

# 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.

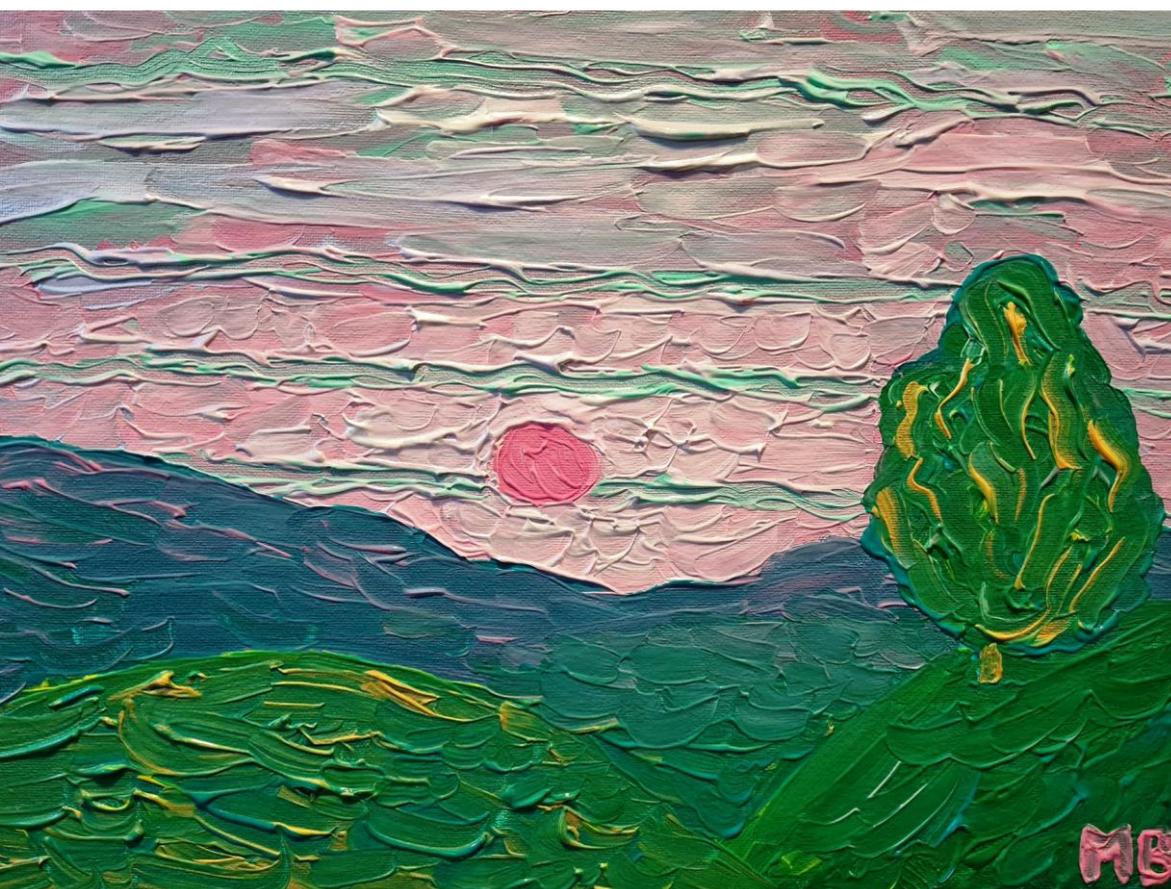
Godina 2022

Vol. 47 Broj 2-3

Year 2022

Vol. 47 No. 2-3

YU ISSN 0350-2899



Mila Bastać, Beograd 2022.  
*Sunce*

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

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

## UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

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

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

## 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  
Milan Jovanović, stručni prevodilac za engleski jezik

## 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 u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

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



## RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2020

Bastać Dušan	Mitrović Predrag
Beleslin Branko	Mitrović Slobodan
Biočanin Vladimir	Mladenović Zorica
Bjelaković Goran	Nikolić Maja
Bogavac Mirjana	Nikolić Slobodan
Bulat Petar	Panajotović Ljubomir
Čovičković Šternić Nadežda	Pejić Tatjana
Ćuk Vladimir	Pešić Srđan
Cvejić Vesna	Radojčić Ljiljana
Cvetković Zorica	Ranković Žarko
Čvorović Vojkan	Romić Predrag
Čvorović Ljiljana	Runić Slobodan
Dikić Đorđević Ana	Saravolac Siniša
Dimitrijević Milovan	Šijački Ana
Đorđević Nataša	Spalević Ljiljana
Đorđević Vidojko	Szentić Snežana
Golubović Zoran	Stančić Ivica
Ignjatović Mile	Suvajdžić Vuković Nada
Ilić Vekoslav	Tirmenštajn-Janković Biserka
Jakovljević Vladimir	Todorović Jelisaveta
Jelenković Bratimirka	Trbojević Božo
Joksimović Zoran	Vasiljević Mladenko
Jozić Tanja	Veljković Radovan
Kocić Gordana	Vučetić Dušan
Krstić Zoran	Žigić Dane
Manojlović Snežana	Živić Saša
Martinović Žarko	Živković Zorica
Micić Dragan	Živojinović Vesna
Milenković Branislava	

## S A D R Ž A J

### ORIGINALNI RAD

<i>Milomir Bežanović, Zdravko Gulan, Zorana Budakov Obradović, Jasmina Grujić</i> PETOGODIŠNJA STUDIJA PRESEKA INCIDENCE NEŽELJENIH REAKCIJA KOD DOBROVOLJNIH DAVALACA CELE KRVU U VOJVODINI .....	79
--	----

### PREGLEDNI ČLANAK

<i>Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastać</i> NOVI PRISTUP SAGLEDAVANJU HIPERTENZIJE U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI KROZ PRIZMU POSLEDNJEG KDIGO VODIČA 2021 .....	84
<i>Zoran Joksimović, Dušan Bastać, Snežana Pavlović</i> INHIBITORI PROTONSKE PUMPE: PROCENA NUSPOJAVA I PRIMENA U COVID-19 INFEKCIJI .....	96
<i>Mila Bastać, Dušan Bastać, Anastasija Rašanin, Zoran Joksimović, Vojkan Čvorović, Biserka Tirmenštajn Janković, Stanislav Tadić, Jasna Strajnić, Maja Mladenović, Igor Đorđioski</i> OŠTEĆENJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA I KOMPLIKACIJE U COVID-19 INFEKCIJI SA FOKUSOM NA POST-AKUTNI COVID-19 SINDROM .....	104

### PRIKAZ SLUČAJA

<i>Ivan Golubović, Predrag Stojiljković, Mihailo Ille, Milan Radojković, Nemanja Jovanović, Milan Lazarević, Ivana Golubović, Ivan Milošević, Zoran Baščarević, Dejan Tabaković, Nebojša Mitić</i> PREKID ARTERIJSKE KOLATERALNE MREŽE KAO UZROK AMPUTACIJE POTKOLENICE NAKON KONKVAZACIJE UZROKOVANE BENZINSKIM MOTOKULTIVATOROM. STUDIJA SLUČAJA .....	119
<i>Anastasija Raščanin, Dušan Bastać, Mila Bastać, Maja Mladenović, Igor Đorđioski</i> ZNAČAJ ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U PREVENCIJI TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA KOD PACIJENTA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM TOKOM 14-TOGODIŠNJEG PRAĆENJA .....	126

UPUTSTVO SARADNICIMA.....	132
---------------------------	-----

UDK 615.381.06

614.885:615.38(497.113)

COBISS.SR-ID 66100745

## PETOGODIŠNJA STUDIJA PRESEKA INCIDENCE NEŽELJENIH REAKCIJA KOD DOBROVOLJNIH DAVALACA CELE KRVI U VOJVODINI

Milomir Bežanović (1), Zdravko Gulan (1), Zorana Budakov Obradović (1,2), Jasmina Grujić (1,2)

(1)ZAVOD ZA TRANSFUZIJU KRVI VOJVODINE, HAJDUK VELJKOVA 9A, NOVI SAD; (2) KATEDRA ZA INTERNU MEDICINU, MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD, HAJDUK VELJKOVA 3, NOVI SAD, UNIVERZITET U NOVOM SADU

**Sažetak: Uvod:** Dobrovoljni davaoci krvi, u većini slučajeva, dobro tolerišu postupak davanja cele krvi, međutim, povremeno se mogu javiti neželjene reakcije. Neželjene reakcije kod davalaca često imaju negativan uticaj na njihov ponovni dolazak a osoblje transfuzioloških ustanova mora biti edukovano i adekvatno obučeno da iste prepozna i zbrine davaoce krvi koji pre, tokom ili nakon procedure dožive neželjene reakcije. Incidencija neželjenih reakcija iznosi u literaturi oko 1% do 5%. **Cilj rada:** Utvrditi učestalost i težinu neželjenih reakcija koje su se javile kod davalaca krvi na teritoriji Vojvodine, analizirati uzrast i profil davalaca kod kojih su prepoznate, ukazati na moguću prevenciju neželjenih reakcija. **Materijal i metode:** Retrospektivna studija analizirala je zapise o neželjenim reakcijama kod davalaca cele krvi u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine, u periodu od 1.1.2017. do 31.12.2021. godine. Iz informacionog sistema Zavoda dobijeni su demografski podaci o davaocima. Podaci su analizirani prema vremenu i načinu nastanka kao i prema težini neželjenih reakcija. **Rezultati:** Tokom perioda studije bilo je 194425 donacija krvi. Pri 2722 (1,4%) donacija je došlo do neželjene reakcije kod davalaca. Incidencija je bila 14 na 1000 donacija. Davaoci koji su doživeli neželjene događaje imali su  $28,0 \pm 8,3$  godina, 1881 (69,1%) ispitanik bio je muškog pola, a 841 (30,9%) bile su žene. Prvi put davalo je krv njih 1908 (70,1%). Kod 2396 (88,02%) davalaca javila se vazovagalna reakcija, 737 (27,08%) je imalo mučninu, 363 (13,33%) je doživelo sinkopu, 221 (8,13%) je razvilo hiperventilaciju, 64 (2,34%) je imalo hematom. Teže neželjene reakcije u vidu kolapsa sa konvulzijama imalo je 12 (0,44%) davalaca. Kod višestrukih davalaca, neželjeni efekti su se značajno manje javljali ( $p < 0,05$ ). **Zaključak:** Iako je broj davalaca sa neželjenim reakcijama nizak, neophodno je njihovo praćenje, brzo i adekvatno reagovanje u slučaju njihove pojave i rizike svesti na minimum, prvenstveno kroz edukaciju i pripremu davalaca za postupak davanja cele krvi. **Ključne reči:** Davaoci krvi, hemovigilanca, nesvestica, neželjene reakcije/incidenca, vazovagalna reakcija

### UVOD

Kontinuirano snabdevanje zdravstvenih ustanova sa dovoljnim količinama krvi i krvnih produkata predstavlja osnovni zadatak svake ovlašćene transfuziološke ustanove. Transfuzija krvi je jedna od najčešćih intervencija u medicinskoj praksi jer ne postoji efikasna zamena za ljudsku krv. Sakupljanje krvi je ograničeno na zdrave osobe tako da je osiguranje bezbednosti davalaca bez neželjenih reakcija suštinski faktor koji će ih ohrabriti da doniraju krv i da se ponovo vrate u bliskoj budućnosti. Davanje krvi se zasniva na dobrovoljnosti, besplatnosti i anonimnosti a na teritoriji Srbije se iz sopstvenih izvora zadovoljavaju sve potrebe za krvlju i komponentama krvi [1]. Kako bi se obezbedile dovoljne količine krvi, neophodno je da se preduzmu odgovarajuće mere kako bi se

zadržali stari dobrovoljni davaoci krvi (DDK), i regrutovali novi, zbog čega je važno sprovesti niz aktivnosti usmerenih na motivaciju stanovništva i promociju davalaštva krvi. Iako se davanje krvi smatra sigurnom procedurom sa niskom stopom rizika, svaki potencijalni davalac se podvrgava detaljnom skriningu kako bi se osigurala bezbednost, kako za davaoca, tako i za primaoca krvi. Na osnovu Pravilnika o davaocima krvi ili komponentata krvi (Službeni glasnik RS br. 6/2019-132) davalac krvi ili komponentata krvi može biti svaka zdrava osoba uzrasta od 18 do 65 godina koja ispunjava sledeće kriterijume:

- da je dobrog opšteg stanja i venskog pristupa,
- telesne težine najmanje od 50 kg,
- odgovarajućih vrednosti hemoglobina i hematokrita (žene: iznad 125 g/l i 0,38 L/L; muškarci: iznad 135 g/l i 0,40 L/L),
- telesne temperature manje od 37°C,

e) srčane frekvence 50-100 otkucaja u minuti,  
f) krvnog pritiska ne višeg od 180/100 mmHg i ne nižeg od 100/60 mmHg.

Nakon selekcije i pregleda DDK, krv za transfuziju se uzima iz kubitalne vene u jednokratne kese od 450 ml tako da količina uzete krvi iznosi do 13% ukupnog volumena krvi davaoca.

Neželjene reakcije (NR) kod davalaca se definišu kao svaki neželjeni odgovor povezan sa prikupljanjem krvi ili krvnih komponenti i javljaju se u oko 1% do 5% procedura davanja krvi [2]. One moraju biti dokumentovane u evidenciji davaoca, a takođe treba da budu dokumentovane u evidenciji sistema kvaliteta. Analiza izveštaja o neželjenim reakcijama kod davalaca pomoći će u razvoju pristupa za poboljšanje ukupne bezbednosti uzimanja krvi. Prema preporukama Saveta Evrope i Vodiču za pripremu, korišćenje i obezbeđenje kvaliteta komponenata krvi, 20. izdanje iz 2020. godine, izvršena je klasifikacija komplikacija u vezi sa davanjem krvi [3]. Neželjene reakcije mogu biti klasifikovane kao:

a) Lokalne komplikacije: hematoma, arterijska punkcija, povreda ili kompresija nerva, povreda tetive, tromboflebitis, lokalna alergijska reakcija, infekcija.

b) Opšte komplikacije: vazovagalna reakcija (VVR) (neposredna ili odložena; na mestu venepunkcije ili van mesta venepunkcije).

c) Ostale komplikacije: generalizovane alergijske reakcije, kardiovaskularne reakcije (infarkt miokarda, angina pectoris, cerebralna ishemija), zades (akcident ili povreda).

d) Komplikacije u vezi sa afereznom procedurom: citratna toksičnost, sistemska alergijska reakcija, anafilaksa, hemoliza, vazдушna embolija.

Prema težini neželjenih reakcija, one se mogu podeliti kao:

1) Neželjene reakcije koje nisu ugrožavajuće, mogu se podeliti na blage i umerene:

#### **A BLAGE REAKCIJE**

Hematoma: - lokalna nelagodnost samo tokom flebotomije, manji bol ili funkcionalno oštećenje (blaga reakcija),

Punkcija arterije: - bez simptoma ili lokalne nelagodnosti tokom flebotomije, bez hematoma (blaga reakcija)

Bol u ruci: - simptomi traju manje od 2 nedelje

lokalna nelagodnost koja perzistira nakon što je kolekcija krvi završena.

Vazovagalne reakcije: - samo subjektivni simptomi (blaga reakcija),

#### **B UMERENE REAKCIJE**

- lokalna nelagodnost tokom flebotomije, ali i nakon procedure, pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti

Vazovagalne reakcije: - simptomi traju više od 2 nedelje ali manje od 1 godine (umerena reakcija).

Vazovagalne reakcije: - objektivni simptomi (umerena reakcija).

2) **TEŠKE Neželjene reakcije** povezane sa prikupljanjem krvi koje bi mogle dovesti do nesposobnosti davaoca i rezultirati hospitalizacijom i morbiditetom definišu se kao teške reakcije: odložena sinkopa, srčani zasto, kolaps sa konvulzijama, cerebralna ishemija.

#### **CILJ RADA:**

Cilj rada bio je utvrditi učestalost i težinu neželjenih reakcija koje su se javile kod davalaca krvi na teritoriji Vojvodine, analizirati uzrast i profil davalaca kod kojih su prepoznate, ukazati na moguću prevenciju neželjenih reakcija.

#### **MATERIJAL I METODE RADA**

Retrospektivna studija analizirala je zapise o neželjenim reakcijama kod davalaca cele krvi u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine (ZTKV), u petogodišnjem periodu od 1. januara 2017. do 31. decembra 2021. godine. Davaoci su, u zavisnosti od broja doniranja krvi, kategorisani u nove i višestruke davaoce. Iz informacionog sistema ZTKV dobijeni su demografski podaci o davaocima koji se odnose na starost, pol, broj donacija, mesto doniranja. U zavisnosti od vremena nastanka, izvršene su klasifikacija i analiza neželjenih reakcija na one koje su se javile pre početka davanja krvi, tokom procedure davanja krvi i nakon završene procedure. U odnosu na tip nastanka, NR su podeljene na lokalne i opšte reakcije, dok su prema težini neželjenih reakcija izvršene podela i analiza na blage, umerene i teške.

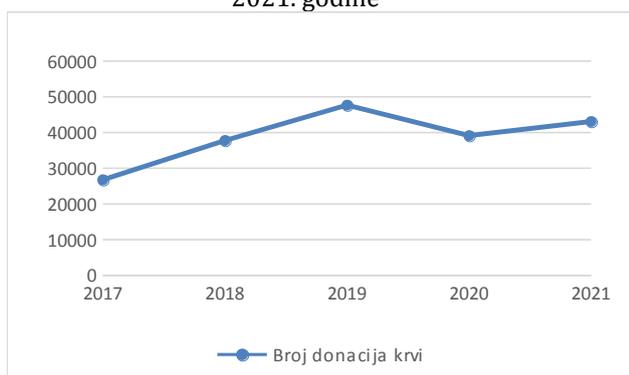
Podaci su analizirani i obrađeni metodama deskriptivne statistike u softver programu *Minitab 16*. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara, korišćene su: aritmetička sredina, standardna devijacija i medijana. Za procenu statističke značajnosti

dobijenih rezultata korišćena je ANOVA sa nivoom značajnosti manjim od 0,05. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

### REZULTATI

Tokom posmatranog perioda prikupljeno je i analizirano 194425 donacija u

Grafikon 1. Broj donacija krvi u periodu od 2017. - 2021. godine



Starosne granice DDK su se kretale u skladu sa Pravilnikom (od 18 do 65 godina), dok je srednja starost muškaraca bila 51 godina, a žena 45 godina.

Od ukupnog broja donacija, neželjene reakcije su se javile tokom 2722 procedura (1,4%). Incidenca je bila 14 na 1000 donacija. DDK sa neželjenim reakcijama su u proseku imali  $28,0 \pm 8,3$  godina života, predominantno muškog pola, njih 1881 (69,1%), dok je žena sa neželjenim reakcijama bilo 841 (30,9%). Davaoci iz gradskih sredina su bili više zastupljeni, njih 2349 (86,3%), dok ih je iz seoskih sredina bilo 373 (13,7%).

kojima je učestvovalo 108.014 dobrovoljnih davalaca cele krvi (Grafikon 1). Među davaocima krvi bilo je 83678 (77,47%) muškaraca i 24336 (22,53%) žena (odnos muškaraca/žena bio je 3:1). Višestrukih davalaca je bilo 99524 (92,14%) i 8490 (7,86%) novih.

Osobe koje su prvi put dale krv bile su u većem riziku da dožive neželjenu reakciju, što se dogodilo kod 1908 osoba (70,1%), dok su višestruki davaoci bili manje zastupljeni, njih 814 (29,9%).

Hi-kvadrat testom je analizirana pojava neželjenih reakcija kod muškaraca 1811/83678 (2,16%) u odnosu na žene 841/24336 (3,45%) i utvrđena je statistička veoma značajna razlika ( $p < 0.001$ ). Takođe je Hi-kvadrat testom analizirana pojava neželjenih reakcija kod novih DDK 1908/8490 (22,5%) u odnosu na 814/99524 (0,82%) višestrukih i takođe je ustanovljena statistički veoma značajna razlika ( $p < 0.001$ ).

U odnosu na vreme nastanka neželjene reakcije, uočeno je da se ista najviše javljala za vreme davanja krvi i to u 1717 slučajeva (63,1%). Nakon završene procedure davanja krvi 893 (32,8%) je imalo neželjenu reakciju, a pre izvođenja procedure 112 (4,1%).

U odnosu na lokalizaciju, predominirale su sistemske reakcije, kod 2619 (96,2%) davalaca, dok su se lokalne javile kod 103 (3,8%). DDK koji su bili mlađi od 30 godina i imali telesnu masu manju od 60 kg češće su imali vazovagalne reakcije, mučnine i sinkope ( $p < 0,005$ ).

Pojava lokalnih i sistemskih neželjenih reakcija kod DDK u odnosu na njihov donorski status prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1. Tipovi neželjenih reakcija tokom davanja cele krvi

Neželjene reakcije		Davaoci krvi sa neželjenim reakcijama		Ukupno N (%)
		Prvi put	Višestruki	
Lokalne - udružene sa venepunkcijom	Bol, hiperemija i otok na mestu punkcije	16	15	31 (1,13%)
	Hematom	28	36	64 (2,34%)
	Lokalni flebitis i tromboflebitis	14	10	24 (0,89%)
Sistemske	Vazovagalna reakcija	1715	681	2396 (88,02%)
	Sinkopa	196	167	363 (13,33%)
	Mučnina	553	184	737 (27,08%)
	Hiperventilacija	166	55	221 (8,12%)

U odnosu na težinu reakcije, blage reakcije u vidu hematoma je imalo 64 (2,34%) DDK, a slabost i nesvesticu 2396 (88,03%) njih. Umerene reakcije u vidu mučnine i preznogavanja doživelo je 737 (27,08%) DDK. Teže neželjene reakcije u vidu kolapsa sa konvulzijama imalo je 12 (0,44%) davalaca. Neželjene reakcije su u najvećem broju slučajeva bile blage i umerene težine ( $p < 0,05$ ).

