinksa. ActaClin 2008; 8(3): 21-47.
3. Bunijevac M. Uticaj vokalne rehabilitacije na kvalitet života laringektomiranih pacijenata. Beograd: Visoka škola socijalnog rada; 2019.
4. Petrović-Lazić M, Kosanović R, Vasić M. Rehabilitacija laringektomiranih bolesnika. Beograd: Nova naučna; 2010.
5. Attieh AY, Searl J, Shahaltough NH, Wreikat MM, Lundy DS. Voice restoration following total laryngectomy by tracheoesophageal prosthesis: Effect on patients' quality of life and voice handicap in Jordan. Health Qual Life Outcomes 2008;6:26.
6. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Maksimović S. Quality of life of patients after total laryngectomy.

- Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing; 2017.
7. Berzon R, Hays RD, Shumaker SA. International use, application and performance of health-related quality of life instruments. *Qual Life Res* 1993; 2(6): 367-8.
 8. Dolan P. Valuing health-related quality of life. *Pharmacoeconomics* 1998; 15(2): 119-127.
 9. Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics* 1984;10(3):124-127.
 10. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 1995;16(1):51-74.
 11. Đukić V, Milovanović J, Folić M, Pavlović B, Jotić A, Trivić A, et al. *Karcinom larinksa*. Beograd: Paratenton; 2017.
 12. Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and Neck cancer-specific quality of life: Instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 1125-1132.
 13. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Am J Speech Lang Pathol* 1997; 6: 66-70.
 14. Rosso M, Kraljik N, Mihaljević I, Sirić L, Sos D, Vranjes Z. Epidemiology of laryngeal cancer in Osijek-Baranja County (eastern Croatia). *Coll Antropol* 2012; 36(2): 107-110.
 15. Bunijevac M, Petrović-Lazić M. Značaj rane vokalne rehabilitacije i kvalitet života laringektomiranih pacijenata. *Spec edukac rehabilitac* 2016; 15(4): 379-393.
 16. Woodward TD, Oplatek A, Petruzzelli GJ. Life after total laryngectomy. A measure of long-term survival, function and quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(4): 526-532. Neilson K, Pollard A, Boonzaier A, Corry J, Castle JD, Smith D, et al. A longitudinal study of distress (depression and anxiety) up to 18 months after radiotherapy for head and neck cancer. *Psychooncology* 2013; 22(8): 1843-8.
 17. Duffy SA, Terrel JA, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol and depression on the quality of life of head and neck cancers patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24(3): 140-147.
 18. Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, Garcia D, Kania R, Hans S. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 25-32.
 19. Vartanian JG, Carvahlo AL, Toyota J, Kowalski IS, Kowalski LP. Socioeconomic effect of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(1), 32-35.
 20. Sokal W, Kordylewska M, Golusiński W. An influence of some factors on the logopedic rehabilitation of patients after total laryngectomy. *Otolaryngol Pol* 2011; 65(1): 20-5.
 21. Doyle PC, Keith RL. Contemporary considerations in the treatment and rehabilitation of head and neck cancer: Voice, speech and swallowing. Austin, TX: Pro-Ed; pp. 2005:76-77.
 22. Palmer AD, Graham MS. The Relationship Between Communication and Quality of Life in Alaryngeal Speakers. *J Speech Long Pathol Audiol* 2004; 28(1): 6-24.
 23. Saki N, Nikakhlagh S, Araghi S, Khanifer Z. The quality of life of patients after total laryngectomy. *Biosci Biotech Res Asia* 2015; 12: 103-108.
 24. Mertl J, Žáčková E, Řepová B. Quality of life of patients after total laryngectomy: the struggle against stigmatization and social exclusion using speech synthesis. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2017; 27: 1-11.
 25. Nemr K, Raquel ACS, Takeshita-Monaretti TK, Pires-Buzanelli E, Simões-Zenari M, Aguiar-Ricz LA. Scientific Evidence Regarding the Quality of Life of Total Laryngectomees. *Arch Otolaryngol Rhinol* 2015; 1(2): 034-044.
 26. Pernambuco LdeA, Oliveira JHP, Régis RMFL, Lima LM, Araújo AMB, Balata PMM, et al. Quality of life and deglutition after total laryngectomy. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012; 16(4): 460-465.
 27. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Jovanović-Simić N, Maksimović S. Uticaj radioterapije na kvalitet života laringektomiranih pacijenata pre iposlevokalne rehabilitacije. *Tim med glas* 2018; 43(2): 41-48.
 28. Simone CB 2nd, Vapiwalo N, Hampshire MK, Metz JM. Palliative care in the management of lung cancer: analgesic utilization and barriers to optimal pain management. *J Opioid Manag* 2012; 8(1): 9-16.
 29. Ateşçi FÇ, Oğuzhanoglu NK, Baltalarlı B, Karadağ F, Özdel O, Karagöz N. Kanser hastalarındaki psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14(2): 145-152.
 30. Elmiyeh B, Dwivedi RC, Jallali N, Chisholm EJ, Kazi R, Clarke PM, et al. Surgical voice restoration after total laryngectomy: an overview. *Indian J Cancer* 2010; 47(3): 239-247.
 31. Schindler A, Mozzanica F, Ginocchio D, Invernizzi A, Peri A, Ottaviani F. Voice-related quality of life in patients after total and partial laryngectomy. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(1): 77-83.
 32. Rossi VC, Fernandes FL, Ferreira MA, Bento LR, Pereira PS, Chone CT. Larynx cancer: Quality of life and voice after treatment. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80: 403-408.
 33. Bunijevac M, Petrović-Lazić M, Jovanović-Simić N, Maksimović S. Quality of life of patients after total laryngectomy - SF-36. *Early Intervent Spec Educat Rehabil* 2016; 587-598.
 34. El-Sharnoby MK, Behairy EA, Abdel-Fettah AA, Al-Belkasy MA. Voice rehabilitation after total laryngectomy. *Menoufia Med J* 2015; 28(4): 800-806.
 35. Hanjun L, Manwa LN. Electrolarynx in voice rehabilitation. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34(3): 327-332.

UDK 616.12-073"2019"
COBISS.SR-ID 16541449

PROMENA PARADIGME ZA STABILNU KORONARNU BOLEST U HRONIČNI KORONARNI SINDROMI. NOVINE U VODIČU EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA IZ 2019. GODINE.

Dušan Bastać (1), Zorica Mladenović (2), Vojkan Čvorović (3), Zoran Joksimović (4) Snežana Pavlović (5) Biserka Tirmenštajn-Janković (6), Bratimirka Jelenković (7), Brankica Vasić (7), Dragana Adamović (8), Aleksandar Jolić (8), Mila Bastać (1), Anastasija Raščanin (1).

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) KLINIKA ZA KARDIOLOGIJU, VMA, BEOGRAD; (3) POLIKLINIKA BELMEDIC, BEOGRAD; (4) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ", BOR; (5) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU "DR PAVLOVIĆ-KARDIOLOGIJA", BEOGRAD; (6) NEFROLOŠKI ODSEK, INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR(ZCZ); (7) PEDIJATRIJSKA SLUŽBA, ZCZ ; (8) ODSEK INVAZIVNE KARDIOLOGIJE, INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZCZ

SAŽETAK: Iako je engleski lekar Heberden opisao anginu pectoris (AP) još pre 2 i po veka, naše razumevanje ovog sindroma, kako uzroka, optimalnog dijagnostičkog pristupa tako i lečenja, nastavlja da se razvija. Novi vodič Evropskog udruženja kardiologa iz 2019 godine donosi pre svega promenu paradigme za stabilnu koronarnu bolest (SKB) u sveobuhvatni termin hronični koronarni sindromi (HKS), koja suštinski znači da hronična koronarna bolest (HKB) ili ishemična bolest srca (IBS) ima kompleksne kliničke scenarije i može imati periode nestabilnosti u bilo kojoj evolucionoj fazi. Rezultati esencijalne COURAGE studije te najnovijih studija: ISHEMIA, ORBITA i metanaliza o HKS kao i ključne poruke Evropskog Vodiča za dijagnostiku i lečenje hroničnih koronarnih sindroma (HKS) bacaju svetlo na problematiku koronarne bolesti, bolesti koja još uvek prednjači u svetskom mortalitetu. Koronarna bolest (KB) ima duge stabilne perode ali zbog akutnih aterotrombotskih događaja, erozije ili rupture aterosklerotskog plaka može preći u neki od akutnih koronarnih sindroma (AKS). Bolest je hronična, najčešće progresivna i zato ozbiljna čak i u asimptomatskim fazama. Dinamična priroda KB ispoljava se u različitim kliničkim prezentacijama, koje kategorizujemo u bilo akutne, bilo hronične koronarne sindrome. Promena paradigme naglašava činjenicu da dinamički procesi akumulacije u aterosklerotske plakove i funkcionalne alteracije koronarne cirkulacije, mogu biti modifikovani promenom životnih navika, farmakološkom terapijom i revaskularizacijom miokarda (RM), koje dovode do stabilizacije ili regresije bolesti ali nažalost ne i do potpunog izlečenja. Od kardinalnog značaja je pažljiva evaluacija anamneze, karakterizacija anginoznih i drugih simptoma i evaluacija rizik faktora i manifestacija predhodnih kardiovaskularnih bolesti (KVB), kao i procena adekvatnosti fizičke aktivnosti i tolerancija napora. U sadašnjem vodiču za HKS je prepoznato 6 vodećih i najčešćih kliničkih sindroma-scenarija : 1. Pacijenti sa suspektom KB i stabilnom anginom pectoris i/ili dispnejom na napor; 2. Pacijenti sa novonastalom srčanom insuficijencijom (SI) ili disfunkcijom leve komore (DLK) i suspektom KB; 3. Asimptomatski i simptomatski bolesnici sa stabilizovanim simptomima koji traju manje od jedne 1 godine posle AKS ili skorašnje revaskularizacije miokarda (KRM); 4. Asimptomatski i simptomatski pacijenti više od 1 godine protekle posle AKS ili RM; 5. Pacijenti sa anginom pectoris i suspektom vazospastičnom ili mikrovaskularnom bolešću; 6. Asimptomatske osobe u kojih je KB otkrivena na skriningu. Svaki od ovih scenarija je klasifikovan kao HKS i posledice su različitih evolucionih faza hronične KB, te imaju različit rizik za buduće neželjene kardiovaskularne (KV) događaje. Pretest verovatnoća (PTP) koronarne bolesti, bazirana na starosti, polu i kvalitetima simptoma, podvrgnuta je reviziji i izmenjena u odnosu na predhodni vodič iz 2013. godine. Uveden je i novi termin: Klinička verovatnoća KB (KPKB) koji uključuje kako PTP tako i razne rizik faktore aterosklerotske KB i služi da isključi ili potvrdi sumnju na KB. Opšti metodološki pristup za inicijalnu dijagnozu za pacijente sa AP i suspektom opstruktivnom KB uključuje 6 koraka. KORAK 1-Procena simptoma i znakova za identifikaciju pacijenata sa mogućom nestabilnom AP i drugim formama AKS; KORAK 2 je procena opšteg stanja i kvaliteta života koji odlučuju o planiranju lečenja; KORAK 3 uključuje osnovne dijagnostičke procedure i procenu funkcije leve komore (LK) srca; KORAK 4 čini određivanje Pre-test i Kliničke verovatnoće opstruktivne KB; KORAK 5 je izbor dijagnostičkog testa fizičkim ili farmakološkim opterećenjem putem EKG i vizuelizacionih (slikovnih, imidžing) metoda uključujući MSCT (MDCT) koronarnu angiografiju (CTKA, CTA) za ustanovljavanje

diagnoze KB. Na kraju, KORAK 6 je procena rizika od neželjenih KV događaja, posebno mortaliteta i na bazi toga donošenje definitivne terapijske odluka uz invazivnu koronarografiju (ICA) i eventualnu RM. Ako opstruktivna KB ne može biti isključena kliničkom evaluacijom, radi se bilo neinvazivni funkcionalni imidžing test bilo anatomski imidžing putem CTKA kao inicijalni test za isključenje ili potvrdu dijagnoze KB. Za odluku o RM treba razmotriti i anatomsku i funkcionalnu procenu, izuzev kod teških koronarnih stenoza >90%. Visok rizik neželjenih KV događaja identifikuje pacijente koji bi imali veliku prognostičku korist od RM, čak i ako su asptomatski. Uloga revaskularizacije miokarda (RM) je stavljena u kontekst novijih dokaza koji se odnose na prognostičku ulogu perkutanih koronarnih intervencija (PCI) ili koronarnog arterijskog premoščavanja graftom (CABG) u ovoj niskorizičnoj populaciji. RM je rezervisana za pacijente gde postoje jaki dokazi da bi se njom poboljšala prognoza na bazi dokaza regionalne ishemije perfuzionim imidžingom. Pacijenti sa visokim rizikom -mortalitetom od 3% godišnje i više podvrgavaju se frakcionoj rezervi koronarnog protoka (FFR) ili koronarnoj rezervi protoka (CFR) zbog RM čak i ako nemaju simptome. Primena zdravog načina života smanjuje rizik od naknadnih neželjenih KV događaja i spada u adekvatnu terapiju sekundarne prevencije. Neophodna je redovna vakcinacija protiv gripa kod svih sa HKS. Optimalnoj medikalnoj terapiji (OMT): nefarmakološkoj i farmakološkoj terapiji HKS poklanja se ogromna pažnja kao glavnoj vrsti lečenja HKS, a ne RM. Istaknuta je savremena uloga anti-ishemijskih (antianginalnih lekova): Prve linije- betablokatori (BB) i antagonisti kalcijuma (CCB) uz sublingvalni nitroglicerina, i Druge linije- dugodelujući nitrati (LAN), uz novije opcije: ivabradin, nikorandil, trimetazidine, ranolazine, alopuronol i drugo. Lekovi koji poboljšavaju prognozu HKS jesu statini i acetilsalicilna kiselina (ASA) i drugi antitrombotični lekovi i od skora male doze rivaroksabana a dodatno inhibitori angiotenzin konvertaze (ACEI) i ponovo BB u specifičnim indikacijama. Anti-ishemijski tretman mora se prilagoditi pojedinačnom pacijentu na osnovu komorbiditeta, druge konkomitantne terapije, očekivane tolerancije i pridržavanja i sklonosti pacijenta. Izbor anti-ishemijskih lekova za lečenje HKS-a treba da bude prilagođen srčanom ritmu, krvnom pritisku i funkciji srca. BB i ACEI se preporučuju pacijentima sa DLK ili SI sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (HFrEF). Antitrombotska terapija je ključni deo sekundarne prevencije kod pacijenata sa HKS-om. Pacijente sa prethodnim infarktomi miokarda, koji su pod visokim rizikom od ishemijskih događaja i niskim rizikom od smrtnog krvarenja, trebalo bi razmotriti dugoročnu dvostruku antiagregacionu terapiju aspirinom i bilo inhibitorom P₂Y₁₂ receptora ili rivaroksabanom sa vrlo malim dozama, osim ako nemaju indikacija za oralnu antikoagulaciju kao što je atrijalna fibrilacija (AF). Inhibitori protonske pumpe preporučuju se kod pacijenata koji primaju i samo aspirin ili kombinaciju antitrombotske terapije koji su pod rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Statini se preporučuju svim pacijentima sa HKS-om bez obzira na nivo LDL. ACEI (ili blokatori receptora angiotenzina- ARB) preporučuju se u prisustvu SI, dijabetesa i hipertenzije i treba ih razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom za neželjene događaje.

KLJUČNE REČI: Hronični koronarni sindromi, stabilna angina pectoris, koronarna arterijska bolest, ishemijska bolest srca, EKG test fizičkim opterećenjem, stres ehokardiografski farmakološki testovi, MSCT-skenerska koronarografija, invazivna koronarografija, farmakoterapija, antiishemijski lekovi, antitrombotični lekovi, statini, perkutana revaskularizacija miokarda, perkutane koronarne intervencije, hirurška revaskularizacija miokarda

PS. Sve slike preuzete sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

UVOD I ZNAČAJ PROBLEMA

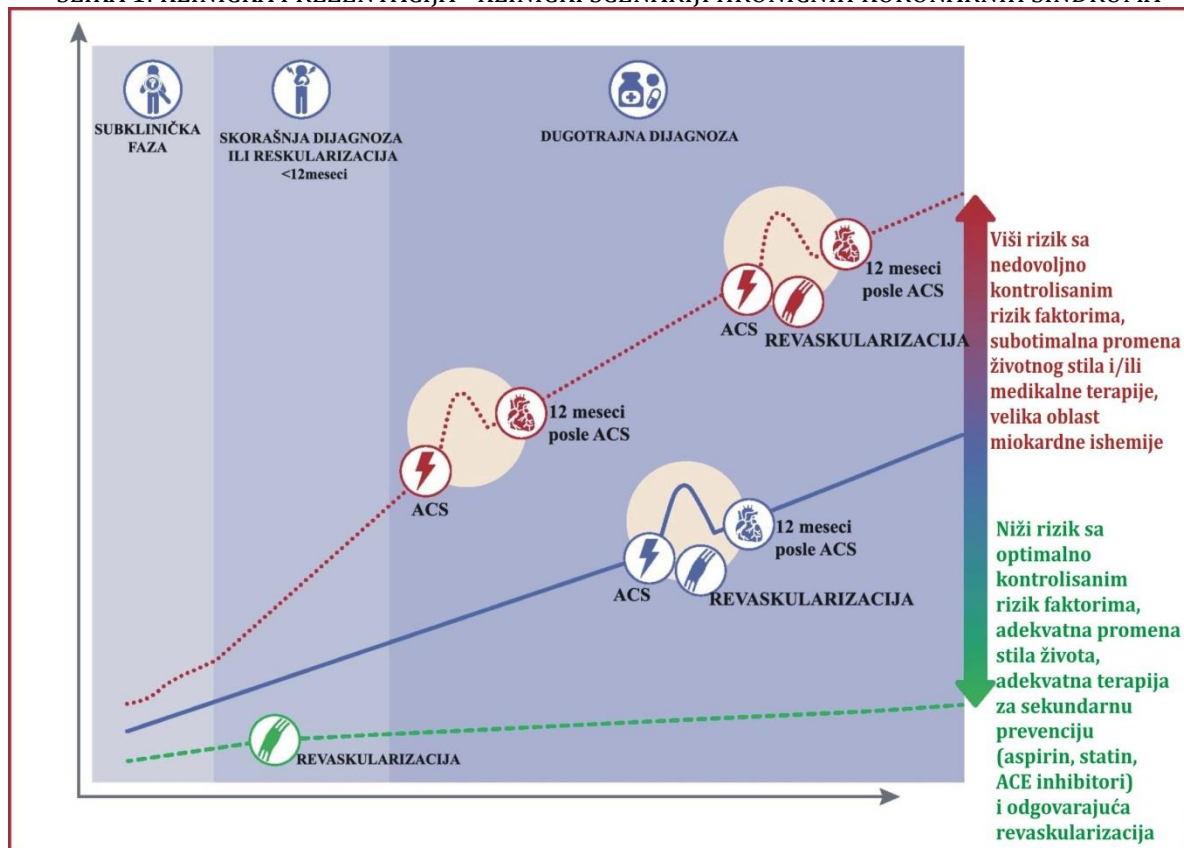
Novi vodič Evropskog udruženja kardiologa (ESC) iz 2019 godine za dijagnozu, terapiju i zbrinjavanje hroničnih koronarnih sindroma [1] se fokusira na novi sveobuhvatni termin Hronični koronarni sindromi (HKS) za sve oblike hronične koronarne bolesti (HKB) izuzev akutnih koronarnih sindroma [2,3], pre nego samo na stabilnu koronarnu arterijsku bolest (SKB), kao predhodni ESC vodič iz 2013 [4]. Novi vodič ESC 2019. donosi pre svega promenu paradigme za stabilnu koronarnu bolest u sveobuhvatni termin hronični koronarni sindromi (HKS), koja suštinski znači da HKB ima kompleksne kliničke scenarije i može imati

periode nestabilnosti u bilo kojoj evolucionoj fazi. Suštinski klinička prezentacija koronarne bolesti se kategorizuje ili na akutne koronarne sindrome (ACS, AKS) [2,3,5] ili hronične koronarne sindrome (HKS) [1]. Koronarna bolest (KB) je dinamički patološki proces pojave i rastejenja aterosklerotskih plakova u epikardnim koronarnim arterijama, ali i u njihove manjim intramiokardnim granama [6,7,8,9] (mikrovaskularna bolest) sa ili bez koronarnog vazospazma [10-13], bez obzira da li su funkcionalno fiksno opstruktivne (stenotične) ili neopstruktivne [14,15]. Ovaj dinamički proces dovodi do funkcionalne alteracije koronarnog krvotoka odnosno ishemije miokarda. Ishemija

miokarda može da se redukuje, stabilizuje ili da se postigne stagnacija ili regresija aterosklerotičnih plakova putem terapijskih intervencija: optimalnom neinvazivnom medikalnom tj. (medicinskom terapijom-OMT) koja se sastoji od promene životnih navika, redukcije faktora rizika i optimalne farmakoterapije (OFT) te optimalnim invazivnim intervencijama - perkutanom ili hirurškom

revaskularizacijom miokarda (RM). [16-21]. HKB ima duge stabilne periode, ali takođe može da postane nestabilna u nekom period zbog akutnih aterotrombotičnih događaja -rupture ili erozije aterosklerotskog plaka. Ipak bolest je hronična, najčešće progresivna i zato ozbiljna, čak i u klinički asimptomatskim periodima [1] (slika 1).

SLIKA 1: KLINIČKA PREZENTACIJA - KLINIČKI SCENARIJI HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA



Preuzeto i prevedeno sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Dinamička priroda procesa KB ima za rezultat različite kliničke prezentacije ili kliničke scenarije, akutne koronarne sindrome (AKS) [2,3,5] ili hronične koronarne sindrome (HKS) [1].

KLINIČKA PREZENTACIJA - KLINIČKI SCENARIJI HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA(HKS).

Klinička prezentacija HKS se sastoji iz 6 vodećih i najčešćih kliničkih scenarija [1]:

1. Pacijenti sa suspektom KB i stabilnom anginom pectoris (AP) i/ili dispnejom na napor.
2. Pacijenti sa novonastalom srčanom insuficijencijom (SI) ili disfunkcijom leve komore (DLK) i suspektom KB.
3. Asimptomatski i simptomatski pacijenti sa stabilizovanim simptomima do 1 godine

protekle posle AKS ili revaskularizacije miokarda (RM).

4. Asimptomatski i simptomatski pacijenti više od 1 godine protekle posle AKS ili RM.
5. Pacijenti sa AP i suspektom vazospastičkom ili mikrovaskularnom bolešću.
6. Asimptomatske osobe u kojih je KB otkrivena na skriningu.

Svaki od ovih scenarija je klasifikovan kao HKS i posledice su različitih evolucionih faza KB te imaju različit rizik za buduće neželjene KV događaje (smrt ili infarkt miokarda etc) a taj rizik se može menjati tokom vremena [1].

NOVI KONCEPTI I PREPORUKE ZA HKS

Novi koncepti i preporuke za HKS i revidirani koncepti i preporuke iz predhodnog ESC vodiča

2013. godine [4], u ovom 2019 ESC vodiču [1], na bazi savremenih raspoloživih dokaza iz velikog broja randomizovanih studija, registara i konsenzusa eksperata (citiran ogroman broj naučnih radova: 529 refrenci) imaju holistički pristup, daju dosta jasne smernice za dijagnostiku i terapiju HKB i sistematično obrađuju sve kliničke prezentacije HKB na jasan i klinički praktično primenjiv način. Ovaj ESC Vodič i njegove preporuke treba da olakšaju kliničko odlučivanje lekarima u svakodnevnoj praksi [1].

NOVE GLAVNE PREPORUKE KLASE I (Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da su određeni tretman ili procedura delotvorni, korisni i efektni):

1. Neinvazivni funkcionalni vizuelizacioni (imidžing) dijagnostički testovi za detekciju ishemijske miokarda ili koronarna MSCT angiografija (CTKA) treba da bude inicijalni test za dijagnozu KB u simptomatskih pacijenata kod kojih opstruktivna koronarna bolest ne može da se isključi samo kliničkim prosuđivanjem.
2. Preporučuje se da selekcija optimalnog testa za dijagnozu KB bude bazirana na Kliničkoj verovatnoći KB i ostalim karakteristikama pacijenta koje utiču na izvođenje testa, lokalnoj dostupnosti i ekspertizi.
3. Neinvazivni funkcionalni vizuelizacioni test za ishemijsku miokarda je preporučen ako koronarna MSCT angiografija pokaže KB neizvesnog funkcionalnog značaja ili je nedijagnostička, inkonkluzivna.
4. Invazivna koronarografija (ICA) se preporučuje kao alternativni test za dijagnozu koronarne bolesti (KB) u bolesnika sa visokom kliničkom verovatnoćom i teškim simptomima, refrakternim na medikalnu terapiju (nefarmakološku i farmakološku) ili tipičnu anginu na malom fizičkom opterećenju i kad klinička evaluacija upućuje na visok rizik od neželjenih KV događaja. Invazivna funkcionalna procena (FFR, iwFR) mora biti dostupna i korišćena za evaluaciju stenoze pre koronarne revaskularizacije, osim u slučaju vrlo visokog stepena koronarne stenoze $\geq 90\%$ dijametra stenoze.
5. U bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (AF) sa skorom $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ za muški pol i ≥ 3 za ženski pol, prednost se daje Ne-vitamin K antagonistima (NOAK, DOAK) ako nema kontraindikacija.
6. Posle perkutane koronarne revaskularizacije (post PCI) kod bolesnika sa AF, NOAK lekovi: Apiksaban 2 x 5 mg, Dabigatran 2 x150 mg, Edoksaban 60 mg i Rivaroksaban 20 mg jednom

dnevno imaju prednost nad vitamin K antagonistima (VKA) u kombinaciji sa antitrombocitnom terapijom (mono ili dvostrukom-DAPT kod visokog hemoragijskog rizika).

7. Blokatori protonске pumpe su preporučeni u bolesnika sa visokim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja, prema HAS-BLED skoru, u terapijskim podgrupama: bolesnika sa monoterapijom aspirinom, dvostrukom antitrombocitnom terapijom (DAPT) ili monoterapijom oralnim antikoagulantima (OAK).

8. Ako se ne postigne ciljna vrednost LDL holesterola u serumu sa maksimalnom dozom statina, preporučuje se kombinovanje sa ezetimibom, a kod VRLO VISOKOG RIZIKA I nepostizanja ciljnog nivoa LDL, dodaje se treći lek PCSK9-inhibitor (Proprotein konvertaza subtilizin/kexin tipa 9) parenteralno.

9. Inhibitori natrijum-glikoza-2-kotransportera (SGLT2-I): empagliflozin, kanagliflozin ili dapagliflozin su preporučeni kod pacijenata sa dijabetes melitusom (DM) i HKS i kardiovaskularnom bolešću.

10. Agonisti receptora glukagonu-sličnom peptidu-1 (GLP-1) liraglutid ili semaglutid se preporučuju kod pacijenata sa DM i HKS i kardiovaskularnom bolešću.

NOVE i/ili IZMENJENE GLAVNE PREPORUKE KLASE IIa (Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi o korisnosti/efikasnosti određenog tretmana ili procedure, ali najveći broj dokaza govori u prilog korisnosti/efikasnosti)

1. Invazivna koronarografija (ICA) sa dostupnošću invazivne funkcionalne evaluacije treba da se razmotri za potvrđivanje dijagnoze KB kod pacijenata sa neizvesnom ili inkonkluzivnom dijagnozom na neinvazivnim testovima.
2. Koronarna MSCT angiografija (CTKA) treba se razmotriti kao alternativa invazivnoj koronarografiji (ICA) ako su drugi neinvazivni testovi dvosmisleni ili nedijagnostički.
3. Dodavanje drugog antitrombocitnog leka aspirinu za dugotrajnu sekundarnu prevenciju treba razmotriti u bolesnika sa **visokim ishemijskim rizikom** i bez visokog rizika od krvarenja.
4. Dugotrajna oralna antikoagulantna terapija (OAK) treba da se razmotri kod AF i $CHA_2DS_2-VASc=1$ za muški pol i 2 za ženski pol, prednost se daje Ne-vitamin K antagonistima (NOAK), ako nema kontraindikacija

5. Kod bolesnika sa AF i NOAK-om, gde prevladava hemoragijski rizik nad rizikom tromboze stenta ili ishemijskog moždanog udara treba dati nižu dozu NOAK-a (Rivaroksaban 15 mg jednom dnevno ili Dabigatran 2 x 110 mg u kombinaciji sa mono ili dvostrukom antitrombocitnom terapijom (DAPT).

6. Kod post-PCI pacijenata sa AF ili drugim indikacijama za OAK, trostruka terapija sa aspirinom, klopidogrelom i OAK najmanje mesec dana ili duže treba se razmotriti kada rizik tromboze stenta prevladava hemoragijski rizik, sa ukupnim trajanjem do 6 meseci, što se odlučuje prema proceni oba rizika i **jasno se iskazuje na otpustu iz bolnice!**

7. Inhibitori angiotenzin konvertaze (ACEI) treba da se razmotre u HKS pacijenata sa vrlo visokim rizikom od neželjenih KV događaja.

8. Ranolazin, nikorandil, ivabradin i trimetazidin prelaze u IIa (iz IIb klasa-korisnost / efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima / stavovima).

KLASA III (Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da su određeni tretman ili procedura nekorisni / neefikasni i u izvesnim slučajevima mogu biti štetni i zato su kontraindikovani)

1. Koronarna MSCT angiografija se ne preporučuje kada postoje ekstenzivne koronarne kalcifikacije, iregularna srčana frekvencija, značajna gojaznost, nesposobnost pacijenta da zadrži dah dovoljno dugo i bilo koje drugi faktori koji bi uticali da se ne dobije kvalitetna slika.

2. Promene u ST segmentu EKG za vreme PSVT ne treba koristiti kao dokaz KB.

3. Ambulatorni EKG monitoring (Holter EKG) ne bi trebalo rutinski koristiti u ispitivanju pacijenata sa suspektom HKS.

4. Koronarni kalcijumski skor putem MSCT nije preporučen za identifikaciju osoba sa opstruktivnom KB.

5. EKG test fizičkim opterećenjem (ergometrijski EKG stres test na pokretnoj traci ili biciklu) u pacijenata sa $\geq 0,1\text{mV}$ (1mm) depresijom ST segmenta na EKG u miru, ili kod lečenja digitalisom, ne preporučuje se za dijagnostičke svrhe kod HKS.

6. Invazivna koronarografija (ICA) nije preporučena kao jedina metoda za stratifikaciju rizika kod HKS.

7. Nitrati nisu preporučeni za lečenje HKS kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom ili u istovremenoj terapiji sa inhibitorima fosfodiesteraze (Sildenafil i ostali).

8. Korišćenje tikagrelora ili prasugrela nije preporučeno kao deo trojne antitrombotske terapije sa acetyl-salicilnom kiselinom (ASA) i oralnom antikoagulantnom terapijom (OAK).

9. Koronarna MSCT angiografija nije preporučena kao rutinski test za praćenje pacijenata sa utvrđenom dijagnozom hroničnog koronarnog sindroma (HKS).

10. Kolor Dopler Karotidna ehosonografija sa određivanjem debljine intimomedijalnog sloja (IMT) nije preporučena za stratifikaciju rizika HKS.

11. U niskorizičnih asimptomatskih odraslih ne-dijabetičara, koronarna MSCT angiografija ili funkcionalni vizuelizacioni (imidžing) testovi za detekciju ishemijske bolesti nisu indikovani za dalju dijagnostičku procenu.

12. Rutinsko određivanje cirkulišućih srčanih biomarkera nije preporučeno za stratifikaciju KV kod pacijenata sa HKS.

13. Kombinacija lekova iz grupa ACEI i ARB nije preporučena kod HKS i arterijske hipertenzije (HTA) ili disfunkcije leve komore (DLK) i srčane insuficijencije (SI).

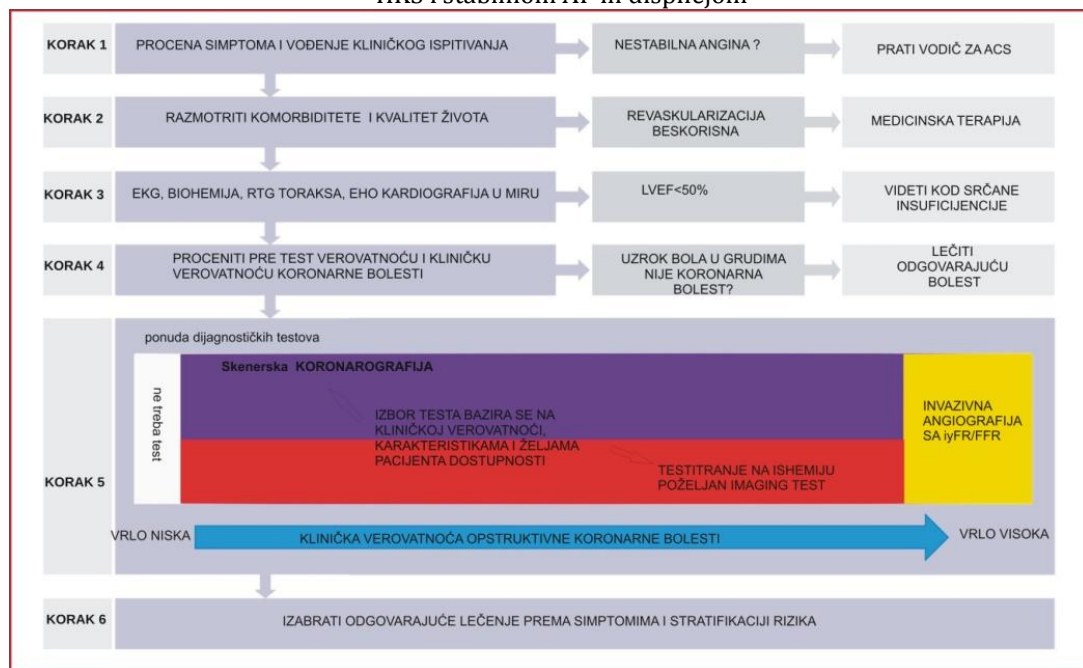
14. Kod teške bolesti srčanih ventila, testove opterećenja (stress) ne treba koristiti rutinski za detekciju KB, zbog niskog dijagnostičkog benefita i potencijalne opasnosti od komplikacija.

15. Supstituciona terapija polnim hormonima nije preporučena za redukciju rizika kod postmenopausalnih žena.

16. Transmiokardna revaskularizacija nije preporučena za pacijente sa teškom AP refrakternom na optimalno medikalno lečenje (OMT) i strategije revaskularizacije miokarda (RM).

SCENARIO 1: PACIJENTI SA SUSPEKTNOM Koronarnom bolesti (HKS) I STABILNOM ANGINOM PEKTORIS i/ ili DISPNEJOM NA NAPOR.

Postupak (algoritam) u 6 koraka u pristupu inicijalnom zbrinjavanju pacijenata sa suspektom HKS i stabilnom AP ili dispnejom na napor je dat na SLICI 2.

SLIKA 2. Postupak (algoritam) u 6 koraka u pristupu inicijalnom zbrinjavanju pacijenata sa suspektnim HKS i stabilnom AP ili dispnejom


Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Umesto ranijih 3 koraka po ESC vodiču iz 2013 [4, 22], sada je uveden postupak ili algoritam u 6 KORAKA [1] u pristupu inicijalnom zbrinjavanju pacijenata sa suspektnim HKS:

KORAK 1: Procena simptoma (TABELA 1) koristi tradicionalnu kliničku klasifikaciju suspektnih anginoznih simptoma: tegoba u grudima-nelagodnost (stezanje, pečenje, žarenje,

teskoba, osećaj pritiska, težine ili nejasan bol) pri naporu obično kraći od 10 minuta, (bol koji traje sekundama najčešće nije anginozni) i izvođenje kliničkih ispitivanja, identifikovanje bolesnika sa nestabilnom AP i ostalih formi AKS. AP može paradoksalno da se smanji sa daljim naporom (walk-through angina) ili pri sledećem naporu (warm-up angina) [23].

TABELA 1: tradicionalna klinička klasifikacija suspektnih anginalnih simptoma,

TABELA 1	Tradicionalna klinička klasifikacija bola u grudima
Tipična angina pectoris (definitivna Dg)	BOL TREBA DA IMA SVE TRI SLEDEĆE KARAKTERISTIKE: 1. Substernalnu tegobu ili nelagodnost karakterističnog kvaliteta: Stezanje, pritisak, teskoba, težina ili pečenje i trajanja nekoliko minuta do maksimalno 20min 2. Provociran naporom ili emotivnim stresom 3. Prestaje u odmoru ili /i na nitrat unutar nekoliko minuta
Atipična angina (verovatna Dg)	Treba da ima dve od tri karakteristike
Neanginozni bol	Bez ovih karakteristika ili ima samo jednu karakteristiku

Ne treba naglašavati koliko je važno brzo isključiti druga hitna akutna kardiološka stanja: akutni koronarni sindrom (AKS) -nestabilna angina pectoris- identičan bol kao u AP ali traje >20 minuta. Uvek treba misliti na

disektnu aneurizmu aorte tj Akutne aortne sindrome (AAS), plućne embolije, perikarditis i miokarditis. U diferencijalnoj dijagnozi razmotriti nekardijalne bolesti koje mogu da liče na anginozni bol. Najčešće bolesti koje mogu da

imitiraju anginu pektoris: gastroezofagealne bolesti (40%), sindromi vezani za zid toraksa (Costochondritis i Titze-ov sindrom), neke plućne bolesti, pneumotoraks, pleuritis i herpes zoster intercostalis.

KORAK 2- Razmatranje opšteg stanja i kondicije pacijenta, procena kvaliteta života i prisustva komorbiditeta koji potencijalno utiču na terapijsku odluku. Ako je izvođenje testova opterećenja i koronarna revaskularizacija malo verovatna zbog opšteg stanja, uvesti odmah OMT posebno antianginalnu farmakološku terapiju.

KORAK 3. Osnovno kliničko dopunsko ispitivanje.

Uključuje osnovno ispitivanje: elektrokardiogram (EKG), u selektovanih pacijenata ambulatorni EKG Holter monitoring, biohemijske analize, radiografiju toraksa u selekcioniranih pacijenata. EKG je ključalan za dijagnozu ishemije miokarda, tipično revrezibilna horizontalna depresija ST segmenta u dva ili više susednih EKG odvoda u toku ili neposredno posle anginoznog napada. Manje je specifična nishodna depresija ST segmenta a sporo ushodna je najmanje specifičnosti za dijagnozu ishemije, dok je brzo-ushodna depresija ST segmenta normalna varijanta pri tahikardiji [24]; Često se na Holteru EKG otkriva asimptomatska ishemija miokarda u vidu horizontalne depresije ST segmenta pri naporu [24, 25, 26]; EKG takođe može da ukaže na

indirektne znakove KB: patološki Q zubac [27]; blok leve grane Hissovog snopa (BLG) ili atrio-ventrikularne (AV) blokove, ekstrasistole [27]; Kod epizode atrijalne fibrilacije (AF) sa asimptomatskom ishemijom miokarda: ST-depresijom [28, 29, 30]. Nasuprot AF, ST depresija za vreme paroksizmalne supraventrikularne tahikardije (PSVT) nije prediktivna za ishemiju. Obavezna je ehokardiografska procena funkcije leve komore srca (LK) prvenstveno ejsione frakcije leve komore (EF). Kada je EF<50% pacijent se direktno šalje na invazivnu koronarografiju (ICA). Transtoraksna ehokardiografija (TTE) kao pojedinačna najinformativnija dijagnostička metoda u kardiologiji ima ključnu ulogu u isključenju alternativnih uzroka nelagodnosti u grudima [30] i za stratifikaciju rizika. U slučaju suboptimalne eho slike (<10% slučajeva) pribegava se transezofagealnoj ehokardiografiji (TEE) i kardiomagnetnoj rezonanci (CMR) [31].

KORAK 4 Procena pre-test verovatnoće i kliničke verovatnoće KB

Evropski Vodič 2019 daje povećan i obnovljen značaj određivanju pre-test verovatnoće (PTP) opstruktivne koronarne bolesti, ali klasična PTP, autora Diamond-a i Forrester-a bazirana na starosti, polu i prirodni simptoma [31] podvrgnuta je promenama na osnovu novih dokaza [32]. Srednja PTP iznosi 15% do 85%. Korišćenjem nove tabele (TABELA 2) smanjuje se procenjanje incidence koronarne bolesti. [1, 31, 32].

TABELA 2. NOVA REVIDIRANA PRETEST VEROVATNOĆA

Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018; 20:574- 581.

SIMPTOMI	TIPIČNI		ATIPIČNI		NEANGINOZNI		DISPNEJA	
	MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE	MUŠKARCI	ŽENE
STAROST								
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	17%

Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Uvodi se novi termin Klinička verovatnoća opstruktivne koronarne bolesti (KPKB) koji koristi različite rizik faktore KB kao modifikatore PTP verovatnoće.

Smanjenje verovatnoće za opstruktivnu KB:

A) normalan EKG test fizičkim opterećenjem

B) normalan kalcijumski skor koronarnih arterija (Agatston=0) [1, 33].

Faktori koji povećavaju KPKB:

A) dislipidemija, DM, HTA, pušenje, porodična anamneza za KB i naprasna smrt.

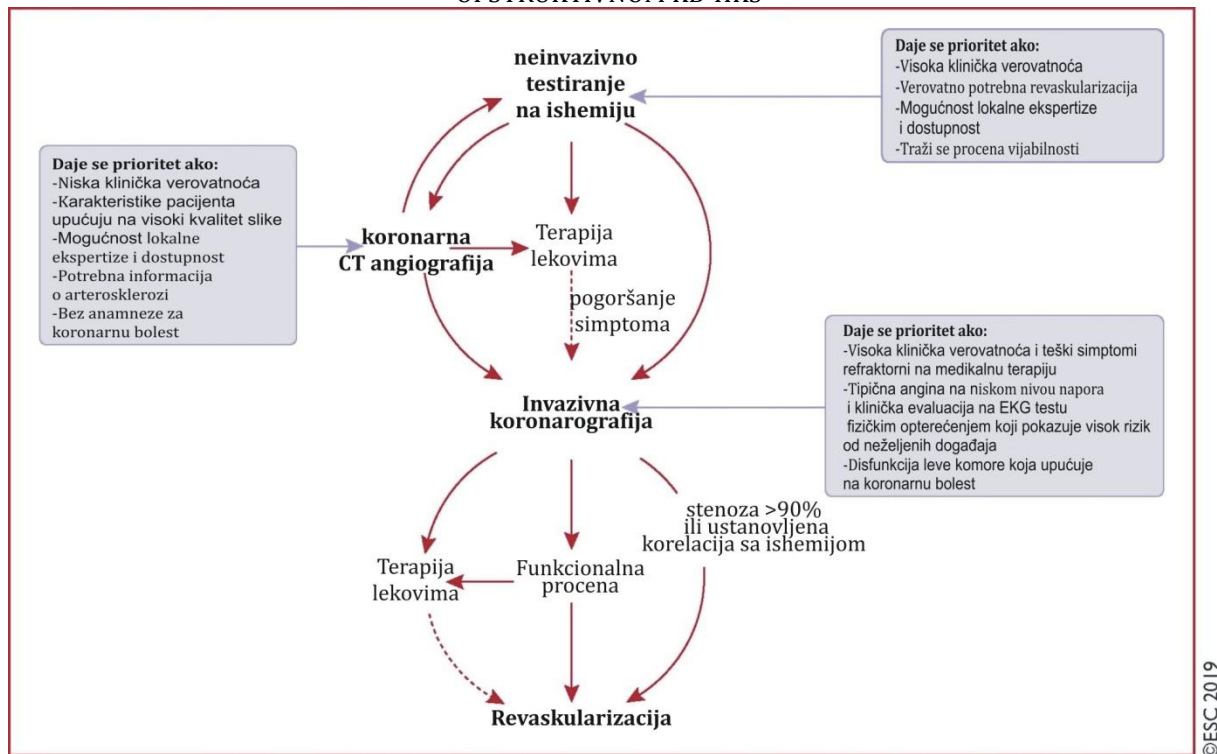
B) Promene u EKG u miru: Q zubac i promene u ST segmentu i T talasu.

- C) Disfunkcija leve komore (DLK) koja upućuje na KB
 D) Abnormalan EKG test fizičkim opterećenjem (EKG TFO)
 E) povećan kalcijumski skor putem CTKA
 Selekcija inicijalnog neinvazivnog dijagnostičkog testa (funkcionalnog ili anatomskog imidžinga) je bazirana na PTP odnosno KPKB

KORAK 5. Izbor optimalnog dijagnostičkog testa za postavljanje dijagnoze KB

Selekcija optimalnog dijagnostičkog testa za postavljanje dijagnoze KB, bazirana je na profilu pacijenta, lokalnoj dostupnosti i ekspertizi. [1, 36-42] prikazana je na **SLICI 3**.

SLIKA 3. GLAVNI DIJAGNOSTIČKE PUTANJE U SIMPTOMATSKIH PACIJENATA SA SUSPEKTNOM OPSTRUKTIVNOM KB-HKS



Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Kod pacijenata kod kojih je revaskularizacija "uzaludna" zbog komorbiditeta i ukupnog kvaliteta života (KORAK 2), dijagnoza KB može se postaviti klinički a potrebna je samo OMT optimalna medikalna terapija (medicinska: promena stila života, redukcija rizik faktora I farmakološka). Ako je dijagnoza KB neizvesna, postavljanje dijagnoze pomoću neinvazivnih funkcionalnih testova snimanja ishemije miokarda pre lečenja je razumna opcija; s druge strane kod pacijenta sa velikom kliničkom verovatnoćom KB, kada simptomi nisu reagovali na medicinsku terapiju ili je prisutna teška tipična AP pri niskom stepenu opterećenja i/ili početna klinička procena (uključujući ehokardiogram i kod odabranih pacijenata EKG test fizičkim opterećenjem -TFO ili Ergometrijski EKG test) ukazuje na visok rizik neželjenih događaja, preći direktno na invazivnu koronarografiju (ICA) bez daljeg dijagnostičkog

testiranje. Pod takvim okolnostima, indikacija za RM treba da se zasniva na odgovarajućoj invazivnoj potvrdi hemodinamičkog značaja stenoze: FFR, ivFR, CFR [43,44]. Postojeće smernice preporučuju upotrebu bilo neinvazivnih funkcionalnih vizuelizacionih snimanje ishemije ili anatomskog imidžinga pomoću CTKA kao početni test za dijagnozu KB. **Funkcionalni neinvazivni testovi ishemije** za dijagnozu opstruktivne KB dizajnirani su za otkrivanje ishemije miokarda putem EKG promena, nepravilnosti pokreta zida pomoću CMR-a stresa ili stresne ehokardiografije (SEHO), ili hipoperfuzija do aperfuzija scintigrafijom miokarda (SPECT), pozitronsko-emisionom tomografija (PET), kontrastnom miokardnom ehokardiografijom ili kontrastnom CMR. Ishemija se može izazvati fizičkim opterećenjem (ergometrijski) ili farmakološkim stresorima, bilo putem povećanog rada

miokarda i potrebe za kiseonikom, ili heterogenošću u perfuziji miokarda vazodilatacijom. **Neinvazivni funkcionalni testovi imaju visoku tačnost za otkrivanje koronarne stenoza koja ograničava protok u poređenju sa invazivnim funkcionalnim ispitivanjem frakcionom rezervom koronarnog protoka (FFR) [1, 45].** Međutim, nesigifikantne koronarne stenozе i aterosklerotski plakovi koji nisu povezani sa ishemiјom ostaju **neotkrivene funkcionalnim testiranjem** i u prisustvu negativnog funkcionalnog testa, pacijenti bi trebalo da dobiju modifikaciju faktora rizika na osnovu ESC preporuka za KV prevenciju uz periodično retestiranje [1, 6].

Anatomska neinvazivna procena

Anatomska neinvazivna procena vizuelizacijom koronarnih arterija, prikazivanjem i lumena i zida koronarnih arterija može se izvesti pomoću intravenskog kontrastnog sredstva koronarnom MSCT angiografijom (KCTA, najbolje sa 128 ili 256 slajsova /sekundi), koji pruža visoku tačnost za otkrivanje opstruktivnih koronarnih stenoza, kao i invazivna koronarografija (ICA) [1,45] jer se oba snimanja zasnivaju se na anatomiji. **Međutim, stenozе koje iznose od 50% do 90% vizuelnim pregledom nisu nužno funkcionalno značajne, tj. one ne izazivaju uvek ishemiјu miokarda.** [45,46]. Stoga se neinvazivno ili invazivno funkcionalno ispitivanje preporučuje za dalje **procenu angiografske stenozе** otkrivene koronarnom CTA ili ICA-om, osim ako je stenozа visokog stepena (> 90% prečnika) otkrivena putem ICA. Prisustvo ili odsustvo neopstruktivne koronarne aterosklerozе na koronarnoj CTA pruža prognostičke informacije i može se koristiti u svrhu preventivne terapiјe. [47].

Uloga EKG testa fizičkim opterećenjem (TFO) ili EKG Ergometrijski stres test (ERGO)

EKG Ergometrijski stres test ima lošiju dijagnostičku performansu u poređenju sa dijagnostičkim vizuelizacionim testovima i ima ograničenu moć da isključi opstruktivna KB [1,45]. Zbog toga ove smernice preporučuju upotrebu dijagnostičkih slikovnih testova umesto TFO EKG-om kao početni test za dijagnozu opstruktivne KB. EKG TFO može se smatrati alternativom za dijagnozu opstruktivni KB, ako nisu dostupni vizuelizacioni (slikovni testovi), **imajući na umu rizik od lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata testa.** [45,48,49]. EKG TFO nema dijagnostičku vrednost kod pacijenata sa EKG nenormalnostima u miru (rest) koje sprečavaju interpretaciju promena ST-segmenta.

Uticaj kliničke verovatnoće na izbor dijagnostičkog testa

Svaki neinvazivni dijagnostički test ima određeni opseg kliničke verovatnoće za opstruktivnu KB, gde je korisnost njegove primene maksimalna. Koeficijenti verovatnoće testova predstavljaju korisne parametre njihove sposobnosti da pravilno klasifikuju pacijente i kojima se olakšava **izbor najkorisnijeg testa** kod bilo kog pacijenta. [1, 45]. S obzirom na kliničku verovatnoću opstruktivne KB (KPKB) i koeficijenta verovatnoće određenog testa, može se proceniti POST-TEST verovatnoća za opstruktivnu KB nakon obavljanja takvog testa. Koristeći ovaj pristup, može se proceniti optimalni opseg kliničke verovatnoće za svaki test, gde mogu **reklasifikovati pacijente iz srednje (15—85%) u bilo koju: nisku (<15%) ili visoku verovatnoću KB >85% posle testa** [45]. Koronarnoj CTA se daje prednost kod pacijenata sa nižim opsegom kliničke verovatnoće KB (ranije brojčano PTP 15-65%), bez prethodne dijagnoze KB i važnih uslova povezanih sa velikom verovatnoćom za dobar kvalitet slike. CTKA otkriva **subkliničku koronarnu aterosklerozu**, ali takođe može da isključi i anatomske i funkcionalno značajnu KB. Neinvazivni funkcionalni testovi za ishemiјu imaju prednost jer direktno prikazuju oblast ishemiјe miokarda putem provokacije ishemiјe [1,45]. **Pre revaskularizacije, funkcionalna procena ishemiјe (neinvazivnom ili invazivnom metodom) je potrebna kod većine pacijenata.** Pored dijagnostičke tačnosti i kliničke verovatnoće, izbor neinvazivnog testa zavisi od drugih karakteristika pacijenta, lokalne edukacije ordinirajućeg kardiologa za ekspertizu evaluacije ishemiјe putem stress imidžinga i lokalne dostupnosti testova, odnosno potebe za slanjem u više ustanove. Neki dijagnostički testovi mogu kod izvesnih pacijenata imati prednost i biti najbolji izbor. Na primer, tahiaritmija i prisutnost ekstenzivne koronarne kalcifikacije su povezana sa povećanom verovatnoćom ne-dijagnostičkog kvaliteta slike koronarne CTA i ne preporučuje se kod takvih bolesnika. [50,51]. Stresna ehokardiografija ili SPECT perfuzijsko snimanje miokarda mogu se kombinovati sa dinamičkim TFO i može biti poželjno ako su dodatne informacije dostupne tokom testa TFO EKG. TFO EKG TEST se ne može koristiti u dijagnostičke svrhe kod prisustvo EKG abnormalnosti koje sprečavaju procenu ishemiјe. Rizici u vezi sa različitim dijagnostičkim testovima moraju se odmeriti ZA I PROTIV korisnosti za **određenog pacijenta.** [52]. Slično tome, kontraindikacije za

farmakološke stresore i kontrastna sredstva (kontrastna sredstva na bazi joda i gadolinijuma, helati) treba uzeti u obzir. Kada se testiranje koristi na odgovarajući način, klinička korist od tačne dijagnoze i terapije premašuje projektovane rizike samog testiranja [52].

Invazivno kardiološko ispitivanje

U striktno dijagnostičke svrhe ICA je potrebna samo kod pacijenata za koje se sumnja da imaju opstruktivnu KB u slučaju neubedljivog, dvosmislenog ili inkonkluzivnog neinvazivnog ispitivanja ili, izuzetno, kod pacijenata iz određenih javnih zanimanja od posebnog značaja (vozači, piloti, radnici na mašinama, policajci i slično), zbog bezbednosnih i regulatornih pitanja. [53]. Međutim, ICA može biti neophodna i **kada neinvazivna procena sugeriše vrlo visok rizik neželjenih događaja radi određivanja opcija za revaskularizaciju.** [53]. Kod pacijenta sa velikom kliničkom verovatnoćom za KB i simptomi ne reaguje na medicinsku terapiju ili sa tipičnom anginom na niskom nivou napora, a početna klinička procena ukazuje na visok rizik od događaja, rana ICA bez prethodne neinvazivne stratifikacije rizika može biti razumno rešenje da bi se identifikovale lezije koje mogu biti pogodne za revaskularizaciju miokarda (**SLIKA 3**). Invazivna funkcionalna procena bi trebalo da dopuni ICA, posebno kod pacijenata sa koronarnim stenozama od 50 do

90% ili višesudovne (multivesel) bolesti, **s obzirom na česte neusklađenosti stepena angiografske i hemodinamske ozbiljnosti koronarnih stenozama.** [53-58]. ICA ne bi trebalo da se izvodi kod pacijenata sa anginom koji odbijaju invazivne procedure i izbegavaju revaskularizaciju, koji nisu kandidati za perkutane koronarne intervencije (PCI) ili baj-pass premoščavanje koronarnih arterija (CABG), ili kod koga se ne očekuje da revaskularizacija miokarda poboljša funkcionalni status ili kvalitet života.

KORAK 6. Postavljena dijagnoza HKS, te se vrši se stratifikacija rizika od neželjenih događaja putem funkcionalnih stress testova: stress-rest (SPECT) perfuziona scintigrafija miokarda, najdostupniji farmakološki stress eho dobutaminom ili dipiridamolom i najmanje dostupno kardiomagnetna rezonanca (CMR) stress sa dobutaminom i perfuzijom kontrasta. **Na određivanju nivou rizika se bazira odluka o daljem lečenju** [1]. Definicija nivoa rizika prema godišnjem mortalitetu: nema ishemijske, mortalitet od neželjenih događaja manji od 1%; srednji rizik - godišnji mortalitet između 1% i 3%; visok godišnji mortalitet je preko 3% (TABELA 3).