#### DISKUSIJA

Briga za davaoce prvenstveno podrazumeva zaštitu njihovog zdravlja. Pored toga, bilo kakva neprijatnost koja je vezana za davanje krvi može da ima za posledicu odustajanje DDK od ponovnog dolaska. Nasuprot tome, lepo i prijatno iskustvo koje DDK doživi prilikom davanja krvi može da podstakne želju za ponovnim dolaskom, i upravo se na ovakav način davaoci regrutuju i motivišu, te postaju redovni davaoci krvi što sledstveno vodi do zadovoljavajućeg snabdevanja jedinicama krvi. France i saradnici ukazuju da davaoci odustaju od daljeg davanja krvi nakon doživljene neželjene reakcije [4]. Veoma je važno analizirati NR vezane za davanje krvi, razmotriti šta i u kojoj meri utiče na njihovu pojavu kako bi se mogle preduzeti mere prevencije i adekvatnog zbrinjavanja. Više autora se bavilo razmatranjem faktora koji utiču na pojavu NR i pitanjem koje su to najslabije karike u lancu procesa rada sa DDK, kako bi se, pre svega, one korigovale i samim tim povećalo zadovoljstvo DDK [5,6]. U slučaju pojave NR najvažnije je pravovremeno pružiti adekvatnu stručnu pomoć, utvrditi uzrok nastanka NR i nakon analize sprovesti korektivnu i preventivnu meru. Svaka NR sa svim preduzetim merama se beleži u dosije davaoca, dok je zakonska obaveza da se teške NR prijave sistemu za hemovigilancu na nacionalnom nivou.

Učestalost NR svakako zavisi od više činilaca, od pripreme DDK za proceduru davanja krvi, njegovog opšteg stanja i hidriranosti, venepunkcije, razgovora sa DDK tokom procedure kao i pružanja postdonacijskih informacija o ponašanju nakon davanja krvi. U našoj populaciji davalaca cele krvi incidenca ukupnih NR je mala i iznosi 1,4%, dok se prema publikovanim podacima ona kreće od 0,03% do 6% [7,8]. Razlika u navedenim podacima može biti posledica širokog spektra NR koje su se analizirale, kao i veličine populacije koja je bila tema istraživanja.

Sa druge strane, najviše prijavljenih NR su sistemske, ali i tu postoje velike razlike. Dok se u našoj studiji sistemske NR, u odnosu na ukupan broj donacija, javljaju sa incidencom oko 1%, u Grčkoj je učestalost 0,88%, a u Japanu 6% [9,10]. Na sistemske reakcije utiče mnogo faktora od kojih su najvažniji starost, pol, stres, unos tečnosti, pravilna ishrana i adekvatan san pre davanja krvi.

Vazovagalna reakcija je u našoj populaciji najčešći tip NR sa udelom od oko 88% u odnosu na sve ostale reakcije a u odnosu na ukupan broj donacija 1,23%. Incidenca VVR varira među različitim populacijama. Agnihotri i sar. su publikovali podatak da među davaocima cele krvi njih 1,6% imaju VVR i to, pre svega, mlađe osobe ženskog pola koje prvi put doniraju krv [11]. Dogra i sar. su došli do sličnog zaključka mada je incidenca bila dosta niža i iznosila 0,365% [12]. VVR predstavlja reakciju neurovegetativnog sistema na stres koji može imati uzrok i u akutnom gubitku krvi. Iako ima nisku incidencu, ona može imati dugoročni negativni uticaj na stopu povratka DDK i često je glavni razlog odustajanja davalaca od ponovnog dolaska. Najosetljivija grupa DDK za nastanak NR su srednjoškolci sa telesnom masom do 55 kg koji prvi put daju krv. Kako su najzastupljenije VVR, uočena je i sezonska varijacija u njihovom ispoljavanju jer je korelirala sa periodima kada je bila veća zastupljenost srednjoškolaca u organizovanim akcijama davanja krvi. Sultan i sar. i Tondon i sar. su ukazali na pozitivnu korelaciju između porasta starosnih kategorija DDK sa smanjivanjem rizika od VVR [10,13]. Razlog za ovakvu korelaciju leži u činjenici da mlađi ljudi imaju veću osetljivost karotidno-aortalnog baroreceptora što može biti uzrok nastanka VVR ako dođe do stimulacije receptora, tokom ili nakon procesa donacije. Kako se starost DDK povećava, osetljivost baroreceptora se smanjuje što sledstveno objašnjava smanjenje incidencije VVR u starijim starosnim grupama.

Mnoge studije, kao i naša, ukazale su da je ženski pol više povezan sa pojavom NR, prevashodno zbog razlike u krvnom pritisku u odnosu na muški pol. Dokazano je da postoje polne razlike u sistemu renin angiotenzin i efektima vezanog receptora angiotenzina II tipa 2 na renalnu vaskularnu rezistenciju, čime bubrežna simpatička nervna aktivnost utiče na vrednost krvnog pritiska [14]. Podaci naše studije ukazuju da je u odnosu na većinu NR predominantna klinička slika lakih i umerenih NR, dok se teži oblici javljaju veoma retko. Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz mnogih drugih istraživanja što ukazuje na činjenicu da je davanje krvi bezbedna procedura, pretežno bez komplikacija [15-17].

Od značaja je da se primene svi mehanizmi koji bi mogli da preveniraju NR, posebno kada su u pitanju DDK koji prvi put daju krv. Ovi postupci podrazumevaju: što kraće vreme čekanja DDK od dolaska do same venepunkcije, u prijatnom ambijentu, dobra psihološka priprema DDK, predonacijska hidracija, izvođenje mišićnih tenzionih vežbi, angažovanje iskusnog osoblja i dobrih punktera [4,18-20]. Komunikacija sa DDK je od izuzetne važnosti i smatra se da nijedna druga mera prevencije ne može da je zameni.

### ZAKLJUČAK

Kontinuirana pažnja i monitoring davalaca tokom čitavog procesa davanja krvi doprinose niskoj incidenci neželjenih reakcija. Edukacija medicinskog osoblja kako bi se identifikovali faktori

rizika doprinosi sprečavanju neželjenih reakcija. Mere prevencije neželjenih reakcija kao i njihovo brzo zbrinjavanje bitni su zbog očuvanja zdravlja davalaca i ali negativnih efekata koje one imaju na motivaciju davalaca i njihov ponovni dolazak.

### LITERATURA:

1. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Zakon o transfuziološkoj delatnosti. Sl. glasnik RS br. 40/2017. Beograd; 2017.
2. Taheri Soodejani M, Haghdoost AA, Okhovati M, Zolala F, Baneshi MR, Sedaghat A, et al. Incidence of adverse reaction in blood donation: a systematic review. *Am J Blood Res.* 2020;10(5):145-150. PMID: 33224558; PMCID: PMC7675132.
3. European Committee on Blood Transfusion. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 20th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care; 2020.
4. France CR, France JL, Wissel ME, Ditto B, Dickert T, Himawan LK. Donor anxiety, needle pain, and syncopal reactions combine to determine retention: a path analysis of two-year donor return data. *Transfusion.* 2013;53(9):1992-2000. doi: 10.1111/trf.12069. PMID: 23305267; PMCID: PMC3626759.
5. Wang HH, Chen PM, Lin CL, Jau RC, Hsiao SM, Ko JL. Joint effects of risk factors on adverse events associated with adult blood donations. *Medicine* 2019;98(44):e17758. doi: 10.1097/MD.00000000000017758. PMID: 31689834; PMCID: PMC6946510.
6. Wiersum-Osselton JC, Marijt-van der Kreek T, Brand A, Veldhuizen I, van der Bom JG, de Kort W. Risk factors for complications in donors at first and repeat whole blood donation: a cohort study with assessment of the impact on donor return. *Blood Transfus.* 2014; 12 (Suppl 1): s28-36. doi: 10.2450/2013.0262-12. PMID: 23867173; PMCID: PMC3934284.
7. Prakash S, Das PK, Mishra D, Ray GK, Routray S, Naik A, et al. Incidence and risk predictors analysis of adverse donor reactions in whole blood donation. *Transfusion Clinique et Biologique* 2020;27(4):207-12.
8. Rahman A, Bhuiyan MZR, Dey BP, Rassel M. Incidence of immediate adverse reaction of blood donation. *Bangladesh Med J.* 2016;45(2):75-8.
9. Zervou EK, Ziciadis K, Karabini F, Xanthi E, Chrisostomou E, Tzolou A. Vasovagal reactions in blood donors during or immediately after blood donation. *Transfus Med.* 2005;15(5):389-94. doi: 10.1111/j.1365-3148.2005.00600.x. PMID: 16202053.
10. Sultan S, Baig MA, Irfan SM, Ahmed SI, Hasan SF. Adverse Reactions in Allogeneic Blood Donors: A Tertiary Care Experience from a Developing Country. *Oman Med J.* 2016;31(2):124-8. doi: 10.5001/omj.2016.24. PMID: 27168923; PMCID: PMC4861393.
11. Agnihotri N, Marwaha N, Sharma RR. Analysis of adverse events and predisposing factors in voluntary and replacement whole blood donors: A study from north India. *Asian J Transfus Sci.* 2012;6(2):155-60. doi: 10.4103/0973-6247.98922. PMID: 22988381; PMCID: PMC3439755.
12. Dogra A, Sidhu M, Dogra M, Raina TR. Study of adverse whole blood donor reactions in normal healthy blood donors: Experience of tertiary health care centre in Jammu region. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31:142-5.
13. Tondon R, Pandey P, Chaudhary R. Vasovagal reactions in 'at risk' donors: A univariate analysis of effect of age and weight on the grade of donor reactions. *Transfus Apher Sci.* 2008;39(2):95-9.
14. Morand C, Coudurier N, Rolland C, Thoret S, Legrand D, Tiberghien P, et al. Prevention of syncopal-type reactions after whole blood donation: a cluster-randomized trial assessing hydration and muscle tension exercise. *Transfusion* 2016;56(10):2412-21.
15. Phillip J, Sarkar RS, Jain N. A single-centre study of vasovagal reaction in blood donors: Influence of age, sex, donation status, weight, total blood volume and volume of blood collected. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):43-6. doi: 10.4103/0973-6247.126690. PMID: 24678174; PMCID: PMC3943146.
16. Locks MOH, Salum NC, Barros BS, Matos E, Anders JC, Schneider DG. Profile of blood donors who presented adverse reactions to the donation. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(1):81-7. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0305. PMID: 30916271.
17. Hasan I, Arshad A, Rahim NA, Soo PY. Vasovagal reaction among whole blood donors in Hospital Pulau Pinang. A statistical-epidemiological study. *Asian J Transfus Sci.* 2020;14(1):28-32. doi: 10.4103/ajts.AJTS\_111\_17. PMID: 33162702; PMCID: PMC7607985.
18. Newman B, H: Management of Young Blood Donors. *Transfus Med Hemother.* 2014;41:284-95. doi: 10.1159/000364849.
19. Thijsen A, Gemelli CN, Davison TE, O'Donovan J, Bell B, Masser B. Does using applied muscle tension at strategic time points during donation reduce phlebotomist-and donor-reported vasovagal reaction rates? A three-armed randomized controlled trial. *Transfusion* 2018;58:2352-9.
20. France CR, France JL, Conatser R, Lux P, McCullough, Erickson Y. Predonation fears identify young donors at risk for vasovagal reactions. *Transfusion* 2019;59:2870-5.

UDK 616.12-008.331.1  
616.61-036.1-06  
COBISS.SR-ID 78654473

## NOVI PRISTUP SAGLEDAVANJU HIPERTENZIJE U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI KROZ PRIZMU POSLEDNJEG KDIGO VODIČA 2021

*Biserka Tirmenštajn Janković (1), Dušan Bastać (2)*

(1) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR „ZAJEČAR“, ZAJEČAR, RASADNIČKA BB, 19000 ZAJEČAR; (2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“, ZAJEČAR, KOSANČIČEV VENAC BR. 16, 19000 ZAJEČAR

**Sažetak:** Hipertenzija udružena sa hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) praćena je visokim rizikom kardiovaskularnih bolesti (KVB) koje su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa HBB. Kontrola hipertenzije je važna prevashodno zbog smanjenja rizika od KVB i ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa HBB. Nove KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) smernice za dijagnostiku i terapiju krvnog pritiska (KP) u HBB publikovane su 2021. godine i predstavljaju ažuriranu varijantu originalnih smernica iz 2012. godine. One obuhvataju sve teme sadržane u originalnom uputstvu, kao što su optimalni ciljevi krvnog pritiska, intervencije u načinu života, izbor antihipertenzivnih lekova i specifično lečenje kod bolesnika sa transplantiranim bubregom i dece. Neki aspekti opšteg i kardiovaskularnog zdravlja, kao što su kontrola lipida i pušenje su isključeni. Pored toga, ove smernice uvode poglavlje posvećeno pravilnom merenju KP, pošto su sva velika randomizovana ispitivanja na osnovu kojih su izvedeni dokazi i preporuke iz ovog vodiča koristila standardizovane protokole pripreme i merenja KP kojih su se pridržavali bolesnici i kliničari. Ključna preporuka KDIGO smernica odnosi se na ciljni sistolni krvni pritisak niži od 120 mmHg kod većine odraslih osoba sa HBB, pod uslovom da se koristi metoda standardizovanog merenja KP u ordinaciji. Uprkos datim preporukama za sniženje ciljnog KP, nedovoljna količina dokaza, naročito kod bolesnika sa dijabetesom i uznapredovalom HBB, sugerise neophodnost individualizacije ciljeva u skladu sa karakteristikama, tolerancijom i preferencijama svakog bolesnika. Potrebne su veće randomizovane kontrolisane studije koje bi ispitivale efekte ciljnih vrednosti KP na glavne neželjene događaje i mortalitet kod bolesnika sa HBB, a posebno u subpopulacijama koje nisu bile adekvatno zastupljene u prethodnim ispitivanjima.

**Ključne reči:** hronična bubrežna bolest, hipertenzija, KDIGO, merenje krvnog pritiska, ciljni krvni pritisak, način života, fizička aktivnost, antihipertenzivni lekovi.

### UVOD

Visok krvni pritisak (KP) je vodeći korektibilni faktor rizika za hronične bolesti u svetu [1]. Visok KP nije samo važan faktor rizika za hroničnu bubrežnu bolest (HBB) [2], već je i važan komorbiditet koji se javlja sa prevalencom od 86% u populaciji bolesnika sa HBB koji se ne leče dijalizom [3]. Kombinacija HBB i hipertenzije (HTA) dovodi do visokog rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB), koje su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa

HBB [4]. Nekoliko kliničkih studija i meta-analiza pokazalo je da agresivan tretman HTA kod bolesnika sa i bez HBB snižava rizik od KVB, kao i svih uzroka mortaliteta, mada protektivni efekti sniženja KP na bubrežnu funkciju ostaju kontraverzni [5,6]. Iz tih razloga do sada je objavljeno više različitih vodiča/smernica za lečenje hipertenzije u HBB, od kojih je nekoliko poslednjih navedeno u tabeli 1.

Tabela 1. Komparacija nekoliko najnovijih vodiča za hipertenziju

	KDIGO <sup>15</sup>	ACC/AHA <sup>15</sup>	ECC/ESH <sup>16</sup>	ISH <sup>63</sup>
<b>Godina</b>	2021	2017	2018	2020
<b>Specifična populacija</b>	HBB	NP	NP	NP
<b>Unos Na dijetom</b>	<2 g/dan	<1.5 g/dan	<2 g/dan	Redukovati unos
<b>Fizička aktivnost</b>	Fizička aktivnost umerenog intenziteta $\geq 150$ min/nedeljno, ili do nivoa kompatibilnog sa KV i fizičkom tolerancijom	Aerobne vežbe ili vežbe otpora 90-150 min/nedeljno; izometrijska vežba otpora 3 puta/nedeljno tokom 8-10 nedelja	Aerobna vežba umerenog intenziteta $\geq 30$ min 5-7 dana/nedeljno; vežbe otpora 2-3 dana/nedeljno	Aerobna vežba umerenog intenziteta po 30 min 5-7 dana nedeljno ili intervalni trening visokog intenziteta; vežbe otpora/snage 2-3 dana/nedeljno
<b>Standardizovano merenje KP</b>	Da	Da	Da	Da
<b>KP van ordinacije</b>	Da	Da	Da	Da
<b>SKP ciljevi th</b>	<120 mmHg	< 130 mmHg	<65 g: <140 mmHg (ka 130); $\geq 65$ g: 130-139 mmHg (može biti <130 ako se toleriše; nikad <120)	< 140/90 mmHg (<65 g: <130/80 ali >120/70; $\geq 65$ g: <140/80 u „starijih“)
<b>Ciljni KP (HBB)</b>	<120 mmHg	< 130/80 mmHg	130-139 mHg	<130/80 mmHg (<140/80 u starijih)
<b>Ciljni KP (DM)</b>	SKP <120 mmHg	< 130/80 mmHg	<140 mmHg (ka 130; može biti <130 ako se toleriše; nikad <120)	<130/80 mmHg (<140/80 u starijih)
<b>Ciljni KP (Tx)</b>	SKP <130 mmHg DKP <80 mmHg	< 130/80 mmHg	ND	ND
<b>Ciljni KP (deca)</b>	Sniženje SAP putem AMP na $\leq 50$ th percentila za starost, pol i visinu	NP	ND	ND
<b>Prva linija th (HBB bez proteinurije)</b>	RASI (ACEI ili ARB)	ND	ND	RASI
<b>Prva linija th (HBB sa proteinurijom)</b>	RASI (ACEI ili ARB)	ACEI (ARB ako se ACEI ne toleriše)	Kombinacija RASI sa CCB ili diureticima	RASI
<b>Prva linija th (HBB kod DM)</b>	RASI (ACEI ili ARB)	ACEI ili ARB u prisustvu albuminurije	Kombinacija RASI sa CCB ili diureticima	RASI

Legenda: ACEI, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; AMP, ambulantno merenje krvnog pritiska; ARB, blokatori receptora angiotenzina II; CCB, blokatori kalcijumskih kanala; DKP, dijasoltni krvni pritisak; DM, diabetes mellitus; HBB, hronična bubrežna bolest; KP, krvni pritisak; KV, kardiovaskularna; ND, nije diskutovano; NP, nije primenjivo; RASI, inhibitori renin-angiotenzin sistema; SAP, srednji arterijski pritisak; SKP, sistolni krvni pritisak; Tx, transplantirani

Originalne KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) smernice kliničke prakse za dijagnozu i terapiju krvnog pritiska u populaciji bolesnika sa HBB koji se ne leče dijalizom objavljene su 2012. godine [7]. Od tada je publikovano više članaka koji izveštavaju o primarnim rezultatima i važnim sekundarnim analizama velikih randomizovanih studija o lečenju hipertenzije u raznim populacijama, uključujući bolesnike sa HBB. Intenzivno snižavanje sistolnog krvnog pritiska (SKP) na vrednosti niže od 120 mmHg u SPRINT studiji (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) smanjilo je rizik od KVB i ukupne smrtnosti u sličnoj meri kod bolesnika sa i bez HBB [5]. Sekundarne kombinovane analize SPRINT i ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure) studija

pokazale su sličnu redukciju u primarnom kompozitnom ishodu KVB i ukupnoj smrtnosti za SPRINT studiju i ogranak ACCORD-BP studije sa standardnom glikemijskom kontrolom [8]. U studiji VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) kombinovana terapija inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) povećala je rizik od akutnog oštećenja bubrega (AOB) i hiperkalemije, a nije pokazala korist u odnosu na bubrežne i kardiovaskularne ishode [9]. KDIGO je 2017. godine preduzeo višegodišnji proces ažuriranja svojih originalnih smernica, a rezultati ovih i mnogih drugih studija uključeni su u ažurirane smernice objavljene 2021. godine [10].

Revidirane smernice KDIGO 2021 takođe se odnose samo na populaciju bolesnika

sa HBB koji se ne leče ponavljanim dijalizama i obuhvataju teme sadržane u originalnom vodiču, kao što su optimalni ciljevi krvnog pritiska, intervencije u načinu života, izbor antihipertenzivnih lekova i specifično lečenje kod bolesnika sa transplantiranim bubregom i kod dece (tabela 2). Neki aspekti opšteg i kardiovaskularnog zdravlja, kao što su kontrola dislipidemije i pušenja su isključeni. Radna grupa istraživača i kliničara koja je radila na reviziji originalnih smernica identifikovala je dve glavne oblasti koje zaslužuju posebnu pažnju

zbog pojave novih dokaza, a to su merenje vrednosti KP i ciljne vrednosti KP kod bolesnika sa HBB. Ova dva problema su usko povezana, jer ciljni SKP <120 mmHg zavisi od pravilnog pridržavanja standardizovanih protokola pripreme i merenja od strane bolesnika i kliničara. Sa druge strane, glavne primedbe su takođe usmerene na ova 2 fokusa: uočenu nepraktičnost standardizovanog merenja KP u kliničkoj praksi i teškoće u postizanju novih ciljnih vrednosti SKP [10].

Tabela 2. Ključne preporuke iz smernica kliničke prakse KDIGO 2021 za dijagnozu i terapiju krvnog pritiska u hroničnoj bubrežnoj bolesti.