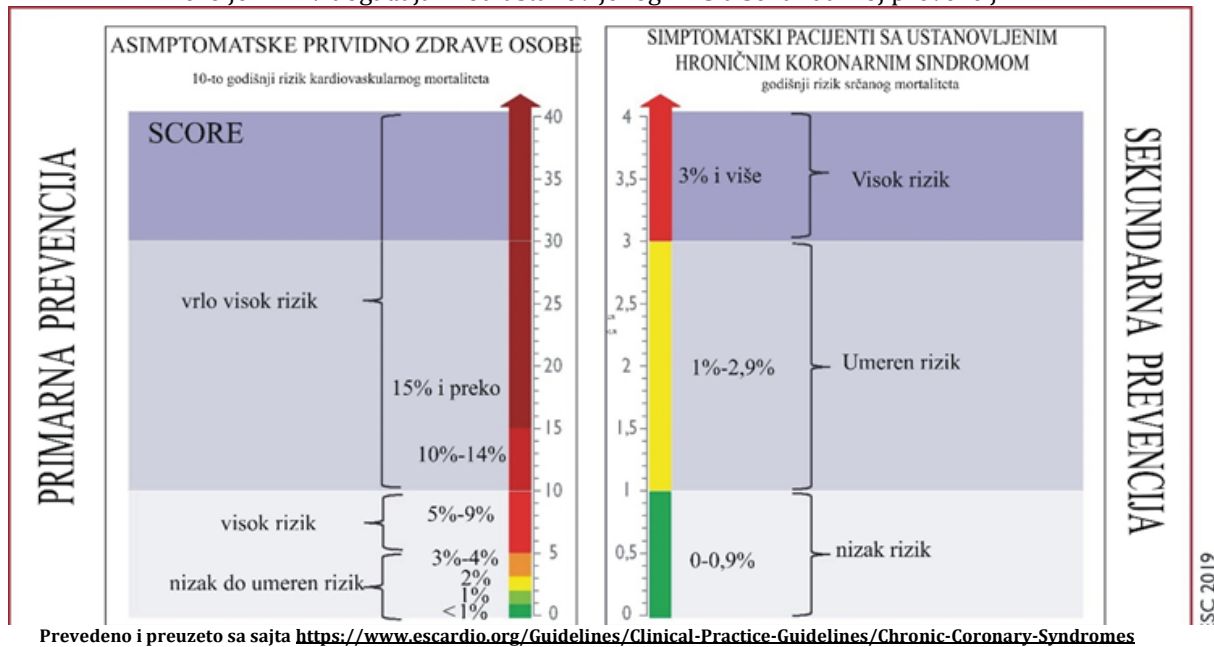
TABELA 3. Definicija nivoa rizika za funkcionalne slikovne (imidžing) testove i neinvazivne anatomske CT koronarna angiografija

Definicija NIVOVA RIZIKA za razne modalitete testova za stratifikaciju KV rizika za HKS

EKG TEST FIZIČKIM OPTEREĆENJEM Duke TM (Treadmill Score) = T(min)- 5 x dep ST -4 x (nivo imtom)	VISOK RIZIK	KV MORTALITET > 3% GODIŠNJE (TM scor < -11)
	SREDNJI RIZIK	KV ≥ 1% i ≤ 3% GODIŠNJE (TM scor između +5 i -11)
	NIZAK RIZIK	KV MORTALITET < 1% GODIŠNJE (TM scor > +5)
Vizuelizacija veličine ishemijske Stres tetovima Ergo ili farmakol. testovima : SPECT MIBI STRESS ECHO STRESS CMR	VISOK RIZIK	Area ishemijske >10% (>10% za SPECT, INDUKCIJA DISFUNKCIJE (hipo ili akinezija) ≥ 3 segmenta LV na dobutamin SEHO CMR-verovatno ≥ 2/16 STRES PERFUZIONI DEFEKT ILI 3/16 INDUK. DISFUNKCIJE SEGMENTA
	SREDNJI RIZIK	Area ishemijske 1-10% SPECT STRES ishemija na stress EHO INDUKCIJA DISFUNKCIJE 1 ILI 2 SEGMENTA CMR manja nego visoko-rizična
	NIZAK RIZIK	nema ishemijske
Neinvazivna skenerska koronarna angiografija	VISOK RIZIK	Signifikantne lezije kategorije visokog rizika (trosudovna bol sa proks stenozama, glavno stablo i proksimalna LAD)
	SREDNJI RIZIK	Signifikantne lezije u velikim i proksimalnim arterijama ali ne u kategoriji visokog rizika

Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

SLIKA 4 DIJAGRAM 3. Komparacija nivoa KV rizika asimptomatskih osoba u primarnoj prevenciji neželjenih KV događaja i kod ustanovljenog HKS u sekundarnoj prevenciji



Ako je angina vrlo teška, ali nije nestabilna, prema poznatoj Klasifikaciji kanadskog KV udruženja klasa IV - (TABELA 4), kod pretest verovatnoće veće od 85% po Bayesovoj teoremi,

sprovodi se odmah ICA bez predhodnih neinvazivnih testova, ali uz procenu koronarne frakcione rezerve protoka (FFR) [45, 56, 59].

TABELA 4. Klasifikacija težine angine pektoris i/ili dispneje na napor prema Kanadskom kardiovaskularnom udruženju

ccsc	KLASIFIKACIJA TEŽINE ANGINE PEKTORIS i/ili dispneje (prim autora D.B.) prema Kanadskom Kardiovaskularnom udruženju
KLASA I	Uobičajena fizička Aktivnost, kao što je pešačenje ili penjanje uz stepenice ne dovodi do nastanka angine pektoris i/ili dispneje . Angina se javlja pri teškom, brzom i produženom fizičkom naporu na poslu ili pri rekreaciji
KLASA II	BLAGO OGRANIČENJE UOBIČAJENIH AKTIVNOSTI. Angina i/ ili dispneja nastaje pri brzom pešačenju ili penjanju uz stepenice, hodanju uzbrdo, pešačenju ili penjanju nakon jela ili na hladnoći i vetru, pri emotivnom stresu, ili u prvih par sati nakon budjenja. Tegoba u grudima nastaje pri pešačenju više od dva bloka-200 m po ravnom ili penjanjem uz stepenice više od jednog sprata pri normalnom hodu i uslovima
KLASA III	ZNAČAJNO OGRANIČENJE UOBIČAJENIH AKTIVNOSTI. Angina nastaje pri pešačenju jednog do dva bloka(100-200m) po ravnom ili penjanju uz stepenice do jednog sprata pri normalnom hodu i u normalnim uslovima
KLASA IV	NEMOGUĆNOST OBAVLJANJA BILO KAKVE FIZIČKE AKTIVNOSTI BEZ ANGINOZNIH TEGOBA – ANGINA i/ili dispneja MOŽE NASTATI I U MIRU

Uloga koronarne MSCT angiografije je da isključi signifikantnu bolest u pacijenata sa nižom intermedijarnom verovatnoćom od 15 do 65%. Finalno se U KORAKU 6 vrši izbor adekvatne

terapije: promena životnog stila, farmakološka terapija KB i revaskularizacija miokarda(RM), bazirane na simptomima i riziku od neželjenih KV događaja.

NEFARMAKOLOŠKE MERE U LEČENJU HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA (u principu za sve HKS, POSEBNO ZA SCENARIO 1)

Vodič podvlači krucijalnu ulogu zdravog načina ili stila života i ostalih preventivnih mera za smanjenje rizika od posledičnih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta [1], kao što je prikazano u esencijalnim studijama COURAGE [60] i FAME [44]. Redovno uzimanje lekova za lečenje hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa i dr. treba da obezbedi postizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska, LDL holesterola, HDL, triglicerida i glikemije (HbA1c) što dovodi do stagnacije i regresije ateroskleroze što je detaljno obrađeno u ESC Vodiču za KV prevenciju 2016 [6].

Preporučuje se u preventivnom radu uključenost multidisciplinarnog tima: kardiolog, ordinirajući lekar opšte medicine (GP), medicinske sestre, nutricionista, psiholog, psihoterapeut i farmaceut (klasa I dokaz B) [1]. **Primena zdravog načina života, kao preventivna intervencija** smanjuje rizik od naknadnog razvoja neželjenih KV događaja i smrtnosti. Važna je primena zdravog ponašanja: prestanak pušenja, preporučena fizička aktivnost, zdrava ishrana, održavanje zdrave telesne mase čime se značajno smanjuje rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti, a što je zasnovano na dokazima. [1,61,62]. Koristi su očigledne već 6 meseci nakon indeksnog događaja [1,61,62]. Primarna zdravstvena zaštita ima važnu ulogu u prevenciji, u EUROACTION studiji pokazalo da je program koji koordinira medicinska sestra u primarnoj nezi poboljšava redukciju faktora rizika. [63].

Prestanak pušenja cigareta poboljšava prognozu kod pacijenata sa HKS, uključujući smanjenje rizika od smrti za 36% za one koji uspešno prekinu. Mere za promociju prestanka pušenja uključuju kratke savete i savete intervencije u ponašanju i farmakološku terapiju uključujući zamenu nikotina. Pacijenti takođe treba da izbegavaju pasivno pušenje. Kratki saveti lekara, udvostručuju verovatnoću prestanka pušenja u kratkom roku, ali intenzivniji savet i podrška (intervencije u ponašanju, telefonska podrška ili mere samopomoći) su efikasnije od kratkih saveta, posebno ako se nastavi u toku jednog meseca [62,63]. Svi oblici terapije zamene nikotina, bupropion i vareniklin su efikasniji u prestanku pušenja nego samokontrola; kombinovanje bihevioralnog i farmakološkog pristupa za prestanak pušenja je efikasno i preporučuje se. [64].

Zdrava ishrana [65]: Dijeta bogata povrćem, voćem i integralnim žitaricama. Ograničiti unos zasićenih masti na <10% ukupnog unosa. Ograničiti alkohol na <100 g / nedeljno ili 15 g / dan.

Zdrava telesna masa: dobiti i održavati zdravu masu (BMI <25 kg / m²) ili smanjiti masu kroz preporučeni unos energije i povećanje fizičke aktivnosti.

Gojaznost je povezana sa kraćim ukupnim životnim vekom i preterana telesna masa je povezana sa razvojem kardiovaskularnih bolesti (KVB) [66]. Obim struka je znak centralne gojaznosti i metaboličkog sindroma [30] i snažno je povezan sa razvojem KVB i dijabetesa. Preporučuje se obim struka ≤94 cm za muškarce i ≤80 cm za žene. Kod osoba sa KVB namerno mršavljenje povezano je sa značajno nižim rizikom od nepovoljnih događaja [67].

Umereni unos alkohola (1- 2 pića dnevno) ne povećava rizik od AIM.

Fizička aktivnost. Vežba je nazvana "polipilom" zbog svojih mnogobrojnih korisnih efekata na KV faktore rizika i KV sistem [21, 68, 69, 70]. Fizička aktivnost redukuje težinu AP, poboljšava transport kiseonika u miokardu i povećanje kapaciteta za vežbanje i predstavlja nezavisni prediktor povećanog preživljavanja kod muškaraca i žene sa HKS [21,68,69,70]. Svakih 1 mL/kg/min povećanja vršne potrošnje kiseonika bio je povezan sa smanjenjem rizika za KVB za 14% i sve uzrok smrti kod žena i muškaraca. [21]. Preporuke za fizičku aktivnost za pacijente sa HKS su 30 do 60 min aerobne aktivnosti umerenog intenziteta ≥5 dana sedmično. [6,69]. Čak i nedovoljna fizička aktivnost u slobodno vreme smanjuje rizik smrtnosti kod ranije sedećih pacijenata [72] i sve veća aktivnost povezana je sa nižim KV mortalitetom [73]. Vežbe snage održavaju mišićnu masu i funkciju i uz aerobnu aktivnost (brzi hod, plivanje i dr), daju korisne efekte u pogledu sniženja insulinske rezistencije, nivoa lipida i krvnog pritiska.

KV rehabilitacija na osnovu fizičkog vežbanja konstantno je pokazala efikasnost u smanjenju KV mortaliteta i hospitalizacija u poređenju sa kontrolnom grupom kod pacijenata sa KB i ova korist ostaje i u sadašnje doba [74-77].

Psihosocijalni faktori. Pacijenti sa KB imaju dvostruko povećan rizik od depresije i anksioznih poremećaja u poređenju sa ljudima koji nemaju srčane bolesti [78]. Psihosocijalni stres, depresija i anksioznost su povezani sa lošijim ishodom HKS. Klinička ispitivanja pokazala su da su psihološka (npr. savetovanje i / ili kognitivno-bihevioralna terapija) i

farmakološke intervencije psihofarmacima imale blagotvoran uticaj na depresiju, anksioznost i stres, sa nekim dokazima smanjenja srčane smrtnosti i neželjenih događaja u poređenju sa placebo. [79,80,81].

Faktori životne sredine. Zagađivači vazduha se procenjuju kao jedan od 10 vodećih faktora rizika za globalnu smrtnost. Izloženost zagađenju vazduha takođe povećava rizik od AIM kao i hospitalizacija i smrti od SI (HF), moždanog udara i aritmija. [82]. Pacijenti sa HKS treba da izbegavaju područja sa velikim saobraćajnim gužvama zbog zagađenja i buke [82,83].

Seksualna aktivnost. Pacijenti sa HKS često se brinu zbog KV rizika seksualne aktivnosti i / ili seksualne disfunkcije [84,85]. Rizik od izazivanja iznenadne smrti ili AIM je veoma mali, naročito kada je seksualna aktivnost sa stabilnim partnerom u poznatom okruženju bez stresa ili bez prekomernog unosa hrane ili alkohola [86]. Iako seksualna aktivnost prolazno povećava rizik od MI, uzrok je samo <1% akutnog MI i <1,7% za iznenadnu smrti tokom seksualne aktivnosti. [86]. Potrošnja energije tokom seksualne aktivnosti je uglavnom niska do umerena (3-5 MET-a, metaboličkih ekvivalenata) i penjanje stepenicama na drugi sprat često se koristi kao ekvivalent aktivnosti u smislu potrošnje energije. Inhibitori fosfodiesteraze-5 za lečenje erektilne disfunkcije su obično bezbedni kod HKS pacijenata, ali su kontraindikovani kod oni koji uzimaju nitrate i koji imaju izraženu hipotenziju [86]. Zdravstveni radnici treba da pitaju pacijente o seksualnoj aktivnosti, da im daju informacije i pruže savete.

Pridržavanje modifikacijama životnog stila i redovnom uzimanju lekova je veliki izazov. Sistematski pregled epidemioloških studija pokazao je da se znatan deo pacijenata ne pridržava redovnog uzimanja KV lekova i da se 9% kardiovaskularnih neželjenih događaja u Evropi može pripisati lošoj prijemčivosti pacijenata (komplijansi) za redovnu terapiju [87, 88]. Kod starijih muškaraca sa KB, veće pridržavanje smernicama za lekove pozitivno je povezano sa boljim kliničkim ishodima, nezavisno od ostalih uslova. **Polifarmacija** igra negativnu ulogu u pridržavanju lečenju [88] i složenost režima uzimanja lekova je povezana sa nepridržavanjem i većom stopom hospitalizacija [89]. Lekari koji propisuju lekove treba da daju prednost lekovima koji su dokazali svoju korist sa najvišim nivoom dokaza i onima od kojih je najveća korist za pacijenta, a bez značajnih neželjenih efekata lekova. Pojednostavljenje režima pomaže u pridržavanju lečenju i postoje dokazi o koristima kognitivnih obrazovnih

strategija, elektronski nadziranih povratnih informacija i telefonska podrška medicinskih sestara i tehničara. Recenziranje i kontrola vrste i doze lekova od strane lekara iz primarne zdravstvene zaštite su značajan faktor pomoći svim pacijentima a posebno pacijentima sa više komorbiditeta, da bi se pojednostavio režim lečenja, otkrile interakcije lekova a rizik od neželjenih efekata lekova sveo na minimum [89, 90,91]. Dugoročna podrška (intenzivna prvih 6 meseci, zatim svakih 6 meseci tokom 3 godine) u GOSPEL- studiji (Globalne strategije sekundarne prevencije za ograničavanje ponavljanja događaja nakon infarkta miokarda) rezultiralo je značajnim poboljšanjima rizik faktora i smanjenja nekih neželjenih ishoda [20].

Supstituciona terapija polnim hormonima kod žena sa HKS u menopauzi se ne preporučuje. Godišnja vakcinacija protiv gripa je preporučena svim bolesnicima sa HKS jer poboljšava prevenciju AIM, redukuje KV mortalitet kod odraslih u dobi > 65 godina.

FARMAKOLOŠKA TERAPIJA HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA (SCENARIO 1)

Ciljevi farmakološkog lečenja bolesnika sa HKS su: smanjiti simptome AP i ishemijsku izazvanu fizičkim naporom i vežbanjem i sprečavanje neželjenih KV događaja. Anti ishemijski lekovi - ali i promene životnog stila, redovni treninzi za vežbanje, edukacija pacijenata i eventualna revaskularizacija - svi igraju ulogu u minimiziranju ili iskorenjivanju simptoma tokom dugoročne prevencije. Prevencija kardiovaskularnih neželjenih ishoda: AKS, AIM, SI (HFrEF, HFmEF, HFpEF), ventrikularnih aritmija i srčanih blokova, VT, AF, moždanog udara i KV smrti povezanih sa HKS se fokusira na smanjenje incidencije akutnih aterotrombotskih događaja i razvoja disfunkcije LK Optimalna farmakološka terapija (OFT) može se definisati kao tretman koji zadovoljavajuće kontroliše simptome i sprečava neželjene KV događaje povezane sa HKS, sa maksimalnim pridržavanjem pacijenta lečenju i uz minimalne neželjene efekte lekova. Postoje dva glavna terapijska cilja u lečenju HKS:

1. Minimizovanje simptoma sa poboljšanjem kvaliteta života antiishemijskim - antianginalnim lekovima **prve linije:** betablokatori (BB) i antagonisti kalcijuma (CCB) te brzodelujući nitroglicerini sublingvalno po potrebi i **druge linije:** dugodelujući nitrate (LAN), uključujući nove opcije: ivabradin, nikorandil, trimetazidin i ranolazin (i eventualno alopurinol). **2. Poboljšanje prognoze smanjenjem rizika za progresiju**

ateroskleroze i sprečavanje akutnih koronarnih događaja i naprasne smrti i produženje života - sekundarna prevencija KVB (acetilsalicilna kiselina (ASA) i drugi antitrombocitni lekovi, statini, ACEI, BB).

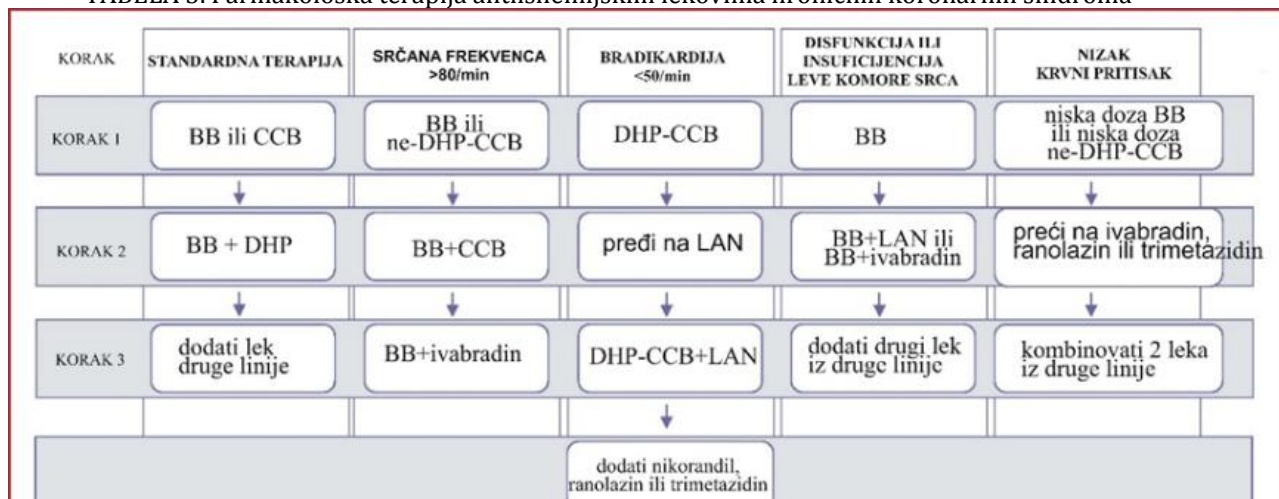
ANTI-ISHEMIJSKI (ANTIANGINALNI) LEKOWI

Neposredno ublažavanje anginoznih simptoma ili prevencija simptoma pod okolnostima koje verovatno izazivaju anginu, obično se dobija brzodelujućim formulacijama nitroglicerina sublingvalnim putem, što spada u antianginalne lekove prve linije. Međutim, ne postoji univerzalna definicija optimalnog lečenja kod pacijenti sa HKS i terapija lekovima mora se prilagoditi individualnim karakteristikama i sklonostima pacijenta. **Početna terapija lekovima** obično sastoji se od jednog ili dva antianginalna leka uz lekove za sekundarnu prevenciju KVB. [92-95]. Početni izbor antianginalnih lekova zavise od očekivane tolerancije povezane sa profilom i komorbiditetima pacijenta, potencijalnih interakcije sa lekovima koji su istovremeno primenjuju u terapiji, preferencije pacijenta nakon obaveštenja o potencijalnim štetnim efektima lekova i dostupnosti lekova. Kombinovana terapija sa dva antianginalna leka npr. beta blokator (BB) i antagonist kalcijuma (CCB) je bolja od monoterapije bilo kojom klasom antianginalnih lekova, ali efekat u

smanjenju kliničkih događaja ostaje nejasan [95-98]. Kao lekovi prve linije se preporučuju BB ili CCB, mada do danas nijedna randomizovana kontrolisana studija (RCT) nije uporedila ovu strategiju sa alternativnim strategijama koja koristi početno propisivanje drugih antiishemijskih lekovi ili kombinacije BB i CCB [92-95]. Rezultati meta-analize 46 studija i 71 komparacija tretmana, podržava početnu kombinaciju BB i CCB. [98]. Ista meta-analiza sugerirala je nekoliko drugih inicijalnih prvih linija kombinacije antiishemijskih lekova (nitriti dugog delovanja, ranolazin, trimetazidin i u manjoj meri, ivabradin) koje se mogu pokazati korisnim u kombinaciji sa BB ili CCB kao terapijom prve linije, a nema podataka za nikorandil. Nijedna studija ili metaanaliza još nije procenila sa dovoljno snage uticaj kombinovanja beta blokatora ili CCB-a sa drugom linijom antiishemijskih lekova protiv neželjenih događaja: morbiditeta ili smrtnosti [98]. Bez obzira na inicijalnu strategiju, odgovor na početnu antianginalnu terapiju treba da bude preispitan nakon 2-4 nedelje od započinjanja lečenja.

Algoritam lečenja antiishemijskim lekovima kod pacijenata sa suspektnim HKS i stabilnom anginom i/ili dispnejom na napor je prikazan na TABELI 5.

TABELA 5. Farmakološka terapija antiishemijskim lekovima hroničnih koronarnih sindroma



LEGENDA: BB=blokatori beta adrenergičkih receptora CCB =antagonisti kalcijuma ili blokatori kalcijumskih kanala DHP=dihidropiridinski NE-DHP= ne-dihidropiridinski LAN =dugodelujući nitriti etc....

Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

LEKOWI PRVE LINIJE LEČENJA HKS

KRATKO DELUJUĆI NITRATI se daju za akutni napad AP na napor. Sublingvalne tablete (lingvalette) i sprej nitroglicerina pružaju odmah ublažavanje angine na napor. Sprej nitroglicerina deluje brže nego sublingvalna tableta

nitroglicerina [99]. Na početku simptoma angine pacijent treba da se odmori u sedećem položaju (stajanje promoviše sinkopu) i da uzme nitroglicerina (tableta 0,3-0,6 mg sublingvalno, ne guta se, ili 0,4 mg spreja pod jezik i ne gutati i ne udisati) svakih 5 min sve dok bol prestane ili je

uzeto najviše 1,2 mg unutar 15 min. U tom vremenskom okviru, ako angina potraje više od 15 minuta, pacijent mora da se javi hitnoj medicinskoj pomoći radi bolničkog lečenja, zbog sumnje na AKS. Za profilaksu se može primeniti nitroglicerina pre fizičkih aktivnosti za koje se zna da izazivaju anginu.

BETA BLOKATORI (BB-blokatori beta 1- β 1-adrenergičkih receptora).

Prednost u HKS daje se selektivnim blokatorima β 1- adrenergičkih receptora. Efikasnost OMT kod stabilne angine gde je BB centralna komponenta lečenja je slična efektu perkutane koronarne intervencije (PCI) sa stentom, po mišljenju W. Bodena, glavnog istraživača COURAGE studije [16,60]. Dozu beta blokatora treba prilagoditi da srčana frekvencija bude 55-60 otkucaja u minuti [100,101]. Prekid treba da bude postepenim smanjenjem doze i ne naglo. Nagli prestanak uzimanja zbog povećanja broja β 1 receptora u srcu izaziva pogoršanje angine, nekad čak i infarkt miokarda. Doziranje prema ciljnoj srčanoj frekvenciji od 55-60/min je uobičajeno, ali je prihvatljivo je i ispod 50/min u individualnog pacijenta bez blokova. Ciljne doze β 1-blokatora kod HKS: metoprolol 2 x 100mg, maksimalno 400 mg, bisoprolol 1 x 1,25-10 mg, maksimalno u Evropi 30 mg, u USA čak do 40 mg; (L.Opie, Drugs for the Heart, 2013); nebivolol 1,25-5 mg x 1, maksimalno do 15 mg u praksi. BB su efikasni kod silent ishemije. Pri naporu je cilj da SF ne bude preko 100/min. Svi BB su potencijalno jednako efikasni u HKS i izbor se vrši prema komorbiditetima. BB se mogu kombinovati sa dihidropiridinskim (DHP) CCB da bi se smanjila tahikardija indukovana DHP-ima. Oprez je opravdan kada se beta-blokator kombinuje sa verapamilom ili diltiazemom zbog potencijala za razvoj pogoršanja SI, prekomerne bradikardije i / ili atrioventrikularnog bloka (ranije apsolutna, sada relativna kontraindikacija). Kombinacija beta blokator sa nitratom smanjuje refleksnu tahikardiju. Glavne nuspojave beta blokatora su umor, psihička depresija, bradikardija, AV blok, bronhospazam, periferna vazokonstrikcija, posturalna hipotenzija, impotencija i maskiranje simptoma hipoglikemije. Kod komorbiditeta, prednost imaju najselektivniji β 1 blokatori bisoprolol i nebivolol. Kod pacijenata sa nedavnim AIM i onih sa hroničnom SI sa smanjenom EF (HFrEF), BB su povezani sa značajnim smanjenjem smrtnosti i kardiovaskularnih događaja [102-104], oko 30% redukcija mortaliteta i reinfarkta, sličan efekat i kod ishemijske SI. Korist kod pacijenata sa KB bez prethodnog AIM ili SI je manje dobro ustanovljena i nedostaju placebo

kontrolisana ispitivanja. [105]. Retrospektivna analiza 21860 podudarnih pacijenata iz REACH registra nije pokazala smanjenje kardiovaskularne smrtnosti beta-blokatorima kod pacijenata sa KB i faktorima rizika, sa ili bez prethodnog AIM [106], ali je ovo još uvek predmet debate i daljih istraživanja.

ANTAGONISTI KALCIJUMA (CCB ili blokatori kalcijumovih sporih kanala).

Dok CCB poboljšavaju simptome ishemije miokarda, nije dokazano da se smanjuju neželjeni događaji i smrtnost kod pacijenata sa HKS [107]. Međutim pokazano je da imaju prednost u prevenciji ishemije pri naporu u odnosu na BB.

NE-DIHIDROPIRIDINSKI ANTAGONISTI KALCIJUMA (NE-DHP): VERAPAMIL I DILTIAZEM

Verapamil ima veliki broj odobrenih indikacija, uključujući sve vrste angine (na napor, vazospastične i nestabilne), supraventrikularne tahikardije i hipertenzija. Indirektni dokazi sugeriše dobru bezbednost, ali uz rizik od srčanih blokova, bradikardije i HF. U poređenju sa metoprololom, antianginalna aktivnost bila je slična. Kombinovana beta-blokada sa verapamilom se ne savetuje (ranije apsolutno kontraindikovana zbog rizika srčanih SA I AV blokova). Diltiazem, svojim profilom efekata, ima prednosti u poređenju sa verapamilom u lečenju angine napora. Kao verapamil, deluje perifernom vazodilatacijom, smanjuje afterload uz prevenciju koronarnog vazospazma. Posедуje umeren negativan inotropni, hronotropni i dromotropni efekat. Nije bilo rezultata ispitivanja koji su upoređivali diltiazem i verapamil. Upotreba ne-DHP-a ne preporučuje se CCB kod pacijenata sa disfunkcijom LV-a.

DIHDROPIRIDINSKI ANTAGONISTI KALCIJUMA (DHP-CCB). Nifedipin dugog delovanja

Nifedipin snažni arterijski vazodilatator posebno dobro testiran na hipertenzivnim anginalnim pacijentima kada se doda uz betablokadu. U velikoj placebo-kontroliranoj ACTION, dodavanje nifedipina dugog delovanja [60 mg jednom dnevno] na konvencionalno lečenje angine nije dalo efekta na prognozu. Nifedipin dugog delovanja pokazalo se bezbednim i umanjio je potrebu za koronarnom angiografijom i kardiovaskularnim intervencijama [108]. Relativne kontraindikacije za nifedipin su: mali minutni volumen srca (teška aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija ili SI); Pažljiva kombinacija sa beta-blokadom je obično

izvodljiva i poželjna. Vasodilatatorni neželjeni efekti uključuju glavobolje i edeme gležnjeva.

Amlodipin.

Veoma dug poluživot amlodipina i njegova dobra podnošljivost čine ga efikasnim antianginalnim i antihipertenzivnim lekom koji se uzima jednom dnevno. Neželjenih efekata je malo, uglavnom edem gležnja. U pacijenata sa HKS i bez SI, amlodipin u dozi 10 mg / dan smanjuje broj koronarnih revaskularizacija i hospitalizaciju zbog AP u studiji trajanja 24 meseca [109]. Ishemija izazvana vežbanjem efikasnije se smanjuje amlodipinom, 10 mg / dan, nego pomoću beta blokatora atenolola, 50 mg / dan a njihova kombinacija je još bolja. Međutim, CCB - BB kombinacija se nedovoljno koristi, kao i druge kombinacije antiishemijskih lekova, čak i u nekim studijama koje izveštavaju da je primenjeno „optimalno lečenje stabilne AP na napor“ [110].

LEKOVI DRUGE LINIJE

Dugodelujući nitrati za profilaksu angine (npr. Nitroglicerina flaster, izosorbid dinitrat i izosorbid mononitrat) su lekovi druge linije za ublažavanje AP, kada je početna terapija BB ili NE-DHP CCB kontraindikovana, slabo se tolerišu ili je nedovoljna za kontrolu simptoma. Suštinski postoji nedostatak podataka koji upoređuju nitrata sa BB i CCB, da bi se izvukli čvrsti zaključci o njihovoj relativnoj efikasnosti [110]. Kada se uzmaju tokom dužeg perioda, nitrati sa dugim delovanjem izazivaju toleranciju sa gubitkom efikasnosti, zato je potrebno propisivanje intervala bez leka od 10- 14 sati. Bioraspoloživost izosorbid-dinitrata zavisi od inter-individualne varijabilnosti jetre dok je izosorbid-mononitrat, njegov aktivni metabolit 100% bioraspoloživ. Titracija doze je od suštinskog značaja za kako bi se dobila maksimalna kontrola simptoma u podnošljivoj dozi. Prestanak treba da bude postepenim smanjenjem doze i ne naglo da se izbegne pogoršanje AP. Najčešći neželjeni efekti su hipotenzija, glavobolja i crvenilo. Kontraindikacije uključuju hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju, tešku stenozu aorte i istodobna primena inhibitora fosfodiesteraze (npr. sildenafil, tadalafil ili vardenafil) ili riociguata.

Molsidomin je nepravedno zanemaren lek, (čak i u novom ESC vodiču iz 2019 godine [1]), koji deluje slično nitratima, ali se na njegovo dejstvo ne razvija tolerancija, ima efikasno antiishemijsko dejstvo i dobru podnošljivost. Dozira se 3 x 2mg do 4mg ili retradni oblik 2 x

8mg. Nažalost nema studija o efektu na prognozu HKS [111,112].

Ivabradin nije inferiorniji do atenolola ili amlodipina u lečenju angine i ishemije kod pacijenti sa HKS [111]. Dodavanjem ivabradina 7,5 mg dva puta dnevno terapija atenololom je omogućila bolju kontrolu otkucaja srca i anginalnih simptoma. U celini, rezultati studija podržavaju upotrebu ivabradina kao leka druge linije kod pacijenata sa HKS, kada ne podnose ili imaju kontraindikacije za BB.

Nikorandil je nitrati derivat nikotinamida, sa antianginalnim efektima sličnim onima nitrata ili beta blokatora. Nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i potencijalno teške ulceracije oralne, crevne i sluzokože. U placebo-kontrolisanoj IONA studiji (n = 5126), nikorandil je značajno smanjio nefatalni AIM ili hospitalizaciju kod bolesnika sa HKS, ali nije bilo efekta na smrt od ishemijske srčane bolesti ili fatalnog AIM [113]. Ovi rezultati podržavaju upotrebu nikorandila kao lek druge linije kod pacijenata sa HKS.

Ranolazin je selektivni inhibitor kasne unutrašnje natrijumske struje. Neželjeni efekti uključuju vrtoglavicu, mučninu i zatvor. Pored toga, ranolazin povećava QTc, i stoga bi trebalo pažljivo se primenjuje kod pacijenata sa produženjem QTc ili sa lekovima koji produžuju QTc. U placebo-kontroliranom ispitivanju na 6560 pacijenata sa NSTEMI AKS, dodavanje ranolazina u standardni tretman nije dokazalo efikasno u smanjenju primarnih ishoda i KV mortaliteta, AIM ili rekurentne ishemije. [114]. Međutim, ranolazin u relativno velikoj podgrupi HKS (n = 3565), značajno smanjuje rekurentne ishemije i pogoršanje angine [115]. Ovi rezultati podržavaju upotrebu ranolazina kao leka druge linije kod bolesnika sa HKS sa anginom uprkos često korišćenim antianginalnim sredstva kao što su beta blokatori, CCB i / ili dugotrajno delovanje nitrati. Suprotno tome, postoji nedostatak dokaza koji bi podržali upotrebu ranolazina kod pacijenata sa HKS posle PCI sa nepotpunim revaskularizacijom.

Trimetazidin smanjuje ishemiju dejstvom na metabolizam miokarda a bez hemodinamskih efekata, za razliku od mnogih anti-ishemijskih lekova [116]. Trimetazidin 35 mg dva puta dnevno dodat BB (atenolol) redukuje ishemiju izazvanu naporom [117]. Kontraindikovano je kod Parkinsonove bolesti i poremećaja pokreta. Studija na 1628 pacijenata pokazala je da lečenje sa trimetazidinom uz druge antianginalne lekove rezultira sa manjim srednjim brojem napada angine, koji su lakšeg stepena.

Alopurinol, inhibitor ksantin-oksidadaze od skora je predložen u terapiju HKS. Alopurinol ima

dupli efekat konzervacije energije, redukuje potrošnju O₂ u miokardu inhibicijom ksantin oksidaze i vrši transfer iz kreatin fosfata u ATP. Norman i saradnici [118] u randomizovanoj studiji od 65 pacijenata sa HKS su našli da 600 mg/dan alopurinola produžava vreme do nastanka ST depresije i bola redukujući vaskularni oksidativni stress. U velikoj opservacionoj studiji od 29298 sa nenamernom upotrebom alopurinola dovodi do redukcije rizika za nastanak akutnog infarkta miokarda (AKS) kod starih, posebno kad se uzima duže od 2 godine [119]. Međutim, uloga alopurinola u smanjenju kliničkih događaja u KB ostaje nejasna [120].

PACIJENTI SA HKS I NISKIM KRVNIM PRITISKOM

Terapija antiishemijskim lekovima treba da se odpočne sa vrlo malim dozama, BB ili ne-DHP-CCB uz budno praćenje tolerancije na ove lekove, pri težoj hipotenziji prekinuti terapiju. Treba dati prednost lekovima koji ne utiču na krvni pritisak, kao što su: Trimetazidin, Ranolazin i Ivabradin kod pacijenata u sinusnom ritmu

PACIJENTI SA HKS I BRADIKARDIJOM

Povišena srčana frekvenca u miru jeste jak nezavisni rizik faktor za neželjeni ishod u bolesnika sa HKS i terapijski cilj je srčana frekvencom (SF) manja od 60/min. Ali kod SF<50/min treba izbeći lekove koji imaju negativno hronotropno dejstvo (BB i NE-DHP-CCB, ivabradin) ili da se koriste sa oprezom ako su neophodni. **Lečenje treba početi sa vrlo niskom dozom.** Lekovi koji nemaju efekat usporavanja srčane frekvence treba da imaju prednost (DHP-CCB, LAN, Trimetazidin, Ranolazin, Nikorandil)

FARMAKOLOŠKO LEČENJE SPREČAVANJEM NEŽELJENIH DOGAĐAJA I POBOLJŠANJEM PROGNOZE

LEKOVI PROTIV TROMBOCITA

Aktivacija i agregacija trombocita je pokretač simptomatske koronarne aterotromboze, što je osnova za upotrebu antiagregacionih - antitrombotičkih lekova kod pacijenata sa HKS-om s obzirom na povoljnu ravnotežu prevencije ishemijskih događaja i povećan rizik od krvarenja. Dvostruki antiagregacijski terapija (DAPT) sa aspirinom i oralnim inhibitorima P₂Y₁₂ je osnov antitrombotičke terapije nakon AIM i / ili PCI.

ACETILSALICILNA KISELINA (ASPIRIN) U MALIM DOZAMA deluje nepovratno

inhibicijom trombocita ciklooksigenaze-1 i time tromboksana, što se dešava sa hroničnim doziranjem ≥75 mg / dan. Gastrointestinalni nuspojave pri većim dozama opravdavaju dnevnu dozu od 75-100 mg za prevenciju ishemijski događaji kod KB pacijenata sa ili bez anamneze AIM. Kako je inhibicija ciklooksigenaze-1 aspirinom konzistentna i predvidljiva kod adekvatnih bolesnika, ne postoji potreba za testiranjem funkcije trombocita.

INHIBITORI P₂Y₁₂ blokiraju trombocitne receptore P₂Y₁₂, koji igra ključnu ulogu u aktivaciji trombocita i formiranju arterijskog tromba. Klopidogrel i prasugrel su prolektivi tienopiridina koji nepovratno blokiraju P₂Y₁₂ aktivnim metabolitima. Klopidogrel je dobro poznati standardni antitrombotički lek, ali relativno često postoji rezistencija na njegovo dejstvo. Na Prasugrel se ne javlja značajno rezistencija, smanjuje ishemijske događaje i trombozu stenta, ali bez uticaja na mortalitet, ali zato na štetu pojačanih nefatalnih krvarenja. Tikagrelor je reverzibilno vezujući inhibitor P₂Y₁₂, koji ne zahteva metaboličku aktivaciju. Tikagrelor ima najpredvidljiviji i dosledno visok nivo inhibicije P₂Y₁₂ tokom terapije održavanja kod prijemljivih pacijenata i takođe ima brži početak dejstva u poređenju sa klopidogrelom. Čini se da monoterapija tikagrelorom ima sličnu efikasnost i sigurnost kao i aspirin kod pacijenata sa prethodnim PCI. Tikagrelor povećava nefatalna, ali ne i fatalna krvarenja. Ekvivalentna efikasnost i slična bezbednost dve doze tikagrelora su objašnjene sličnim nivoima inhibicije trombocita. Tikagrelor može izazvati dispneju, koja je često prolazna i najčešće blaga i podnošljiva, ali ponekad je potreban prelazak na tienopiridin. Postoje mišljenja i ograničene farmakodinamske studije koje podržavaju nelicenciranu upotrebu prasugrela ili tikagrelora u stabilnih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj PCI a koji imaju visok rizik od tromboze stenta.

TRAJANJE DVOSTRUKE ANTIAGREGACIONE TERAPIJE POSLE PCI

Posle 6 meseci DAPT-a postiže optimalnu ravnotežu efikasnosti i sigurnost kod većine pacijenata [121]. Preuranjeni prekid upotrebe P₂Y₁₂ inhibitora je povezan sa povećanim rizikom od tromboze stenta i ne preporučuje se [121]. Međutim, može se razmotriti kraće trajanje DAPT-a kod osoba sa visokim rizikom za krvarenje opasno po život s obzirom na vrlo nizak rizik od tromboze stenta posle 3 meseca.

Ipak zvanični stav je: preporučeno 12 meseci trajanja DAPT nakon AKS I PCI.

Veća korist od produžene terapije klopidogrela ili prasugrela primećena je u pacijenti koji su lečeni od AIM. PEGASUS-TIMI 54 studija pokazala je da je dugotrajna terapija tikagrelorom 60 ili 90 mg 2 x 1, započeta kod stabilnih pacijenata više od 1 godine nakon AIM, smanjuje ishemijske događaje na račun povećanja više nefatalnih krvarenja [121]. Doza od 60 mg čini se da se bolje podnosi i odobrena je u mnogim zemljama za ovu indikaciju. Apsolutno smanjenje ishemijskih događaja kod HKS SCENARIO 4 s dugotrajnim tikagrelorom (60 mg 2 x 1) uz malu dozu ASA kod pacijenata sa visokim rizikom nakon AIM sa DM, perifernom arterijskom bolesti ili višesudovnom KB dokazali su Bhatt DL i saradnici u podgrupi spomenute studije PEGASUS-TIMI 54 [122].

ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI (AOK)

ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U SINUSNOM RITMU

Antikoagulantni lekovi inhibiraju delovanje i / ili stvaranje trombina, koja igra ključnu ulogu i u koagulaciji i u aktiviranju trombocita. Nedavno objavljena ispitivanja su obnovila interesovanje za kombinovanje nižih antikoagulantnih doza sa antitrombocitnom terapijom.

RIVAROKSABAN U MALIM DOZAMA. Rivaroksaban je inhibitor faktora Xa koja je proučavan u maloj dozi od 2,5 mg 2 x 1 dnevno u nekoliko populacija pacijenata u sinusnom ritmu, a ova doza je 1/4 standardne doza koja se koristi za antikoagulaciju kod pacijenata sa AF. U studiji ATLAS ACS 2TIMI 51 rivaroksaban 2,5 mg 2 x 1, u poređenju sa placebom, je smanjio složeni ishod od AIM, moždanog udara ili KV smrti kod stabilizovanih pacijenata tretiranih aspirinom i klopidogrelom nakon AKS, uz pojačano nefatalno krvarenje, ali uz dokaze smanjenja kardiovaskularne smrtnosti [123]. Nakon toga u COMPAS studiji [124], isti režim u kombinaciji sa aspirinom i klopidogrelom, s ili bez rivaroksabana 2 x 5 mg, kod pacijenata sa HKS pokazali su smanjene ishemijske događaje na račun povećanog rizika pretežno nefatalnog krvarenja. [124].

ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U ATRIJSKOJ FIBRILACIJI

OAK se preporučuje pacijentima sa AF i HKS za smanjenje ishemijskog moždanog udara i drugih ishemijskih događaja. OAK kod pacijenata sa AF pokazali su superiornost nad monoterapija aspirinom ili DAPT na bazi klopidogrela za prevenciju moždanog udara i zato se

preporučuju za ovu indikaciju [124]. Kada uvodi OAK kod pacijenta sa AF i HKS, na osnovu CHADVASC scora i HASBLED skora, non vitamin Kantagonisti -NOAK (tj. apikaban, dabigatran, edoksaban ili rivaroksaban) imaju prednost prednost nad antagonistima vitamina K (VKA). [1]

Inhibitori protonske pumpe

Inhibitori protonske pumpe smanjuju rizik od gastrointestinalnog krvarenja u pacijenti koji se leče antitrombocitnim lekovima i daju se svima sa visokim rizikom za krvarenje (HASBLED skor) i kod monoterapije, za poboljšanje sigurnosti. [124]

STATINI

Kada ciljne vrednosti LDL holesterola ne mogu biti postignute, pokazano je da je dodavanje ezetimiba redukuje LDL holesterol ali i smanjuje KV događaje kod pacijenata sa AKS, kod obolelih od dijabetesa [1] bez daljeg uticaja na smrtnost. Pored vežbanja, ishrane i kontrole težine, što bi trebalo preporučiti svim pacijentima dodaci ishrani, uključujući fitosterole mogu u manjoj meri sniziti LDL-C, ali nije pokazano poboljšanje kliničkih ishoda [1]. Fitosteroli se takođe koriste kod pacijenata sa netolerancijom na statine koji čine grupu s većim rizikom za kardiovaskularne događaji. Studije od 2015. Pokazuju da inhibitori proprotein konvertaze subtilin-keksina tipa 9 (PCSK9) (evolocumab i alirocumab) su vrlo efikasni u smanjenju holesterola, snižavajući LDL-C na konzistentan načinstabilan način do <-1,3 mmol / L. U ispitivanjima ishoda, ovi agensi su pokazali smanjenje kardiovaskularnih i uglavnom ishemijskih događaja, sa malo ili bez uticaj na smrtnost. [1]. Vrlo nizak nivo holesterola se dobro podnosi i povezan je sa manje događaja, ali visokom cenom PCSK9 inhibitora i njihova nepoznata dugoročna sigurnost ograničila je njihovu upotrebu do danas. Niske gustine lipoproteinska afereza i nove terapije poput mipomersena i lomitapid treba dalje istraživanje. Za pacijente koji su podvrgnuti PCI, visoka doza atorvastatina smanjuje učestalost periproceduralnih događaja [1].

BLOKATORI SISTEMA RENIN ANGIOTENSIN ALDOSTERON

ACE INHIBITORI mogu smanjiti smrtnost, AIM, moždani udar i SI-HF među pacijentima sa disfunkcijom LK, prethodnim perifernim vaskularnim bolestima i kod DM visokog rizika. Preporučuje se da **ACE inhibitori (ili ARB, blokatori receptora angiotenzina AT₂ u**

slučajevima netolerancije ACEI treba uzeti u obzir za lečenje pacijenata sa HKS sa koegzistirajućom hipertenzijom, LVEF <40%, DM ili hroničnom bubrežnom bolesti i insuficijencijom (CKD), osim ako su kontraindicirani (npr. Teška renalna oštećenja, hiperkalemija itd.). Međutim, nisu pokazala sva ispitivanja da ACE inhibitori smanjuju smrtnost od svih uzroka, kao ni kardiovaskularnu smrt, nefatalni AIM, moždani udar ili HF kod pacijenata sa aterosklerozom i bez oslabljene funkcije LK. Metaanaliza, uključujući 24 ispitivanja i 61961 bolesnika dokumentovala je kod bolesnika sa HKS bez SI-HF [1] da inhibitori renin-angiotenzin sistema (RAS) smanjuju kardiovaskularne događaje i smrt samo u poređenju sa placebo, ali ne i kada u poređenju sa aktivnim kontrolama. Otuda, terapija ACE inhibitorima u HKS pacijenat bez SI-HF ili visokog KV rizika se generalno ne preporučuju, osim ako nije potrebno zbog postizanja ciljnih vrednosti krvnog pritiska.

Neprilizin je endogeni enzim koji razgrađuje vazoaktivne peptide kao što su bradikinin i natriuretski peptidi. Farmakološka inhibicija neprilizina podiže nivo ovih peptida, pojačavajući diurezu, natriureza, opuštanje miokarda i antiremodeliranje i smanjenje izlučivanje renina i aldosterona. Prvi lek u klasi je LCZ696, koji kombinuje valsartan i sakubitril (inhibitor neprilizina) u jednoj tableti. pacijenti sa HF (LVEF <35%) koji ostaju simptomatski uprkos optimalnom tretman ACE inhibitorom,

beta blokatorom i mineralokortikoidom antagonist receptora (MRA), **sakubitril / valsartan** je preporučuje se kao zamena za ACE inhibitor kako bi se dodatno smanjilo rizik od HF hospitalizacije i smrti kod ambulantnih pacijenata. **Preporučuje se blokada aldosterona spironolaktonom ili eplerenonom** za upotrebu kod post-MI pacijenata koji već primaju terapijske doze ACE inhibitora i beta blokatora I imaju LVEF <35%, ili dijabetes ili SI-HF. Treba biti oprezan se primenjuje kada se MRA koriste kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega [procenjeni GFR (eGFR) <45 mL / min / 1.73 m²] i kod onih sa nivo kalijuma u serumu > 5,0 mmol / L.340

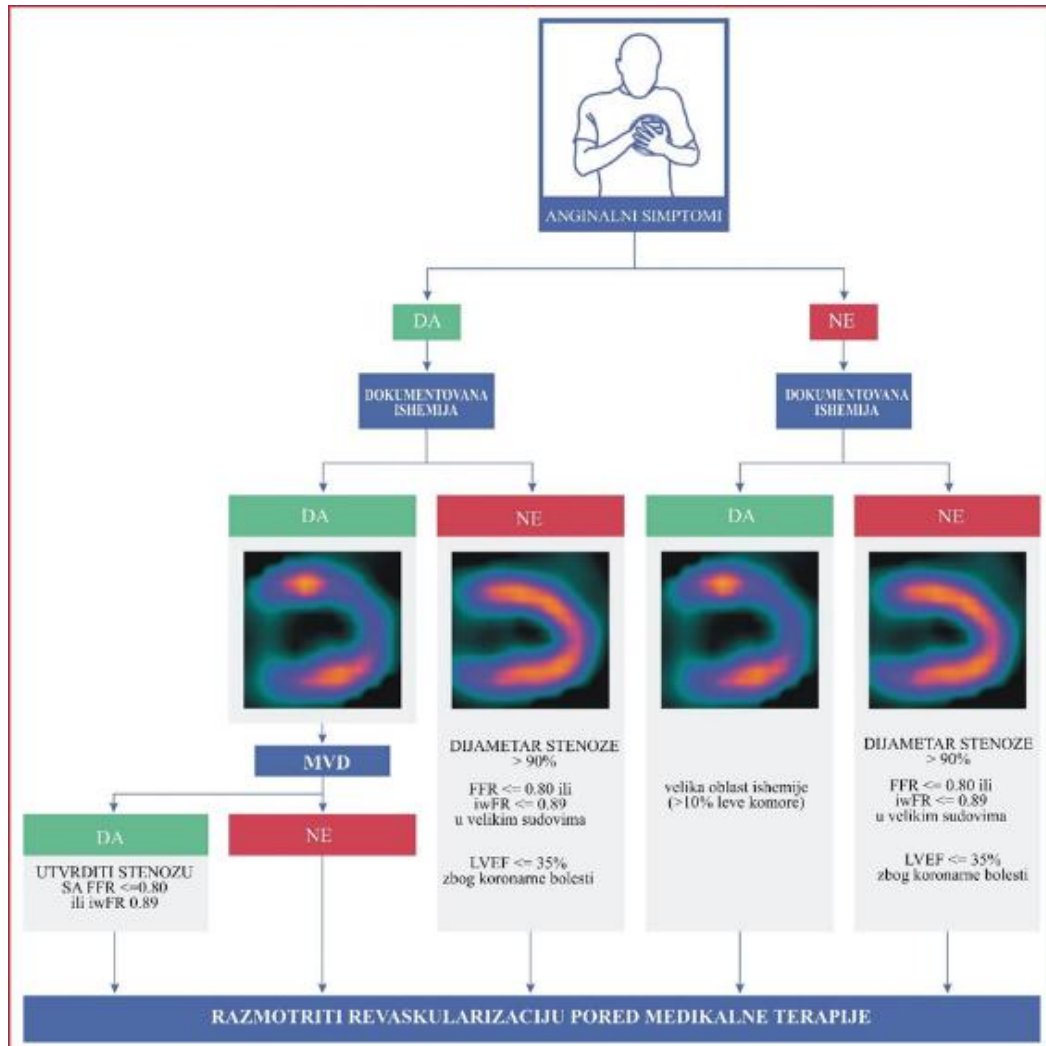
Kombinacija anti-ishemijskih lekova i lekova koji utiču na prognozu i preživljavanje u praksi se nedovoljno primenjuju kako u svetu[110] tako i u delu Srbije -Timočkoj krajini. Takođe ne titiraju se doze za postizanje optimalnih efekata farmakološke terapije [112]. Iz kliničke prakse Ordinacije Dr Bastać prikazuje se analiza lečenja DE NOVO koronarne bolesti kod konsektivnih 101 pts . Pri prvom pregledu pacijenti , ranije vođeni ili shvaćeni kao stabilna angina pectoris , imali su farmakološku terapiju od strane ordinirajućeg lekara ili kardiologa (samo 26% imali definitivnu dijagnozu koronarne bolesti putem EKG testa fizičkim opterećenjem) prikano na TABELA 6

Tabela 6. Analiza propisanih lekova za lečenje suspektog hroničnog koronarnog sindroma (HKS) u Ordinaciji "Dr Bastać" na 101-nom kosektivnom pacijentu 2017. godine

Antiishemijski lekovi		Lekovi koji deluju na prognozu koronarne bolesti
I linije	II linije	
65% beta blokatori (imaju i hipertenziju)	36% dugodelujući nitrati nije propisan molsidomin	48% acetil salicilna kiselina (ASA) 9% Klopidoogrel
31% Ant CA (zbog hipertenzije)	16% trimetazidin	23% statin
20% Ntg sublinvalno po potrebi	Nisu propisani: ranolazin, ivabradin, nikorandil,	61% ACE inhibitori (imaju i hipertenziju) 65% beta blokatori (imaju i hipertenziju)

REVASKULARIZACIJA MIOKARDA (RM). Uloga koronarne revaskularizacije miokarda (RM) u lečenju hroničnih koronarnih sindroma SCENARIO 1. slika 5

Slika 5. Uloga koronarne revaskularizacije miokarda (RM) u lečenju hroničnih koronarnih sindroma SCENARIO 1


 Prevedeno i preuzeto sa sajta <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>

Kod pacijenata sa HKS-om optimalna medikalna terapija (promena stila života, redukcija rizik faktora i farmakološka-medikamentozna terapija, ne izjednačavati medikalnu i medikamentoznu terapiju)-OMT je ključna za smanjenje simptoma, zaustavljanja napredovanja ateroskleroze i sprečavanja aterotrombotskih događaja. Revaskularizacija miokarda (RM) igra centralnu ulogu u zbrinjavanju najtežih oblika HKS kao zadnja instanca, ali uvek kao dodatak optimalnoj medikalnoj terapiji (OMT), a bez njenog eliminisanja. Ciljevi RM su ublažavanje simptoma kod pacijenata sa anginom i / ili poboljšanje prognoze. Ove preporuke sugerise da je revaskularizacija kod pacijenata sa AP i

značajnom stenozom često terapija druge linije kada OMT nije bila uspešna. Revaskularizacija miokarda: PCI ili CABG može kod jednog manjeg broja selekcionisanih pacijenata efikasno ublažiti anginu, smanjiti upotrebu antianginalnih lekova i poboljšati sposobnost fizičkog vežbanja i kvalitet života u poređenju sa strategijom samo sa OMT. Revaskularizacija bilo PCI-em ili CABG-om takođe ima za cilj da efikasno eliminiše ishemiju miokarda i njene nepovoljne kliničke manifestacije među pacijentima sa značajnim koronarnim stenozama i za smanjenje rizik od glavnih akutnih neželjenih KV događaja uključujući AIM i kardiovaskularnu smrt. Mnogobrojne metaanalize koje upoređuju strategiju RM putem PCI sa početnom OMT kod

pacijenta sa HKS-om, pokazuju ili da nema koristi [126,127] ili revaskularizacija miokarda pruža skromnu korist [128,129] u smislu preživljavanja ili manje incidence AIM i SI. S tim u vezi, prethodne ESC smernice iz 2013 [4] su identifikovale specifične podgrupe pacijenata (zasnovane na koronarnoj anatomiji, veličini zone ishemije miokarda, faktora rizika, stanju srčane funkcije itd.) kod kojih RM može poboljšati prognozu, što ukazuje na to da u drugim podgrupama ona nema efekta. SLIKA 5 rezimira praktični pristup indikacijama za RM u HKS prema prisustvu ili odsustvu simptoma i dokumentovane ishemija miokarda neinvazivnim funkcionalnim slikovnim testovima. Međutim, odnosa rizika i koristi kod individualnog slučaja treba uvek da se vrednuje i RM se razmatra samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik. Takođe, aspekt zajedničkog timskog odlučivanja je ključan, sa potpunim informacijama datim pacijenta o očekivanim prednostima i nedostacima dve strategije, uključujući rizik od krvarenja vezan za DAPT u slučajevima revaskularizacija putem PCI. **Detaljna diskusija o najboljem izboru između modaliteta revaskularizacije PCI ili CABG za individualnog pacijenta na HEART timu je publikovana u ESC smernicama za revaskularizaciju miokarda iz 2018. godine** [131].

Uloga RM je stavljena u kontekst novijih dokaza koji se odnose na prognostičku ulogu perkutanih koronarnih intervencija (PCI) ili koronarnog arterijskog premoščavanja venskim graftom ili nativnom a. mammariom internom i drugim arterijama (CABG) u ovoj niskorizičnoj populaciji. Sada je RM rezervisana za pacijente gde postoje jaki dokazi da bi se njom poboljšala prognoza na bazi dokaza regionalne ishemije vizuelizacionim neinvazivnim testovima-perfuzionim imidžingom ili procenom FFR i iwFR [131]. Tipična konstelacija je kod pacijenta sa velikom oblašću ishemije miokarda koja odgovara stenozu glavnog stabla (left main stenosis>50%) i višesudovnoj bolesti koja uvek uključuje stenozu $\geq 70\%$ proksimalne prednje-silazne grane leve koronarne arterije (LAD). Postoje nedvosmisleni dokazi da perkutana koronarna revaskularizacija (PCI) kod akutnih koronarnih sindroma sa ST-segment-elevacijom redukuje mortalitet u odnosu na fibrinolizu, a obe u odnosu na one gde nije urađena reperfuzija. U ostalim formama KB -hroničnim koronarnim sindromima (HKS) uloga PCI revaskularizacije je kontraverzna u smislu redukcije mortaliteta [132,133]. U najnovijoj meta-analizi 46 studija na 37 757 osoba ispitivan

je benefit PCI raznih kategorija koronarnih bolesnika, uključujući i pravu stabilnu anginu bez skorašnjeg infarkta. Kod stabilne angine pektoris, kategorije hronični koronarni sindrom PCI ne redukuje ukupni mortalitet (RR, 0.98, $p=0.11$), srčanu smrt (RR, 0.89, $p=0.33$) niti pojavu infarkta miokarda (RR, 0.96; $P=0.54$). PCI sprečava smrt, srčanu smrt i AIM prvenstveno kod pacijenata sa nestabilnom AP. Za pacijente sa stabilnom KB, PCI ne pokazuje nikakve efekte na bilo koji od ovih ishoda. [132-134]. Međutim sada postaje evidentno da je OMT i dalje nedovoljno korišćena i u novijim studijama [132]. Mohee K. i saradnici pokazuju da je OMT ipak suboptimalna u bolesnika pred PCI a postaje optimalna tek posle PCI zbog povećane komplikacije. [132]. Argument: OMT je definitivna terapija za pacijente sa stabilnom koronarnom bolešću i niskim rizikom od KV događaja (mortalitet < 1% godišnje)

COURAGE STUDIJA [16,60,133,134]. **(Boden WE i saradnici, objavljena u NEJM 2007)**-inicijalna PCI sa stentom ne smanjuje rizik od smrtnog ishoda, AIM i hospitalizacije i nema prednost u stabilnoj AP prema OMT na 2287 randomizovanih pts sa poznatom značajnom stabilnom KB i dokazanom miokardnom ishemijom koji su bili samo na OMT ili OMT+PCI. Između 1999 i 2004, COURAGE (Clinical Outcomes Utilization Revascularization and aggressive Drug Evaluation) studija randomizovala 2287 pts sa objektivnim dokazom ishemije i proksimalne angiografske KB ($\geq 70\%$ vizualne stenozе) na OMT sa ili bez PCI. Cilj i dizajn studije bio je da testira strategiju rutinske, anatomski-indikovane PCI, ako je potrebna, za neuspeh inicijalne OMT. Praćenjem od 2,5 do 7 godina (medijana 4,6 g) pokazalo je da smrt ili AIM se dešava sa istom frekvencom u obe podgrupe (HR PCI+OMT vs OMT= 1,05, $p=0,62$). Nakon 4.6 godina praćenja nije bilo statistički značajne razlike među grupama za kumulativnu smrtnost i nefatalni infarkt miokarda -18,5 % vs 19%, kao i za moždani udar i hospitalizaciju zbog nove nestabilne AP. **VAŽNO:** pacijenti COURAGE studije su bili sa izraženim simptomima pri uključenju i imali značajne komorbiditete, visoku prevalencu objektivno utvrđene ishemije i ekstenzivnu angiografsku koronarnu bolest i spadali su u populaciju u kojoj se očekivao klinički benefit od PCI. Analiza podgrupa otkriva konzistentnost među klinički relevantnim subgrupama. Nema razlike samo OMT versus OMT+PCI u pogledu višesudovne bolesti, niske EF, klase III-IV angine i prisustva Dijabetes Mellitusa. Komparacijom nije bilo razlike ni u hospitalizaciji za AKS. Glavni

rezultat studije je pokazao da PCI kao inicijalna strategija u bolesnika sa stabilnom AP HKS ne redukuje smrt, AIM i ostale velike događaje (MACE), kada se doda OMT. Pacijent sa PCI imali su manje angine u prvoj i 3. godini ali ne i u 5. godini praćenja. Kao što se očekivalo inicijalno u OMT je češća bila revaskularizacija u 16,5% samo prve godine praćenja. Efikasnost OMT kod stabilne AP gde je optimalna doza betablokatora centralna komponenta je slična efektu perkutane koronarne intervencije (PCI) sa stentom (Boden, Courage, 2007). [133,134].