<b>Merenje krvnog pritiska</b>	
✓	Preporučuje se standardizovano merenje KP u ordinaciji umesto rutinskog merenja KP u ordinaciji za dijagnozu i terapiju visokim KP u odraslih
✓	Predlaže se merenje KP van ordinacije sa ambulatornim praćenjem KP (AMP) ili kućnim praćenjem KP (KMP) kao dopuna standardizovanim očitavanjima KP u ordinaciji za dijagnozu i terapiju visokim KP.
<b>Intervencije u načinu života za snižavanje KP kod bolesnika sa HBB koji se ne leče dijalizom</b>	
✓	Predlaže se unos natrijuma <2 g natrijuma dnevno (ili <90 mmol natrijuma dnevno, ili <5g natrijum hlorida dnevno) kod bolesnika s visokim KP i HBB.
✓	Predlaže se savetovanje telesne aktivnosti umerenog intenziteta u kumulativnom trajanju od najmanje 150 minuta nedeljno bolesnicima sa visokim KP i HBB, ili do nivoa koji je kompatibilan sa njihovom kardiovaskularnom i fizičkom tolerancijom.
<b>Lečenje krvnog pritiska kod bolesnika sa HBB, sa ili bez dijabetesa, koji se ne leče dijalizom</b>	
✓	Predlaže se lečenje odraslih osoba sa visokim KP i HBB u cilju postizanja sistolnog krvnog pritiska <120 mmHg, ukoliko se toleriše, koristeći standardizovano merenje KP u ordinaciji.
✓	Preporučuje se započinjanje terapije inhibitorima renin-angiotenzin-sistema (RASI) (inhibitori angiotensin konvertirajućeg enzima [ACEI] ili blokatori receptora angiotenzina II [ARB]) za osobe sa visokim KP, HBB i jako povećanom albuminurijom (G1-G4, A3) bez dijabetesa.
✓	Predlaže se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) kod osoba sa visokim KP, HBB i umereno povećanom albuminurijom (G1-G4, A2) bez dijabetesa.
✓	Preporučuje se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) kod osoba sa visokim KP, HBB i umereno-do-jako povećanom albuminurijom (G1-G4, A2 i A3) sa dijabetesom.
✓	Preporučuje se izbegavanje bilo koje kombinacije ACEI, ARB i direktnog inhibitora renina (ARI) u terapiji bolesnika sa HBB, sa ili bez dijabetesa.
<b>Lečenje krvnog pritiska kod bolesnika sa transplantiranim bubregom</b>	
✓	Lečiti odrasle bolesnike sa transplantiranim bubregom i visokim KP do postizanja ciljnog KP <130 mmHg sistolnog i <80 mmHg dijastolnog, koristeći standardizovano merenje KP u ordinaciji.
✓	Preporuka je da se dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala (CCB) ili ARB koriste kao prva linija antihipertenzivnih agenasa kod odraslih osoba sa transplantiranim bubregom.

#### MERENJE KRVNOG PRITISKA

Sfigmomanometrija je prva praktična metoda koju je Riva Rocci uveo u upotrebu 1896. godine za procenu SKP [11]. Očitavanje dijastolnog krvnog pritiska (DKP) postalo je izvodljivo 1905. godine, kada je Korotkov opisao svoju auskultatornu metodu merenja [20]. Ubrzo je zapaženo da KP dramatično varira od jednog očitavanja do drugog, pa je usmerena pažnja na standardizaciju metoda merenja kako bi se izbegle greške u proceni. Međutim, uprkos svim

izdatim smernicama, preporukama i specifičnim pristupima za poboljšanje tačnosti merenja, nedavna meta-analiza je dokumentovala da je prosečni SKP u rutinskoj kliničkoj praksi za skoro 15 mmHg viši nego u istraživačkim studijama [13].

Poglavlje 1 KDIGO vodiča je novi dodatak originalnim smernicama koji rasvetljava važnost preciznog merenja KP kod odraslih. Standardizovani KP se odnosi na merenja dobijena u skladu sa preporučenim pripremama

i mernim tehnikama, bez obzira na vrstu opreme koja se koristi, nasuprot rutinskom merenju KP koje se sprovodi bez ovih priprema. Standardizovano merenje KP je sastavni deo ciljnih vrednosti KP i ciljne vrednosti se ne mogu oslanjati na rutinska merenja, jer su velike randomizovane studije na kojima su zasnovane ciljne vrednosti KP, uključujući SPRINT i ACCORD, dosledno koristile standardizovana merenja [10]. Nadalje, jaki dokazi pokazuju da rutinska i standardizovana merenja KP u ordinaciji ne daju iste vrednosti, a odnosi između ove 2 tehnike su vrlo varijabilni, pa nije moguće koristiti neki faktor korekcije za prevođenje rutinske vrednosti u standardizovanu vrednost KP [14]. KDIGO preporuke za merenje standardizovanog KP su u skladu sa drugim novijim smernicama [15-18], ali ono što čini kritičnu razliku je upravo insistiranje na širokom prihvatanju standardizovanog merenja KP kod bolesnika sa HBB, jer to omogućava primenu nižih ciljnih vrednosti SKP sa dokazanom efikasnošću u kliničkim ispitivanjima.

Ključni elementi za uspešno merenje KP u ordinaciji uključuju pravilnu pripremu bolesnika, korišćenje proverenog uređaja za merenje, ispravne tehnike i prosečnih vrednosti KP iz bar 2 merenja (tabela 3). Bolesnike treba uputiti da isprazne mokraćnu bešiku i izbegavaju pušenje, kofein i fizičku aktivnost najmanje 30 minuta pre merenja KP. Trebalo bi da sede na stolici sa naslonom, udobno naslonjeni leđima i sa stopalima na podu >5 minuta pre očitavanja. Bolesnik i osoba koja vrši merenje bi trebalo da se uzdrže od razgovara tokom perioda odmora i tokom merenja KP. Ruka bolesnika mora biti oslonjena na čvrstu podlogu, a odeća uklonjena sa mesta postavljanja manžetne. Veličina manžetne treba da odgovara obimu ruke bolesnika, a manžetna treba biti postavljena u nivou srca (sredina grudnog koša). Smernice preporučuju 2 ili više očitavanja dobijenih u dva ili više navrata kako bi se dobila najbolja procena KP. Bolesnike treba informisati o njihovim vrednostima KP [10,15-18].

Tabela 3. Kontrolna lista za standardizovano merenje krvnog pritiska u ordinaciji

Ključni koraci	Posebna uputstva
<b>1. Pravilno pripremite pacijenta</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neka se pacijent opusti, sedeći na stolici sa naslonom (stopala na podu, naslonjen leđima) &gt;5 min.</li> <li>2. Trebalo bi da pacijent izbegava kofein, vežbanje i pušenje najmanje 30 minuta pre merenja.</li> <li>3. Proverite da li je pacijent ispraznio mokraćnu bešiku.</li> <li>4. Ni pacijent, ni osoba koja vrši merenje ne smeju razgovarati tokom odmora ili tokom merenja.</li> <li>5. Skinite svu odeću koja pokriva mesto postavljanja manžetne.</li> <li>6. Merenja učinjena dok pacijent sedi ili leži na stolu za pregled ne ispunjavaju ove kriterijume.</li> </ol>
<b>2. Koristite odgovarajuću tehniku za merenje KP</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Upotrebite uređaj za merenje KP koji je validiran i osigurajte da se uređaj povremeno kalibriše.</li> <li>2. Oslonite ruku pacijenta na podlogu (npr. da odmara na stolu).</li> <li>3. Postavite sredinu manžetne na pacijentovu nadlakticu u nivou desnog atrijuma (sredina grudne kosti).</li> <li>4. Upotrebite ispravnu veličinu manžetne, tako da okružuje 80% obima ruke, i zabeležite ako se koristi veća ili manja veličina manžetne od normalne.</li> <li>5. Za auskultatorna očitavanja mogu se koristiti dijafragma stetoskopa ili zvono.</li> </ol>
<b>3. Preduzmite odgovarajuća merenja potrebna za dijagnozu i lečenje povišenog KP</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prilikom prve posete zabeležiti KP na obe ruke. Za naredna očitavanja upotrebite ruku koja daje veće očitavanje.</li> <li>2. Odvojite ponovljena merenja za 1-2 min.</li> <li>3. Za auskultatorna određivanja, upotrebite palpatornu procenu obliteracijskog pritiska radijalnog pulsa za procenu SBP. Naduvajte manžetu 20-30 mm Hg iznad ovog nivoa za auskultatorno određivanje nivoa KP.</li> <li>4. Za auskultatorna očitavanja, ispuštajte pritisak u manžetni 2 mm Hg u sekundi i slušajte Korotkovljeve tonove.</li> </ol>
<b>4. Ispravno dokumentujte tačna očitavanja KP</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zabeležite SKP i DKP. Ako koristite auskultatornu tehniku, zabeležite SKP kao početak prvog Korotkovljevog tona i DKP kao nestanak svih Korotkovljevih tonova, koristeći najbliži paran broj.</li> <li>2. Zabeležite vreme poslednjeg uzimanja leka za KP pre merenja.</li> </ol>
<b>5. Koristite prosek očitavanja</b>	Koristite prosek $\geq 2$ očitavanja dobijena u $\geq 2$ navrata da biste procenili nivo KP pojedinca.
<b>6. Informišite bolesnika o izmerenom KP</b>	Informišite bolesnika o očitavanjima SKP/DKP usmeno i pismeno.

Za standardizovano merenje KP u ordinaciji mogu se koristiti različiti uređaji, jer je naglasak standardizacije na adekvatnoj pripremi bolesnika za merenje KP, a ne na tipu opreme [10]. Međutim, postoji više razloga zbog kojih se oscilometrijski uređaji danas smatraju kliničkim standardom za merenje KP [15,18]: zabrinutost okoline zbog toksičnosti žive, potreba za čestim kalibrisanjem aneroidnih merača, greške prilikom auskultacije i neprikladno brze deflacije manžetne, kao i veća pogodnost i ušteda na troškovima povezana sa korišćenjem oscilometrijskih uređaja [18]. Oscilometrijski uređaji se mogu koristiti za merenje KP kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom [10]. Imajući u vidu da velike randomizovane studije nisu pronašle značajne razlike između standardizovanih vrednosti KP izmerenih pomoću oscilometrijskih i manualnih urađaja, manualni uređaji za merenje KP se takođe smatraju prihvatljivim kada oscilometrijski nisu dostupni [19,20]. Automatizovani uređaji za merenje KP u ordinaciji mogu biti poželjna metoda za standardizovano merenje. Oni mogu povećati verovatnoću pridržavanja preporuka za adekvatnu pripremu jer se mogu programirati da uključe period odmora, a takođe mogu da vrše višestruka merenja KP i izračunavaju proseku. Automatizovani uređaji mogu meriti KP sa ili bez zdravstvenog radnika u prostoriji. Rezultati SPRINT studije pokazali su da automatizovana merenja KP u ordinaciji bez nadzora i uz nadzor rezultiraju sličnim vrednostima KP ukoliko se slede preporuke za precizno merenje [21,22].

Tehnike za merenje KP van ordinacije uključuju kućni monitoring KP (KMP) i 24-časovni ambulatorni monitoring KP (AMP). Kod bolesnika koji ne uzimaju lekove za snižavanje KP, mogu se kategorisati sledeće 4 grupe na osnovu merenja KP u ordinaciji i van nje (slika 1): normotenzija, hipertenzija belog mantila, trajna hipertenzija i maskirana hipertenzija. Kod onih koji uzimaju lekove sa snižavanje KP, mogu se kategorisati slične 4 grupe: efekat belog mantila, trajna kontrolisana hipertenzija, trajna nekontrolisana hipertenzija i maskirana nekontrolisana hipertenzija [10]. Približno 30% bolesnika ima neusklađene vrednosti KP u ordinaciji i van ordinacije [23]. Maskirana nekontrolisana hipertenzija češća je kod osoba sa HBB u poređenju sa osobama bez HBB [24]. Maskirana hipertenzija povezana je sa povećanim rizikom od KVB i bubrežne insuficijencije. Nasuprot tome, hipertenzija belog mantila je udružena sa nižim rizikom za neželjene događaje od maskirane i trajne hipertenzije, iako bolesnici sa nelečenom hipertenzijom belog mantila imaju veći rizik neželjenih događaja nego bolesnici sa kontrolisanim KP u ordinaciji i van nje [25]. Visoka prevalenca hipertenzije belog mantila i maskirane hipertenzije, kao i povećani rizik od neželjenih ishoda zabeležen u opservacionim studijama, rezultirali su preporukom da se AMP i KMP koriste kao dopuna standardizovanim očitavanjima KP u ordinaciji za dijagnozu i terapiju visokim KP [10,15-17].

Slika 1. Obrasci KP zasnovani na merenjima KP van ordinacije kao dopuna standardizovanom merenju KP u ordinaciji

		Ne primaju antihipertenzivnu terapiju		Primaju antihipertenzivnu terapiju	
		Ne	Da	Ne	Da
Hipertenzija bazirana na standardizovanom KP u ordinaciji	Da	Hipertenzija belog mantila	Trajna hipertenzija	Efekat belog mantila	Trajna nekontrolisana hipertenzija
	Ne	Normotenzija	Maskirana hipertenzija	Trajna kontrolisana hipertenzija	Maskirana nekontrolisana hipertenzija
		Hipertenzija bazirana na KP van ordinacije		Hipertenzija bazirana na KP van ordinacije	

KDIGO smernice preporučuju da se početno koristi AMP kao dopuna standardizovanom merenju KP u ordinaciji, dok se KMP dalje koristi za kontinuiranu dijagnozu i terapiju KP. U oblastima gde usluga AMP nije dostupna, može se koristiti KMP umesto AMP kao početna procedura. Merenje KP van ordinacije dodatno opterećuje bolesnike i osoblje klinike. Na primer, AMP zahteva od bolesnika da nosi monitor 24h, uz obavezu posete klinici 2 uzastopna dana radi postavljanja i uklanjanja monitora. Sa druge strane, metoda KMP je dostupnija i može biti posebno važna za dijagnozu i terapiju KP kada je poseta klinici iz nekih razloga nemoguća ili otežana. Kao i kod svih merenja KP, očitavanja u kućnim uslovima moraju se dobiti standardizovanom tehnikom i validiranim uređajem za merenje KP. Bez obzira na date preporuke, radna grupa KDIGO prepoznala je nedostatak randomizovanih kontrolisanih studija koje bi upoređivale efekat AMP/KMP sa dijagnozom i terapijom KP iz ordinacije na ishode KV i bubrežnih bolesti i stoga podržava dalja istraživanja u ovoj oblasti [10].

#### INTERVENCIJE U NAČINU ŽIVOTA

Prema KDIGO smernicama, predloženi unos natrijuma treba biti <2 g dnevno (ili <90 mmol natrijuma dnevno ili <5 g natrijum hlorida dnevno) kod bolesnika sa visokim KP i HBB [10]. Interventne studije u opštoj populaciji pokazuju stepenovanu korist u smanjenju KP i rizika od KVB sa smanjenim unosom natrijuma ishranom [26]. Iako veći deo svetske populacije konzumira više od 2 g natrijuma dnevno, čak i skromno smanjenje unosa natrijuma koje ne dostiže ovaj cilj povezano je sa korisnim efektima na KP i KVB u opštoj populaciji [27]. Međutim, ne postoje velike i dugotrajne randomizovane kontrolisane studije koje procenjuju efekte ograničenja natrijuma u ishrani na kliničke ishode u populaciji bolesnika sa HBB. Nedavna meta-analiza koja je uključila samo studije sa bubrežnim bolesnicima otkrila je da smanjenje soli kod osoba sa HBB značajno smanjuje KP, a ako bi se takav efekat održavao dugoročno rezultirao bi klinički značajnim smanjenjem progresije HBB i KV događaja [28]. Konačno, ACEI i ARB se uobičajeno koriste u populaciji bolesnika sa HBB, a njihova korist za bubrege i KV sistem može se povećati ako ih prati ishrana sa niskim sadržajem natrijuma [29].

S obzirom da podaci o specifičnim ciljevima unosa natrijuma u populaciji bolesnika

sa HBB i visokim KP nisu čvrsto utemeljeni, radna grupa KDIGO usvojila je preporučeni cilj Svetske zdravstvene organizacije za unos natrijuma ishranom u opštoj populaciji [30], koji je u skladu sa preporukama nekoliko nedavno objavljenih vodiča za hipertenziju [16,17], ali i sa smernicama za upravljanje dijabetesom KDIGO 2020 [31]. Radna grupa je, takođe, zabeležila da postoje okolnosti u kojima se preporuke iz opšte populacije ne mogu primeniti na populaciju bubrežnih bolesnika. Upozorenje se odnosi na bolesnike sa HBB i nefropatijom sa gubitkom soli kod kojih smanjenje unosa natrijuma može biti neprikladno. Drugo važno upozorenje se odnosi na dijetetski pristup tretmanu hipertenzije, s obzirom da su dijetete koje se koriste za snižavanje KP obično bogate kalijumom, a zamene za so takođe sadrže kalijum kao primarni katjon. Ovakav pristup bi mogao povećati rizik od hiperkalemije, naročito u odmaklom stadijumu HBB [10].

U sklopu promene životnog stila, bolesnicima sa visokim KP i HBB savetuje se fizička aktivnost umerenog intenziteta u kumulativnom trajanju od najmanje 150 minuta nedeljno, ili do nivoa kompatibilnog sa njihovom kardiovaskularnom i fizičkom tolerancijom. Studije u opštoj populaciji su jasno dokazale korisne efekte fizičke aktivnosti na snižavanje KP, fizičku kondiciju i snagu, gubitak telesne težine i smanjenje rizika od disglukemije i dijabetesa [10]. U populaciji bolesnika sa HBB dokazi su mnogo ograničeniji, ali takođe sugerišu da fizička aktivnost smanjuje KP i telesnu težinu i poboljšava kvalitet života [32,33]. Opservacioni podaci pokazali su dozno-zavisnu povezanost između većeg nivoa fizičke aktivnosti i nižeg rizika mortaliteta kod bolesnika sa HBB [34]. Sa druge strane, radna grupa KDIGO prepoznala je veću prevalencu komorbiditeta i slabosti u populaciji bolesnika sa HBB koji mogu ograničiti nivo fizičke aktivnosti i povećati rizik neželjenih događaja. Stoga stepen fizičke aktivnosti treba individualizirati u skladu sa kognitivnim i fizičkim stanjem bolesnika, koje se može menjati tokom vremena. Značajna zdravstvena korist se može ostvariti čak i ako nivo fizičke aktivnosti padne ispod predloženih ciljeva [10].

#### CILJNI KRVNI PRITISAK

Kod odraslih osoba sa visokim KP i HBB, KDIGO smernice predlažu ciljni SKP niži od 120 mmHg kada se toleriše, pod uslovom da se

koristi metoda standardizovanog merenja KP u ordinaciji. Ova preporuka se odnosi na bolesnike sa dijabetesom i bez dijabetesa, a ne odnosi se na osobe sa transplantiranim bubregom ili na one koji se leče dijalizom [10].

Za većinu bolesnika sa HBB, posebno za one starije, sa niskim nivom albuminurije ili u početnim stadijumima HBB, rizik od KVB i KV mortaliteta je mnogo veći od rizika progresije ka terminalnom stadijumu HBB [35]. Zato se ova KDIGO preporuka oslanja pretežno na rezultate visokokvalitetne i randomizovane SPRINT studije koja je pokazala korisne efekte na KV ishode i mortalitet u studijskoj kohorti hipertenzivnih osoba randomizovanoj na ciljni SKP <120 mmHg u odnosu na 140 mmHg [5]. U ovoj studiji 90% učesnika na početku je primalo antihipertenzivnu terapiju, a korisni efekti su dokazani i u grupi bolesnika sa HBB [36], kod starijih osoba [37] i kod onih sa predijabetesom [38]. Dve meta-analize takođe su saopšile smanjenje rizika za KV događaje sa intenzivnim sniženjem KP u populaciji osoba sa HBB, bez obzira da li je to smanjenje bilo jednako [39] ili niže od onog u opštoj populaciji [40].

Efekti intenzivnog snižavanja KP na progresiju HBB ka terminalnom stadijumu su manje sigurni. Postoji uobičajena percepcija da je snižavanje KP renoprotektivno, ali tek sekundarne analize nekih ranijih randomizovanih studija pokazale su da intenzivnije snižavanje KP smanjuje stopu progresije HBB kod bolesnika sa većom proteinurijom [41,42]. Međutim, rezultati dve najčešće citirane novije randomizovane studije SPRINT i ACCORD ukazuju da intenzivno sniženje SKP dovodi do malog, ali doslednog sniženja jačine glomerularne filtracije (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ubrzo nakon početka u poređenju sa manje intenzivnom kontrolom (što se potencijalno može objasniti hemodinamskim efektima), dok efekti intenzivnog snižavanja SKP na eGFR tokom dužeg vremenskog perioda ostaju neizvesni [36,43].