Komparacija između PCI i OMT (Braunwald s Heart disease, 2015- Morow D, Boden WE) [135]. n-) u smislu ranijih tehnika balon angioplastika vs medikalna terapija, pripada istoriji, sada u eri novih tehnika PCI i nove optimalne terapije lekovima. Na 16 studija oko 9000 pts, PCI vs OMT, invazivna strategija nije dala redukciju mortaliteta ili AIM, nego samo redukciju težine AP I bolji kvalitet života- QoL.

META-ANALIZA VINDECKER-A i saradnika objavljuje smanjenje smrti i AIM revaskularizacijom nasuprot OMT samo kod bolesnika sa HKS-om kada je izvršena revaskularizacija CABG ili lekom obloženim stentom nove generacije (DES), za razliku od balon angioplastika, metalnih BMS stentova i starih, ranijih DES [129].

FAME 2 [130]: Statistički značajnija redukcija rizika sa PCI+OMT versus **samo OMT**, prekinuta posle 7 meseci, ali je imala značajne limitacije, nije randomizovana i nije bila duplo slepo kontrolisana studija. Ipak Xaplanteris P. I i saradnici godinu ukazuju na potencijalno širi prognostički uticaj strategije revaskularizacije kada se radi ciljano sa funkcionalnom invazivnom procenom koronarne stenozе putem FFR ili iwFR. Petogodišnje praćenje FAME 2 studije potvrdilo je kliničku korist kod podgrupe pacijenata koji su posebno lečeni sa PCI uz ciljanje samo stenozе koje proizvode ishemiju (tj. FFR <0.80) plus OMT, a to je dalo značajno niže stope hitne revaskularizacije i niža stopa spontanog AIM [130] ali bez jasnog efekta na mortalitet

ORBITA Nova studija ORBITA (randomizovana, kontrolisana, duplo slepa studija) komparacije OMT ili angioplastike sa stentom anatomski značajnih koronarnih stenozе (PCI) u stabilnoj angini, sa lažnom invazivnom procedurom (shame) u kontrolnoj grupa, nije utvrdila prednost PCI u značajnijem poboljšanju funkcionalnog kapaciteta [125]. Studija ističe značajnu komponentu placebo na kliničke efekte i upozorava nas na zamke tumačenja krajnjih ishoda studija (end-points)

koji su podložni pristrasnosti u odsustvu lažne kontrole. Međutim, rezultati ORBITA studije ne mogu da daju definitivne smernice zbog ograničene veličine studije, kratkog vremena posmatranja do ukrštanja tretmana i nedovoljne snage za procenu kliničkih krajnjih ishoda.

ISCHEMIA Najveća međunarodna randomizovana duplo-slepa kontrolisana studija praćenja ISCHEMIA [137-139]

regrutovala je pacijente sa stabilnom KB sa umerenom ili ozbiljnom ishemijom na stress testu a imala je cilj da se proceni ima li razlike u kliničkim ishodima -mortalitetu i KV morbiditetu kod bolesnika sa stabilnom hroničnom koronarnom bolešću (SKB, to jest HKS) između invazivne strategije+OMT i samo OMT. Od ukupno regrutovanih 8518 pacijenata randomizacijom je nasumično odabrano 5179 i dalje su randomizovani po vrsti tretmana: Invazivna intervencija PCI sa stentom plus medikalna terapija (n=2588) versus samo medikalna terapija (n=2591). Koronarna CT angiografija izvedena je kod većine učesnika i pregledana je od strane osnovne laboratorije kako bi se isključila stenozа glavnog stable $\geq 50\%$. Randomizovani učesnici imali su srednju starost od 64 godine, sa 1168 žena (22,6%) i 2122 dijabetesa (41,0%). Među 3909 učesnika randomiziranih nakon funkcionalnih imidžing stresa testa na ishemiju, procena težine ishemije kod 3901 učesnika bila je sledeća: **teška 1748 (44,8%)**, umerena 1600 (41,0%) i blaga 317 (8,1%); **79,0% je imalo višesudovnu KB** (n = 2679 od 3390), a proksimalnu stenozу prednje silazne grane (LAD) 46,8%. Za vreme od prosečno 3,3 godine praćenja **nije bilo značajne statističke razlike između primarnih ishoda:** smrt od kardiovaskularnih uzroka, infarkta miokarda ili hospitalizacije za nestabilne angina, srčani zastoj -13.3% kod invazivne strategije u odnosu na 15,5% u grupi medikalnog lečenja (p=0.34). Ključni sekundarni ishod bila je smrt od kardiovaskularnih uzroka ili infarkt miokarda: 11.7% u rutinskoj invazivnoj grupi versus 13.9% OMT grupe (p=0.21). Ukupni mortalitet (kardiovaskularni i svi ostali uzroci): 6.4% u rutinskoj invazivnoj grupi versus 6.5% u OMT grupi (p=0.67). Periproceduralni AIM: 2,98%. Invazivni versus konzervativni odnos prema mortalitetu u bio je sličan bez obzira na stepen ishemije (p vredost za interakciju = 0.23), što važi i za AIM. (p vredost za interakciju = 0.15). Među pacijentima sa stabilnom KB i umerenom do teškom ishemijom na neinvazivnom vizuelizacionom stres testu, rutinski invazivni tretman je pokazao redukciju glavnih neželjenih ishoda u poređenju sa OMT.

Nema benefita od invazivne PCI terapije u pogledu složenog krajnjeg ishoda: Ukupnog, KV mortaliteta i nefatalnog infarkta miokarda.

ACC/AHA Američki vodič za hroničnu KB [140] odvrća od korišćenja PCI ili CABG za jednosudovnu ili dvosudovnu CAD bez signifikantnog zahvatanja proksimalne LAD u odsustvu neprihvatljive AP posle adekvatnog pokušaja vodičem usmerene OMT, posebno ako neinvazivni testovi pokazuju malu oblast vijabilnog miokarda ili nema ekstenzivne ishemijske ili redukovane EF.

KLINIČKI SCENARIO 2.

Pacijenti sa novonastalom srčanom insuficijencijom ili disfunkcijom leve komore i suspektom koronarnom arterijskom bolesti

KB je najčešći uzrok hronične srčane insuficijencije (HSI) u Evropi. Najveći broj studija daje dokaze koji podržavaju preporuke za proučavanje pts sa ishemijskom kardiomiopatijom (CMP) - patofiziološka osnova ishemijske CMP je sistolna disfunkcija EF<40%, mada pacijenti sa HKS mogu imati i HSI sa očuvanom EF. Pacijenti sa simptomatskom HSI treba da se dijagnostikuju prema 2016 ESC vodiču za HIS [141]. Uz standardnu anamnezu, fizikalni pregled, EKG i radiografiju toraksa, u imidžing treba uključiti ehokardiografiju sa Doplerom za evaluaciju dokaza dijagnoze ishemijske kardiomiopatije sa HSI sa: **a)** redukovanom EF; **b)** graničnom (mid-range) EF; **c)** očuvanom EF uz fokalne ili difuzne ehokardiografske znake sistolne disfunkcije leve i/ili desne komore, dokaze dijastolne disfunkcije, kompenzatorne hipertrofije, funkcije zalistaka (ishemična mitralna regurgitacija) i dokaze sekundarne plućne hipertenzije [1]. Uz rutinske hematološke i biohemijske analize, posebno je važno procenjivati bubrežnu funkciju, kaliemiju i natriemiju inicijalno i u toku titracije farmakoterapije. Merenje serumskog nivoa natriuretskih peptide služi da isključi HIS, ako je nivo NT-proBNP normalan. Step povećanja titra BNP služi za procenu težine HIS [142]. Osnovno lečenje u klasi NYHA II-III je antianginozna ili antishemična terapija sa lekovima koji utiču na prognozu i prevenciju događaja. BB su i esencijalna komponenta u kupiranju anginoznih napada i prevenciji događaja kao i redukciji mortaliteta u HIS (Klasa I. nivo A) [142-149]. Amlodipin se može uključiti kao anti-ishemijski lek, kod onih koji ne tolerišu BB I jedini od antagonista kalcijuma se smatra se sigurnim u HIS (preporuka klase IIb nivo B) [150-151]. Takođe se preporučuju kratkodelući

nitriti sublingvalno ili transkutano flasterima. Pacijente sa simptomatskom HIS treba da se leče prema 2016 ESC vodiču za HIS [141], sa akcentom na dodavanje standardnoj terapiji novijeg leka angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (sacubitril-valsartan) [141]. Doze lekova: diuretike [152], ACEI, BB, spironolaktone ili eplerenona eventualno i ivabradine postepeno povećavati da se izbegne, hipotenzija, bradikardija, azotemija i hiperkalemija. ACEI su ključni (KLASA I, NIVO A) u asimptomatskoj disfunkciji leve komore posle infarkta miokarda i kod simptomatske HIS za popravljavanje simptoma i redukciju morbiditeta i mortaliteta [153].

Implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD) i kardijalna resinhronizaciona terapija (CRT) [154] mogu pružiti poboljšanje simptoma i popraviti preživljavanje [154]. Miokardnu revaskularizaciju treba razmatrati u pogodnih pacijenata sa ishemijskom HIS baziranu na simptomima, koronarnoj anatomiji i dokazima aktuelne ishemijske i vijabilnosti miokarda slikovnim testovima u zonama akinezijske cikatriksa, putem multidisciplinarnog tima. Miokardnu revaskularizaciju se preporučuje kada anginozne tegobe i/ili dispneja perzistiraju uprkos optimalnoj antianginoznoj terapiji (KLASA I, nivo dokaza A).

U GRUPU PACIJENATA SA DUGOTRAJNOM Dg HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA SPADAJU:

KLINIČKI SCENARIO 3. ASIMPTOMATSKI I SIMPTOMATSKI PACIJENTI SA STABILIZOVANIM SIMPTOMIMA DO 1 GODINE PROTEKLE POSLE AKS ILI KORONARNE REVASKULARIZACIJE.

KLINIČKI SCENARIO 4: ISTO SAMO NAKON GODINU DANA)

Zajedničko za obe grupe, klinički scenario 3 i 4 je doživotni tretman i praćenje [1]. Klinički tok može biti povoljan za duži period. Ipak, kod pacijenata sa HKS mogu se razviti različite KV komplikacije: episode de novo AKS, komplikacije usled terapijskih postupaka zbog KB ili zbog interakcija sa komorbiditetima. Rizik od komplikacija postoji i u asimptomatskih pacijenata pa se procena rizika mora primeniti i na simptomatske i na asimptomatske pacijente. Zato je razvijen i **validiran rizik skor** baziran na biomarkerima 2017. godine [155].

KLINIČKI SCENARIO 3

ASIMPTOMATSKI I SIMPTOMATSKI PACIJENTI UNUTAR 1 GODINE OD AKS ILI REVASKULARIZACIJE

Posle revaskularizacije ili stabilizacije AKS unutar godinu dana, pacijent mora biti budno praćen zbog povišenog rizika od komplikacija i potrebe podešavanja farmakološkog tretmana [35]. Preporuka je najmanje dve posete lekaru u prvoj godini praćenja, dok oni sa sistolnom disfunkcijom LK pre revaskularizacije ili posle AKS, treba da se jave na kardiološki pregled za 8-12 nedelja posle AKS ili revaskularizacije. Srčana funkcija se može poboljšati putem oporavka ošamućenog (stunning) ili hibernizovanog miokarda putem revaskularizacije a na osnovu rezultata ADVISE II studije invazivnom procenom da li su epikardne koronarne stenozе uzrok ishemije putem iwFR [52,53]. Međutim može doći i do pogoršanja zbog konkomitantnih KV poremećaja (valvularne bolesti, infekcije, aritmije i dr) i te poremećaje treba identifikovati i lečiti. Neinvazivna procena posle revaskularizacije može se razmatrati radi isključenja rezidualne ishemije ili dokumentovanja referentnog nalaza ishemije radi planiranja intenziviranja lečenja i daljeg periodičnog praćenja [1].

KLINIČKI SCENARIO 4.

ASIMPTOMATSKI I SIMPTOMATSKI PACIJENTI VIŠE OD 1 GODINE PROTEKLE OD AKS ILI REVASKULARIZACIJE.

Jednom godišnje je potrebna evaluacija pacijenta od strane kardiologa, čak i kada je pacijent bez tegoba. Preporuka je godišnji klinički pregled i procena pridržavanja farmakoterapiji i nefarmakološkim merama uz **određivanje profila rizika putem skorova rizika**. Laboratorijske analize: lipidni profil, bubrežna funkcija, krvna slika i srčani biomarkeri treba da se izvrše na svake dve godine [1,45]. Povišeni marker inflamacije hsCRP jee udružen povišenim rizikom za neželjene događaje. Von Willebrandt factor, interleukin-6 i NTpro BNP su prediktori ishoda [25]. I ostali biomarkeri za pts sa HKS imaju prognostički značaj: srčana frekvenca, hemoglobin, broj leukocita [156]. Multipli biomarker skorovi su pokazali prognostički značaj: kombinujući: hsCRP, fibrin degradirajuće produkte i heat shock protein 70; [157]. Za pacijente sa pogoršanim rizikom skorom tokom praćenja opravdano je intenzivirati terapiju i dijagnostičku re-evaluaciju, mada za terapiju vođenu rizikom skorom još nije dokazano da poboljšava prognozu. Dvanaestokanalni EKG

treba da bude deo svakog kontrolnog pregleda da bi se registrovala srčana frekvenca i ritam i radi detekcije promena koje upućuju na simptomsku ishemiju/infarkt miokarda i evaluacije PR, QRS i QT intervala. Bilo bi korisno ehokardiografski proceniti sistolnu i dijasolnu funkciju LK, stanje valvula, srčanih dimenzija i volumena u očigledno (prividno) asimptomatskih pacijenata na 3 do 5 godina. [1,52,53]. U slučaju neobjašnjene redukcije sistolne funkcije leve komore, posebno regionalne, bilo bi od koristi uraditi imidžing koronarne anatomije. Takođe treba tragati za asimptomatskom, silent ishemijom u prividno asimptomatskih pacijenata putem periodičnih stress imidžing testova [1,52].

KLINIČKI SCENARIO 5.

PACIJENTI SA ANGINOM PEKTORIS I SUSPEKTNOM VAZOSPASTIČKOM ILI MIKROVASKULARNOM BOLEŠĆU.

Angina bez opstruktivne bolesti u epikardnim koronarnim arterijama (engl INOCA). U kliničkoj praksi je primećen nesklad između nalaza koji se tiču koronarne anatomije, prisustvo simptoma i rezultata neinvazivnih testova se često javljaju [13]. Ovi pacijenti zaslužuju pažnju, jer su AP sa neobstruktivnom KB povezana sa povećanim rizikom od neželjenih kliničkih događaja [14,15]. Nizak dijagnostički doprinos ICA može se objasniti prisustvom: (1) blaga stenozа ili difuzno koronarno sužavanje, sa potcenjenim funkcionalnim značajem; (2) poremećaji mikrocirkulacije; (3) dinamičke stenozе epikardijalnih sudova uzrokovane koronarnim spazmom ili intramiokardijalnim mostovima koje nisu očigledne tokom CTA ili ICA. Intrakoronarno merenja pritiska je korisno u rešavanju u prvom slučaju. Pri dijagnostičkoj obradi, pacijenti sa anginom i / ili miokardijalnom ishemijom koji imaju koronarne stenozе sa neishemijskim vrednostima FFR ili iwFR mogu takođe biti označene kao neobstruktivne bolesti epikardnih koronarnih arterija. **Prisustvo jasno određenih anginoznih simptoma i patološki nalaz neinvazivnih testova kod pacijenata sa normalnim koronarnim epikardnim arterijama trebalo bi da dovode do sumnje na neobstruktivni uzrok ishemije.** Često i uglavnom kao rezultat upornosti simptoma, pacijenti sa anginom i bez opstruktivne KB prolaze višestruke dijagnostičke testove, uključujući ponovljeni koronarni CTA ili ICA, koji doprinose do povećanih troškova zdravstvene zaštite [158]. Važno je naglasiti da se u

svakodnevnoj praksi često dešava značajna diskrepanca između nalaza koronarne anatomije, prisustva simptoma, i rezultata neinvazivnih testova. Dijagnostički putevi koji istražuju mikrocirkulacijske ili vazomotorne koronarne poremećaje često se ne sprovedu pa je konačna dijagnoza podržana dokazima retko sprovedena. Zahvaljujući tome, zabrinutost pacijenta i depresija nije retka u ovoj kliničkoj populaciji [159]. CorMicA randomizovani kontrolisana studija iz 2018. godine ustanovila je kod pacijenata sa neobstruktivnom koronarnom bolešću, putem prilagođenog lečenja vođenim rezultatima intrakoronarnog ispitivanja: rezerva koronarnog protoka (CFR), mikrocirkulatorni otpor i ispitivanje acetilholinskim testom rezultirali su značajnim smanjenjem anginoznih simptoma u poređenju sa konvencionalnim, medicinski tretmanom [160].

Mikrovaskularna angina

Pacijenti sa mikrovaskularnom anginom tipično imaju tegobe u grudima na napor, pozitivan test na ishemiju, bilo EKG TFO ili neinvazivnim vizuelizacionim testovima, bez opstruktivne KB ili sa blagom do umerenom stenozom (40- 60%) epikardnih koronarnih arterija, što se otkriva putem ICA ili CTA i ove stenozе se smatraju funkcionalno neznačajnim. Na mikrovaskularno poreklo angine se obično posumnja nakon isključenja opstruktivne koronarne epikardne stenozе, tokom dijagnostičke obrade pacijenata sa dokazanom miokardnom ishemijom na EKG TFO testu. **Regionalne nenormalnosti kretanja zida se retko razvijaju tokom vežbanja ili stresa kod pacijenata sa mikrovaskularnom anginom.** Neki pacijenti mogu imati mešoviti oblik angine mikrovaskularna + vazospatična, s povremenim epizodama u mirovanju, posebno povezanim sa izlaganjem hladnoći. Sekundarna mikrovaskularna angina, bez opstruktivne KB, može biti posledica srčanih ili sistemskih stanja, uključujući one koje izazivaju hipertrofiju LV-a (kao što je hipertrofična kardiomiopatija, aortna stenozа i hipertenzivna bolest srca) [161] ili upala (kao što su miokarditis ili vaskulitis) [162]. **Stratifikacija rizika kod mikrovaskularne AP je dosta kompleksna.** Prisustvo mikrocirkulacijske disfunkcije kod pacijenata sa HKS povlači za sobom goru prognozu nego što se prvobitno mislilo, bazirano na najnovijim dokazi zasnovani na praćenju pacijenata sa objektivnim poremećajima u mikrocirkulaciji dokazanih invazivnim ili neinvazivnim tehnikama. [163-167]. Disfunkcija mikrocirkulacije prethodi razvoju epikardnih koronarnih lezije, posebno kod žena i povezane

su sa oštećenjima i nepovoljnim ishodom događajima. Među pacijentima sa dijabetesom koji su podvrgnuti dijagnostičkoj obradi, one bez opstruktivne epikardijalne bolesti, ali sa nenormalnom koronarnom rezervom protoka (CFR) imaju slično lošu dugoročnu prognozu kao i oni sa opstruktivnom epikardijalnom bolesti [165]. Kod pacijenata sa značajnom KB sa signifikantnom stenozom na FFR-u ≤ 0.80 , prisustvo nenormalnog CFR-a $< 2,0$ je povezano sa dodatnim pogoršanjem i značajnijim brojem neželjenih događaja posebno kada je indeks mikrocirkulatorne rezistencije (IMR) takođe nenormalan [166].

Treba razmotriti mogućnost mikrocirkulacijskog porekla angine kod pacijenata sa jasnom anginom, nenormalnom neinvazivnim funkcionalnim testovima i koronarnim aretrijama koje su ili normalne ili sa blagim stenozama, koje se smatraju funkcionalno neznačajnim na ICA ili CTA. Jedan od izazova u obavljanju sveobuhvatne procene mikrovaskularne funkcija je testiranje dva glavna mehanizma disfunkcije odvojeno:

1. Oslabljena mikrocirkulatorna

provodljivost (ili povećana Mikrocirkulatorna rezistencija)

i

2. Arteriolarne disregulacije [168-170].

Ipak, treba raščistiti koji je od ova dva puta od kritične važnosti za izbor farmakološkog tretmana za minimizovanje simptoma ovih pacijenata. [160]. Oslabljena ili poremećena mikrocirkulatorna konduktivnost može se dijagnostikovati merenjem koronarne rezerve protoka (CFR) ili minimalne mikrocirkulatorne rezistencije. CFR se može meriti neinvazivno transtorakalnom kolor i pulsnom Doppler ehokardiografijom [vizuelizacijom I merenjem brzine protoka bazalno I uz vazodilatatorni test adenozinom ili dipiridamolom] [171] kao I magnetnom rezonancom (indeks perfuzije miokarda ili PET-om, što je manje dostupno). **Mikrocirkulatorna rezistencija** se može izmeriti u laboratoriji za kateterizaciju kombinovanjem intrakoronarnog pritiska sa podacima zasnovanim na termodiluciji (za izračunavanje IMR) ili doplerom brzina protoka (za izračunavanje hiperemičke mikrovaskularne otpornosti ili HMR) [172,173]. Odluka o abnormalnoj mikrocirkulaciji se donosi kada vrednost **indeksa mikrocirkulatorne rezistencije** bude veći od 25 jedinica (IMR > 25 J) ili **CFR $< 2,0$** . Suprotno tome, dijagnoza arteriolarne disregulacije zahteva procenu endotelne funkcije u koronarnoj mikrocirkulaciji selektivnom intrakoronarnom infuzijom

acetilholina. Acetilholin je endotelni zavisan vazodilatator koji deluje direktno na ćelije glatkih mišića arteriola i izaziva **paradoksalnu arteriolarnu vazokonstrikciju - mikrovaskularni spazam disfunkcionalnog vaskularnog endotela ili abnormalnu funkciju ćelija glatkih mišića** [174]. Ovaj arteriolarni odgovor na acetilholin izaziva anginalne simptome sa ili bez istovremenih ishemijske promene EKG-a i smanjenja koronarne brzina protoka krvi, ako se rade istovremeno doppler merenja. Tonometrija perifernog pulsa tokom reaktivne hiperemije može biti takođe otkrivaju nenormalnu sistemsku endotelnu funkciju kod pacijenata sa AP i ne-opstruktivnom KB [175].

Vasospastična angina

Na vazospastičnu angina treba posumnjati kod pacijenata sa AP kada se simptomi javljaju uglavnom u mirovanju, uz zadržanu toleranciju na napor. Verovatnoća vazospastične angine povećava se kada napadi prate cirkadijanski obrazac, sa više epizoda noću i u ranim jutarnjim časovima. Pacijenti su često mlađi i imaju manje faktora KV rizika nego pacijenti koji imaju AP na napor, osim što su najčešće pušači cigareta [176]. Koronarni vazospazam je suspektan i kod pacijenata sa prolaznim koronarnim stentovima i upornom AP. [177-178]. Dijagnoza vazospastične AP zasniva se na otkrivanju prolaznih ishemijskih promena depresije ili elevacije ST segmenta tokom napada angine (obično pri odmoru rest AP). Pacijenti sa Prinzmetalovom AP predstavljaju posebnu podgrupu gde AP u mirovanju prati prolazna elevacija ST-segmenta [176-179]. Ova elevacija ST na EKG-u je u korelaciji sa proksimalnom okluzijom vazospazmom. Kako je većina napada vazospastične AP samoograničavajuća, teško je registrovati bez višednevnog ambulatornog Holter monitoringa 12-kanalnim zapisom. Pojava promena segmenta ST pri normalnom puls podržava verovatnoću ishemije miokarda prouzrokovane spazmom. Kod pacijenata sa sumnjom na vazospastičnu AP i dokumentovanim EKG promenama, koronarna CTA ili ICA je važna da isključi prisustvo fiksnih koronarna stenoza. Angiografska dokumentacija koronarnog spazma zahteva upotrebu provokacionog testa u laboratoriji za kateterizaciju. S obzirom na nisku osetljivost hiperventilacionog testa i testa hladnom vodom, intrakoronarna primena acetilholina ili ergonovina tokom ICA su preferirani provokativni testovi. [176-179]. 176. Oba farmakološka sredstva su sigurna, pod uslovom da se selektivno ubace u leve ili desne koronarne

arterije i taj aktivirani spazam se lako kontroliše intrakoronarnim nitratima. Mali procenat pacijenata može razviti ventrikularna tahikardija / ventrikularna fibrilacija ili bradiaritmija tokom provokativni test (3,2 i 2,7% respektivno), sličan onome tokom spontanih napada spazma (7%) [180]. Intravenozno davanje ergonovina za neinvazivne testove je kontarindikovano zbog rizika od izazivanja dugotrajnog spazma u više koronarnih arterija što može biti vrlo teško kupiranje i može biti fatalno. **Provokativni test za koronarni spazam smatra se pozitivnim kada izazove: (1) anginalne simptome, (2) ishemijske promene EKG-a i (3) tešku vazokonstrikciju epikardne koronarne arterije.** Ako test ne uspe pokretanje sve tri komponente, to bi trebalo smatrati dvosmislenim [176]. Razvoj AP kao odgovor na injekcije acetilholina u odsustvo angiografski evidentnog spazma, sa ili bez pratećih EKG promena ST-segmenta mogu ukazivati na mikrovaskularni spazam i često se primećuje kod pacijenata sa mikrovaskularnom AP [179]. Kod pacijenata sa epikardijalnim ili mikrocirkulacijskim vazomotornim poremećajima, CCB i dugodelujućim nitratima (LAN) predstavljaju tretman izbora, pored kontrole KV faktora rizika i promene načina života. Nifedipin se pokazao efikasnim u smanjenju koronarnog spazam povezanim sa implantacijom stenta. Kod svih pacijenata sa vazospastičnom anginom treba postići optimalnu kontrolu rizik faktora, posebno prekid pušenja i primena aspirina. **Isključiti lekove koji mogu biti uzrok vazospazma -zloupotrebu kokaina ili amfetamina.** Hronični preventivni tretman vazospastične angine je uglavnom baziran na većim dozama antagonist kalcijuma. Prosečne doze ovih lekova verapamil ili diltiazem od 240 do 360 mg/dan ili nifedipin od 40 do 60 mg uobičajeno preveniraju spazam u oko 90% bolesnika. Nekada se moraju, radi prevencije spazama, dati visoke doze kalcijum antagonist: do 960 mg dan Verapamila ili Diltiazema odnosno do 100 mg /dan Nifedipina.. Nekim bolesnicima treba dodati dugodelujuće nitrate. Beta-blokatore treba izbeći, jer mogu pojačati spazam zbog toga što blokiranjem beta vazodilatatornih efekata prevladuje vazokonstrikcija neblokiranom alfa receptorima. Oko 10% bolesnika su refrakterni na ovo lečenje, pa se retko može indikovati dodavanje gvanetidina ili klonidina. Implantacija stenta na mestu spazma i bez stenoze te hirurška ili hemijska simpatektomija su krajnje mere.

KLINIČKI SCENARIO 6. ASIMPTOMATSKE OSOBE U KOJIH JE KB OTKRIVENA NA SKRININGU.