Originalne KDIGO smernice iz 2012. godine preporučile su intenzivnije snižavanje KP za bolesnike sa albuminurijom od onih bez albuminurije [7]. Sa usvajanjem ciljnog SKP <120 mmHg za sve bolesnike sa HBB u revidiranim smernicama, odvojeni ciljevi za bolesnike sa i bez albuminurije više se nisu smatrali neophodnim. Radna grupa je smatrala da su koristi intenzivne kontrole SKP za KV ishode i preživljavanje nadmašile uočeno povećanje rizika od hiperkalemije, hipokalemije i akutnog oštećenja bubrega [36]. Međutim, dokazi koji podržavaju ciljni SKP <120 mmHg manje su sigurni u nekim subpopulacijama, uključujući bolesnike sa dijabetesom, uznapredovalom HBB (G4 i G5), značajnom proteinurijom (>1 g/dan), početnim SKP od 120-129 mmHg, kod mlađih od 50 godina ili veoma starih (starost > 90 godina), kao i kod onih sa hipertenzijom „belog mantila“ ili teškom hipertenzijom [10], (tabela 4). Na primer, ACCORD studija je proučavala isključivo osobe sa dijabetesom i randomizovala ih na iste ciljne vrednosti SKP kao i SPRINT studija (< 120mmHg, naspram <140 mmHg), ali je isključila one sa nivoom s-kreatinina >132,6 umol/L i one sa proteinurijom >1g/dan. Intenzivna kontrola KP je rezultirala manjim rizikom od moždanog udara, ali bez statistički značajnog smanjenja ukupnih KV događaja. Analize ACCORD studije sugerišu KV korist od ciljnog nižeg SKP u grupi sa standardnom kontrolom glikemije, ali ne i u grupi sa intenzivnom glikemijskom kontrolom [8,43,44]. Međutim, za slično smanjenje SKP postojao je veći rizik od opadanja eGFR kod osoba sa dijabetesom u ACCORD-BP studiji nego kod osoba bez dijabetesa u SPRINT studiji [45]. Stoga, radna grupa KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) komentariše da odnos rizika i koristi od nižeg ciljnog SKP kod bolesnika sa HBB i dijabetesom zahteva dalje proučavanje u randomizovanim kontrolisanim studijama, a za sada u ovoj subpopulaciji smatra razumnijim ciljni SKP <130 mmHg [46].

**Tabela 4. Sigurnost dokaza koji podržavaju ciljni SKP <120 mmHg za bolesnike sa HBB**
**Sigurniji**

Starost &gt;50 godina

Visoki rizik za kardiovaskularne bolesti

**Manje sigurni**

Starost &lt;50 ili &gt;80 godina

Dijabetes sa HBB

HBB G4 ili G5\*

Proteinurija &gt;1 g/dan

Hipertenzija belog mantila

SKP pre terapije od 120-129 mmHg

Prethodni moždani udar

Vrlo nizak DKP

Policistična bolest bubrega

 Teška hipertenzija – SKP >180 mmHg dok ne primaju terapiju ili  $\geq 150$  mmHg

uprkos &gt;4 antihipertenzivna leka

Skraćenice: HBB, hronična bubrežna bolest; DKP, dijastolni krvni pritisak; SKP, sistolni krvni pritisak; \*HBB G4-G5 ukazuje na procenjenju GFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Neizvesnost u vezi sa koristima i rizicima intenzivnog snižavanja SKP u različitim subpopulacijama ne znači da intenzivno snižavanje KP nije opravdano, ali sugeriše da bi trebalo uzeti u obzir i potencijalne štetne efekte kada se odlučuje o ciljnom KP svakog pojedinačnog bolesnika. Nedoslednost u preporukama za ciljne vrednosti SKP može doprineti konfuziji lekara: ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) smernice predlažu ciljni KP <130/80mmHg za bolesnike sa HBB, što je agresivnije u odnosu na preporuke ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension; SKP 130-139 mmHg) iz 2018. godine i drugačije od NICE preporuka (National Institute of Health and Care Excellence; SKP 120-129 mmHg) [15,16,47]. Ažurirani ESC klinički vodič o prevenciji KVB u kliničkoj praksi iz 2021. preporučuje ciljni SKP za osobe sa HBB <140-130 mmHg (niži SKP je prihvatljiv ako se toleriše) i DKP <80mmHg [48]. U praktičnom radu treba imati u vidu upozorenje da bi preporučeni niži SKP prema KDIGO smernicama bilo potencijalno opasno primeniti na merenja KP dobijena na nestandardizovani način. Takođe je razumno primeniti manje intenzivnu terapiju za snižavanje KP kod osoba sa vrlo ograničenim životnim vekom ili simptomatskom ortostatskom hipotenzijom [10].

**IZBOR ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA**

Preporuke za izbor antihipertenzivne terapije u HBB zasnivaju se na dokazima da inhibitori renin-angiotenzin sistema (RASI), ACEI i ARB, smanjuju stopu KV događaja i krajnjih bubrežnih ishoda kod bolesnika sa HBB. Jačina dokaza varira od jakih u subpopulaciji bolesnika sa niskom eGFR i jako povećanom albuminurijom do slabih ili odsutnih u subpopulaciji sa normalnom eGFR i bez albuminurije. Mnogim bolesnicima sa HBB će biti potrebna kombinacija 2 ili više antihipertenzivnih lekova, ali ne postoje randomizovana ispitivanja koja upoređuju različite kombinacije lekova u HBB. Stoga se svaki algoritam za antihipertenzivnu terapiju u HBB zasniva na mišljenju stručnjaka, patofiziološkim ili farmakodinamskim razmatranjima, ili ekstrapolaciji nalaza iz opšte populacije [10].

Kod bolesnika sa visokim KP, HBB (G1-G4) i jako povećanom albuminurijom (A3) bez dijabetesa, preporučuje se započinjanje terapije inhibitori renin-angiotenzin sistema (RASI) ACEI ili ARB [10]. Dokazi koji podržavaju ovaj stav zasnivaju se na rezultatima nekoliko placebo kontrolisanih randomizovanih studija koje su potvrdile efekat ove terapije na smanjenje rizika za neželjene bubrežne ishode i KV događaje [49-51].

Kod bolesnika sa visokim KP, HBB (G1-G4) i umereno povećanom albuminurijom (A2) bez dijabetesa, preporučuje se započinjanje

terapije RASI (ACEI ili ARB) [10]. Ovo je slaba preporuka, jer ne postoje visokokvalitetni dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija koji procenjuju bubrežne ishode u ovoj subpopulaciji. Preporuka se uglavnom oslanja na rezultate HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) studije koja je pokazala KV korist od ramiprila u odnosu na placebo, nezavisno od KP, kod bolesnika sa umereno povećanom albuminurijom [52].

Kod bolesnika sa visokim KP, HBB (G1-G4) i umereno do jako povećanom albuminurijom (A2 i A3) sa dijabetesom, preporučuje se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) [10]. Jaki dokazi iz IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) i RENAAL studije (Reduction of Endpoints in NIDDM With the Angiotensin II Antagonist Losartan) ukazuju da RASI u poređenju sa placebo ili blokatorima kalcijumskih kanala (CCB), redukuju rizik od renalnih događaja kod bolesnika sa dijabetesom i ozbiljno povećanom albuminurijom [53,54]. MICRO-HOPE podstudija (Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes substudy of Heart Outcomes Prevention Evaluation) je otkrila smanjenje KV rizika kod bolesnika sa dijabetesom i umerenom albuminurijom koji su bila randomizovani na primenu ramiprila [55,56]. U sprovedenoj meta-analizi, KDIGO ERT (Evidence Review Team) je pokazao da ACEI u poređenju sa placebo nisu imali efekta na ukupni mortalitet, ali su značajno redukovali rizik od dupliranja serumskog kreatinina i progresije albuminurije od kategorije A2 ka A3 [10].

U KDIGO smernicama izdvojeno je nekoliko praktičnih tačaka na koje treba obratiti pažnju. Prva sugeriše da bi RASI (ACEI ili ARB) bili razuman izbor terapije za osobe sa visokim KP, HBB i bez albuminurije, sa ili bez dijabetesa. Na osnovu nekih istraživanja [57], radna grupa KDOQI smatra da bi diuretik ili CCB bili podjednako razumni izbor kao lekovi prve linije za lečenje visokog KP kod bolesnika sa HBB bez dijabetesa i bez albuminurije [46], što je takođe u skladu sa ACC/AHA preporukama [15]. Dalje se naglašava potreba za primenom RASI (ACEI ili ARB) u najvećoj odobrenoj dozi koja se toleriše, jer su opisane koristi u ispitivanjima postignute korišćenjem baš ovih doza. Promene KP, nivoa serumskog kreatinina i kalijuma treba proveriti u roku od 2-4 nedelje nakon uvođenja ili povećanja doze RASI, a u zavisnosti od trenutne eGFR i nivoa kalijuma u serumu. Hiperkalemija

povezana sa upotrebom RASI često se može lečiti merama za smanjenje nivoa kalijuma u serumu, umesto smanjenjem doze ili ukidanjem RASI. Terapiju sa ACEI ili ARB treba nastaviti, osim ako kreatinin u serumu ne poraste za više od 30% u roku od 4 nedelje nakon početka lečenja ili povećanja doze. O smanjenju doze ili ukidanju ACEI ili ARB treba razmisliti u uslovima simptomske hipotenzije ili nekontrolisane hiperkalemije uprkos medicinskom lečenju, ili radi ublažavanja uremičnih simptoma tokom lečenja bubrežne slabosti (eGFR <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) su efikasni u lečenju refraktarne hipertenzije, ali mogu izazvati hiperkalemiju ili reverzibilni pad bubrežne funkcije, posebno kod bolesnika sa niskom eGFR [10].

Posebna preporuka se odnosi na izbegavanje bilo kakve kombinacije ACEI, ARB ili direktnog inhibitora renina (DRI) kod bolesnika sa HBB, sa ili bez dijabetesa. Ovo je snažna preporuka zasnovana na dokazima iz randomizovanih kontrolisanih studija dovoljnog trajanja za procenu bubrežne i KV protekcije. Sve je više dokaza da dvojnja RAS blokada ne vodi dugoročno korisnim KV ili bubrežnim efektima uprkos kratkotrajnom sniženju proteinurije, a sa druge strane povećava rizik od hiperkalemije i AOB. Velika meta-analiza koja je upoređivala efekte monoterapije i dvojne blokade RAS kod bolesnika sa HBB, sa i bez dijabetesa, nije pronašla značajne razlike u ukupnom mortalitetu, progresiji ka terminalnom stadijumu HBB i KV događajima između 2 grupe [58]. Nasuprot tome, postoje dokazi da dvojnja blokada RAS kod bolesnika sa HBB, sa i bez dijabetesa, povećava incidencu AOB za 40% u odnosu na monoterapiju [9,59]. Stoga se može smatrati opravdanim što ova preporuka pridaje veću važnost prevenciji hiperkalemije i AOB u odnosu na potencijalnu korist od redukcije albuminurije [46].

Većini bolesnika sa HBB će biti potrebna višestruka antihipertenzivna terapija sa ACEI ili ARB kao dodatak CCB i diureticima radi postizanja ciljnih vrednosti KP. Instrumentalna analiza varijabli koju su uradili Markovitz i saradnici demonstrirala je postepeno snižavanje SKP i kardiovaskularnog rizika sa uvođenjem svakog dodatnog antihipertenzivnog agensa u SPRINT studiji [60]. Diuretici se često koriste kod bolesnika sa HBB i visokim KP zbog postojeće hipervolemije, ali je literatura o

efektima diuretika na glavne kliničke ishode u ovoj populaciji ograničena. Ograničeni podaci pokazuju da dodavanje MRA, kao što su spironolakton, eplerenon ili finerenon, osnovnom ACEI ili ARB za renoprotekciju kod bolesnika sa HBB smanjuje KP i proteinuriju/albuminuriju, ali sa merljivim rizikom od hiperkalemije [61]. Nedavno objavljeno istraživanje FIDELIO-DKD (The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) u populaciji bolesnika sa HBB i dijabetesom pokazalo je protektivni efekat finerenona na bubrege i KV sistem, uprkos njegovom skromnom efektu na SKP i većoj incidenci događaja povezanih sa hiperkalemijom [62].

#### ZAKLJUČAK

Ažurirani KDIGO vodič kliničke prakse iz 2021. godine insistira na standardizovanom merenju KP u ordinaciji i preporučuje ciljni SKP <120 mm Hg u većini subpopulacija bolesnika s HBB, pod uslovom da se koristi ova tehnika. Implementacija standardizovanog merenja KP u užurbanoj kliničkoj praksi je prepoznata kao izazov, ali je fundamentalna za praksu medicine zasnovane na dokazima, jer su dostupni dokazi za preporuke o lečenju izvedeni iz studija u kojima je KP meren na ovaj način. To znači da je usvajanje ciljnog SKP <120 mmHg neraskidivo povezano sa tehnikom standardizovanog merenja KP, a od toga zavise korisni efekti na KV

sistem i bubrege koji bi dugoročno proistekli iz intenzivnijeg snižavanja KP kod bolesnika sa HBB. S obzirom na važnost ovih ciljeva i postojeći otpor standardizaciji metode, moguće je da će nove mere zahtevati regulatornu primenu standardizovanih protokola za merenje KP u rutinskoj kliničkoj praksi.

Bez obzira na preporučeni ciljni SKP, radna grupa KDIGO upozorava na oprez u pojedinim subpopulacijama bubrežnih bolesnika ukazujući da je razumno primeniti manje intenzivne ciljeve KP kod osoba sa vrlo ograničenim životnim vekom ili simptomatskom ortostatskom hipotenzijom. Ova sugestija podržava autonomiju lekara i zajedničko donošenje odluka, u zavisnosti od karakteristika bolesnika, podnošljivosti i preferencija, a u cilju selekcije onih bolesnika koji će najverovatnije imati koristi od intenzivnijeg snižavanja KP. Potrebne su velike randomizovane kontrolisane studije o efektima intenzivnog snižavanja KP na kardiovaskularne, bubrežne i kognitivne ishode i/ili preživljavanje kod bolesnika sa HBB, a posebno u subpopulacijama koje nisu bile adekvatno zastupljene u prethodnim ispitivanjima. Takođe su neodložno potrebna randomizovana ispitivanja koja bi upoređivala efekte različitih kombinacija antihipertenzivnih lekova na ishode, a što bi doprinelo razvoju algoritama zasnovanih na dokazima za lečenje hipertenzije u HBB.

#### LITERATURA:

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982-3021.
- Hanratty R, Chonchol M, Havranek EP, Powers JD, Dickinson LM, Ho PM, et al. Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(11): 2605-11.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(3): 441-51.
- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77 (4 Suppl 1): A7-A8.
- SPRINT research group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2103-16.
- Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, Zhang ZM, Bates JT, Neyra JA, et al; SPRINT Research Study Group. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation.* 2017; 136(5): 440-50.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 337-414.
- Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(18): e009326.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369(20): 1892-903.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood

- Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S): S1-S87.
11. Riva-Rocci S Un nuovo sfigmomanometro. *Gazz Medi Torino.* 1896; 50: 981-96.
  12. Korotkoff NC. To the question of methods of determining the blood pressure. *Rep Imp Military Acad.* 1905; 11: 365-36.
  13. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(3): 351-62.
  14. Drawz PE, Agarwal A, Dwyer JP, Horwitz E, Lash J, Lenoir K, et al. Concordance Between Blood Pressure in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial and in Routine Clinical Practice. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(12): 1655-63.
  15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(19): 2199-269.
  16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021-104.
  17. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2020; 36(5): 596-624.
  18. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2019; 73(5): e35-e66.
  19. Duncombe SL, Voss C, Harris KC. Oscillometric and auscultatory blood pressure measurement methods in children: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35: 213-24.
  20. Mingji C, Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Ward AM. Assessing agreement of blood pressure-measuring devices in Tibetan areas of China: a systematic review. *Heart Asia.* 2016; 8: 46-51.
  21. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018; 71(5): 848-85.
  22. Kollias A, Stambolliu E, Kyriakoulis KG, Gravvani A, Stergiou GS. Unattended versus attended automated office blood pressure: systematic review and meta-analysis of studies using the same methodology for both methods. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019; 21(2): 148-55.
  23. Drawz PE, Brown R, De Nicola L, Fujii N, Gabbai FB, Gassman J, et al; CRIC Study Investigators. Variations in 24-Hour BP Profiles in Cohorts of Patients with Kidney Disease around the World: The I-DARE Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(9): 1348-57.
  24. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(4): 642-52.
  25. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(5): 744-52.
  26. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation.* 2014; 129(9): 981-9.
  27. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction: Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. *Circulation.* 2021; 143(16): 1542-67.
  28. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 6(6): CD010070.
  29. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012; 82(3): 330-7.
  30. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. World Health Organization; 2012.
  31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020; 98(4S): S1-S115.
  32. Flesher M, Woo P, Chiu A, Charlebois A, Warburton DE, Leslie B. Self-management and biomedical outcomes of a cooking, and exercise program for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011; 21(2): 188-95.
  33. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(3): 383-93.
  34. Beddhu S, Wei G, Marcus RL, Chonchol M, Greene T. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(7): 1145-53.
  35. Hallan SI, Rifkin DE, Potok OA, Katz R, Langlo KA, Bansal N, et al. Implementing the European Renal Best Practice Guidelines suggests that prediction equations work well to differentiate risk of end-stage renal disease vs. death in older patients with low estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2019; 96: 728-37.
  36. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al; SPRINT Research Group. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2812-23.
  37. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, et al. Intensive vs standard blood pressure control in adults 80 years or older: a secondary analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68: 496-504.
  38. Bress AP, King JB, Kreider KE, Beddhu S, Simmons DL, Cheung AK, et al; SPRINT Research Group. Effect of intensive versus standard blood pressure treatment according to baseline prediabetes status: a post hoc

- analysis of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1401-8.
39. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 347: f5680.
  40. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957-67.
  41. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 342-51.
  42. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 541-8.
  43. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-85.
  44. Papademetriou V, Zaheer M, Dumas M, Lovato L, Applegate WB, Tsioufis C, et al; ACCORD Study Group. Cardiovascular outcomes in action to control cardiovascular risk in diabetes: impact of blood pressure level and presence of kidney disease. *Am J Nephrol*. 2016; 43: 271-80.
  45. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(7): 555-63.
  46. Drawz PE, Beddhu S, Bignall ONR 2nd, Cohen JB, Flynn JT, Ku E, et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022; 79(3): 311-27.
  47. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed January 11, 2021.
  48. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227-37.
  49. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 33 (Suppl 1): S16-20.
  50. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006; 354(2): 131-40.
  51. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997; 349(9069): 1857-63.
  52. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134(8): 629-36.
  53. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 851-60.
  54. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 861-9.
  55. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Hallé JP, Hoogwerf B, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care*. 2000; 23 (Suppl 2): B35-9.
  56. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(5): 936-42.
  57. Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB, Whelton PK, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(6): 989-1002.
  58. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(5): 728-41.
  59. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, et al; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation*. 2011; 123(10): 1098-107.
  60. Markovitz AA, Mack JA, Nallamothu BK, Ayanian JZ, Ryan AM. Incremental effects of antihypertensive drugs: instrumental variable analysis. *BMJ*. 2017; 359: j5542.
  61. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016; 17(1): 127.
  62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2219-29.
  63. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1334-57.

UDK 615.243.4.035  
COBISS.SR-ID 78574089

## INHIBITORI PROTONSKE PUMPE: PROCENA NUSPOJAVA I PRIMENA U COVID-19 INFEKCIJI

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

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU „DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA“ BEOGRAD

**Sažetak:** Inhibitori protonske pumpe (IPP) su među najčešće propisivanim lekovima. Njihova upotreba je verovatno čak i veća od procenjene zbog povećanja broja IPP dostupnih bez recepta. Ovi medikamenti se često propisuju za neodgovarajuće indikacije ili nepotrebno dug tretman. Povećana upotreba IPP u poslednje dve decenije dovela je u pitanje dugoročne efekte ovih lekova. Postoje podaci opservacionih studija koji upućuju da IPP u dugotrajnoj upotrebi povećavaju rizik za hronične bolesti bubrega, demenciju, osteoporozu, pneumoniju, infekcije gastrointestinalnog trakta, malapsorpciju minerala i vitamina B 12, kao i da povećavaju rizik od infekcije i težeg toka bolesti COVID-19. Ipak, navedene sumnje još nemaju dovoljno dokaza da potvrde uzročnu vezu poremećaja i korišćenja IPP, a i kada postoji primećen rizik on je uglavnom mali. Postoji potreba za kvalitetnijim studijama koje istražuju ovaj odnos. Inhibitori protonske pumpe propisani za odgovarajuću indikaciju i za odgovarajuće trajanje lečenja su i dalje bezbedni lekovi koji pacijentima donose više koristi nego rizika.

**Ključne reči:** inhibitori protonske pumpe, nuspojave, COVID-19

### UVOD

Inhibitori protonske pumpe (IPP) su najpotentnija grupa lekova koji se koriste za suzbijanje sekrecije želudačne kiseline. Sa pojavom ovih lekova krajem osamdesetih godina prošlog veka, radikalno se promenilo lečenje acido peptičkih poremećaja. IPP postaju jedna od najpropisivanijih grupa lekova u svetu. U farmakoterapiji gastrointestinalnih poremećaja, u značajnoj meri su potisnuli upotrebu histaminskih H2 blokatora, kao druge važne ili starije grupe antisekretornih lekova.

Derivat benzimidazola - omeprazol je bio prvi IPP uveden 1988. godine, a danas su na tržištu i drugi: lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol (aktivni C-izomer omeprazola). Njihova upotreba u svetu iz godine u godinu raste. IPP su druga grupa lekova po broju propisanih i izdatih recepata u SAD 2008. godine odmah iza statina. Rezultati tri različite studije su pokazali da je 40-71,4% pacijenata lečenih u bolnicama primilo IPP od kojih čak 65-70% pacijenata nije imalo nikakvu stvarnu indikaciju za njihovu primenu [1]. U Sloveniji je u 2016. godini izdato 839548 recepata za IPP (4,7% svih recepata), a njihov reprezentativni lek pantoprazol je drugi najčešće propisivani aktivni sastojak posle paracetamola. Kako su i

IPP dostupni bez recepta, stvarna potrošnja je verovatno još veća [2].

Postoji mnogo indikacija za lečenje IPP-a. Među njih uključujemo: peptički ulkus na želucu i dvanaestopalačnom crevu, dispepsiju, krvarenje i prevenciju krvarenja iz gornjih delova gastrointestinalnog trakta (zbog nesteroidnih antiinflamatornih lekova, antiagregacione/antikoagulantne/kortikosteroidne terapije), prevenciju krvarenja kod kritično bolesnih pacijenata, eradikaciju infekcije *Helicobacter pylori*, gastroezofagealnu refluksnu bolest, Baretov jednjak, eozinofilni ezofagitis i Zollinger-Ellisonov sindrom. Zbog svoje izuzetne efikasnosti i odsustva ozbiljnih neželjenih efekata broj „indikacija“ za IPP postepeno se proširio na razne, čak i loše definisane probleme bez ubedljive uzročne veze sa želudačnom kiselinom. Nezavisno od specijalnosti lekara koji je propisao IPP, udeo neadekvatno propisanih IPP je alarmantno visok, jer često prelazi 50% [3]. Sledi kratak kritički osvrt na moguće neželjene efekte dugotrajne upotrebe IPP.

### BOLESTI BUBREGA

IPP je poznati pokretač akutnog intersticijalnog nefritisa, a nedavna istraživanja sugerišu vezu između tretmana IPP i pojave hroničnog nefritisa. U studijama iz 2014. i 2016.

godine u kohorti od **572661** pacijenata sa novopropisanim IPP dijagnostikovana su 72 slučaja akutnog intersticijalnog nefritisa. Rizik je bio petostruko veći kod pacijenata koji su uzimali IPP, najveći kod pacijenata starijih od 60 godina [4, 5]. Studija iz 2015. godine koja je uključila **290592** pacijenata starijih od 65 godina koji uzimaju IPP i u istom broju kontrola identifikovala je 40 slučajeva akutnog intersticijalnog nefritisa. Rizik od akutnog oštećenja bubrega je kod pacijenata lečenih IPP bio 2,5 puta veći [6]. Akutni intersticijski nefritis se može prevedeti, a dalji tretman aktivnom supstancom koja je pokrenula upalu dovodi do razvoja hronične bolesti bubrega [5]. Veza između tretmana IPP i hronične bolesti bubrega je proučavana u četiri veće studije [7–10].

U studiji objavljenoj 2016. godine obrađeno je **10482** pacijenata, IPP je dobijalo 3% pacijenata. Oni su u poređenju sa pacijentima koji nisu koristili IPP, imali statistički značajno veći indeks telesne mase i povećanu prevalencije arterijske hipertenzije. Apsolutni rizik od hronične bolesti bubrega kod pacijenata na IPP bio je veći za 3,3% [7]. Xie et al. nalaze 1,22 puta veći rizik za hroničnu bubrežnu bolest pri korišćenju IPP [8]. Pokazan je nešto veći rizik u doziranju IPP dva puta dnevno, dok kod pacijenata lečenih antagonistima histaminskih H<sub>2</sub> receptora, nije primećen povećan rizik [9]. Studija iz 2017. godine Klatte i saradnika pokazala je da je kod pacijenata lečenih IPP produženo trajanje ove terapije povezano sa povećanim rizikom od neželjenih renalnih ishoda, kao i da je rizik od udvostručavanja koncentracije kreatinina u serumu 1,26 puta veći nego kod korisnika antagonista histaminskih H<sub>2</sub> receptora [10]. S obzirom na dizajn navedenih istraživanja (retrospektivne, opservacione studije) ne možemo nedvosmisleno zaključiti o uzročno-posledičnoj vezi između lečenja IPP i razvoj hronične bolesti bubrega. Ovi nedostaci se jedino mogu izbeći planiranjem prospektivnih randomizovanih studija.

#### DEMENCIJA

Istraživanja sprovedena na populaciji miševa pokazala su da IPP ubrzavaju formiranje beta amiloida, a da istovremeno, delovanjem na protonske pumpe lizozoma, sprečavaju i njegovu degradaciju [11]. U nemačkoj kohortnoj studiji na uzorku od 3327 starijih osoba, tokom 18-mesečnog praćenja sa strukturiranom

neurološkom procenom, identifikovan je 431 slučaj demencije, uključujući 260 slučajeva Alchajmerove bolesti [12]. Pacijenti koji su lečeni IPP imali su 1,38 puta veći broj bilo kog oblika demencije i 1,44 puta **veći** rizik od Alchajmerove bolesti. U proširenoj nemačkoj kohortnoj studiji sa **73679** starijih osoba identifikovano je **29510** slučajeva demencije na osnovu šifrovanih dijagnoza u bazi osiguranja, a kod korisnika IPP-a utvrđena je 1,44 puta veća verovatnoća demencije [13]. Statističkim metodama su izjednačene razlike između grupa u godinama, polu, broju redovno propisanih lekova i istoriji moždanog udara, ishemijske bolesti srca i dijabetesa. Slično visok rizik pronađen je i u azijskoj retrospektivnoj studiji, koja je takođe bila zasnovana na podacima o osiguranju [14]. Gore navedeni nalazi su u suprotnosti sa nalazima Finske studije kontrole slučaja. U studiju je uključeno **70718** pacijenata kod kojih je u periodu od 2005. do 2011. godine dijagnostikovana Alchajmerova bolest [15]. Otkrili su da upotreba IPP nije povezana sa većom incidencom Alchajmerove bolesti i nije identifikovan veći rizik kod pacijenata koji uzimaju veće doze IPP ili koji ga primaju duže vreme.

Sličan rezultat je pokazala i studija iz Velike Britanije od 2020. godine zasnovana na populaciji od **3765744** osoba, koristeći zdravstvene podatke iz više centara u Velsu, nije mogla da potvrdi povezanost između upotrebe PPI i povećanog rizika od demencije. Prethodno prijavljene veze mogu biti dovedene u vezu sa nesigurnim podacima o korišćenju IPP ili sa lekovima korišćenim za kardiovaskularne bolesti ili depresiju. Rezultati dve manje studije sa približno 10000 ispitanika, takođe, ne pokazuju ubedljivu vezu između upotrebe IPP i demencije [17, 18]. Iako pomenute studije ukazuju na moguću bezbednosni rizik pri korišćenju IPP kod starijih osoba, nalazi finske studije sa najviše i najtačnije dijagnostikovanih slučajeva Alchajmerove bolesti dovode u pitanje opisanu uzročnu vezu – rizik nije zavisio ni od doze IPP ili trajanje lečenja.

#### OSTEOPOROZA I PRELOMI KOSTIJU

Mehanizmi oštećenja kostiju povezanih sa PPI su još uvek nejasni, ali poremećena apsorpcija mikronutrijenata, hipergastrinemija i povećano lučenje histamina mogu igrati određenu ulogu. Tokom lečenja IPP-om, pH u želucu raste (kiselost želudačne tečnosti se

smanjuje), stoga je sekrecija gastrina kompenzatorno povećana.

Ispitivanja na životinjama mogu ukazivati da hipergastrinemiju izaziva hiperparatiroidizam, ako istovremeno postoji i poremećaj apsorpcije vitamina B12, a pri višim pH vrednostima želudačnog sadržaja raste i koncentracija homocisteina a sve to može uticati na gustinu kostiju [11]. U studiji objavljenoj 2022. godine pokazano je da je dugotrajna primena lansoprazola izazvala simptome osteoporoze kod miševa, a lansoprazol je pokrenuo povećanje kalcijuma u osteoblastima. Intracelularni kalcijum je perzistirao u visokoj koncentraciji, uzrokujući na taj način stres endoplazmatskog retikuluma i indukujući apoptozu osteoblasta [19]. U meta-analizi 10 studija na uzorku 223210 slučajeva preloma otkriven je neznatno povećan rizik od preloma kuka i pršljenova (1,25 puta) odnosno (1,50 puta), dok razlika u slučajevima preloma ručnog zgloba nije bila statistički značajna [20]. U tri od četiri uključene kohortne studije nije pokazan povećan rizik od preloma, dok je u pet od šest studija slučaja sa kontrolama utvrđen povišeni rizik (najviše 1,62 puta). Razlika u nivou rizika u pogledu trajanje lečenja nije utvrđena u meta-analizi [2]. Nedavna meta-analiza je potvrdila povećan rizik preloma kuka i pršljenova takođe uzimajući u obzir samo kohortne studije, ali trajanje IPP tretmana nije uticalo na nivo rizika - povećan rizik su, naime, prepoznali već u prvoj godini upotrebe i on se nije menjao tokom vremena [21]. U dosadašnjim istraživanjima ubedljiva veza između IPP tretmana i smanjenja gustine kostiju nije dokazana [22, 23]. Zbog toga nije bilo moguće proceniti uzročnu vezu između uzimanja IPP i uticaja na gustinu kostiju, jer je rizik samo neznatno povećan. Ipak, kliničari treba da obrate pažnju kada propisuju PPI subjektima sa već postojećim visokim rizikom od preloma i da razmotre upotrebu lekova protiv osteoporoze, kako bi kontrolisali ovaj dodatni efekat IPP na kosti.

#### GASTROINTESTINALNE INFEKCIJE

Želudačna kiselina ima baktericidni efekat na unošeni mikrobiom, a crevna mikrobiota se menja tokom IPP tretmana [24]. Učinak oba mehanizma može povećati verovatnoću infekcije *Clostridium difficile* i drugih gastrointestinalnih infekcija. Povezanost između IPP tretmana i infekcije *C. difficile* razmatrana je u tri meta-analize, kod kojih je

utvrđeno da su pacijenti lečeni IPP-om 1,7 puta više izloženi riziku da dobiju *C.difficile* infekciju od onih koji nisu koristili IPP [23–25]. Rizik je dodatno povećan kod pacijenata koji primaju antibiotike istovremeno sa IPP. Studije su bile uglavnom retrospektivne i međusobno su se razlikovale po kriterijumima unutar grupa. Trajanje terapije i doza su registrovane samo u jednom istraživanju, tako da se uz navedene opaske ne može doneti zaključak o uzročnoj povezanosti učestalosti *C.difficile* infekcije i korišćenja IPP. U nedavnoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na uzorku 18134 pacijenta na odeljenjima intenzivne nege koji su posebno ugroženo od infekcije *C.difficile* dodatni rizik za nastanak *C.difficile* infekcije od terapije IPP nije identifikovan [26]. Kao što je i bilo očekivano, najvažniji faktor rizika za nastanak *C.difficile* infekcije je bila primena antibiotika.

Istraživanje incidencije bakterijskih infekcija iz rodova *Salmonella* i *Campylobacter* su značajno ređa nego studije u vezi sa infekcijom *C.difficile*. U dve studije su utvrdili da je infekcija ovim sojevima 6 puta veća pri korišćenju IPP [27,28]. U opširnoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na uzorku od 1913925 pacijenata i blizu 7000 slučajeva infekcije salmonelom i *kampylobakterom* pokazano je lako povećanje rizika za ove infekcije u grupi koja je koristila IPP, ali su infekcije ovim bakterijama kod tih pacijenata bile češće i pre davanja IPP [29].

#### INFEKCIJE DONJIH RESPIRATORNIH PUTEVA

Povišena pH vrednost u želučanom soku može omogućiti rast bakterija, a mikroaspiracija želudačnog sadržaja može dovesti do upale pluća [11]. Veza između upotrebe IPP-a i razvoja infekcije donjeg respiratornog trakta domaćina su identifikovane u nekoliko opservacionih studija. U dvema u starijim meta-analizama nisu nađene razlike [30,31]. U novijoj meta-analizi je rizik za razvoj pneumonije kod osoba koje koriste IPP je 1,5 puta veći [32]. Prema velikoj većini istraživanja, kod korišćenja IPP rizik od infekcije donjih respiratornih puteva je veći u prvom mesecu a najizrazitiji u prvoj nedelji upotrebe.

Rezultati dvostruko slepe, kontrolisane randomizovane studije sa esomeprazolom koja je uključila više od 9000 pacijenata nisu pokazale povezanost između upotrebe IPP-a i respiratornih infekcija [33]. Na osnovu vremenskog intervala između propisivanja IPP, izgleda da je pojava simptoma respiratorne

infekcije vrlo verovatno pripisana tegobama koje daje gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) [34]. Uprkos nespornim nedostacima randomizacije istraživanja malo je verovatno da infekcije donjeg respiratornog trakta imaju bilo kakvu dokazanu klinički relevantnu uzročnu vezu sa upotrebom IPP.

#### CLOPIDOGREL I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Klopidogrel je prolek koji se aktivira u jetri dejstvom citohroma (uglavnom CIP2C19). Ovi enzimi takođe metabolišu IPP, posebno omeprazol, esomeprazol i lansoprazol. Zbog konkurencije za mesta vezivanja na enzimima stoga je teoretski moguće da istovremeno propisani IPP smanjuju efikasnost klopidogrela i time povećavaju rizik od kardiovaskularnih događaja [11]. U meta-analizi, koja je uključivala rezultate istraživanja do februara 2014. godine (39 studija sa 214851 pacijentom, od kojih je 73731 primalo istovremeno klopidogrel i IPP) [35,36] primećen je povećani rizik za smrtni ishod, infarkt miokarda, trombozu krvnih sudova i cerebrovaskularni događaj. Ukoliko uzimemo u obzir samo randomizovana ispitivanja i kohortne studije sa statističkim izjednačavanjem početnih razlika između grupa pacijenata, povećani KV rizik se ne uočava. Međutim, kakav god da je kriterijum istraživanja uključen, evidentno je da je rizik od gastrointestinalnog krvarenja kod pacijenata koji su dobijali klopidogrel i IPP bio znatno niži. Većina autora zaključuje da je razlika u zaključcima između randomizovanih i nerandomizovanih studija, verovatno, posledica osnovnog povećanja kardiovaskularnog rizika kod pacijenata koji su primali IPP u nerandomizovanim studijama. Nema ubedljivih dokaza koji bi osporavali upotrebu IPP u kombinaciji sa klopidogrelom, ali može imati smisla korišćenje prazola ili rabeprazola, koji se metabolišu drugim putevima [37].

Nema mnogo radova da bi se zaključilo o interakciji između PPI i novijih antitrombotičkih agenasa, tikagrelora i prasugrela.

#### TUMORI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Inhibitori protonskih pumpi izazivaju kompenzatornu hipergastrinemiju i istovremeno ometaju lučenje sluzi iz žlezde u fundusu želuca [11]. Dugotrajno lečenje IPP pri istovremenom postojanju *H.pylori* infekcije može dovesti do

pogoršanja gastritisa (izazvan infekcijom *H. pylori*) i do atrofije sluznice želuca, što je mogući patofiziološki mehanizam karcinogeneza u želucu. Istraživanja in vitro su pokazala trofični efekat gastrina na ćelije adenokarcinoma debelog creva. Meta-analiza je pokazala da je dugotrajna, najmanje jednogodišnja upotreba PPI povezana sa 2,45 puta većim rizikom (opseg od 1,03 do 10,7 puta) za formiranje polipa žlezda fundusa želuca [38]. Polipi fundusnih žlezda želuca povezanih sa upotrebom IPP su klinički beznačajni i ne predstavljaju rizik od malignih tumora. Pojava displazije kod ovih polipa je izuzetno retka, stoga nema potrebe za endoskopskim praćenjem i polipektomijom. Podaci o povezanosti IPP i adenokarcinoma želuca nisu konzistentni [39]. Dve meta-analize su pronašle da je rizik za nastanak karcinoma želuca prilikom korišćenja IPP do 1,5 puta, ali verovatnoća da su IPP, u stvari, propisani baš za lečenje ranih neprepoznatih simptoma karcinoma želuca u ovim studijama nije mogla biti isključena. Isto tako nekoliko istraživanja nije pružalo podatke o prisutnosti *H.pylori* infekcije. Takođe, nema ubedljivih dokaza o neuroendokrinim tumorima želuca koji su posledica terapije IPP, iako je dokazana umerena hipergastrinemija pri njihovom korišćenju [40, 41]. Pojedinačni primeri nalaza neuroendokrinih tumora pri korišćenju IPP su najverovatnije slučajni bez dokazane uzročno posledične veze sa IPP [41]. Veza između dugotrajne upotrebe IPP i kolorektalnog karcinoma takođe nije dokazana. Opsežna postmarketinška analiza na zahtev Uprave za hranu i lekove (engl. Food and Drug administration-FDA), kod osoba koje su koristile IPP nije pokazala veći rizik za nastanak tumora digestivnih organa [42,43].

Iako autori najnovije retrospektivne studije na 973000 novih korisnika IPP i 198000 novih korisnika antagonista histamin-2 receptora sugerišu da je apsolutno povišenje rizik za karcinom želuca pri upotrebi IPP veoma mali, oni podržavaju potrebu da se izbegava dugotrajna upotreba PPI kada nije medicinski indikovana [44].

#### POREMEĆAJI APSORPCIJE VITAMINA I MINERALA

Povišen pH vrednost u želucu može smanjiti apsorpciju gvožđa i vitamina B12, dok je patofiziološki mehanizam hipomagnezijemije

nejasan [11]. U retrospektivnoj kohortnoj studiji [45] i studiji slučajeva sa kontrolama [46] identifikovan je povećano rizik od nedostatka gvožđa u zavisnosti od doze i trajanja IPP tretmana. Rizik za smanjenu resorpciju gvožđa je, takođe, primećen i u kontrolisanoj studiji kod terapije antagonistima histaminskih H<sub>2</sub> receptora. U produženoj fazi dva randomizovana ispitivanja (12, odnosno 5 godina) upoređujući efikasnost IPP i antirefluksnih operacije, utvrđeno je da nije bilo razlika u zalihama gvožđa između ovih grupa ispitanika [47].

Iako uzročno posledična veza i uticaj drugih varijabli na smanjenje nivoa gvožđa u tako dizajniranim studijama ne može biti sigurno procenjen, ipak treba razmotriti i uticaj IPP ukoliko postoji nedostatak gvožđa kod osoba koje dugo i redovno koriste terapiju IPP.

Podaci o hipovitaminozi B12 kod osoba koje koriste IPP-a su oprečni.

U kontrolisanoj studiji slučajeva sa u koju je uključeno 25956 pacijenata sa nedostatkom vitamina B12 i 184199 kontrola, utvrđen je 1,65 puta veći rizik za hipovitaminozu B12 kod pacijenata koji su primali IPP duže od dve godine [48]. U napred pomenutim randomizovanim ispitivanjima o efikasnosti antirefluksa operacije ili IPP ne postoje razlike između grupa u vezi sa nedostatkom vitamina B12 [47].

Potpuno su različiti podaci o hipomagneziji. Rezultati meta-analize devet opservacionih studija su pokazali 1,43 puta povećan rizik od hipomagnezije [49], dok u kasnijoj prospektivnoj kohortnoj studiji na uzorku od 9818 pacijenata sa dugotrajnom upotrebom IPP izveštavaju o klinički značajnom sniženju nivoa serumskog magnezijuma. Pritom, rizik hipomagnezije je bio najviši kod pacijenata koji su istovremeno koristili diuretik Henleove petlje [48]. U studiji na uzorku od 414 pacijenata koji su primali IPP najmanje 6 meseci i praćeni u proseku 5,7 godine pronađeno je 57 slučajeva hipomagnezije. Kod 44 od njih prisutan je bio najmanje jedan dodatni uzročni faktor hipomagnezije. Osim toga, u većini slučajeva hipomagnezija je bila blaga i asimptomatska [49].

Hipomagnezija je, verovatno, idiosinkratični efekat IPP-a o kojem treba da razmišljamo u odsustvu drugog jasnog uzroka pomenutog poremećaja elektrolita.

#### COVID-19 I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Početak 2020. godine bilo je izveštaja da bi IPP mogli imati blagotvorno dejstvo na tok virusne infekcije SARS-CoV-2 [50, 51]. U isto vreme su se pojavljivali izveštaji o težoj progresiji bolesti kod pacijenata, koji su istovremeno uzimali IPP, zbog češćih sekundarnih infekcija i akutnog respiratornog distresa sindrom (ARDS) [52]. Za to je „okrivljena“ smanjena sekrecija u želucu. Naime, hipoacidna sredina smanjuje verovatnoću eradikacije unetih patogena, ili im omogućava porast u crevima. Kasnije objavljeni podaci iz meta-analize 5 studija sugerisu da postoji veza između uzimanje IPP-a i veći rizik od težeg toka bolesti COVID-19 [53], kao i povećana verovatnoća za infekciju SARS-CoV-2 [54]. Skupna analiza podataka iz tri od pet pomenutih studija je pokazala skoro 50% veći rizik od teške forme bolesti, odnosno od smrtnog ishoda COVID-19 kod pacijenata koji primaju IPP [55–57]. Druga objedinjena analiza je pokazala značajno povećan rizik od sekundarnih infekcija kod pacijenata koji primaju IPP [52, 58].

Velika meta-analiza objavljena februara 2022. godine imala je za cilj da se pozabavi odnosom između upotrebe PPI i težine infekcije COVID-19. Sprovedena je sistemska pretraga literature od decembra 2019. do januara 2022. godine. Uključeno je 14 studija. Procenjavana je: podložnost infekciji COVID-19, ozbiljnost COVID-19 (definisan kao kombinacija loših ishoda: prijem u intenzivnu negu, potreba za terapijom kiseonikom, potreba za respiratornom potporom ili smrt) i smrtnost od COVID-19. Zaključeno je da je upotreba PPI bila je marginalno povezana sa nominalnim, ali statistički značajnim povećanjem rizika od infekcije COVID-19. Upotreba PPI, takođe, povećala je rizik od komplikovanih i loših ishoda kod pacijenata sa COVID-19. Studija zaključuje i da je povećan rizik od infekcije COVID-19 kod korisnika PPI samo marginalan i stoga ne zaslužuje profilaktički prekid PPI kod pacijenata kojima je ovaj lek indikovao. Ova studija sugerise da PPI povećava rizik od loših kliničkih ishoda kod pacijenata sa COVID-19; prema tome, PPI treba započeti sa oprezom u ovoj populaciji. Sve pacijente sa COVID-19 koji koriste PPI, treba pažljivo pratiti zbog teških ili pridruženih bolesti. Trenutni dokazi nisu dovoljni da bi preporučili prekid PPI kod pacijenata sa COVID-19. Potrebne su dalje studije da bi se konsolidovali nalazi. Štaviše, buduće studije bi

trebalo da istraže da li varijanta COVID-19 utiče na povezanost upotrebe PPI i podložnosti i prognoze COVID-19 [59].