U nastojanju da snizi veliko incidence koronarnih naprasnih smrti kod asimptomatskih odraslih osoba, brojna izučavanja faktora rizika i pokazatelja rizika, kao i stres testovi, često se izvode kao skrining ispitivanja. Evropske smernice za prevenciju KVB u 2016. godini u kliničkoj praksi detaljno su se usredsredili na ova pitanja. [15]. Uopšteno, preporučuje se upotreba sistema za procenu rizika kao što je ESC SCORE. Osobe sa porodičnom istorijom preuranjene KB treba da se pregledaju na porodičnu hiperholesterolemiju. Koronarni kalcijum skor, indeks ABI i Kolor dopler ehosonografija karotidnih arterija u otkrivanje plaka može pružiti korisne informacije o aterosklerotskom riziku kod odabranih pacijenata. Rutinska upotreba biomarkera ili vizuelizacionih testova za KB se ne preporučuje. Novi biomarkeri imaju rastuću prediktivnu vrednost u odnosu na klasične, ali neto poboljšanje reklasifikacijerizika je i dalje samo skromno (7.18%) upoređeno, na primer, sa koronarnom kalcijumskim skorom, koji ima neto poboljšanje reklasifikacije 66%. **Samo osobe sa velikim rizikom od događaja trebaju biti uzeti u obzir za dalje neinvazivno ili invazivno ispitivanje.** Nema podataka o tome kako da se tretiraju asimptomatski ispitanici sa pozitivnim testom na KB izvan preporuka navedenih u ovim smernicama. Međutim, principi stratifikacije rizika, kako je gore opisano za simptomatske pacijente, takođe se odnose na ove osobe. Važno je znati da nema podataka koji su pokazali poboljšanu prognozu nakon odgovarajućeg zbrinjavanja zasnovanog na novim biomarkerima. Važno je napomenuti da su pacijenti oboleli od karcinoma i oni koji su u toku lečenje raka, hroničnih inflamatornih i sistemskih autoimunih bolesti zaslužuje intenzivniju evaluaciju rizika. Osobe čija zanimanja uključuju javnu sigurnost (npr. piloti ili vozači kamiona ili autobusa, radnici) ili profesionalni sportisti, obično se podvrgavaju periodičnim testiranjima radi procene EKG testom TFO i procene mogućih srčanih bolesti, uključujući KB, mada nema dovoljno podataka koji bi to opravdali. Međutim, ove evaluacije mogu se izvršiti iz medicinsko-pravnih razloga. Prag za obavljanje vizuelizacionog stress testa na KB kod takvih osoba je niži nego kod prosečnog pacijenta.

REFRAKTORNA ANGINA PEKTORIS (RAP)

RAP kao oblik hroničnog koronarnog sindroma (HKS) se definiše kao hronično stanje izazvano klinički ustanovljenom reverzibilnom ishemijom u prisustvu KB, koje se ne može adekvatno kontrolisati kombinacijom medikalne terapije, angioplastike sa stentingom (PCI) ili hirurškom koronarnom revaskularizacijom (CABG) [1, 120]: Dolaze u obzir sledeće opcije lečenja:

- 1- Forsirana eksterna kontrapulzacija (EECP) treba da se uzme u obzir za olakšanje I minimizovanje tegoba u bolesnika sa AP Refrakternom na optimalnu farmakološku terapiju I revaskularizacionu strategiju
- 2-Transkutana električna stimulacija nerva (TENS) se može koristiti da bi se ublažili simptomi refraktorne AP na optimalnu farmakoterapiju i revaskularizacionu strategiju
- 3-Stmulacija kičmene moždine (SCS) se može koristiti da bi se ublažili simptomi refraktorne angine na optimalnu farmakol Th i revaskularizacionu strategiju
- 4-Transmiokardna revaskularizacija (TMR) nije indikovana u pacijenata sa simptomima refraktorne angine na optimalnu farmakološku Th i revaskularizacionu strategiju

BUDUĆE PERSPEKTIVE HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA HKS - Citat iz Braunaldovog udžbenika kardiologije, autori Dejvid Morou, Dž. J. A. De Lemos I Vilijam Boden [135]:

Naše razumevanje HRONIČNIH KORONARNIH SINDROMA (HKS), kako uzroka, optimalnog pristupa tako i lečenja, kontinirano se razvija.

1. Kompleksni i verovatno heterogeni uzroci ishemije miokarda zahtevaju kontinuirano multidisciplinarno istraživanje putem eksperimentalnih studija iz genetike, molekularne biologije, biohemije, morfoloških i funkcionalnih aspekata koronarne cirkulacije, te patološke morfologije i patofiziologije ishemije miokarda, što zatim treba potvrditi u randomizovanim duplo-slepim kontrolisanim kliničkim studijama sa dovoljnom statističkom snagom da se iznedre nove smernice za precizniju i jednostavniju dijagnostiku I efikasnu terapiju HKS. Danas se konfrontiramo sa suštinskim podacima koji su izazov paradigmi da Ishemijska KB zahteva kritičnu koronarnu aterosklerozu subepikardne koronarne arterije ili drugu strukturnu bolest srca koja rezultuje u dramatičnom povećanju potrošnje kiseonika. Preklinički,

translacioni i klinički epidemiološki podaci demonstriraju anomalije u funkciji koronarne arterije, koji mogu da dovedu do ishemije miokarda u odsustvu aterosklerotske opstrukcije.

2. Ipak, do sada, lečenja predložena za ovaj važni sindrom-HRONIČNI KORONARNI SINDROM su se pokazala nedovoljnim. Dodatni uvid u patobiologiju ishemije mogao bi dovesti do novih pravaca u lečenju.
3. Inicijalni pristup vodičem usmerene sekundarno-preventivne terapije i koronarne revaskularizacije, kada je neophodno, jeste najbolji pristup za većinu pacijenata sa HKS. Postoje podgrupe pacijenata sa indikatorima visokog rizika za koje bi koronarna revaskularizacija miokarda trebala da bude logična. **Ipak, klinička kontradikcija I nedoumica ostaje u pogledu da li takve pacijente, uključujući one sa umerenom ili teškom ishemijom na neinvazivnom testu, treba rutinski podvrgnuti koronarnoj revaskularizaciji miokarda u odsustvu simptoma refrakternosti na optimalnu preventivnu I farmakološku terapiju (OMT).**
4. Definitivni dokazi za zbrinjavanje pacijenata sa stabilnim HKS i ostalih posledica ishemije, posebno disfunkcije leve komore i mitralne ishemijske regurgitacije, ostaju još uvek nekompletni. Po našem mišljenju, kompletna revaskularizacija miokarda, obično hirurška -CABG, ostaje razumna opcija za pacijente sa višesudovnom KB, disfunkcijom LK i vijabilnim miokardom, posebno kad postoji objektivni dokaz ishemije. Ipak, neke skorašnje studije taj stav dovode u pitanje. Uprkos našem dobrom iskustvu sa HKS, na važna pitanja nema odgovora [135].

ZAKLJUČAK:

Pažljiva i studijozna evaluacija anamneze, uključujući karakterizaciju anginalnih simptoma i procenu rizik faktora i manifestacija kardiovaskularnih bolesti, kao i odgovarajući fizikalni pregled i osnovno dopunsko, bazično ispitivanje je esencijalno za dijagnozu hroničnih koronarnih sindroma. Ako samo kliničkom evaluacijom ne može da se isključi opstruktivna koronarna arterijska bolest (srednja pre-test

verovatnoća) kao inicijalni test za isključenje ili postavljanje dijagnoze hroničnih koronarnih sindroma (klinički scenario 1) treba koristiti neinvazivne dijagnostičke funkcionalne vizuelizacione testove fizičkim ili farmakološkim opterećenjem ili anatomsku vizuelizaciju putem koronarne CT angiografije. Izbor inicijalnog neinvazivnog dijagnostičkog testa je zasnovan na pretest verovatnoći za opstruktivnu koronarnu bolest (PTP), kliničkoj verovatnoći iste, karakteristika i dostupnosti testa. Za odluku o revaskularizaciji treba uraditi i anatomsku i funkcionalnu evaluaciju. Zahteva se bilo neinvazivna ili invazivna funkcionalna evaluacija za procenu veličine ishemije miokarda udružene sa angiografskom stenozom koronarne arterije, osim za stenozu vrlo viokog stepena (>90% stenozu dijametra). Procena rizika za neželjene događaje i mortalitet služi da odredi za koje pacijente sa HKS se predviđa prognostička korist od revaskularizacije. Procena funkcije leve komore ehokardiografijom je obavezni deo stratifikacije rizika. Pacijenti u velikom riziku od neželjenih događaja se podvrgavaju invazivnom ispitivanju zbog razmatranja revaskularizacije, čak i kad su asimptomatski. Primena zdravog načina života smanjuje rizik od naknadnih KV događaja i smrtnosti i uvek je uključena u program odgovarajućih mera i terapije sekundarne prevencije. Kliničari bi trebalo da savetuju i podstaknu neophodne promene načina života pri svakom kliničkom susretu sa pacijentima. Kognitivno-bihevioralne psihološke intervencije kao što su podrška pacijentima da postave realne ciljeve, samokontrola, planiranje sprovođenja promena, suočavanje sa teškim situacijama, prilagođavanje životnoj sredini i uključivanje socijalne podrške jesu efektivne intervencije za promenu ponašanja. Multidisciplinarni timovi mogu pružiti pacijentima podršku za promenu ka zdravom načinu života i uputiti ga na izbegavanje rizika i rizičnog ponašanja. Anti-ishemijsko lečenje mora biti prilagođeno pojedinačnom pacijentu na osnovu komorbiditeta, istovremene terapije, očekivane tolerancije i pridržavanja terapiji ali i sklonosti pacijenta. Izbor anti-ishemijskih lekova za lečenje HKS-a treba da bude prilagođen srčanoj frekvenci, krvnom pritisku I funkciji leve komore. Beta blokatori i /ili antagonisti kalcijuma ostaju lekovi prve linije kod pacijenata sa HKS-om. Antitrombotska terapija je ključni deo sekundarne prevencije kod pacijenata sa HKS-om i zahteva pažljivo razmatranje. Pacijentima sa prethodnim infarktomiokarda, sa ili bez revaskularizacije, koji su pod visokim

rizikom od ishemijskih događaja i niskim rizikom od teškog ili fatalnog krvarenja, trebalo bi razmotriti dugotrajnu (i posle 12 meseci) dvostruku antitrombocitnu terapiju (DAPT) sa aspirinom ili bilo inhibitorom P2I12 ili rivaroksabanom s vrlo malim dozama, osim ako nemaju indikaciju za oralnom antikoagulantnom terapijom (OAK) kao što je prisustvo atrijalne fibrilacije (AF). Statini se preporučuju svim pacijentima sa HKS-om, bez obzira na nivo LDL holesterola. ACE inhibitori (ili ARB) se preporučuju u prisustvu srčane insuficijencije (SI), dijabetesa ili hipertenzije i treba da se razmotre kod svih visokorizičnih pacijenata. Inhibitori protonske pumpe preporučuju se kod pacijenata koji primaju aspirin ili kombinaciju antitrombotske terapije koji su pod visokim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Treba uložiti napore da se pacijentima objasni važnost redovnog uzimanja propisanih lekova, što je zasnovano na dokazima da redovno pridržavanje lečenju sprečava neželjene događaje, oslobađa pacijenta od bolova i popravlja kvalitet života. Ponovljena terapijska edukacija pacijenata je od suštinskog značaja za svaki klinički susret. Pacijenti sa dugogodišnjom dijagnozom HKS trebalo bi da periodično posećuju lekara radi procene mogućih promena statusa rizika, pridržavanja ciljeva lečenja i razvoja komorbiditeta. Preporučuje se ponavljano izvođenje testova fizičkim ili farmakološkim opterećenjem, najbolje vizulizacionih stresa testova ili invazivne koronarografije s funkcionalnim testiranjem u slučaju pogoršanja simptoma i / ili povećanog statusa rizika. Procena funkcije i dimenzija srčanih šupljina, miokarda i zalistaka, kao i funkcionalni test za odbacivanje značajne asimptomatske(silent) ishemije miokarda, treba da se razmotre svakih 3–5 godina kod asimptomatskih bolesnika sa dugogodišnjom

dijagnozom HKS. Procena koronarne vazomotorne funkcije treba da se razmotri kod pacijenata bez opstruktivne koronarne bolesti ili sa neznajnom epikardijalnom koronarnom bolesti koji imaju objektivne dokaze ishemije miokarda. Ciljevi lečenja hroničnih koronarnih simptoma (HKS): poboljšanje prognoze tj. smanjenje mortaliteta putem smanjenja rizika za progresiju ateroskleroze i sprečavanje akutnih koronarnih događaja i naprasne smrti te minimizovanje simptoma sa poboljšanjem kvaliteta života. Treba uložiti napore da se pacijentima objasni važnost preporuka-smernica i uputstava zasnovanih na dokazima za pridržavanje lečenju.

Svim bolesnicima sa stabilnom koronarnom bolesti potrebna je promena životnog stila, redukcija rizik faktora i farmakološka terapija ali svi bolesnici sa stenozama koronarnih arterija nemaju benefit od revaskularizacije, koji zavisi od veličine ishemije i načina anatomskog zahvatanja koronarnih arterija. Optimalna medikalna terapija je definitivna terapija za pacijente sa stabilnom koronarnom bolesti i niskim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Revaskularizacija i optimalna medikalna terapija treba da se smatraju kao komplementarni a ne kompetitivni tretmani.

Kod bolesnika sa HKS sa visokim rizikom gde je mortalitet >3% godišnje ili AP refrakternom na OMT potreban je dokaz ishemije putem testa fizičkim ili farmakološkim opterećenjem, najbolje stres ehokardiografijom radi određivanja veličina ishemije na stres eho testu I anatomski procena radi utvrđivanja načina zahvatanja koronarki, da bi se indikovala revaskularizacija koja dovodi do kliničkog benefita.

LITERATURA:

1. Juhani Knuuti (Chairperson), William Wijns (Chairperson), Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F. Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 2019;00, 1-71. ESC guidelines doi:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of ESC Guidelines. the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119-177.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, et al. 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.
4. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, Felicita Andreotti, Chris Arden, Andrzej Budaj et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013; 34:2949-3003.
5. Bastać D, Milošević A, Radulović N, et al. Incidenca i karakteristike akutnog infarkta miokarda u Zdravstvenom centru Zaječar u periodu 1980-2000. *ČASOPIS URGENTNE MEDICINE* 2002; Suppl 1:4-5.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315-2381.
7. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250:1620.
8. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e003-064.
9. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; 35:1101-1111.
10. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38:2565-2568.
11. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaufele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:11-19.
12. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, et al. NOVEL Investigators. Beneficial effects of longacting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J* 2016; 37:2713-2721.
13. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78:2779-2801.
14. A De Vita A, Milo M, Sestito A, Lamendola P, Lanza GA, Crea F. Association of coronary microvascular dysfunction with restenosis of left anterior descending coronary artery disease treated by percutaneous intervention. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 14; 219:322-325.
15. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Højberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehested T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018; 40:1426-1435.
16. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, et al. COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1348-1358.
17. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier -the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017; 377:1309-1312.
18. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121:750-758.
19. Booth JN III, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014; 113:1933-1940.
20. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V et al. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168:2194-2204.
21. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292-300.
22. Bastać D. Novi aspekti dijagnostičke i prognostičke procene stabilne koronarne bolesti –revidirani dijagnostički i prognostički algoritmi u 3 koraka. Zbornik abstrakta simpozijuma: STABILNA KORONARNA BOLEST-Šta novo donosi evropski vodič 2013, Zaječar, 2014.god, strana 6-16.
23. Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014; 100:106-114.
24. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108:1263-1277.
25. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95:2037-2043.
26. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997; 80:1395-1401.
27. Dušan Bastać. Uticaj veličine QRS skora na težinu ventrikularnih aritmija u akutnoj fazi infarkta miokarda. *Timocki Med. Glasnik* 1989; 14:229-233.
28. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1909-1911.
29. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012; 30:1042-1047.

30. Raščanin Anastasija, Arandelović Ivana, Bastać Mila, Bastać Dušan. Uticaj metaboličkog sindroma na strukturne anomalije, sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore određivanu ehokardiografijom u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. *Timočki medicinski glasnik* 2017; 42(3):132-138.
31. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci et al. CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:1051-1060.
32. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-1358.
33. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 20:574-581.
34. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32:1316-1330.
35. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24:532-540.
36. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U. PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136:1993-2005.
37. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al. CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:2533-2540.
38. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; doi: 10.1093/ehjci/jez054.
39. Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:904-911.
40. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2:400-408.
41. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, Norgaard BL. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis* 2012; 220:557-562.
42. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials. *BMJ* 2018; 360: k504.
43. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; 367:991-1001.
44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
45. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39:3322-3330.
46. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2816-2821.
47. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS; PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320-2332.
48. Dusan Bastac, Zoran Joksimović et al. Dipirydamole stress echocardiography in the evaluation of myocardial ischemia in obese subjects with hypertension. *European Journal of Echocardiography* 2002; 3 (Suppl 1).
49. Mitov V, Aleksic Z, Paunkovic N, Bastać D. Myocardial perfusion scintigraphy in selection of patients with positive and inconclusive finding of ECG exercise stress tests. *European Heart Journal* 2007; 28(Supp 1):625.
50. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galemata T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016; 37:1232-1243.
51. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol* 2013; 111:471-478.
52. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40:87-165.
53. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISEII international, multicenter study (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:824-833.
54. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014; 35:2831-2838.
55. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1253-1261.
56. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al; Investigators of the Registre Franc,ais de la

- FFRR3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014; 129:173-185.
57. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014; 35:2831-2838.
 58. Julien Adjedj, Bernard De Bruyne, Vincent Floré, Giuseppe Di Gioia, Angela Ferrara, Mariano Pellicano et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 2016;133(5):502-8.
 59. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018; 39:3689-3698.
 60. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, et al. COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1348-1358.
 61. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 21:750-758.
 62. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292-300.
 63. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016; 67:467-486.
 64. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD006886.
 65. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, et al. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1172-1187.
 66. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018; 3:280-287.
 67. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1368-1377.
 68. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)* 2013; 28:330-358.
 69. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57:443-453.
 70. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:1864-1872.
 71. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292-300.
 72. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018; 121:143-148.
 73. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al; STABILITY Investigators. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1689-1700.
 74. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001800.
 75. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularization and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1914-1939.
 76. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015; 36:1519-1528.
 77. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Quarrak T, McGee H; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017; 228:58-67.
 78. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:227-240.
 79. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9:CD008012.
 80. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:247-259.
 81. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75:335-349.
 82. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease:an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens* 2017; 31:110.
 83. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:688-697.
 84. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, et al. Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J* 2013;34:3217-3235.
 85. Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol* 2016; 32:410-420.
 86. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34:2940-2948.
 87. Gnjjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in communitydwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015; 192:49-55.
 88. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, Aljundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol* 2016; 14:388-393.
 89. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:747-753.

90. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
91. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013; 73:545-562.
92. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015; 386:691-701.
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March 2019).
94. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002; 13:427-436.
95. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77:265-284.
96. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000; 23:763-770.
97. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisell A, Totterman KJ, Forsby M. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J* 1999; 137:854-862.
98. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:837-848.
99. Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, Freeth CJ. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:341-342.
100. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967-974.
101. Joven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951-1958.
102. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7:872-881.
103. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. b-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:247-252.
104. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS; KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019; 83:410-417.
105. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5:1220.
106. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340-1349.
107. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22:499-510.
108. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849-857.
109. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217-2225.
110. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927-1936.
111. K Mohee, SB Wheatcroft. Optimal Medical Therapy and Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina: Why Patients Should 'Be Taking' and 'Keep Taking' the Tablets. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39(4):331-3.
112. Bastać D. Farmakološka terapija stabilne koronarne bolesti-u fokusu podgrupe s terapijskim izazovom. Zbornik abstrakta STABILNA KORONARNA BOLEST Šta novo donosi evropski vodič 2013, Zaječar, 2014.god, strana 22-24.
113. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1269-1275.
114. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Braunwald E et al. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1775-1783.
115. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1510-1516.
116. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2:266-272.
117. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution_en.pdf (28 March 2019).
118. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375:2161-2167.
119. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:209.

120. Aviv A, Shaul and David Hasdai: Chronic ischaemic heart disease: Pharmacological therapy. IN A. John Camm, Thomas F. Lusher, Gerald Maurer and Patrick W. Serreys, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd ed. Oxford University press; 2019. P.1387-1393.
121. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A. 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; 39:213-260.
122. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2732-2740.
123. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:919.
124. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Yusuf S et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-1330.
125. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:3140.
126. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:911-918.
127. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:312-319.
128. Bangalore S, Purnani S, Kumar S, Bago PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127:769-781.
129. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859.
130. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018; 379:250-259.
131. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P. Banning (UK), Umberto Benedetto et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2019) 40, 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
132. Mohee K, Wheatcroft S B. Optimal Medical Therapy and Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina: Why Patients Should 'Be Taking' and 'Keep Taking' the Tablets. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(4):331-333.
133. William E. Boden, M.D., Robert A. O'Rourke, M.D., Koon K. Teo, M.B., B.Ch., Ph.D., Pamela M. Hartigan, Ph.D., David J. Maron, M.D., William J. Kostuk, M.D., ET al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease *N Engl J Med* 2007; 356:1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
134. Bradley SM, Chan PS, Hartigan PM, Nallamothu BK, Weintraub WS, Sedlis SP, Dada M, Maron DJ, Kostuk WJ, Berman DS, Teo KK, Mancini GB, Boden WE, Spertus JA. Validation of the appropriate use criteria for percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE trial). *Am J Cardiol.* 2015 ;116(2):167-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.057. Epub 2015 Apr 17.
135. David Morow, James A. De Lemos, William E. Boden: Stable ischemic heart disease: Future perspective. IN Douglas P. Zipes, editor in chief. Braunwald's Heart Disease. 11th ed. Elsevier; 2019. p.1254.
136. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, Vlachos H, Chaitman BR, Frye R, Bittner V, Hartigan PM, Dagenais GR. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: A pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis.* 2018; 277:186-194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005. Epub 2018 Jun 1.
137. David J. Maron, Judith S. Hochman, Harmony R. Reynolds, Sripal Bangalore, Sean M. O'Brien, William E. Boden, M.D et al., for the ISCHEMIA Research Group April 9, 2020. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa191592
138. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches - American College of Cardiology 4/21/2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/27/ischemia/1/6>
139. David J. Maron, Judith S. Hochman, Harmony R. Reynolds, Sripal Bangalore. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1395-1407. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa191592/2/1/7>
140. Stephan D. Fihn et al. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons am vodić 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* 2012; 60:64-144.
141. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.
142. Van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, Prins MW, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One* 2013; 8: e62080.
143. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-1302.
144. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
145. Dusan Bastać, Vladimir Mitov et al : Comparasion of the effect of Carvedilol versus Metoprolol on Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in patients with Ischaemic Dilated cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology* 1998; 31:78 C (abstract).
146. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival

- (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-2199.
147. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:913.
 148. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrescu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-225.
 149. Bastać Dušan, Jelenković Bratimirka, Joksimović Zoran, Aleksić Aleksandar. Šta je novo u dijagnostici i lečenju akutne srčane insuficijencije? *Timočki medicinski glasnik*. 2015;40 (4):281-293.
 150. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107-1114.
 151. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL; PRAISE II Investigators. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003; 146:291-297.
 152. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149-158.
 153. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-convertingenzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368:581-588.
 154. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1199-1205.
 155. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:813-826.
 156. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, Hammadah M, Veledar E, Wassel C, Nanjundappa RA, Sikora S, Malayter D, Wilson PW, Sperling L, Quyyumi AA, Epstein SE. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:329-337.
 157. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477-484.
 158. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol* 2009; 16:405-410.
 159. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2841-2855.
 160. Bastac D. et al. Routine assesment of left ventricular diastolic dysfunction in coronary artery disease by Doppler exercise stress testing. *European Journal of Echocardiography* 2003; 4 (Suppl.1):96.
 161. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; 35:1101-1111.
 162. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7:301-311.
 163. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015; 131:528-535.
 164. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012; 126:1858-1868.
 165. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1158-1169.
 166. Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic implication of thermodilution coronary flow reserve in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11:1423-1433.
 167. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:453-463.
 168. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, van Royen N, Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33:1041-1059.
 169. Leung M, Juergens CP, Lo ST, Leung DY. Evaluation of coronary microvascular function by left ventricular contractile reserve with low-dose dobutamine echocardiography. *EuroIntervention* 2014; 9:1202-1209.
 170. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009; 103:626-631.
 171. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 128:2557-2566.
 172. Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, Voskuil M, Chamuleau SA, Henriques JP, Verberne HJ, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Tijssen JG, Siebes M, Piek JJ. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention* 2014; 9:1423-1431.
 173. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34:3175-3181.
 174. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1688-1696.
 175. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38:2565-2568.
 176. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaufele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:1119.
 177. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T,

- Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H. NOVEL Investigators. Beneficial effects of longacting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J* 2016; 37:2713-2721.
178. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78:2779-2801.
179. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34 :258-267.
180. David Morow, James A. De Lemos, William E. Boden. Stable ischemic heart disease: Future perspective. In: Douglas P. Zipes, editor in chief. *Braunwald's Heart Disease*. 11th ed. Elsevier; 2019. p. 1254.

UDK 616-008.9:577.152.3
COBISS.SR-ID 16549897

MAKROAMILAZEMIJA KAO RAZLOG HIPERAMILAZEMIJE U KLINIČKI NEJASNIM STANJIMA-PRIKAZ SLUČAJA

Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (2), Snežana Pavlović (3)

(1)INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ" BOR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR; (3) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU " DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA" BEOGRAD

Sažetak: Makroamilazemija je retko stanje koje karakteriše povišen nivo amilaze u serumu usled postojanja složenih makromolekula amilaze koje bubrezi zbog njihove veličine ne mogu normalno da izlučuju. Radi se o benignom stanju koje je najčešće bez izraženih kliničkih simptoma i znakova. Prevalencija makroamilazemije u populaciji, iznosi između 1 i 2%. Glavni klinički značaj makroamilazemije je u tome što često predstavlja dijagnostički problem zahtevajući diferenciranje ovog stanja od drugih uzroka hiperamilazemije. Stoga je racionalno da se izbegne nepotrebna dijagnostika i lečenje, koji opterećuju i pacijenta i zdravstveni sistem. Makromalazemiju kao dijagnozu treba razmotriti kod svakog pacijenta sa povišenim nivoom aktivnosti amilaze u serumu kod koga je u nivo lipaze u serumu i amilaze u urinu normalan. Laboratorijska potvrda dijagnoze amilazemije počiva na testovima: elektroforeza ili test precipitacije polietilen glikola. U ovom radu je prikazan pacijent koji je zbog nespecifičnih tegoba od strane gastrointestinalnog trakta rutinski klinički obrađen i pri laboratorijskoj obradi seruma pacijenta je utvrđeno da ima povišene vrednosti amilaze. Dodatnom dijagnostikom nisu utvrđene organske bolesti pankreasa niti druge bolesti koje bi mogle da budu u vezi sa hiperamilazemijom a izračunavanjem odnosa bubrežnog klirensa amilaze i klirensa kreatinina koji je manji od 1% zaključujemo da se najverovatnije radi o makroamilazemiji. Specifično lečenje nije bilo potrebno. Pacijent dolazi na kontrolni pregled jednom na 6 meseci.

UVOD

Amilaza je amilolitički enzim koji pomaže varenje u crevima hidrolizujući polisaharide do manjih molekula. Kod čoveka se nalazi α -amilaza, koja kod zdravih individua potiče najviše iz pankreasa i pljuvačnih žlezda ali u klinički beznačajnim količinama i iz drugih organa (jetre, bubrega, jajovoda, mišića i dr.). Može se naći u dva osnovna oblika, takozvanih izoenzima- sintetisana u pankreasu (pankreasna ili P-izoamilaza) i nepankreasnog porekla (salivarna - pljuvačna ili S-izoamilaza). Uobičajeno je da se u krvi ili urinu nalaze niski nivoi amilaze. Ali ako se pankreas ili pljuvačne žlezde oštete nivo amilaze u krvi ili urinu raste. Serumska amilaza je povišena u najmanje 75% slučajeva pankreatitisa; Retko, serumska amilaza može biti normalna, čak i ako dođe do masivne nekroze pankreasa. [1]

Detaljni putevi metabolizma serumske amilaze još uvek nisu potpuno razjašnjeni. Smanjen metabolički klirens - bubrežna insuficijencija može biti razlog povišenog serumskog nivoa

amilaze. Osobe koje su imali nefrektomiju ili imaju bubrežnu insuficijenciju imaju prosečan nivo amilaze u serumu koji je 50% veći od zdravih pojedinaca. Stoga se može pretpostaviti da bubrezi igraju glavnu ulogu u metabolizmu amilaze. Međutim, bubrežni nije jedini organ koji je odgovoran za uklanjanje amilaze kod ljudi. Ekstranalni mehanizmi čišćenja amilaze nisu jasno definisani. Pošto se visoki nivoi amilaze u serumu primećuju i kod nekroze jetre i ciroze, smatra se da jetra igra ulogu u metabolizmu amilaze [2]. Zabeleženo je da mnoga stanja izazivaju hiperamilazemiju. Iako se obično pretpostavlja da je hiperamilazemija posledica oslobađanja amilaze u serumu od strane obolelog organa, precizan odnos između hiperamilazemije i patoloških stanja nije sasvim jasan. Hiperamilazemija je najčešće rezultat: pankreatitisa ili parotitisa, smanjenog metaboličkog klirensa amilaze ili amilaze oslobodene iz nekog oštećenog organa (van pankreasa i pljuvačnih žlezdi).

Akutni ili hronični pankreatitis je povezan sa povećanjem izoamilaze tipa P. Ostali razlozi za hiperamilazemiju koji su povezani sa pankreatitisom su pseudociste, trauma pankreasa i holedolitijaza. Trauma pankreasa može biti rezultat tupih trauma, trbušnih ili retroperitonealnih operacija ili endoskopske retrogradne kanulacije pankreasnog kanala (ERCP). Kod pacijenata sa bolovima u truhu tipa bilijarnih kolika, trostruko povećanje nivoa amilaze u serumu koje se vrati u normalu u roku od 48-72 sata sugerira prolazak kamena kroz zajednički žučni kanal [3,4]. Parotitis usled infekta, traume ili zračenja je povezan sa povećanjem izoamilaze tipa S. Oštećenja pljuvačne žlezde može nastati i kao posledica hroničnog alkoholizma. Nivo amilaze u pljuvački je tri puta veći od normalnog kod 10% pacijenata lečenih od hroničnog alkoholizma. Diskutuje se i da je ova pojava kod alkoholičara posledica i/ili oštećenja jetre jer bolesti jetre (hepatitis ili ciroza) takođe pokazuje povišene nivoa izoamilaza tipa S i P [2].

Bolesti creva, (zapaljenjske bolesti creva, infarktmezenterijuma, ileus, peritonitis) mogu dovesti do povišenja nivoa pankreatične amilaze. Rupturirana ektopična trudnoća, ciste jajnika ili upala jajnika i jajovoda mogu rezultovati povišenom salivarnom izoamilazom. Proizvodnja ektopične amilaze je moguća u malignomima pluća, jajnika, pankreasa i debelog creva; feokromocitomu; timomu; multiplom mijelomu, karcinom dojke. Povećanje nivoa amilaze može se pojaviti postoperativno, nakon ekstrakorporalne cirkulacije ili ne-abdominalnih hirurških intervencija (npr. 30% pacijenata koji su podvrgnuti srčanom hirurškom posegu ima povišenu izoamilazu tipa S). Zabeleženi su retki slučajevi hipereamilazemije pri lečenju ciprofloksacinom. Ostali uzroci hiperamilazemije uključuju upale pluća, cerebralnu traumu, opekotine, aneurizme trbušne aorte, anoreksiju nervozu i kao i trovanje organofosfatnim jedinjenjima. [5,6] Povišeni enzimi pankreasa mogu se naći kod kritično povređenih pacijenata sa traumom čak i ako nema pravog pankreatitisa [1,2].

Makroamilazemija - Makroamilazemija je retko, benigno stanje u kojem se molekul

amilaze veže sa velikim složenim molekulama, smanjujući bubrežni klirens i produžavajući njegov poluživot. Prevalencija makroamilazemije u populaciji, iznosi između 1 i 2%. Oko 2% -5% pacijenata sa hiperamilazemijom ima makroamilazemiju. Makroamilazemiju, karakteriše hiperamilazemija ili povišeni nivo amilaze u serumu bez povišene amilaze u urinu i drugih kliničkih znakova ili simptoma. U makroamilazemiji, amilazu najčešće veže imunoglobulin, čineći je 4 puta većom nego što je to uobičajeno i bubrezi je sporo i otežano izlučuju, što rezultira visokim nivoom amilaze u serumu, ali normalnim nivoima u urinu (7-12). U većini slučajeva makromolekularna amilaza predstavlja kompleks normalne amilaze i imunoglobulina A ili G. Različiti radovi izveštavaju o različitim statistikama o incidenciji makroamilazemije. Ona je najčešće prisutna kod odraslih (češće muškog pola), mada su zabeleženi slučajevi kod dece i novorođenčadi. Povišen nivo amilaze u serumu je glavni kriterijum za dijagnozu pankreatitisa. Kada se radi o hiperamilazemiji kod makroamilazemije važno je na sto ranijem nivou obrade pacijenta prepoznati da li se radi o pankreatitisu ili benignoj hiperamilazemiji kako bi izbegli nepotrebnu dijagnostiku i lečenje, koji opterećuju i pacijenta i zdravstveni sistem. Ovo je važno između ostalog istoga što je glavno ograničenje upotrebe merenja serumske amilaze u dijagnostici stepena pankreatitisa nedostatak specifičnosti ovog testa [1,7,13].

Prihvaćen algoritam za zajedničku dijagnozu makroamilazemije, prilikom povišene serumske amilaze bez povišene amilaze u urinu, naknadno je testiranje na lipazu u serumu, što zajedno sa visokim nivoom amilaze obično sugerira pankreatitis [14]. Ako je serum lipaza normalna, mora se ispitati funkcija bubrega, jer će i abnormalni rad bubrega uzrokovati povišene nivoa amilaze. Onda kada zaključimo da je bubrežna funkcija normalna, treba izračunati bubrežni klirens amilaze u odnosu na klirens kreatinina - ACCR (Amylase-creatinine clearance ratio) prema formuli:

$$ACCR = \frac{\text{Amilaza u urinu}}{\text{Amilaza u serumu}} \times \frac{\text{Kreatinin u serumu}}{\text{Kreatinin u urinu}} \times 100$$

Normalni odnos ovih klirensa je između 3% i 5%, dok rezultat manji od 1% sugerira makroamilazemiju [13]. Konačni potvrđujući test je elektroforeza ili test precipitacije polietilen glikolom i hromatografija [14]. Kako se radi o metodama koje se rade u specijalizovanim laboratorijama i retko se koriste rutinski, većina se autora slaže da se izračunavanje ACCR odnosa može smatrati dijagnostičkim, mada postoje i određena neslaganja oko toga [7,13,15,16].

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijent P.Ž. star 65 godine dolazi 10.7.2019. godine na gastroenterološki pregled zbog povremenog osećaja nadutosti u trbuhu i povišene serumske amilaze u laboratorijskim nalazima. Tegobe traju od oktobra 2018. godine i javljaju se povremeno, približno jednom u 7-10 dana, obično posle jela i popuste posle praznjenja creva. Negira teže i nasledne bolesti u ličnoj i porodičnoj anamnezi. Dobijao je simptomatsku terapiju (spazmolitici) koju je koristio po potrebi. Pri fizikalnom pregledu se konstatuje uredan objektivni nalaz. U laboratorijskim izveštajima koje pacijent donosi - kompletna krvna slika, sedimentacije eritrocita, i nivo C-reaktivnog proteina bili su u granicama referentnih vrednosti. Tumorski marker CA19/9 je bio 31,6U/ml (normalno do 37U/ml). Nivo amilaze u serumu bio je povišen - 235 IU / L (referentni opseg: do 100 IU / L). Ostali rezultati u biohemijskim parametrima, uključujući lipazu u serumu, azotne retente, aminotransferaze, bilirubine i serumsko gvožđe bili su normalni. Ultrazvuk i kompjuterska tomografija abdomena su pokazali normalan nalaz. Normalan je i nalaz UZ pregleda vrata (regija parotidnih žlezdi). Kontrolisani su laboratorijski parametri posle 3 meseca (30.10.2019. god.) uključujući brzinu sedimentacije eritrocita, CRP, lipazu, aminotransferaze, bilirubine i serumsko gvožđe kao i anti-tkivna transglutaminaza-IgA (anti-tTG-IgA). Svi su nalazi bili u granicama normale. Ostala je povišena serumska amilaza 197 IU/l. Amilaza u urinu je bila takođe u referentnim vrednostima 32 IU/l. Odredili smo kreatinin u serumu 75 umol/L i kreatinin u urinu 7003 umol radi izračunavanja ACCR. ACCR je 0,174.

Na osnovu kliničke slike obavljene dijagnostike i obračunatog ACCR zaključujemo da se vrlo verovatno radi o makroamilazemiji. Definitivna laboratorijska dijagnostika elektroforezom ili

testom precipitacije polietilen glikola nam nije bila dostupna a i pacijent nije bio motivisan za dodatnu dijagnostiku. Uz preporučenu dijetu dobijao je probiotsku terapiju i osmotski laksativ (makrogol) po potrebi. Pacijent je pregledan posle dva meseca (25.12.2019. godine). Bio je bez tegoba, klinički nalaz je bio uredan. Nivo amilaze u serumu je bio 210 IU/l, amilaza u urinu 45 IU/L. Zbog starosne dobi pacijenta predložena je donja digestivna endoskopija koju je pacijent odbio. Zakazan je kontrolni klinički sa novim nalazima laboratorije pregled i ultrazvučni pregled abdomena za 6 meseci. Kako je pacijent stariji od 50 godina predviđamo praćenje pacijenta još 1-2 godine da bi smo hiperamilazemiju definitivno proglasili benignom.

DISKUSIJA: Amilaza je enzim koji je odgovoran za razgradnju amilaze i drugih skroba tokom varenja. Postoji kao tri podtipa, gde se α -amilaza nalazi kod životinja, uključujući ljude, i ona je jedina od kliničke važnosti [6]. Iako je hiperamilazemija posebno povezana sa pankreatitisom, postoje i druga stanja i bolesti koja mogu da se pojave i kod hiperamilazemije, uključujući sialadenitis, plućnu bolest, ciste jajnika, rupturiranu ektopičnu trudnoću, traumu trbuha, infarkt mezenterijuma, perforirani peptički ulkus, upala slepog creva, bubrežna insuficijencija, zauške i neka maligna stanja, a sve to bi zahtevalo dodatna ispitivanja, za razliku od makroamilazemije [1,2,6,8,12].

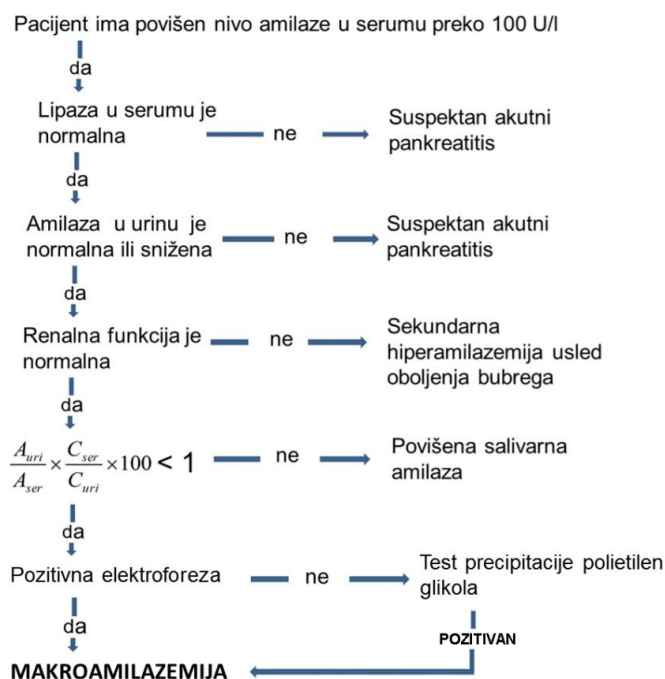
Iako je makroamilazemija uglavnom asimptomatska, često se dijagnostika ovog stanja počinje zbog bolova u trbuhu, uključujući i određivanje amilaze u serumu i urinu. Međutim bol u trbuhu nije simptom makroamilazemije. Najčešće je to samo slučajnost, a testiranje amilaze se često zahteva kada se pacijenti žale na bol u trbuhu. Prema jednoj hipotezi, koja nema potvrdu, bolovi u trbuhu i makroamilazemija otkrivaju se zajedno zbog taloženja molekula makroamilaze u pankreasu [13]. Problem u dijagnostici predstavlja moguća istovremena pojava makroamilazemije i drugih patoloških stanja poput ulceroznog kolitisa [17], Crohnove bolesti [18], hematoloških maligniteta [19,20], sistemskog lupus eritematozusa [21], reumatoidnog artritisa [22] ili celijakije [23,24,25]. Objavljeno je nekoliko slučajeva obolelih od celijakije sa makroamilazemijom kod kojih je došlo do normalizovanja amilazemije nakon lečenja dijetom bez glutena [26]. Opisana

je i indukovana makroamilazemija, što pokazuje jedno istraživanje gde je grupa ispitanika dobijala infuzije sa rastvorom hidroksietil skroba (HES), koji je volemični koloid korišćen u lečenju hipovolemije. Ispitivači su bili svi zdravi pojedinci koji su razvili hiperamilazemiju nakon infuzije sa HES rastvorom. Dokazano je da je hiperamilazemija posledica makroamilaze (kompleksa amilaze i HES). Kako su se molekuli HES-a raspadali, hiperamilazemija ili makroamilazemija su se same razrešavale. Ova studija je dokazala da makroamilazemija može da ima i jatrogeno indukciju [13].

U literaturi su opisani i drugi slučajevi asimptomatske hiperamilazemije, uključujući hroničnu nepatološku hiperamilazemiju pankreasnog porekla, etničku hiperamilazemiju i porodičnu hiperamilazemiju [27]. Teorija nastanka makro molekula amilaze se zasniva »disregulaciji« imunske tolerancije, koja se može pojaviti kod imunskih poremećaja [28]. Smatra se da postoji unakrsna reaktivnost ili na gluten ili druge antigene što dovodi do stvaranja autoantitela protiv pankreasne serumske amilaze na crevnom nivou. Na ovaj način se formiraju antitela, u većini slučajeva imunoglobulin A, retko imunoglobulin G, koji reaguju sa amilazom formirajući imune komplekse [29].

Skoro svi pacijenti koji imaju hiperamilazemiju prolaze skupe, duge, teške i često nepotrebno ponavljane dijagnostičke postupke. U jednoj studiji koja je pratila pacijente 4 godine 60,7% pacijenata je imalo dijagnozu hronični pankreatitis, 24,5% rekurentni pankreatitis a 13,7% je bilo bez posebne dijagnoze. Posle detaljne kliničke obrade (nivo Ca19-9 u serumu, ultrazvuk abdomena, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija i endoskopska ultrasonografija) u 35,2% ovih pacijenata je zaključeno da se radi o makroamilazemiji [30].

Da bi se izbegla neracionalna dijagnostika prilikom nalaza povišene serumske amilaze kod pacijenata bez itraženih kliničkih tegoba i simptoma, bez povišene amilaze u urinu i normalnog nivoa lipaze u serumu, treba ispitati funkcija bubrega i izračunati bubrežni klirens amilaze u odnosu na klirens kreatinina – ACCR, još u početku dijagnostičkog programa i proceniti potrebu za dodatnom dijagnostikom. U tom smislu je vrlo praktičan dijagnostički algoritam makroamilazemije koji su još 1989 god. predložili David LeVine i David Parrish [7].



ZAKLJUČAK :

Kod našeg pacijenta na osnovu kliničke slike, obavljene dijagnostike i obračunatog ACCR zaključujemo da se najverovatnije radi o makroamilazemiji. Ovi jednostavni i jeftini laboratorijski testovi i proračuni potvrdili su dijagnozu uprkos nedostatku potvrdnog laboratorijskog testa. (Definitivna dijagnostika elektroforezom ili testom precipitacije polietilen glikola nam nije bila dostupna a pacijent nije bio motivisan za dodatnu dijagnostiku). Uz preporučenu dijetu i terapiju pacijent je bio bez

tegoba. Zbog strosne dobi predložena je kolonoskopija koju je pacijent odbio. Zakazan je kontrolni klinički pregled i ultrazvučni pregled abdomena za 6 meseci.

Dijagnozu makroamilazemije treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata koji imaju trajno povišenu serumsku amilazu, ali ne pokazuju bilo kakve karakteristike pankreatitisa ili upale pljuvačnih žlezda. ACCR može biti brz i jeftin skrining test da se spreče nepotrebna dijagnostika i terapija.

LITERATURA:

- Muniraj T, Dang S, Pitchumoni CS. Pancreatitis or not?-elevated lipase and amylase in ICU patients. *J Crit Care*. 2015 Dec. 30(6):1370-5.]
- MacGregor IL, Zakim D. A cause of hyperamylasemia associated with chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1977 Mar. 72(3):519-23.]
- Malinoski DJ, Hadjizacharia P, Salim A, et al. Elevated serum pancreatic enzyme levels after hemorrhagic shock predict organ failure and death. *J Trauma*. 2009 Sep. 67(3):445-9].
- Li GZ, Wang F, Fang J, Zha HL, Zhao Q. Risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: evidence from 1786 cases. *Med Sci Monit*. 2018 Nov 26. 24:8544-52]
- Yilmaz UE, Yilmaz N, Titiz I, Basaranoglu M, Tarcin O. The utility of amylase and lipase as reliable predictive markers for functioning renal graft. *Ann Transplant*. 2012 Jul-Sep. 17(3):77-84.)
- Gokel Y, Gulalp B, Acikalin A. Parotitis due to organophosphate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002. 40(5):563-5
- LeVine D, Parrish D. Macroamylasemia: a simple stepwise approach to diagnosis. *J Gen JABFP* 1989; 2: 279-82.
- Klonof DC. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med* 1980; 133: 392-407.
- Mark LK, McCord RG. Pancreatic scanning in diagnosis of macroamylasemia: case report. *J Nucl Med* 1977; 18: 130-132.
- Agarwal J, Deepika G. Macroamylasemia: a benign cause for high serum amylase. *Indian Pediatr* 2015; 52: 533.
- Sakallioğlu O. Macroamylasemia; a dilemma in morbidity. *Balkan Med J* 2015; 32:330.
- Um JW, Kim KH, Kang MS et al. Macroamylasemia in a patient with acute appendicitis: a case report. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 679-681
- D. V. Šimac, M. Špelić, B. Devčić, S. Rački Diagnosing macroamylasemia in unexplained hyperamylasemia *Acta Med Croatica*, 71 (2017) 63-67
- Leclerc P, Forest JC. Variations in amylase isoenzymes and lipase during acute pancreatitis, and in other disorders causing hyperamylasemia. *Clin Chem* 1983; 29: 1020-1023]
- Berk JE. Macroamylasemia: a biochemical aberration in search of a disease. *West J Med* 1980; 133: 433-435.
- Kazmierczak SC, Van Lente F, McHugh AM, Katzin WE. Macroamylasemia with a markedly increased amylase clearance ratio in a patient with renal cell carcinoma. *Clin Chem* 1988; 34: 435-438.)
- Fujimura Y, Nishishita C, Uchida J, Iida M. Macroamylasemia associated with ulcerative colitis. *J Mol Med (Berl)* 1995; 73: 95-7
- Venkataraman D, Howarth L, Beattie RM, Afzal NA. A very high amylase can be benign in paediatric Crohn's disease. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
- Sagrastani M, Guariglia R, Pocali B, De Rienzo M, Guastafierro S, Romano G, et al. Macroamylasemia in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1705-7.
- Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K, Hirata Y, Akioka T, Miyoshi T, et al. Macroamylasemia in a patient with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009; 33: e121-3.
- Goto H, Wakui H, Komatsuda A, Imai H, Miura AB, Fujita K. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Intern Med* 2000; 39: 1115-8.
- Cutolo M, Sulli A, Barone A, Picciotto A, Mangraviti S, Serio B, et al. Macroamylasemia: a possible cause of unexplained hyperamylasemia in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 290-2
- Rabsztyń A, Green PH, Berti I, Fasano A, Perman JA, Horvath K. Macroamylasemia in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1096-100.
- De Almeida-Menezes M, Ribeiro-Cabral VL, Lorena SS, Nucci A, Andrade-Santana P, Queiroz Silva C. Rare association of celiac disease with myasthenia gravis in a patient with other immune disorders: a case report. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 586-588.
- Barera G, Bazzigaluppi E, Viscardi M et al. Macroamylasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: a case report. *Pediatrics* 2001; 107: 93.
- Depsames R, Fireman Z, Niv E, Kopelman Y. Macroamylasemia as the First Manifestation of Celiac Disease *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: 196-198.
- Koda YK, Vidolin E. Familial hyperamylasemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57(2): 77-82.).
- Türkçapar N, Ozyüncü N, Idilman R, Ensari A, Soyul K, Ozden A. Macroamylasemia in a patient with selective IgA deficiency and antiphospholipid antibodies. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:140-3.
- Barera G, Bazzigaluppi E, Viscardi M, Renzetti F, Bianchi C, Chiumello G, et al. Macroamylasemia attributable to gluten related amylase autoantibodies: A case report. *Pediatrics*. 2001;107:E93.
- Gallucci F1, Buono R, Ferrara L, Madrid E, Miraglia S, Uomo G. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):143-5.

UDK 159.964.2
COBISS.SR-ID 16470537

MOTIVI INCESTA U DELU BORE STANKOVIĆA

Mirjana Stojković- Ivković

ZZZZ RADNIKA "ŽELEZNICE SRBIJE", BEOGRAD

MITKA (Koštani): E, s'g dede onuj: Kako k'd Kumanovo čuma bi',k'd se **ludi i besni Stojan zagleda u Stamenu, od ujku sestru**, pa ili grad da pali ili **Stamenu da uzme**. I tri dana crkve zatvorene, tri dana čarsija zatvorena, Stamena kuka i moli:

Stojane, more Stojane,
Gde se je čulo, razbralo
Brat sestru more da zema?

A on pusti i besni Stojan, odgovara:

Stameno, mori Stameno,
Stameno,kito proletnja,
Stameno,zrno biserno,
Jesi li čula, razbrala;
Sitno kamenje broj nema,
Duboka voda brod nema,
Visoko drvo hlad nema,
Ubava moma, mori, rod nema.

Sažetak: Ovaj rad je inspirisan temom incestuoznih (rodoskrvničkih) motiva u delu Bore Stankovića. Incest ili rodoskrvnuće podrazumeva seksualni kontakt među bliskim srođnicima tj. članovima iste porodice (otac - kćerka, majka - sin, sestre - braća, otac - sin itd.) ili radnje koje vode prema tom činu. Incestuozne radnje i namere događaju se skriveno, a uzroci incesta proizilaze iz ličnosti izvršioca, sredine u kojoj se ta ličnost razvijala i uslova u kojima živi.

Obradena su sledeća dela: „Košana“, „Nečista krv“, „Jovča“, „Tetka –Zlata“ i biografski podaci samog pisca. U isto vreme dok je Frojd objašnjavao nesvesnu psihu, incest, Edipov kompleks, snove i drugo, Bora Stanković je tražio odgovore za raspad svoje porodice i razloge za povećan broj psihički bolesnih u familiji. Pišući on je došao do zaključka da je incest tj. nečista krv kriva za to. Iz incestuoznih veza rađala su se deca čijim je venama tekla nečista krv. Ta nečista krv bila je razlog raznim bolestima i telesnim i psihičkim. Sigmund Frojd i Bora Stanković pokušavali su da seksualnost i strast prikažu kao pokretačku energiju koju treba kontrolisati tj. ne dozvoliti kršenje najstarijih zabrana (incesta). Posledice incesta su razorne, kako za ličnosti tako i za celu porodicu, kao i za potomstvo, pa čak i celo čovečanstvo.

Ključne reči: Bora Stanković, Sigmund Frojd, incest, seksualnost, psihopatologija, nečista krv

UVOD

Svaka civilizacija počinje i počiva na odricanju od nagona, a svaka kultura od pounutrašnjivanja spoljnih zabrana [1]. Možda je i sve počelo od incesta i zabrane incesta, dakle od tajne seksualnog nagona, u širem smislu Erosa. Vrlo je verovatno da bi incestuozno zadovoljenje seksualnih potreba ljudi u prošlosti dovelo do ćorsokaka u razvoju čoveka. Ovo je odvojilo čoveka od ostalih nižih bića u prirodi.

Prvi moralni kodeks čovečanstva je zabrana incesta tj. rodoskrnavljenja [2]. Postavlja se i pitanje da li je ova zabrana svuda poštovana i sprovedena u delo. Incest ne miruje ni danas, mi se sa ovom aveti i dalje srećemo, istina više u prerušenom obliku (prikriven motiv).

Frojd tumači incest kroz Edipov kompleks, smatrajući da je nastao kao brana impulsu za sjedinjavanjem sa majkom. Znamo da je prvi izbor seksualnog objekta kod dečaka

incestuozan, usmeren na majku (zabranjen objekat). Edipov kompleks zavisi i od deteta i od afektivne zrelosti majke. Po Frojdu Edipov kompleks se javlja između 2. i 5. godine, a njegovo razrešenje označava početak latencije koji traje do puberteta [3].

Da bismo razumeli šta se to događa i kako je došlo do motiva incesta u delu Bore Stankovića, moramo razmotriti pojam- razvoj ličnosti. Kod dece ne postoji polni nagon kakav se javlja u procesu sazrevanja, tj. puberteta, i tada se ispoljava pojavom neodoljive privlačnosti koje jedna osoba vrši na drugu; njihov cilj je polno sjedinjavanje, ili bar takve radnje koje vode ka njima [4].

Nagon u čoveku je izvanredna pogonska snaga koja mu je data na slobodno raspolaganje, ali nagon nije i ne može biti nešto odvojeno od ostalih delova njegove ličnosti. Ličnost određuje sudbinu nagona. Životinje su povremeno seksualne, a čovek uvek. Nagonski život životinje regulisan je refleksima i instiktima, ljudski još i razumom. Ovo je bitna razlika koja omogućava čoveku da učini sa raspoloživom nagonom energijom sve što mu je volja [5].

Ako je nežnost roditelja prema detetu pomogla da se pre nego što nastupe telesni uslovi i pubertet probudi njegov seksualni nagon u takvoj jačini da duševno uzbuđenje očigledno probije do genitalnog sistema, onda ta nežnost može da ispuni svoj zadatak, to jest da vidi dete u doba zrelosti prilikom izbora seksualnog objekta. Detetu bi svakako bilo najbliže da za seksualni objekat izabere one osobe koje voli od detinjstva svojim prigušenim libidom. Odbađanjem seksualnog sazrevanja dobija se na vremenu da se postave granice incestu [6].

PRIKAZ DELA

Rodoskrvnički motiv koji se obrađuje u delu Bore Stankovića nije karakterističan samo za sredinu koju Bora opisuje, već je to univerzalni problem čoveka. Neki biografi smatraju da se i sam pisac borio protivu mračnih atavizama svoje lične prirode, zasnovanoj na širokoj osnovici njegove podsvesti.

Iako su svi uzroci i posledice zabranjene ljubavi u Stankovićevim delima jasni i uočljivi, ipak bi jednostrano bili protumačeni ako se njihov izvor ne bi tražio i u životu pisca, u nagonskoj prirodi, sangviničkom temperamentu i "nečistom" poreklu samog Bore Stankovića. Spolja nametnuti, patrijarhalni "zakoni" nisu mogli izmeniti ljudsku prirodu, ali su doprineli

da je "greh" nicao i tamo gde možda nije trebalo: sa slugama, strancima, rođacima. Otuda kod Stankovićevih ličnosti ima patoloških nastrojnosti i pojave "nečiste", incestne ljubavi [7].

Erotsko zastranjivanje u rođaćkim odnosima nalazimo na više mesta u Borinom delu. Kao što kroz Hamleta govori Šekspir, tako i kroz Mitka govori Bora Stanković. Kada Mitka traži od Koštane da mu peva pesmu gde Stojan traži da uzme svoju sestru Stamenu za ženu, postavlja se pitanje da to nisu Borine želje? S obzirom da je pesma narodna, da se pevala po kafanama, naručivala, zaključujemo da je narod prihvatio iako je opisivala incestuožnu ljubav. Bora Stanković je relativno rano počeo sa sublimacijom Erosa pisanjem priča, a kasnije i drama [8].

Imamo tog zastranjivanja i u „Tetka-Zlati“ koja miriše sinovljevu glavu, pa kad je taj miris podseti na pokojnika, njenog preminulog supruga“, počelo bi od toga da joj snaga treperi i duša izumire, ne mogući više i ne smejući da ga ljubi, samo bi naslanjala svoje uzdrhtale usne...”

„Prikriveni incest“ je kada dete postane objekat roditeljske preokupacije, ljubavi i strasti. Roditelji koji su u hronično problematičnom braku ili partnerskom odnosu, od deteta prave surogat partnera. Granica između zdrave i incestuožne roditeljske ljubavi biva prekoračena kada taj odnos sa detetom ima za cilj da zadovolji roditeljske a ne dečije potrebe. Kako se brak pogoršava, dete postaje objekat kojim roditelj manipuliše i koji koristi da bi izbegao bol i realnost problematičnog braka.

Erotska naklonost oca prema kćeri opisana je u delu „Jovča“. Jovča zadržava i odugovlači Nazinu udaju, jer njegova ljubav prema njoj je toliko velika da ne može da je sakrije.