#### ZAKLJUČAK

IPP imaju odličan bezbednosni profil koji kviri često propisivanje za pogrešne indikacije, ili neprikladno i nepotrebno dugo trajanje lečenja. Uprkos širokoj upotrebi IPP, podaci o neželjenim efektima se zasnivaju skoro isključivo na rezultatima opservacionih studija koje su, međutim, nepodesne za definisanje uzročnosti. Identifikovani nivoi pridruženog rizika pri korišćenju IPP, uglavnom su mali i nedovoljni da bi se isključila verovatnost uticaja pristrasnosti u istraživanju. Nerealno je očekivati da se mogu sprovesti randomizovana istraživanja za sve potencijalne neželjene efekte IPP-a, iako samo na taj način možemo opravdano da zaključujemo o mogućoj uzročnosti.

Inhibitori protonske pumpe su veoma efikasni ukoliko su indikovani za peptički ulkus,

dispepsiju, sprečavanje krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta zbog nesteroidnih antiinflamatornih lekova, antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova, u prevenciji krvarenja kod kritičnih pacijenata, iskorenjivanja infekcije *Helicobacter pylori*, gastroezofagealne refluksne bolesti, lečenje Barret-ovog ezofagusa, eozinofilnog ezofagitisa i Zollinger-Ellisonov sindroma. Za sada, dok se eventualno ne pojave rezultati novih kvalitativnih istraživanja koji bi pokazali drugačije rezultate i uz trezveno razmatranje indikacija, doza i trajanja lečenja, IPP smatramo bezbednim lekovima kod kojih koristi od tretmana nadmašuju potencijalne rizike.

Kod obolelih od COVID-19 potrebna je individualna procena koristi i rizika uzimanja IPP, ili redovna provera indikacija za uzimanje IPP-a u najnižim, još efikasnim dozama ili zamena za inače manje potentne inhibitore histamin-2 receptora.

#### LITERATURA:

1. Rašić J, Rašić D, Jančićević Hudomal S, Nestorović V. Inhibitori protonske pumpe – primena i bezbednost BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA. 2013;4(1):48-56. (Pregled literature UDK: 616.333-008.8:615.03 DOI: 10.7251/BII1301048R)
2. Hanžel J, Golob S, Štabuc B Neželjeni učinki zaviralcev protonske črpalke in tveganje za potek bolezni COVID-19 Gastroenterolog. 2020;2:25–33.
3. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19–24.
4. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44.
5. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29(5):611-6.
6. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E166–71.
7. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238–46.
8. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3153–63.
9. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):116.
10. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):702–10.
11. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology.* 2017;153(1):35–48.
12. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419–28.
13. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6.
14. Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, Lin K-D, Ho B-L, Chang Y-H, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS One.* 2017;12(2):e0171006.
15. Taipale H, Tolppanen A-M, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(12):1802-1808.
16. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, et al. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS ONE.* 2020;15(9):e0237676. doi.org/10.1371/journal.pone.0237676
17. Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, Khalili H, Nguyen LH, Grodstein F, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology.* 2017;153(4):971–9.e4.
18. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(9): 1969–74.

19. Cheng, Z., Liu, Y., Ma, M. et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med.* 2022;28(1):21. doi.org/10.1186/s10020-022-00448-x
20. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1209–18.
21. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):339–47.
22. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765–71.
23. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. *Gastroenterology* 2010;138(3):896–904.
24. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):974–84.
25. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1011–9.
26. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1001–10.
27. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection: Systematic review: proton pump inhibitors and bacterial diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1269–81.
28. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2047–56.
29. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of Campylobacter and Salmonella Infections Following First Prescription for PPI: A Cohort Study Using Routine Data. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1094–100.
30. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Deshpande A, ed. PLoS ONE.* 2015;10(6):e0128004.
31. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut.* 2014;63(4):552–8.
32. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):607–13.
33. Lin WL, Muo CS, Lin WC, Hsieh YW, Kao CH. Association of Increased Risk of Pneumonia and Using Proton Pump Inhibitors in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Dose Response.* 2019;17(2):1559325819843383. doi: 10.1177/1559325819843383. PMID: 31080379; PMCID: PMC6498779.
34. Bjorkman DJ, Estborn L, Joelson S. Esomeprazole and Respiratory Tract Infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015. dostupno na: <https://www.jwatch.org/na38529/2015/07/24/esomeprazole-and-respiratory-tract-infections> (preuzeto 01.08.2022)
35. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2(1):e000248.
36. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(23):1708–13.
37. Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, Ducint D, Molimard M, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(12):661–71. doi: 10.1016/j.acvd.2013.09.002. Epub 2013 Nov 15.
38. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CDA. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(12):1706–19.e5.
39. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):73–82.
40. Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, Min S. Park Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol.* 2013;19(16):2560–8.
41. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):37–47.
42. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):73–82.
43. Rosenberg V, Tzadok R, Chodick G, Kariv R. Proton pump inhibitors long term use-trends and patterns over 15 years of a large health maintenance organization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(11):1576–1587. doi.org/10.1002/pds.5352
44. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: Population-based cohort study. *Gut.* 2022;71(1):16–24.
45. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2349–53.
46. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* 2017;152(4):821–9.e1.

47. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162-74.
48. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B 12 Deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.
49. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, et al. Low Prevalence of Hypomagnesemia in Long-Term Recipients of Proton Pump Inhibitors in a Managed Care Cohort. *Clin gastroenterol hepatol.* 2016;14(2):317-21. DOI:10.1016/j.cgh.2015.10.012
50. Ray A, Sharma S, Sadasivam B. The Potential Therapeutic Role of Proton Pump Inhibitors in COVID-19: Hypotheses Based on Existing Evidences. *Drug Res (Stuttg).* 2020;70(10):484-488. doi: 10.1055/a-1236-3041. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877948; PMCID: PMC7672704.
51. Taştemur Ş, Ataseven H. Is it possible to use Proton Pump Inhibitors in COVID-19 treatment and prophylaxis? *Med Hypotheses.* 2020;143:110018. doi: 10.1016/j.mehy. 2020.110018. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32679422.
52. Luxemburger H, Sturm L, B ever P et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med.* 2021;289(1):121-124.
53. Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2021;289(1):125-128. doi: 10.1111/joim.13183.
54. Almaro CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1707-1715. doi: 10.14309/ajg.0000000000000798. PMID: 32852340; PMCID: PMC7473791.
55. Lee SW, Ha EK, Yeniova A O et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut.* 2021;70(1):76-84.
56. McKeigue PM, Kennedy S, Weir A et al. Associations of severe COVID-19 with polypharmacy in the REACT-SCOT case-control study. *BMC Med.* 2021;19(1):51. doi: 10.1186/s12916-021-01907-8.
57. Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M, Jean-Louise F, Dwivedi AK, Goyal H. Prehospitalization Proton Pump Inhibitor (PPI) use and Clinical Outcomes in COVID-19. *Preprint.medRxiv.* 2020;2020.07.12.20151084. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151084>
58. Li J, Cao J, Cai P et al. Risk Factors of Secondary Infections in Severe and Critical Patients Hospitalized with COVID-19: A Case-Control Study. *Preprint. Research Square.* 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-55958/v1
59. Fatima K, Almas T, Lakhani S, Jahangir A, Ahmed A, Siddiqui A. et al. The Use of Proton Pump Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(3):37. doi: 10.3390/tropicalmed7030037. PMID: 35324584; PMCID: PMC8950138.

UDK 616.98:578.834]:616.1  
COBISS.SR-ID 78661129

## OŠTEĆENJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA I KOMPLIKACIJE U COVID-19 INFEKCIJI SA FOKUSOM NA POST-AKUTNI KOVID19 SINDROM

*Mila Bastać (1), Dušan Bastać (2), Anastasija Rašanin (2), Zoran Joksimović (2), Vojkan Čvorović (3), Biserka Tirmenštajn Janković (4), Stanislav Tadić (1), Jasna Strajnić (4), Maja Mladenović (4), Igor Đorđioski (4)*

(1) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (3) BEL-MEDIC, BEOGRAD; (4) ZC ZAJEČAR

**SAŽETAK:** Izazivač teškog akutnog respiratornog sindroma, korona virus 2 (SARS-CoV-2), etiološki agens COVID-19 oboljenja, može da inficira srce, vaskularna tkiva i cirkulišuće ćelije preko enzima koji konvertuje angiotenzin 2 (ACE-2), receptor ćelija domaćina za virusni protein šiljka (spike). Fokus ovog preglednog članka jeste na prevalenciji, faktorima rizika, patogenezi, kliničkom toku i sekvencama oštećenja miokarda izazvanih oboljenjem COVID-19. Dat je akcenat i na interakcije trombocita sa vaskularnim endotelom što uključuje razmatranje uloge proteina SARS-CoV-2 virusa u pokretanju razvoja generalizovanog endotelitisa, koji dalje u krug pokreće intenzivniju aktivaciju trombocita. Akutna lezija srca je uobičajena vanplućna manifestacija COVID-19 sa potencijalnim hroničnim posledicama. Kliničke manifestacije obuhvataju direktno oštećenje srca i mehanizme indirektnog imunog odgovora koji utiču na kardiovaskularni (KV) sistem i daju implikacije na lečenje pacijenata nakon oporavka od akutne COVID-19 infekcije.

**Najčešća direktna kardiovaskularna lezija** je akutna srčana lezija, prisutna je u više od 12 % svih inficiranih pacijenata. Definisana je značajnim povećanjem srčanih troponina u serumu i ehokardiografskim znacima oštećenja tekture miokarda usled inflamacije, oštećenja segmentne pokretljivosti ili globalne sistolne i dijasolne funkcije leve komore. Nekada se akutna srčana lezija ispoljava inflamacijom perikarda, aritmijama, venskim tromboembolizmom i plućnom tromboembolijom i kardiomiopatijama. Analizom 72314 potvrđenih slučajeva COVID-19 (Wuhan) nađena je ukupna smrtnost od 1663 bolesnika ili 2,3%, sa prisustvom predhodne KV bolesti u 10,5%, diabetes melitusom u 7,3% i arterijskom hipertenzijom u 6%. Kardiovaskularne komplikacije zbog COVID-19 udruženog sa komorbiditetima bile su: lezija miokarda (20%), srčane aritmije (16%), miokarditis i fulminantni miokarditis sa sniženom ejakcionom frakcijom (10%), neokluzivni infarkt miokarda i venski tromboembolizam i akutna srčana insuficijencija i kardiogeni šok. Hipertenzija i dijabetes su najčešći komorbiditeti kod inficiranih sa COVID-19, kod kojih je potrebna hospitalizacija. Danska studija zasnovana na nacionalnom registru na preko 5000 pacijenata sa hospitalizovanim COVID-19 otkrila je da je rizik od akutnog infarkta miokarda i ishemijskog moždanog udara bio 5 i 10 puta veći, respektivno, tokom prvih 14 dana nakon infekcije COVID-19 u poređenju sa periodom koji je prethodio poznatoj infekciji. Brojni pojedinačni slučajevi upućuju na izrazito visoke vrednosti i dinamiku troponina T tipičnu za neokluzivni infarkt miokarda uz normalne koronarne arterije.

**Mehanizmi indirektnih kardiovaskularnih lezija** jesu: disregulacija inflamatornih ili imunih odgovora hiperinflamacije, vaskularna tromboza i aktivacija trombocita, autoimuni fenomeni i adaptivna imunološka disfunkcija u vaskularnoj trombozi povezanoj sa COVID-19. Kardiovaskularna disfunkcija i bolest su često fatalne komplikacije teške infekcije virusom COVID-19. Srčane komplikacije mogu se javiti, čak i kod pacijenata bez osnovne srčane bolesti, kao deo akutne infekcije i povezane su sa težim oblikom COVID 19 oboljenja i povećanim mortalitetom. COVID-19 bolesnici lečeni u jedinici intenzivne nege egzitali su u 61% jer su imali akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), 44 %, teške srčane aritmije i u 31% sindrom šoka. Povišeni nivoi troponina su bili retki kod preživelih od COVID-19 sa nekomplikovanim tokom (1%–20%), česti kod teško bolesnih pacijenata (46%–100%) i skoro univerzalno povišeni kod kritično bolesnih (tj., koji zahtevaju intenzivnu negu ili mehaničku ventilaciju) i onih koji nisu preživeli. Neki obdukcijski nalazi uputili su na infiltraciju miokarda mononuklearnim leukocitima i otkrili neke slučajeve teškog miokarditisa s dilatacionim fenotipom. Među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19, dokazi o akutnom oštećenju srčane funkcije su česti i uključuju sledeće: akutna srčana insuficijencija (3%-

33%), kardiogeni šok (9%–17%), ishemija ili infarkt miokarda (0,9%–11%), ventrikularna disfunkcija leve komore (10%–41%), desne komore (33%–47%), biventrikularna (3%–15%), stres kardiomiopatija (2%–5,6%), aritmije (9%–17%), venska tromboembolija (23%–27%) i arterijska tromboza kao sekundarna virusno posredovana koagulopatija. COVID-19 je povezan sa abnormalnostima strukture i funkcije srca uključujući ehokardiografski dokaz disfunkcije leve komore, abnormalnosti regionalnog pokreta zida i blago smanjenje funkcije desne komore. Uključenošć lezije miokarda zbog SARS-CoV-2-infekcije bila je veoma rasprostranjena u čak i u pacijenata sa blagim simptomima.

**ključne reči:** COVID-19, ACE2 receptor, akutna lezija miokarda, venski tromboembolizam, neokluzivni infarkt miokarda, miokarditis, kardiovaskularne bolesti, korona virus, post-akutni COVID-19

## UVOD

Korona virusna bolest 2019 (COVID-19) izazvala je zastoj života celog čovečanstva. Katastrofalni gubici života, zbunjen zdravstveni sistem i ugroženost globalne ekonomije su neki od ishoda ove pandemije. Inficiranost Korona-virusnom bolesti 2019 (COVID-19), pogađa svetsku populaciju bez obzira na uzrast i pol, a kod prisutnih komorbiditeta, COVID-19 i komplikacije eskaliraju alarmantnom brzinom. Kardiovaskularne bolesti (KVB) per se jesu vodeći uzrok smrti na globalnom nivou sa procenom od 31% smrtnih slučajeva širom sveta od kojih je skoro 85% posledica srčanog i moždanog udara. Naučni istraživači su primetili da su osobe sa već postojećim KV bolestima i stanjima relativno osetljivije na infekciju COVID-19 [1,2]. Štaviše, to je pokazano i u komparaciji između podgrupa: lakših i težih slučajeva, preživelih i ne-preživelih, pacijenata iz Jedinica intenzivne nege i onih koji nisu bili u intenzivnoj nezi [2]. Uticaj COVID-19 preventivnih mera izolacije i karantina (lockdown-a) na KV bolesnike u Danskoj je prikazao da u to vreme u odnosu na pre-Covid-19 eru nema razlike u mortalitetu KV bolesnika. Ipak, nađen je povećan vanbolnički mortalitet a smanjen bolnički mortalitet. Nasuprot tome u Nemačkoj i Francuskoj se javlja značajno povećanje mortaliteta, čak za 12-20% kod KV bolesnika u aprilu 2021.

## Strategije za dijagnozu SARS-CoV-2

Dijagnoza COVID-19 zasniva se na kombinaciji epidemioloških kriterijuma (kontakt unutar perioda inkubacije), prisustvo kliničkih simptoma, laboratorijskih ispitivanja (PCR testovi) i metoda zasnovanih na kliničkom imidžingu. Testovi na bazi antitela i SARS-CoV-2 antigena enzimiški imunosorbentni test (ELISA) su u razvoju i još uvek nisu u potpunosti validirani. Široko rasprostranjeno testiranje pokazalo se efikasnim u fazi obuzdavanja epidemije. Kvalitet uzimanja uzoraka (duboki

bris nosa) i transporta (vreme) do laboratorija je neophodan da se izbegnu lažno negativni rezultati. Višeslojna (multislajs, multidetektorska) Kompjuterizovana tomografija pluća (MSCT) može da se koristi kao dijagnostički test za COVID-19 [3].

Znamo da prodiranje virusa SARS COV-2 i izazivanje COVID-19 infekcije, posle kratke inkubacije i različitih respiratornih simptoma, gubitka čula mirisa i/ili ukusa i opštih simptoma: povišene telesne temperature, malaksalosti, mialgija i artralgija, najčešće zahvataju plućni parenhim. Plućno oštećenje se u početku manifestuje kao sindrom gripa (kašalj i groznica), koji napreduje do pneumonije (dispneja, hipoksemija, tahipneja) i u nekim slučajevima, do akutnog respiratornog distres sindroma ili nekardiogenog edema pluća (ARDS-a). Akutna lezija srca je uobičajena vanplućna manifestacija COVID-19 sa potencijalnim hroničnim posledicama. Kliničke manifestacije obuhvataju direktno zahvatanje srca i mehanizme indirektnog imunog odgovora koji oštećuju kardiovaskularni sistem (KVS), kao i implikacije na lečenje pacijenata nakon oporavka od akutne COVID-19 infekcije [4]. Rana radiografija pluća i srca a najpouzdanije MSCT (višeslojni, multidetektorski kompjuter-tomografski sken) toraksa prikazuju detektibilne promene plućnog parenhima čak do 85% bolesnika koje mogu da protiču kako oligosimptomatski, tako i asimptomatski [5].

## PATOGENEZA AKUTNE COVID-19

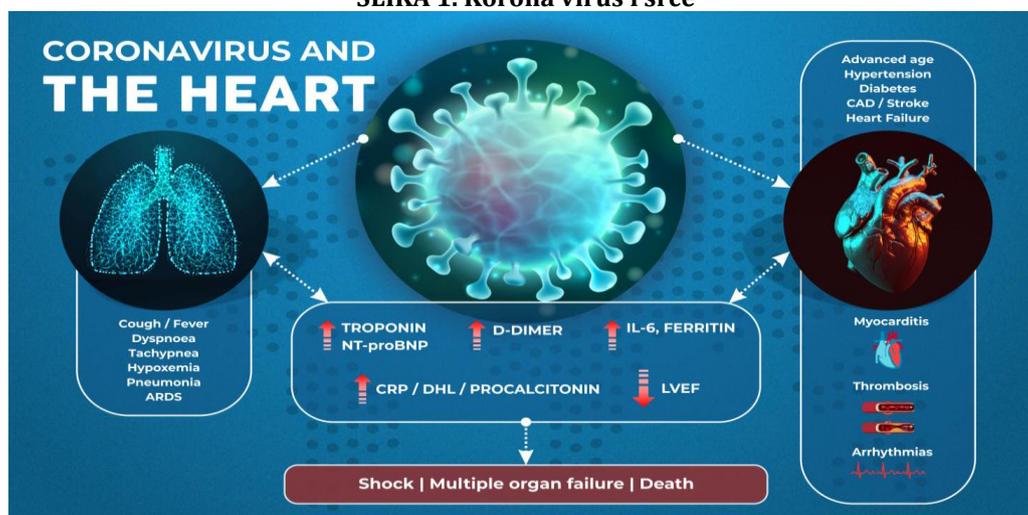
### LEZIJE MIOKARDA

Akutna COVID-19 lezija miokarda čiji je marker povišen visokosenzitivni troponin T prisutna je u >12 % inficiranih pacijenata [6]. Odatle lezija srca u pacijenata inficiranih SARS COV-2 virusom postaje udružena sa višim morbiditetom i mortalitetom [6]. Teški akutni respiratorni distres sindrom-izazvan koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ispoljava se dominacijom prekomerne produkcije inflamatornih citokina (IL-6 i TNF- $\alpha$ )

koji dovodi do sistemske inflamacije i sindroma multiple disfunkcije organskih sistema, akutno zahvatajući i KVS. Hipertenzija (56,6%) i dijabetes (33,8%) su najčešći komorbiditeti kod inficiranih COVID-19 koji zahtevaju hospitalizaciju. Srčana lezija, definisana kao povišeni visokosenzitivni troponini T i I, signifikantno je u korelaciji sa inflamatornim biomarkerima: interleukinima 6 i 2 (IL-6, IL-2) i C-reaktivnim-proteinom (hsCRP), hiperferitinemijom i leukocitozom i oslikava značajnu povezanost lezije miokarda i inflamatorne hiperaktivnosti koja je uzrokovana virusnom infekcijom [6]. Pored toga, opisani su mehanizmi pomoću kojih aktivirani trombociti intenziviraju već postojeću endotelnu aktivaciju i disfunkciju, najverovatnije izazvane oslobađanjem kalcijum-vezujućih proteina dobijenih iz trombocita (SA 100A8 i SA 100A9). Koronavirus 2 (SARS-CoV-2), etiološki agens COVID-19, može da inficira srce, vaskularna tkiva i cirkulišuće ćelije preko ACE2 (enzim koji konvertuje angiotenzin 2), receptora ćelije domaćina za virusni S-spike

protein. Endotelitis izazvan SARS-CoV-2 [1] uključuje interakciju virusnog spike (S-protein deo virusa tzv. šiljak) proteina sa endotelnim enzimom koji konvertuje angiotenzin 2 (ACE2 konvertaza) zajedno sa alternativnim mehanizmima putem nukleokapsida i viroporina. Ovi događaji stvaraju ciklus intravaskularne inflamacije i koagulacije vođene SARS-CoV-2 virusom, što značajno doprinosi lošem kliničkom ishodu kod pacijenata sa težim formama infekcije. Pacijenti sa faktorima rizika i/ili KV oboljenjima skloni su razvoju teških oblika COVID-19 i njegovih komplikacija (SLIKA 1). Odgovor domaćina na virus dovodi do znakova sistemske inflamacije, sa povećanjem markera inflamacije (hsCRP, prokalcitonin, d-dimer, IL-6, feritin, LDH) i lezije miokarda i/ili srčane disfunkcije (troponini i/ili BNP, NT-proBNP), što predisponira za akutnu srčanu insuficijenciju, miokarditis, trombozu i aritmije. Ove KV komplikacije ometaju odgovor domaćina na virus, što može dovesti do sindroma šoka, otkazivanja više organa i smrti [7]. (SLIKA 1)

SLIKA 1. Korona virus i srce



LEGENDA: CAD: bolest koronarne arterije; LDH: laktat dehidrogenaza; LVEF: ejectionna frakcija leve komore; CRP: C-reaktivni protein; IL-6: interleukin-6; ARDS: sindrom akutnog respiratornog distresa [7]. preuzeto sa [https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0066-782X-abc-20200279/0066-782X-abc-20200279-en.pdf](https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-20200279/0066-782X-abc-20200279-en.pdf)

## COVID-19 I KARDIOVASKULARNI KOMORBIDITETI

Meta-analiza 6 studija iz Kine sa 72314 COVID-19 pacijenata pokazuje visoku prevalencu arterijske hipertenzije ( $17 \pm 7\%$ ), diabetes mellitusa ( $8 \pm 6\%$ ) i KVB ( $5 \pm 4\%$ ) kao komorbiditeta [7,8]. Kod 138 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 i pneumonijom, Wang i

saradnici su našli visoku prevalencu hipertenzije (31,2%), KVB (19,6%) i dijabetesa (10,1%), a ovi komorbiditeti dovode do najtežih formi COVID 19 koja uobičajeno zahteva hospitalizaciju (hipoksemija, potreba lečenja u intenzivnoj nezi) posebno kod starijih (mediana 42-64 godine) [9]. Druga meta-analiza 7 studija, na 1576 vanhospitalno inficiranih pacijenata iznosi najvišu prevalencu komorbiditeta: hipertenzije

(21,1%), diabetesa (9,7%), KVB (8,4%) i hroničnih respiratornih bolesti (1,5%). Komparacijom teških formi COVID 19 sa umerenim i lakšim, dobijen je statistički parametar: **ODDS ratio (OR)** - odnos verovatnoće za loš ishod: za hipertenziju- 2,36 (95% CI: 1,46–3,83), za respiratorne bolesti – 2,46 (95% CI: 1,76–3,44) i najviše za KVB - 3,42 (95% CI: 1,88–6,22)/respektivno [10].

### **MORTALITET U ODNOSU NA PREDHODNE RELEVANTNE HRONIČNE BOLESTI**

Analizom 72314 potvrđenih slučajeva COVID-19 (Wuhan) nađena je ukupna smrtnost od 1663 bolesnika ili 2,3%, sa prisustvom predhodne bolesti: 10,5% sa KVB, 7,3% sa diabetes melitusom i 6% sa arterijskom hipertenzijom. Kardiovaskularne(KV) komplikacije zbog COVID-19 udruženih sa komorbiditetima bile su: lezija miokarda (20%), srčane aritmije (16%), miokarditis (10%), akutna srčana insuficijencija i kardiogeni šok (oko 5%) [8,9,11,12]. Guo i saradnici procenom kohorte od 187 pacijenta, nalazi da oni sa lezijom miokarda imaju veću prevalencu hipertenzije (63% vs 28%), diabetes (30,8% vs 8,9%), koronarne bolesti (32,7% vs 3%) i srčane insuficijencije (15,4% vs 0%) i starije su životne dobi (mediana 71,4 godina ) [9]. U grupi od 191 bolesnika, Zhou i saradnici komparirali su otpuštene iz bolnice u odnosu na preminule i preminuli su imali višu prevalencu hipertenzije (48%), diabetesa (31%) i KVB (24%) [13].

### **KARDIOVASKULARNA ZAHVAĆENOST U BOLESNIKA SA COVID-19**

COVID-19 bolesnici lečeni u jedinici intenzivne nege su imali sledeće dijagnoze od kojih su egzitirali: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) u 61 %, teške srčane aritmije u 44 % i sindrom šoka u 31 %. Neki obdukcijski nalazi uputili su na infiltraciju miokarda mononuklearnim leukocitima i otkrili neke slučajeve teškog miokarditisa s dilatacionim fenotipom [14,15]. COVID-19, kao i raniji koronavirusi i epidemije gripa upućuju na povezanost s akutnim koronarnim događajima, aritmijama i pogoršanjem hronične srčane insuficijencije, ali podaci i upućuju na razvoj de novo slučajeva KVB i pogoršanje postojećih [14]. Lezija srca u pacijenata inficiranih SARS COV-2 virusom je udružena povišenim rizikom od:

infarkta miokarda, fulminantnog miokarditisa koji se brzo razvija sa sniženom EF funkcijom leve komore, aritmijama, venskim tromboembolizmom i kardiomiopatijom koja podseća na akutni infarkt sa ST elevacijom-STEMI tzv Takotzubo kardiomiopatijom . Osim toga, SARS-CoV-2 tropizam i interakcija sa sistemom rennin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), putem ACE2 receptora pojačava inflamatorni odgovor i agresiju na srce, dovodeći do imperativnog stava o korišćenju ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB, sartani) kod inficiranih pacijenata. KV posledice dovode do loše prognoze, naglašavajući važnost njihove rane detekcije i uvođenje optimalne strategije lečenja [6]. Među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19, dokazi o akutnom oštećenju srčane funkcije su česti i uključuju sledeće: akutna srčana insuficijencija (3%-33%), kardiogeni šok (9%-17%), ishemija ili infarkt miokarda(MI) (0,9%-11%), ventrikularna disfunkcija:leve komore [10%-41%], desne komore [33%-47%], biventrikularna disfunkcija[3%-15%]), stres kardiomiopatija (2%-5,6%), aritmije (9%-17%), venska tromboembolija (23%-27%) i arterijska tromboza kao sekundarna virusno posredovana koagulopatija [4]. Danska studija zasnovana na nacionalnom registru na preko 5000 pacijenata sa hospitalizovanim COVID-19 otkrila je da je rizik od akutnog MI i ishemijskog moždanog udara bio 5 i 10 puta veći, respektivno, tokom prvih 14 dana nakon infekcije COVID-19 u poređenju sa periodom koji je prethodio poznatoj infekciji [16].

### **PROGNOZA KOD OŠTEĆENJA KVS U COVID-19 I PREDIKTORI MORTALITETA**

Prognoza zavisi od prisustva KV faktora rizika (npr. muški pol, starija starost, populacija, hipertenzija, dijabetes), komorbiditeta (npr. koronarna bolest i druge KVB, hronična opstruktivna bolest pluća, hronična bubrežna insuficijencija i maligniteti) koji predisponiraju pacijente sa COVID-19 na teže forme bolesti i povišen mortalitet [4]. Rasni i etnički dispariteti u ishodima COVID-19 su takođe evidentni [4]. Odmakla starost je nezavisni prediktor mortaliteta kod infekcije KOVID-19. Stopa mortaliteta raste sa starenjem na sledeći način: 1,3% kod pacijenata starosti 50-59 godina; 3,6% kod pacijenata starosti 60-69 godina; 8% kod pacijenata starosti 70-79 godina; i 14,8% kod pacijenata starijih od 80 godina. Populacione

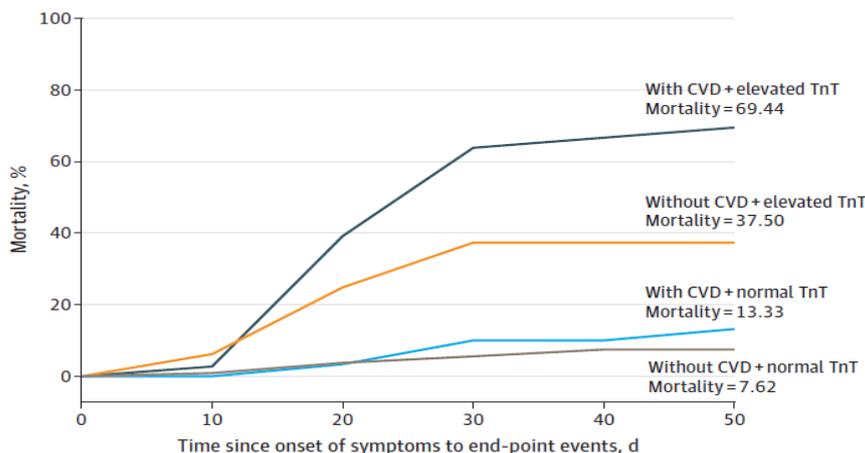
studije su izvestile o ukupnoj stopi mortaliteta od 6% kod pacijenata sa hipertenzijom, 7,3 % kod pacijenata sa dijabetesom i 10,5% kod pacijenata sa KVB. Pacijenti sa malignim tumorima imaju veći rizik od COVID-19 zbog poremećene imunološke odbrane i posledica antineoplastičnog lečenja. U Kini, među potvrđenim slučajevima COVID-19, prevalencija raka kretala se od 1% do 7%, što je više od ukupne incidencije raka u toj zemlji (0,2%). Pacijenti sa rakom češće su razvili teški oblik COVID-19 u poređenju sa onima bez raka (39% naspram 8%). Od pacijenata sa rakom koji su podvrgnuti nedavnoj hemoterapiji ili operaciji, 75% je razvilo tešku bolest u poređenju sa 3% onih koji nisu nedavno lečili [17].

Biomarkerski dokazi o srčanoj leziji su snažno povezani sa lošijim ishodom COVID-19. Povišenje srčanih biomarkera, kao što su NT-

proBNP, Troponina(Tn) T i I ili D-dimer, predviđa loše kliničke ishode. Kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19, prevalencija povišenog hs-TnT (troponin-T visoke osetljivosti) je 20% do 30%. Na osnovu tako povišenih nivoa Tn, akutna lezija miokarda se kreće od 8% do 62% prema raznim podacima a teži oblici bolesti povezani su sa većim nivoom kardijalnih biomarkera. Povišeni nivoi Tn su bili retki kod preživelih od COVID-19 sa nekomplikovanim tokom (1%-20%), česti kod teško bolesnih pacijenata (46%-100%) i skoro univerzalno povišeni kod kritično bolesnih (tj., koji zahtevaju intenzivnu negu ili mehaničku ventilaciju i onih koji nisu preživeli) [11].

Među 2736 hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 u Njujorku, čak i mala povišenja Tn I (>0,03–0,09 ng/mL) bila su povezana sa većom smrtnošću.

GRAFIKON 1. OŠTEĆENJE miokarda i ranija KVB



Podaci retrospektivne studije, COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u 7 bolnica u Wuhanu u razdoblju 23. 01. – 23. 02. 2020.[18].

Štaviše, što je veći porast TnT, veći je rizik od smrtnosti [18], (GRAFIKON 1). U poređenju sa onima bez povišenja TnI, pacijenti sa COVID-19 sa povišenim Tn imaju veći rizik od sindroma akutnog respiratornog distresa (58%–59% naspram 12%–15%), potrebu za mehaničkom ventilacijom (22%–60% naspram 4%–10%), maligne aritmije (17% naspram 2% VT/VF) i smrt (51%–95% naspram 5%–27%). Nivoi Tn i NT-proBNP se povećavaju tokom hospitalizacije kod onih koji nisu preživeli, ali ne i među preživelim [11,13,18].

## VIZUELIZACIONE METODE U DOKAZIVANJU LEZIJE MIOKARDA

COVID-19 je povezan sa abnormalnostima strukture i funkcije srca uključujući ehokardiografski dokaz disfunkcije leve komore, abnormalnosti regionalnog pokreta zida i blago smanjenje funkcije desne komore [19]. Nekoliko studija putem kardiovaskularne magnetne rezonance (CMR) registrovalo je abnormalnosti miokarda koje perzistiraju nakon akutne infekcije. U studiji na 100 pacijenata sa COVID-19 snimanje je urađeno u proseku 71 dan nakon dijagnoze COVID-19. Perikardni izliv (>10 mm) je otkriven kod 20% (20/100) pacijenata. Kasno pojačanje gadolinijuma (LGE), koje

odražava fibrozu i cicatrix, primećeno je kod 32% što je bilo značajno češće kod pacijenata sa COVID-19 nego kod zdravih kontrola ili kontrola usklađenih sa faktorima rizika. Pored toga, druge studije su primetile visoku prevalenciju edema miokarda nakon infekcije COVID-19. Da li abnormalni nalazi CMR imidžinga primećeni nakon COVID-19 odražavaju trajnu leziju srca, u ovom trenutku nije poznato zbog nedostatka dugoročnih (long term) studija.

### **RADIOGRAFIJA I MSCT GRUDNOG KOŠA**

Rani MSCT (multislajсни, multidetektorski kompjuter-tomografski sken) toraksa prikazuje detektabilne promene plućnog parenhima u čak 85% bolesnika, koje mogu da protiču i oligosimptomatski i asimptomatski. Takođe u čak 75% se javljaju COVID-19 obostrane promene pluća uz subpleuralnu i perifernu distribuciju [5]. Pored drugih virusnih pneumonija, COVID-19 pneumonija se na Rtg pulmo manifestuje periferno lokalizovanim mlečnim staklom. Perihilusno ili difuzno rasprostranjeno mlečno staklo i „crazy paving“ su često prisutni kod MSCT nalaza u COVID-19. Teško ih je samo na osnovu MSCT nalaza razlikovati od drugih oboljenja (druge virusne pneumonije, akutni respiratorni distres sindrom-ARDS, akutni hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidoza, pućna hemoragija, alveolarna proteinoza) [20,21]. Periferno lokalizovane konsolidacije sa rubnim mlečnim staklom se po izgledu ne razlikuju od nalaza kod Kriptogen organizujuće pneumonije (COP), Eozinofilne pneumonije, Vaskulitisa, Invazivne aspergiloze i treba ih tumačiti u sklopu cele kliničke slike. Organizujuća pneumonija (konsolidacija plućnog tkiva) kod COVID-19 ima iste karakteristike kao organizujuće pneumonije drugih uzroka. Nodusi sa halo znakom, sem kod COVID-19 su čest nalaz i kod drugih oboljenja. [20,21].

I kod lakših, ambulantno lećenih COVID-19 bolesnika se na radiografiji grudnog koša mogu otkriti znaci incipijentne kongestije pluća: Kerley B linije i redistribucija plućne vaskularne šare. Kod bolesnika koji se leče u jedinicama intenzivne nege može se otkriti uvećanje srćane senke-kardiomegalija, obostrani pleuralni izliv u sklopu srćane dekompenzacije i izražena kongestija pluća. MSCT je suveren u otkrivanju tromba u granama plućne arterije i dijagnozi plućne tromboembolije [16].

### **ABNORMALNOSTI KOJE UKAZUJU NA LEZIJU SRCA NA EHOKARDIOGRAFIJI**

Ehokardiografija (EHO) – (ultrazvuk srca) je najdostupnija metoda koja se može raditi i kao hitna uz krevet bolesnika (point of care-POC pristup). Ehokardiografske abnormalnosti (EA) koje se obično registruju kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 uključuju disfunkciju desne komore (RV) (26,3%), abnormalnosti pokreta zida leve komore (LV) (23,7%), globalnu disfunkciju leve komore sa sniženom Ejekcionom frakcijom leve komore (EF) < 50% (18,4%), stepen II ili III dijasolne disfunkcije (13,2%) i perikardijalni izliv (7,2%) [22]. Biomarkerski dokazi o leziji miokarda udruženi sa EA koreliraju sa većim rizikom od bolničkog mortaliteta. Zahvaćenost miokarda izazvana infekcijom SARS-CoV-2 može biti važna za dugoroćnu prognozu. Naprednim EHO tehnikama mogu da se karakterišu efekti na miokard tokom infekcija SARS-CoV-2. Imidžing deformacije (strain imaging) sproveden je kod 18 pacijenata sa SARS CoV-2 infekcijom koji procenjuju longitudinalnu, radijalnu i cirkumferentnu deformaciju ili strejn leve komore (LV) uključujući rotaciju, torziju i twisting [17]. Deformacija (strejn) LV je analizirana i u kontrolnoj grupi zdravih osoba odgovarajućeg uzrasta (n = 20). Dominatni nalaz bio je smanjen longitudinalni strejn (LS) primećen pretežno u više od jednog bazalnog segmenta LV (n = 10/14 pacijenti, 71%). Ovaj obrazac podseća na „obrnutu Tako-cubo“ morfologiju, koja nije tipična za druge virusne miokarditise. Dodatni nalazi su uključivali dvofazni obrazac sa maksimalnim postsistolnim debljanjem ili negativnim regionalnim radijalnim strejnom pretežno u bazalnim segmentima (n = 5/14 pacijenata, 36%); odsustvo ili disperzija bazalne rotacije leve komore (n = 6/14 pacijenata, 43%); smanjen ili pozitivan regionalni cirkumferentni strejn u više od jednog segmenta (n = 7/14 pacijenata, 50%); neto rotacija koja pokazuje kasni post-sistolni twist ili dvofazni obrazac (n = 8/14 pacijenata, 57%); rotacija srca koja pokazuje polifazni obrazac i/ili višu maksimalnu vrednosti tokom dijasole (n = 8/14 pacijenata, 57%). Opisna oštećenja miokarda zbog SARS-CoV-2-infekcije bila su veoma rasprostranjena čak i kod pacijenata sa blagim simptomima. Izgleda da COVID-19 oštećenja miokarda karakterišu specifićne abnormalnosti deformacije (strejna) u bazalnim

segmentima LV. Ovi podaci postavljaju ideju za prospektivno testiranje: da li su ovi parametri korisni za stratifikaciju rizika i za dugotrajno praćenje ovih pacijenata [17].

Važno je prikazati veliku metanalizu Ogungbe O. i saradnika [23] na 41013 pacijenata, gde je cilj bio kvantifikacija veze između biomarkerske lezije miokarda, koagulacije i teškog COVID-a 19 i smrt kod hospitalizovanih pacijenata. Procene efekata pojedinačnih studije o povezanosti markera miokardne lezije (troponini), disfunkcije miokarda (N-terminalni-prohormon BNP, NT-proBNP) i koagulopatija (D-dimer) i smrt ili teški/kritični COVID-19 su objedinjeni korišćenjem statističkog parametra Odds ratio (Odnosi šansi za nepovoljne događaje-OR) prema ishodima kritičnog/teškog COVID-19 i smrti. Komorbiditetisu bili hipertenzija - 39% (95% CI: 34–44%); dijabetes,- 21% (95% CI: 18%–24%); bolest koronarnih arterija, 13% (95% CI: 10–16%); hronična opstruktivna bolest pluća, 7% (95% CI: 5–8%); i istorija maligniteta, 5% (95% CI: 4–7%). Povišen troponin je bio povezan sa većim udruženim izgledima za kritični/teški COVID-19 i smrt [Odnos šanse OR: 1,76, 95% (CI: 1,42–2,16)]; Posebno O analizom odnos šansi za smrt je bio OR: 1,72, 95% (CI: 1,32–2,25), a za kritičan/teški COVID-19, OR: 1,93, 95% (CI: 1,45–2,40). Povišenja NT-proBNP su takođe povezana sa težim COVID-19 i smrću (OR: 3,00, 95% CI: 1,58–5,70). Povećanje nivoa D-dimera bilo je značajno povezano sa kritičnim/teškim COVID-19 i smrću (objedinjeni OR: 1,38, 95% CI: 1,07–1,79). Ova meta-analiza sintetise postojeće dokaze da su lezija miokarda i koagulopatija značajne komplikacije COVID-19. Revrezibilnost i funkcionalni značaj ovih komplikacija i njihov doprinos dugoročnim KV ishodima bolesti se još uvek istražuju. Pacijenti koji su se oporavili od COVID-19 mogu imati koristi od procene markera miokardne lezije, srčane disfunkcije-insuficijencije i koagulopatije za potrebe rane stratifikacije rizika [23].

Važan aspekt pandemije COVID-19 jeste povezana kolateralna šteta u zbrinjavanju mnogih drugih bolesti. Ovo uključuje otežanu dijagnostiku i lečenje svih oblika srčanih i drugih težih hroničnih bolesti drugih sistema organa a ne samo zbrinjavanje infarkta i akutnih kardioloških bolesti u toku COVID-19 pandemije što ima konsekvence na našu svakodnevnu kardiološku praksu [24,25].