U ličnosti gazda Jovče nailazimo na portret patrijarhalnog despota, nepristupačnog čoveka, silovitog sa promenljivim raspoloženjem i ponašanjem. Iz njegovog srca potekla je neobična ljubav prema kćerki. "Ljubav tamno zagonetna - sučeljava se sa patologijom". Gazda Jovča je želeo da Nazu izoluje iz društva, da bi on uživao u njenoj lepoti i društvu.

Jovča, kad se vraća noću kući, kao onesvešćen silinom čežnji i požuda, goni ženu da se skida i da igra naga. Naza, zbog veze sa slugom, živi van grada sa seljacima, i gazda Jovča je to doživeo kao veliki psihički udar koji je doveo do pomračenje njegovog uma. Opsesivne misli o

Nazi dovele su do srozavanja njegove ličnosti, do bezumlja i ludila [9].

Sofka (ličnost iz „Nečiste krvi”) je rasla u porodici koja je „izvan sveta”, koja se nije družila sa okolinom, tako da nije imala mogućnost za razvoj objekta libida. To je uslovalo povećanje narcizma i jačanje incestuoznih veza. Nerealizovana ljubav sa roditeljima veoma je kobna za dete jer nisu postojali uslovi da se ta veza zasiti i prevaziđe. Efendi Mita je osećao i dobro znao svu magiju novca u jednom siromašnom klasnom društvu, i svu bedu kad se bez njega ostane. On druge ljubavi i drugog straha nije imao. Sofka, videći oca siromašnog, prestaje da ga idealizuje i voli. Čim je otac-ideal bio srušen, ona je bila spremna da ostvari ljubav. Dva puta je bila na pragu ljubavi, ali obe imaju incestuozan karakter i ni jedna neće biti realizovana. Prva ljubav sa svekrom, sa čovekom koji je imao ulogu oca. Druga, opet, incestuozna, ali se sada Sofka pojavljuje u ulozi majke koja gaji dete koje bi kasnije trebalo da postane - suprug. Patološku sebičnost Efendi-Mitinu, možemo shvatiti kao incestuoznu ljubomoru oca na kćerku koja ostvaruje sreću bez njega [11].

Pojavu čulnih požuda i incestuoznih želja kod Stankovićevih ličnosti ne možemo tumačiti nekim posebnim „južnjačkim” temperamentom i mentalitetom, niti orijentalnim uticajima na odnos muškarca i žene, niti seksualnoj nastranosti. Sve je ovo uslovljeno teškim patrijarhalnim moralom koji je svaku ljubav smatrao grehom. Razloge treba tražiti u ličnostima, njihovom razvitku u porodici i okruženju. Njegove ličnosti su narcistične, emocionalno nestabilne i depresivne. Odbranu od emocija realizuju povlačenjem, izolacijom, negacijom. Njegovi brakovi nisu bašte u kojima se odgajaju deca, već arene pune nasilja i mržnje. Analizirajući ženske likove majki, Bora ih opisuje kao posesivne, kontrolišuće i navalentne, a očeve kao hladne, bezosećajne, agresivne, boeme. Majke su izgradile čvrst simbiotski i posednički odnos sa sinovima što je u jednoj sredini sa izmenjenim vrednostima, sa neadekvatnim ocem, već pripremljena patološka osnova za incest. Vrlo često u Borinim delima, da bi ličnosti (sa prikrivenim ili realizovanim incestom) mogle

da funkcionišu (da bi zaštitili Ego i smanjili agresivnost), moraju da potisnu neprijatna sećanja i konfliktne misli da bi se zaštitile od mučnih i bolnih emocija [10].

DISKUSIJA

Seksualnost je pokretač i stožer našeg iskustva sveta. To je mesto na kome sukob između individualne osobenosti i kolektivnih normi postaje neizbežan. Kada se dogode traume koje sežu u područje seksualnosti, a takva je trauma incesta, prikrivenog ili realizovanog, onda je seksualnost mesto napetosti između normi i želja, ponašanja i fantazija.

Zbog praiskonskog greha, nemogućnosti razrešenja sopstvenih intrapsihičkih konflikata, osećaja krivice, anksioznosti i depresivnosti dolazi do pokretanja autodestruktivnih impulsa i latentne suicidalnosti da bi se telo, koje je nosilac opasne seksualnosti, uništilo. Na taj način možemo objasniti alkoholizam, mazohizam ili sadizam, kao i latentnu suicidalnost kod Sofke, Jovče, Mitketa...

Borina dela su pokušaj da prodre u mračni deo nesvesne ljudke psihe, i to u stanje primitivnog čoveka. Na primeru iz života pisac pokazuje kako dolazi do osnovnih emocija straha, ljubavi, mržnje, bola, osećaja krivice. Njegov snažan instinkt otkrivao je nesvesni deo psihe kao i kolektivno nesvesno na posredan način, kroz životne priče.

Vođen instinktom, on je sagledavao protivurečnosti života, naslućivao dijagnoze duševnim bolesnicima, jer je bio veliki poznavalac ljudske psihe. Stanković je želeo da u čoveku nađe ljudskost, humanost, a nalazio je sirovu prirodu, komplekse, agresivnost, protivurečnost i druge mračne strane ličnosti. U našoj ličnosti se stalno vode borbe dobra i zla, u nesvesnom delu psihe. Svest je tu da ne dozvoli mračnim demonima da prevladaju.

Na kraju citiram Milana Bogdanovića: „čitavo Borino delo je jedna očajna pesma nezadovoljene strasti”. To je pesma o neprekidnoj unutrašnjoj borbi između čiste ljubavne pobude i nekontrolisanih čulnih nagona.

LITERATURA:

1. B.Stanković Koštana , Izdavačko preduzeće RAD, 1974.: 49,50
2. Jerotić V. Psihoanaliza i kultura, Ars Libri; Zemun ;Neven 2006:11
3. Jerotić V.Psihoanaliza i kultura, Ars Libri ; Zemun; Neven 2006: 13
4. Frojd S. O seksualnoj teoriji, Totem i tabu;Izdavačko preduzeće Matice srpske,Novi Sad,1979: 124
5. Frojd S. O seksualnoj teoriji ,Totem i tabu ,Akademska knjiga, Novi Sad ,2009.:11
6. Jerotić V. Psihoanaliza i kultura, Ars Libri; Zemun;Neven 2006: 32
7. Frojd S. O seksualnoj teoriji, Totem I tabu, Akademska knjiga ,Novi Sad 2009: 94
8. Vlatković D. Borisav Stanković (1875-1927), Izdavačko preduzeće RAD , Beograd 1974:10-1
9. Jerotić V. Darovi naših rodjaka:psihološki ogledi iz domaće književnosti, knjiga prva, Prosveta, Beograd,1997.
10. Kostić P. Bora Stanković, Nolit,Beograd 1956:9,13
11. Vladislav Panić, Psihoanaliza "Nečiste krvi", Medicinska knjiga Beograd-Zagreb,1985

UDK 61(091)(497.11)
COBISS.SR-ID 16555785

SRPSKI LEKAR I POLITIČAR IZ ILIĆEVA- DR MIHAILO ILIĆ

Katarina Janićijević (1), Maja Sazdanović (2), Mirjana A. Janićijević Petrović (3), Zoran Kovačević (4)

(1) ODELJENJE ZA SOCIJALNU MEDICINU, FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, KRAGUJEVAC, SRBIJA; (2) ODELJENJE HISTOLOGIJE, FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, KRAGUJEVAC, SRBIJA; (3) ODELJENJE ZA OFTALMOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, KRAGUJEVAC, SRBIJA; (4) ODELJENJE UNUTRAŠNJE MEDICINE, KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, KRAGUJEVAC, SRBIJA

Srpski lekar i političar dr Mihailo Ilić je istorijska i medicinska ličnost sa zaslužnom spomenbistom u Kliničkom centru "Kragujevac" u Kragujevcu, slika 1. Znameniti srpski lekar rođen je 1856. godine u selu Mečkovac kod Kragujevca, danas Ilićevo (do 1954. godine zvaničan naziv je

bio Mečkovac), (Poreklo stanovništva sela Mečkovac kao Grad Vranje – Pčinjski okrug, prema knjizi Jovana F. Trifunskog „Vranjska Kotlina“, nastaloj na osnovu podataka prikupljenih od 1951. do 1955. godine (priredio saradnik Porekla Milodan) [1].

Slika 1. Bista srpskog lekara, političara, dr Mihaila Ilića (1856-1905), Klinički centar "Kragujevac" u Kragujevcu



Best Kragujevac images | Serbian

<https://www.pinterest.com/SlavicTravels/kragujevac/>

Dr Mihailo Ilić rođen je u vreme Kneževine Srbije (ime za vreme postojanja Knjažestva Srbije) koja je postojala u periodu od 1815. do 1882. godine. Nastala je posle Drugog srpskog ustanka i postojala do 1882. godine, kada je proglašena u Kraljevinu Srbije [1].

Ilićevo rodno mesto Mečkovac pripadalo je gradskoj opštini Pivara od 2002. do 2008. godine, da bi nakon tog vremena, opštine bile ukinute. Nalazi se istočno od centra Kragujevca. Zbog neposredne blizine grada i velikog populacionog rasta nekadašnjeg sela Mečkovac, došlo je do jasnog, fizionomskog srastanja ovog naselja sa Kragujevcem. Ilićevo je u početku bilo

samostalno naselje, a 1991. godine je zvanično ukinuto kao samostalno naseljeno mesto i pripojeno naselju Kragujevac (mesna zajednica u gradu Kragujevcu) [1,2]. Naselje se prvi put pominje kao Mickovaz, još za vreme Austrijske okupacije Srbije, u periodu 1718 - 1739. godine. Mečkovac je prvobitno bio bliže putu, da bi pred početak Prvog srpskog ustanka bio premešten. Jedan od istorijskih razloga za premeštanje su bila česta janičarska pustošenja zato što se ovo naselje nalazilo na prometnom Kragujevačkom drumu. Drugi, demorafski razlog je bio često izlivanje Lepenice koja je plavila stambene objekte i okolinu. Početkom devetnaestog veka u srpskim istorijskim izvorima mesto se pominje

nekoliko puta kao Mečkovac. Kod stranaca to nije bio slučaj. Kod Ridla je 1810. godine upisan kao Mescovacz, na Lapijevoj karti 1822. godine kao Metskovatz, na Fridovoj 1829. godine kao Meskovacz, a na Kipertovoj kao Metschkowats [2]. Prema popisu stanovništva 1903. godine, Mečkovac je imao 356, a sedam godina kasnije 489 stanovnika. Mečkovac je 1954. godine promenio ime u Iličevo. Ime je dobio po velikom srpskom doktoru, narodnom poslaniku i članu Srpske socijaldemokratske stranke dr Mihailu Iliću koji je rođen davne 1856. godine u tadašnjem Mečkovcu. U njegovu čast i zbog zasluga, njegovo rodno mesto je promenilo naziv u Iličevo, danas mesnu zajednicu koja se nalazi u sastavu gradske opštine Pivara u Kragujevcu [2]. Nakon Prvog svetskog rata Iličevo je imalo 515

stanovnika, što je retkost da je na obalama Lepenice neko mesto imalo više stanovnika nakon Prvog svetskog rata. Teritorija Iličeva nalazi se u centralnom delu Srbije. Smeštena je u istočnom predelu Šumadije i zahvata slivno područje srednjeg toka Lepenice. Iličevo je i na obema stranama suvog potoka Bara koji teče samo posle bujnijih kiša, inače je korito bez vode, zbog čega ga drugačije zovu Suvi Potok. Severozapadnom stranom atara mesta teče Lepenica, a zapadno prolazi Kragujevački drum i železnička pruga Lapovo - Kragujevac - Kraljevo, ali nema železničku stanicu [2]. Neposredno uz Iličevo se nalazi Državni put IB reda 24, Batočina - Kragujevac, koji danas predstavlja (finalna izgradnja u toku) autoput Kragujevac - Batočina, slika 2.

Slika 2. Iličevo



Izvor Foto: poreklo stanovništva sela Iličevo (do 1954. godine Mečkovac), Gradska opština Pivara, Grad Kragujevac - Šumadijski okrug. (prema knjigama Todora Radivojevića „Lepenica“ i „Naselja u Lepenici“. Priredio saradnik Porekla Milodan.

BIOGRAFIJA PATRIOTE

Mihailo Ilić je po zanimanju bio poznat lekar – dobar okružni fizikus. Do kraja 19. veka Kragujevac je promenio još nekoliko okružnih fizikusa: Filip Tajsić (1865), Leonard Leontkijević (1880), Đura Gavrić (1885), Ilija Kolović (1891, 1898) Stevan Šiber (1897), da bi sa početkom 20. veka došao dr Mihailo Ilić koji je pored požrtvovane, profesionalne lekarske službe u Vojnotehničkom zavodu, postao i prvi poslanik Socijaldemokratske partije 1905. godine [3]. Od 1903. godine je bio član Srpske socijaldemokratske stranke (SSDS). Srpska socijaldemokratska partija je bila politička stranka koja je delovala u Kraljevini Srbije i Kraljevini Srba, Hrvata i Slovenaca, od 1903. do 1919. godine. Osnovana je pod imenom Srpska socijaldemokratska stranka, a 1909. godine ime je promenjeno u Srpska socijaldemokratska partija. Na parlamentarnim izborima, održanim

8. septembra 1903. godine, dr Mihailo Ilić je bio izabran za narodnog poslanika u Kragujevačkom srezu. Bio je tada jedini poslanik SSDS u Narodnoj skupštini Kraljevine Srbije i prvi socijaldemokratski poslanik u srpskoj istoriji. U periodu svog kratkog delovanja, u vreme aneksione krize, balkanskih ratova i neposredno uoči Prvog svetskog rata, ova partija je sprovodila antiratni program zasnovan na ideji klasne revolucije i ujedinjavanja naroda Balkana u konfederaciju. Socijaldemokratska partija Srbije ušla je u evropsku istoriju kao jedina koja je pred veliki rat glasala u parlamentu protiv svakog ratnog budžeta [3]. Godine 1966. osnovan je Medicinski centar "Dr Mihailo Ilić" u Kragujevcu, da bi se 1975. godine reorganizovao u sedam OOUR-a. Godine 1986. izdvaja se OOUR "Bolnica" kao KBC Kragujevac, a ostali nastavljaju sa radom kao Medicinski centar "Dr Mihailo Ilić", koji 1991. izrasta u Zdravstveni

centar "Dr Mihailo Ilić". KBC Kragujevac 4. 11. 2005. godine prerasta u Klinički Centar Kragujevac sa tercijarnim nivoom zdravstvene zaštite [3,4]. Dr Mihailo Ilić umro je 22. oktobra (9. oktobra, po starom kalendaru) 1905. godine u Kragujevcu., u svojoj 48/49. godini života. Umro u vremenu Kraljevine Srbije, a to je bivši zvanični naziv države Srbije u razdoblju između 1882. i 1918. godine. Srbija je proglašena Kraljevinom, odlukom Narodne skupštine, 6. marta 1882. godine, čime je Kneževina Srbija uzdignuta na nivo kraljevine [4]. Do drugog Svetskog rata u Kragujevcu su uglavnom radili i privatni zubari - dentisti. Posle rata, uporedo sa razvojem drugih medicinskih službi u vanbolničkoj zaštiti razvijala se i stomatološka služba. Služba je tada radila u okviru Doma Zdravlja, a stvaranjem medicinskog centra "Dr Mihailo Ilić" formira se kao jedna od njegovih službi. Odlukom Vlade Republike Srbije 1998. godine donosi se rešenje po kome se stomatološka služba izdvaja iz Zdravstvenog Centra Kragujevac kao samostalna ustanova sa nazivom Zavod za Stomatologiju Kragujevac [5].

Primarna zdravstvena zaštita u Kragujevcu je oformljena kao poseban funkcionalni oblik 1966.

godine, u okviru Medicinskog centra Kragujevac. Do 1990. godine funkcionisao je u okviru OOUR „Dom zdravlja“. Od 1990. godine Medicinski centar je konstituisan kao Zdravstveni centar „Dr Mihailo Ilić“ u okviru koga je postojao Dom zdravlja u Kragujevcu. Dom zdravlja Kragujevac u sadašnjem obliku osnovan je 1998. godine odlukom Vlade Republike Srbije. Istorija zdravstvene kulture Kragujevca i njen uticaj na savremenu zdravstvenu zaštitu ovog područja je prepoznatljivo obeležena likom dr Mihaila Ilića, likom velikog srpskog lekara i političara [6]. I jedan od najpoznatijih fudbalskih klubova sa oboda grada Kragujevac – „Srbija“ iz Ilićeva, slavi preko osam decenija od osnivanja. Niko ne zna tačno kada je klub osnovan, ali se svi slažu da je to bilo u leto 1935. godine. Klub je prvobitno imao ime „Mečkovac“, po selu koje je preimenovano u Ilićevo u spomen-obeležje na doktora Mihaila Ilića, prvog socijaldemokratskog poslanika na Balkanu. Klub dobija naziv „Srbija“ 1970. godine (prilično hrabar, radikalna potez za ono vreme), ali i uz kuriozitet da je to danas jedini fudbalski klub sa tim imenom u Srbiji (ne računajući dijasporu), i drugih sporstkih timova [7], slika 3.

Slika 3. Fudbalski stadion Kluba „Srbija“, Ilićevo



Foto - www.alcmedia.biz

U zaključku: Nacionalni doprinos dr Mihaila Ilića je u tome što brojne institucije njegovog vremena, a i danas posle njega, kao što su mesta, ustanove, sportski klubovi, ulice u Kragujevcu nose njegovo ime, a u znak večne zahvalnosti, da se ne zaborave dobra dela vojnog lekara, antiratno-političko opredeljenje i pravilna politika prvog socijaldemokratskog poslanika na

Balkanu i u srpskoj istoriji uopšte. Umro je relativno mlad, i sa pravom ne možemo suditi, analizirati druge doprinose u domenu zdravstvene kulture i zdravstvene zaštite od strane ovog znamenitog, hrabrog srpskog patriote, zemljaka, lekara i političara.

LITERATURA

1. Srpski biografski rečnik (knjiga četvrta). „Matica srpska“, Novi Sad, 2009. godina.
2. Todor Radivojević: „Naselja u Lepenici“ i „Lepenica“; Vikipedija, Београд, 1907.
3. Matović DZ. 150 godina Kragujevačke bolnice. Hronika prve stalne bolnice u Srbiji. Kragujevac: Okružna podružnica Srpskog lekarskog društva, Kragujevac, 2010.
4. Arhiva. Kragujevac: Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac, 2012.
5. Arhiva Muzeja zdravstvene kulture. Kragujevac: Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac, 2012.
6. Ružić Z, Nedeljković R, i sar. Istorija zdravstvene kulture Kragujevca i njen uticaj na savremenu zdravstvenu zaštitu ovog područja. Med Čas. 1998; 1-2: 40-49.
7. <http://www.kragujevacke.rs/društvo/ilićevo>

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove dvojezično, na srpskom i engleskom jeziku iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada a Uredništvo zadržava pravo promene kategorije uz saglasnost autora.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuerskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na veb sajtu, ICMJE: www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Pri pisanju teksta na engleskom jeziku treba se pridržavati jezičkog standarda American English i koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima a ime mesto proizvođača treba navesti u obliku zagrada.

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji (osim u vidu nerecenziranih sažetaka u zbornicima radova).

Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: www.tmg.org.rs), skeniranim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju, uobičajeno dva recenzenta. Zbornici radova u suplementima se ne recenziraju.

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvaćen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu www.tmg.org.rs i štampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za Timočki medicinski glasnik **samo za prvog autora, koja iznosi četiri hiljade dinara (4000 RSD) na tekući račun. (Tekući račun: 205-167929-22 Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar; svrha: obrada materijala za TMG).**

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi, počevši od volumena 45, dvojezično, na srpskom (ćirilica ili latinica) i engleskom jeziku. Radovi koji se šalju samo na srpskom ili samo na engleskom jeziku, neće se uzeti u razmatranje. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: `paunkovic_tiroidea_originalni.doc`).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. **Tabele, slike i grafikone umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu.** Prihvatljivi formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i png.

VRSTE RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. **Sastavni delovi rada su: a) uvod**-(cilj rada kao poslednji pasus uvoda), **b) prikaz bolesnika, c) diskusija i d) zaključak**. Za razliku od originalnih istraživanja izostaviti poglavlje metodologija i rezultati rada. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 4 tabele, ili 4 slike i do 25 referenci (ukupno do 6 stranica teksta). Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. prikazi bolesnika ne smeju imati više od 5 autora

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene kulture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 2500 reči (6 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta). Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka. Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi didaktičkog karaktera.

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba **vidno posebno naznačiti u napomeni posle sažetka a pre teksta**. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i

vreme održavanja, da li je rad i kako publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

OBIM RADOVA. Celokupni rukopis rada koji čine: naslovna strana, sažetak, tekst rada, spisak literature, svi prilozi odnosno nazivi za njih i legenda (tabele, grafikoni, slike, sheme, crteži) mora iznositi za originalni rad, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5000 reči a za prikaz bolesnika, preliminarno i kratko saopštenje, rad za praksu i edukativni članak do 3000 reči; ostali radovi mogu imati najviše 1500 reči.

Video radovi mogu trajati 5-7 minuta i biti u formatu avi, mp4 (flv). U prvom kadru filma mora se navesti: u nadnaslovu Timočki medicinski glasnik, naslov rada, imena i prezimena i srednje slovo svih autora rada (ne filma), godina izrade. U drugom kadru mora biti usnimljen tekst rada u vidu sažetka do 350 reči. U poslednjem kadru filma navesti imena tehničkog osoblja (režija, snimatelj, svetlo ton, fotografija i drugo). Uz video radove dostaviti: posebno tekst u vidu sažetka (apstrakta), jednu fotografiju kao ilustraciju prikaza, izjavu potpisanu od tehničkog osoblja da se odriče autorskih prava u korist autora rada.

ETIČKA SAGLASNOST. Rukopisi o istraživanjima na ljudima treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrenje nadležnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora ustanove i treba da su u saglasnosti s pravnim standardima. Podaci o tome moraju biti navedeni u odeljku

AUTORSTVO. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje

istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u Zahvalnici s opisom njihovog doprinosa radu, naravno, uz pisani pristanak.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA. Uz rukopis se prilaže potpisana izjava u okviru obrasca ZA AUTORSTVO Submission Letter kojom se autori izjašnjavaju o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa posetiti internet-stranicu Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod nazivom „Politika izjave o sukobu interesa“. Na kraju rada, ispod odeljka Napomene, treba u posebnom odeljku Sukob interesa izjasniti se o svakom mogućem sukobu interesa ili njegovom odsustvu i to za svakog autora pojedinačno (puno ime autora ili inicijali). Na pr. Zoran Petrović: Krka (predavač). Ljiljana Aleksić: nema. Mila Bastać: Pfizer, Sanofi, Bristol-Meyers Squibb (predavač, počasni konsultant, istraživač na naučnom projektu).

PLAGIJARIZAM. Od 1. januara 2019. godine svi rukopisi podvrgavaju se proveru na plagijarizam/autoplajarizam preko SCIndex Assistant-Cross Check (iThenticate). Radovi kod kojih se dokaže plagijarizam ili autoplajarizam biće odbijeni, a autori sankcionisani.

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

DECIMALNI BROJEVI. U tekstu rada na engleskom jeziku, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. 12.5 ± 3.8), a u tekstu na srpskom jeziku sa zarezom (npr. $12,5 \pm 3,8$). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

JEDINICE MERA. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - m, kilogram (gram) - kg (g), litar - l) ili

njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

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

STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA.

Svi podnaslovi se pišu velikim masnim slovima (bold). Originalni rad, metaanaliza, preliminarno i kratko saopštenje obavezno treba da imaju sledeće podnaslove: Uvod (Cilj rada navesti kao poslednji pasus Uvoda), Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura.

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada;

Obavezno je dostaviti:

predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr);

ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora;

punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju.

SAŽETAK (abstrakt)

Sledi sažetak NA SRPSKOM I ENGLESKOM jeziku (najbolje do 350 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanim reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Zaključak ne sme biti uopšten, već mora biti direktno povezan sa rezultatima rada. Za prikaze bolesnika sažetak treba da ima sledeće delove: Uvod (u poslednjoj rečenici

navesti cilj), Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

U sažetku ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom i engleskom jeziku (key words). Ne treba da se ponavljaju reči iz naslova a ključne reči treba da budu relevantne ili opisne i prema MESH pravilima (dostupno na veb sajtu <https://www.nlm.nih.gov/mesh>).

UVOD

Sledeći deo rada je **UVOD** (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim **ciljem članka** u posebnom paragrafu na kraju uvoda.

MATERIJAL I METODE RADA (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i **GENERIČKA IMENA LEKOVA I DIJAGNOSTIČKIH REAGENASA**.

TIP ISTRAŽIVANJA Transverzalni, longitudinalni, koje su relevantne dijagnostičke metode korišćene, odnosno kako je meren efekat terapije kohortna studija, **DEFINICIJA FORMIRANJA** kontrolne grupe statističkih metoda koje su korišćene.

KLINIČKA istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja uticaja jednog ili više sredstava ili mera na ishod zdravlja. Registarski broj istraživanja se navodi u poslednjem redu sažetka.

REZULTATE (sa istoimenim **BOLDIRANIM** pod-naslovom) prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate.

ZAKLJUČAK (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i

naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4-5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrer TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595-603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000; 355: 451-5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ.* 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. *Human embryology and developmental biology.* 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. *Medical physiology.* New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood. 2002 Nov 15; 100 (10): 3828–31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-

2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

PROPRATNO PISMO (SUBMISSION LETTER).

Uz rukopis obavezno priložiti obrazac koji su potpisali svi autori, a koji sadrži: 1) izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, 2) izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva, i 3) kontakt podatke svih autora u radu (adrese, imejl adrese, telefone itd.). Blanko obrazac treba preuzeti sa internet-stranice časopisa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

NAPOMENA. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pripremu rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet članaka i redovnost izlaženja časopisa. Za sve dodatne informacije, molimo da se obratite na:

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik, Zdravstveni centar Zaječar, Pedijatrijska služba, Rasadnička bb, 19000 Zaječar

Ordinacija "Dr Bastać", Kosančićev venac 16 19000 Zaječar

Telefoni: 063402396, 019432333

tmglasnik@gmail.com

<http://www.tmg.org.rs/>



Milorad Mile Antić

Pejzaži

Milorad Mile Antić svoj umetnički rad započeo je u turbulentnim vremenima između dva svetska rata u malom gradu na jugu Srbije. Vranje, kao i jug Srbije uopšte, kroz istoriju bio je izvor inspiracije različitim umetnicima od kojih je svakako najpoznatiji književnik Bora Stanković čija su dela gotovo u celini smeštena u vranjski kraj.

Za razliku od Bore Stankovića koji se nije vratio u rodni grad, Milorad Antić je svoj životni i radni vek proveo upravo u Vranju. Slikarstvo i vajarstvo učio je na Kraljevskoj umetničkoj školi u Beogradu koju je sa uspehom završio 1937. godine. Akvarel, i slikarstvo uopšte, učio je kod Bete Vukanović, impresionističke slikarske i jedne od najznačajnijih predstavnica plenerizma u Srbiji. Plenerizam – slikanje u otvorenom prostoru – postao je veoma popularan sredinom 19. veka posebno kod impresionista kao što su Mone i Renoar. Beta Vukanović je rad u pleneru donela u Srbiju i prenela ga svojim učenicima i drugim umetnicima. Slikala je portrete, mrtve prirode i pejzaže pre svega sa motivima iz vardarske Makedonije, Srbije i Bosne, ali i karikature od kojih je većina rađena u akvarelu.

Tehnika akvarela svakako nije rezervisana samo za karikature, ilustracije ili slikarske studije tj. skice. Iako je veoma stara tehnika čije početke možemo tražiti čak u pećinskom slikarstvu, umetnosti drevnog Egipta i evropskoj srednjovekovnoj umetnosti ili Kini, kao samostalan umetnički medij počela je da se razvija tek u Renesansi, a značajan razvoj doživela je u 18. veku u Engleskoj gde posebno mesto zauzimaju pejzaži. Izuzetna sposobnost akvarela da izrazi transparentnost, da predstavi svetlost i boju činilo ga je, kao što je to i dalje slučaj, idealnim medijem za slikanje pejzaža i mnogi umetnici i danas preferiraju upravo akvarel u svojim delima.

Pejzaže u akvarelu slikao je i Milorad Antić po povratku u Vranje. Visoki jablani dominiraju delom, dok male kuće koje se naziru u pozadini sugerišu da je pejzaž nastao ili inspirisan upravo Južnom Srbijom, možda baš Vranjem ili manjim mestom u njegovoj okolini. U Vranju je Milorad Antić radio kao slobodni umetnik odmah nakon Drugog svetskog rata i jedno kratko vreme bio je direktor Gimnazije, a kasnije je radio kao scenograf u pozorištu Bora Stanković. Takođe, mnoge đake učio je crtanju i slikanju i pripremao ih za upis na umetničke akademije. Nakon smrti, ostala je mala kolekcija slika i skulptura koja svedoči o delu prvog vranjanskog školovanog slikara i vajara.

Ada Vlajić
Istoričar umetnosti