### **ABNORMALNOSTI KOJE UKAZUJU NA LEZIJU NA MAGNETNOJ REZONANCIJI SRCA (CMR)**

CMR nalazi uključuju : abnormalnosti T1 mapiranja (što sugeriše difuzne promene miokarda kao što su difuzna fibroza i/ili edem); abnormalnosti mapiranja T2 (specifičnije za inflamaciju miokarda, kao što se dešava kod akutnog miokarditisa); prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma (LGE), što ukazuje na akutnu leziju miokarda i/ili fibrozu miokarda); ili zahvaćenost perikarda – sve to može ukazivati na srčane lezije povezane sa COVID-19. U sistematskom pregledu koji je obuhvatio 199 pacijenata putem CMR studija nakon oporavka kod pacijenata sa COVID-19. CMR je postavljena dijagnoza miokarditis u 40,2%, mioperikarditis u 1,5%, Takotsubo u 1,5%, ishemijsku u 2,5% i dvostruku leziju :ishemijsku i neishemijske promene u 2,0%. Regionalne abnormalnosti kretanja zida prijavljene su u 40,6%, edem (na T2 ili oporavku kratke tau inverzije) u 51,1%, LGE u 42,7% i T1 i T2 mapiranje abnormalnosti u 73% i 63%, respektivno. Dodatno, abnormalnosti mapiranja perfuzije i ekstracelularnog volumena opisane su kod 85% i 52% pacijenata, respektivno. Zahvaćenost perikarda uključivala je perikardni izliv u 24% i perikardni LGE u 22%. Ukratko, najčešća CMR dijagnoza u COVID-19 bolesnika je miokarditis, a nalazi imidžinga su uključivali dokaze o difuznom edemu miokarda i fibrozi miokarda. Međutim, važno je napomenuti da je većina prijavljenih nalaza bila blago povećanje T1 i T2 intenziteta signala, a klinički značaj izolovanih abnormalnosti T1/T2 povezanih sa COVID-19 i dalje ostaje nepoznat [26,27].

### **ZAHVAĆENOST SRCA NAKON OPORAVKA OD AKUTNOG COVID 19 OBOLJENJA -POST-AKUTNI COVID 19 (PASC) ili LONG COVID-19 SINDROM**

Određeni pacijenti zaraženi SARS-CoV-2 nastavljaju da imaju simptome nedeljama do mesecima nakon prividnog oporavka od akutne faze bolesti. Rani izveštaji sugerišu da do 10% pacijenata sa COVID-19 može doživeti „PRODUŽENI ILI LONG COVID SINDROM (LCSy)“ ili POST-AKUTNI COVID 19 (PASC). Simptomi PASC su veoma različiti po raznolikosti, ozbiljnosti i trajanju [16]. **Preliminarne studije sugerišu da do 30% pacijenata može prijaviti simptome čak 9 meseci nakon akutne**

**infekcije** [28]. Najčešći simptomi uključuju umor, pad funkcionalnog kapaciteta i tolerancije na vežbanje, kratak dah, probleme sa spavanjem i palpitacije. Neki pacijenti opisuju poteškoće sa jasnim razmišljanjem („magla u mozgu“), anksioznost i/ili depresiju. Tačni prediktori, trajanje, stepen zahvatanja srca (ili drugih organa) i potencijalni efekti različitih tretmana za PASC zahtevaju opsežno istraživanje koje je u toku [16].

Potencijal za dugotrajne srčane posledice oštećenja miokarda povezane sa COVID-19 je istaknut u CMR studijama kod oporavljenih pacijenata sa dokazima o fibrozi miokarda ili miokarditisu prijavljenim u širokom spektru od **9% do 78% pacijenata oporavljenih od akutnog COVID-19**. Među 100 pacijenata nakon COVID-19 koji su bili podvrgnuti CMR-u 2 do 3 meseca nakon dijagnoze, Puntmann i saradnici su prijavili **zahvaćenost srca u 78% sa dokazima o aktuelnom zapaljenju u 60%**. Na dan snimanja, 71% je imalo povišen hs-TnT. Srčani simptomi su bili česti i uključivali su atipični bol u grudima (17%), palpitacije (20%) i dispneju i iscrpljenost (36%). Oporavljeni pacijenti su imali nižu EF LV i veće volumene LV u poređenju sa kontrolnom grupom, koja je bila odgovarajuća po faktorima rizika. Ovakvi CMR nalazi miokarditisa i fibroze miokarda izazivaju zabrinutost u vezi sa potencijalnim dugoročnim posledicama na srca, uključujući povećan rizik od srčane insuficijencije i aritmija na osnovu prethodnog iskustva sa miokarditisom. Prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma (LGE) subepikardno i medijalno u zidu leve komore povezano sa miokarditisom često implicira nekrozu miokarda pored edema miokarda i ranije je bilo povezano sa neželjenim ishodima u višestrukim CMR studijama miokarditisa koji nisu povezani sa COVID-om [27]. Post-akutne posledice infekcije SARS-CoV-2, PASC sindrom ili LCSy, mogu se javiti kod pacijenata koji se sporo oporavljaju. Među 143 pacijenta koji su bili ambulantno lečeni nakon infekcije COVID-19, samo 12,6% je bilo asimptomatski. (Carfe A) [28]. Simptomi su uključivali umor (53,1%), dispneju (43,4%), bol u zglobovima (27,3%) i bol u grudima (21,7%); 44,1% je prijavilo pogoršanje kvaliteta života. Među 1733 otpuštena pacijenta sa COVID-19 praćena u proseku od 6 meseci nakon pojave simptoma, najčešći simptomi su bili umor ili slabost mišića (63%), poteškoće sa spavanjem (26%) i

anksioznost ili depresija (23%). Veća težina bolesti tokom hospitalizacije bila je povezana sa smanjenim kapacitetima plućne difuzije i abnormalnom radiografijom grudnog koša. (Huang C. 2021) . Nejasan je doprinos promena na srcu nakon COVID-a i akutne lezije miokarda simptomima PASC-a [29].

### DOKAZ O DIREKTNOJ SRČANOJ VIRUSNOJ INFEKCIJI PUTEM PATOLOGIJE

Autopsije srca pokazale su kardiomegaliju, proširenje desne komore, limfocitni miokarditis (14%–40%), fokalni perikarditis (19%), endokardijalnu trombozu (14%) ili endotelitis i trombozu malih koronarnih krvnih sudova (19%). Kardijalni tropizam SARS-CoV-2 je prvobitno ustanovljen kvantitativnim RT-PCR detekcijom virusne RNK u postmortalnim srcima pacijenata sa COVID-19, a zatim u endomiokardijalnim biopsijama pacijenata sa sumnjom na miokarditis. Srčani ćelijski tropizam SARS-CoV-2 je sada dokazan in situ obeležavanjem SARS-CoV-2 RNK i elektronskom mikroskopskom detekcijom čestica sličnih virusu unutar kardiomiocita, intersticijskih ćelija, i endotelnih ćelija srca post mortem [30,31]. Autopsije kod pacijenata sa akutnim miokarditisom su u nedavno pokazale dokaze o virusnoj infekciji, i replikaciji unutar kardiomiocita. Preovladavanje dokaza sugerise da SARS-CoV-2 može lako inficirati ljudske srčane miocite i da se može otkriti u miocitima na obdukciji ili endomiokardijalnom biopsijom kod pacijenata sa i bez kliničkih dokaza o zahvaćenosti srca. Patohistološki nalazi jasnog miokarditisa u pojedinačnim slučajevima gde svi elementi uverljivo sugerisu COVID-19 miokarditis ili direktno oštećenje kardiomiocita u izrazito snažnoj zapaljenskoj reakciji (citokinska oluja) uzrokovanoj viremijom, a ne mikrovaskularnu miokardnu leziju [14,32].

Od 277 srca u 22 autopsijske studije COVID-19, prijavljeno je samo 20 slučajeva miokarditisa (7,2%). Za razliku od niske prevalencije miokarditisa, intersticijska infiltracija makrofaga bez degeneracije kardiomiocita bila je uobičajena u multicentričnoj seriji autopsije COVID-19 (18 od 21 slučaja, 86%) [33]. Drugi češći histološki nalazi o kojima se izveštava u seriji autopsije COVID-19 uključuju perivaskularne i inflamatorne infiltrate miokarda, trombozu endokarda i malih krvnih sudova, endotelitis i

degeneraciju miocita. Jedna studija 39 obdukcioni srca otkrila je SARS-CoV-2 pomoću kRT-PCR u 24 (61,5%) slučajeva, sa 16 srca koje pokazuju visoko virusno opterećenje (>1000 genomskih kopija po mg ukupne RNK) [34,35]. Ostaje da se utvrdi da li heterogenost srčane histopatologije kod COVID-19 označava različite endofenotipove lezije miokarda COVID-19 ili kontinuitet jednog patološkog procesa [16].

### **PRODUŽENA NETOLERANCIJA NA NAPOR I DISAUTONOMIJA**

Sve je više dokaza o produženim simptomima COVID-19 nakon perioda akutne infekcije (PASC, LCSy) sa produženom netolerancijom na napor (nepodnošenje napora) koja postaje čest nalaz ne samo kod takmičarskih sportista i aktivnih pojedinaca, već i kod mnogih mladih i starijih preživelih od COVID-19 [3,16]. Uobičajeni simptomi povezani sa miokarditisom i PASC uključuju bol u grudima, dispneju i palpitacije. Verovatni uzroci su CMR nalazi srčane lezije, neuropatija malih nervnih vlakana uzrokovana virusom COVID-19 i disautonomija. Čest je sindrom posturalne ortostatske tahikardije povezan sa COVID-19. Relativna KV slaba kondicija tokom perioda vežbanja i ograničenja treninga je često zbunjajuća u situacijama kada se pokušava razgraničiti uzrok nepodnošenja napora [3,16].

Potencijal za povećan rizik od iznenadne srčane smrti kod post-COVID fibroze ili upale miokarda je od značaja za sportiste ili aktivne pojedince koji se vraćaju vežbanju. Širok raspon prevalencije LGE nakon COVID-19 doveo je do kontroverze oko rutinske prakse u odnosu na ciljanu upotrebu CMR-a. Stratifikacija rizika sa neinvazivnim biomarkerima, EKG-om ili ehokardiografijom može biti nesenzitivna za otkrivanje CMR abnormalnosti. Nasuprot tome, EKG promene koje se smatraju abnormalnim kod nesportista mogu predstavljati normalne varijante kod sportista. Prema Američkom koledžu za kardiologiju, sport i vežbanje, sportisti koji su se oporavili od COVID-19 mogu se vratiti sportu na osnovu biomarkera i neinvazivnog snimanja srca, uključujući EKG i ehokardiogram [3,16]. Sportistima se savetuje da ograniče vežbanje na 5 dana nedeljno, najpre minimalno uz postepeno povećanje intenziteta vežbanja. Procena kardiovaskularnog rizika se preporučuje za blage simptome koji traju duže od 10 dana; za umerene ili teške simptome, uključujući hospitalizaciju.

Dalje testiranje srca zavisi od simptoma i abnormalnih nalaza u osnovnom testiranju. Neizvesnost dugoročnih posledica i potencijal za dugoročnu evoluciju u hroničnu bolest miokarda, kardiomiopatiju i druge KV komplikacije, uključujući srčanu insuficijenciju, hroničnu sinusnu tahikardiju, autonomnu disfunkciju i aritmije, čeka dalje definisanje. Pored toga, potrebne su studije kako bi se utvrdilo da li terapijske intervencije za ublažavanje inflamatornog odgovora takođe mogu ograničiti stepen srednje do dugotrajne lezije miokarda povezane sa COVID-19. Evaluacija PASC (long-COVID-19) i preporuke za dugotrajni nadzor, praćenje i povratak vežbanju ili sportu ostaju oblasti koje treba dalje evaluirati [3,16].

### **PRINCIPI TERAPIJSKOG PRISTUPA COVID-19 INFEKCIJI SA FOKUSOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM**

Najvažniji principi u terapijskom pristupu COVID-19 pacijentima [16]: A) optimalne suportivne mere i lečenje komplikacija; B) lečenje postojećih hroničnih KVB i stanja razvijenih u sklopu COVID-19 prema aktuelnim smernicama kardioloških udruženja (ESC, AHA/ACC) uključujući inhibitore renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAASI) [14]; C) u slučajevima citokinske oluje koja je povezana s razvojem ARDS-a i miokarditisa razmotriti uvođenje imunomodulatorne terapije; D) individualna stratifikacija rizika za razvoj KV komplikacija u COVID-19 infekciji, njihova prevencija, rano prepoznavanje i lečenje [14].

Lečenje COVID-19 i komplikacija povezanih sa COVID-19 [16] nastavlja da se brzo razvija kako sve više tretmana završava testiranje u randomizovanim ispitivanjima. Tretman u ranoj fazi uključuju antivirusne lekove i monoklonska antitela protiv SARS-CoV-2.

**Antivirusni lekovi.** Remdesivir je analog nukleozida koji inhibira RNK zavisnu RNK polimerazu i jedini je antivirusni lek koji je odobrila američka Uprava za hranu i lekove (FDA) za lečenje COVID-19 [16]. Trenutno se preporučuje pacijentima hospitalizovanim sa umerenim COVID-19 koji zahtevaju dodatni kiseonik, ali korist nije utvrđena kod pacijenata kojima je potreban kiseonik sa velikim protokom, neinvazivna ventilacija ili mehanička ventilacija. Trajanje lečenja je oko 5 dana, koje se

može produžiti na 10 dana u nedostatku kliničkog poboljšanja [36].

**Monoklonska antitela** protiv SARS-CoV-2 koja su od strane FDA odobrena za hitnu upotrebu: Bamlanivimab plus etesevimab (primenjeni zajedno) su odobreni za lečenje blagog do umerenog COVID-19 kod odraslih i pedijatrijskih vanbolničkih pacijenata [37]. Pored toga, FDA je izdala dozvolu za kasirivimab i imdevimab (primenjeni zajedno) za lečenje blagog do umerenog oblika COVID-19 kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata [38]. Potencijalni kardioprotektivni efekti tretmana anticitokinima još nisu utvrđeni zbog nedoslednosti u rezultatima kliničkih ispitivanja [16].

**Kortikosteroidi** su pokazali korist u podgrupi pacijenata sa umerenim COVID-19 kojima je potreban dodatni kiseonik. U ispitivanju randomizovane evaluacije terapije COVID-19, deksametazon (6 mg jednom dnevno do 10 dana) je smanjio 28-dnevni mortalitet, ali pacijenti kojima nije bio potreban kiseonik nisu imali koristi [16,39]. U meta-analizi 7 randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) koji su uključili 1703 kritično bolesna pacijenta (uključujući one kojima je potrebna mehanička ventilacija) sa COVID-19, upotreba sistemskog deksametazona, hidrokortizona ili metilprednizolona rezultirala je smanjenjem rizika od smrtnosti od svih uzroka za 34% nakon 28 dana [16,40].

**"Oluja" oslobađanja citokina**, koja potiče od neravnoteže aktivacije T ćelija sa neregulisanim oslobađanjem interleukina (IL)-6, IL-17 i drugih citokina, može doprineti KVB kod COVID-19. U toku je testiranje terapije Anti-IL-6 antitelima. Aktivacija imunog sistema zajedno sa promenama imunometabolizma može dovesti do nestabilnosti aterosklerotskih plakova, doprinoseći razvoju akutnih koronarnih događaja [16].

**Uloga antikoagulacije u COVID-19.** Mnoge opservacione ili manje studije su istraživale koji pacijenti sa COVID-19 bi mogli imati koristi od antikoagulantne ili antiagregacione terapije u kojoj dozi i u kojoj fazi bolesti sa različitim rezultatima. Dok se čekaju dovoljno snažna, pravilno dizajnirana i izvedena duplo slepa randomizovana ispitivanja, mnoge institucije su usvojile profilaksu kod svih ili specifičnih grupa hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19. Dokumenti o konsenzusu generalno preporučuju praćenje dostupnih medicinskih preporuka zasnovanih na dokazima kako bi se izbegla

široka upotreba veće od profilaktičke doze antikoagulansa, osim ako se ne koristi kao deo istraživačke studije [16,41]. Generalno, rizik od venskog tromboembolizma (VTE) kod hospitalizovanih pacijenata dostigao je vrhunac u ranom toku pandemije, ali je kasnije došlo do pada incidence zahvaljujući usvajanju profilaktičke antikoagulacije. Velika studija danskih registara baziranih na nacionalnoj populaciji sugerise da je rizik od VTE kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 nizak do umeren i da nije značajno veći od rizika od VTE kod hospitalizovanih SARS-CoV-2-negativnih i pacijenata sa gripom [42]. **Rizik VTE u periodu nakon otpusta i u ambulantnim slučajevima COVID-19 može biti blago povišen, ali mnogo manji od rizika kod akutno bolesnih i hospitalizovanih pacijenata.**

### **Antagonisti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) inhibitori, RAASI)**

Nakon otkrića da SARS-CoV-2 koristi ACE2 za ulazak u ćeliju domaćina, pojavila se zabrinutost u vezi sa potencijalom ACE inhibitora (inhibitora angiotenzin konvertaze 2 - ACEI) i blokatora angiotenzin AT1 receptora (ARB)-a da izazovu kompenzatorno povećanje ekspresije ACE2 i pogoršaju prognozu među onima sa COVID-19. Studije opservacije koje procenjuju ishode povezane sa upotrebom ACEI i ARB među pacijentima sa potvrđenim COVID-19 [43,44] i RCTs upoređujući nastavak ili povlačenje ovih agenasa među onima koji su hospitalizovani sa COVID-19, nisu pokazali štetne efekte na preživljavanje i druge kliničke ishode [45,46]. Dakle, nastavak ACEI i ARB tokom bolesti COVID-19 preporučuje se pacijentima koji se leče ovim lekovima. Takođe se čini da u eksperimentalnim modelima ARB mogu imati potencijalno zaštitni uticaj. Nedavna opservaciona studija na preko 8910 pacijenata iz 169 bolnica u Aziji, Evropi i Severnoj Americi nije pokazala štetnu povezanost ACEI ili ARB sa smrtnošću u bolnici, dok je studija u Vuhanu pokazala da je kod 1128 hospitalizovanih pacijenata upotreba ACEI/ARB bila povezana sa manjim rizikom od infekcije COVID-19 ili ozbiljnih komplikacija ili smrti od infekcije COVID-19. Ovo je u skladu sa prethodnim uputstvima najvažnijih kardiovaskularnih udruženja, u kojima se navodi da pacijenti na

ACEI ili ARB ne bi trebalo da prekidaju ove lekove [16].

## ORGANIZACIJA ZBRINJAVANJA I SPECIFIČNOSTI NAJVAŽNIJIH KVB U TOKU COVID-19 PANDEMIJE

### *Akutni koronarni sindromi(ACS) bez elevacije ST (NSTEMI)*

Lečenje pacijenata sa NSTEME ACS treba da bude vođeno stratifikacijom rizika [3]. Testiranje na SARS-CoV-2 treba da se obavi što je pre moguće nakon prvog medicinskog kontakta, bez obzira na strategiju lečenja, kako bi zdravstveni radnik mogao da primeni adekvatne zaštitne mere i puteve zbrinjavanja. Pacijente treba kategorisati u 4 rizične grupe (tj. veoma visok rizik, visok rizik, srednji rizik i nizak rizik) i upravljati u skladu sa tim. Pacijenti sa porastom troponina i bez akutnih kliničkih znakova nestabilnosti (EKG promene, ponavljanje bola, hemodinamski stabilni) mogu se lečiti primarno konzervativnim pristupom. Neinvazivno snimanje pomoću skenreske koronarografije(CCTA) može ubrzati stratifikaciju rizika, izbeći invazivni pristup koji omogućava rano otpuštanje. Za pacijente sa visokim rizikom, strategija ima za cilj stabilizaciju uz planiranje rane (< 24 sata) invazivne strategije. U slučaju pozitivnog testa na SARS-CoV-2, pacijenti treba da budu prebačeni na invazivni tretman u bolnicu za COVID-19 opremljenu za lečenje pacijenata pozitivnih na COVID-19. Pacijente sa srednjim rizikom treba pažljivo proceniti uzimajući u obzir alternativne dijagnoze tipu 1 MI, kao što su MI tipa II, miokarditis ili lezija miokarda usled respiratornog distresa ili multiorganske insuficijencije ili Takotsubo. U slučaju da se bilo koja od diferencijalnih dijagnoza čini verodostojnom, treba razmotriti neinvazivnu strategiju i dati prednost CCTA [3].

### *Infarkt miokarda(MI) sa elevacijom ST segmenta (STEMI)*

Pandemija COVID-19 ne bi trebalo da ugrozi pravovremenu reperfuziju putem perkutane balon angioplastike sa ugradnjom stenta(PCI) ili trombolitičkom terapijom kod pacijenata sa STEMI [3]. U skladu sa trenutnim smernicama reperfuziona terapija ostaje indikovana kod pacijenata sa simptomima ishemije koji traju manje od 12 sati uz

permanentnu elevaciju ST segmenta na EKG u najmanje dva susedna odvoda. Istovremeno mora da postoji bezbednost zdravstvenih radnika i u nedostatku testiranja na SARS-CoV-2 sve pacijente treba lečiti kao da su Covid 19 pozitivni. Bezbednost zdravstvenih profesionalaca je od najveće važnosti da bi se izbegle infekcije zdravstvenih radnika.

### *Hronični koronarni sindromi (CCS)*

Pacijenti sa CCS sa kliničkim scenarijem stabilne angine pectoris su generalno pod niskim rizikom od KV događaja što omogućava odlaganje dijagnostičkih i/ili interventnih procedura u većini slučajeva [3].

Neinvazivno lečenje optimizovati i/ili intenzivirati u zavisnosti od kliničkog statusa. Kliničko praćenje putem telemedicine je opravdano kako bi se kod pacijenta rano otkrila nestabilna angina ili promene u kliničkom statusu, koje bi mogle da zahtevaju bolnički prijem kod pacijenata sa visokim rizikom.

### *Akutna srčana insuficijencija (AHF)*

Bilateralna COVID-19 pneumonija često dovodi do pogoršanja hemodinamskog statusa usled hipoksemije, dehidracija i hipoperfuzija. Osnovni mehanizmi AHF kod COVID-19 jesu akutnu ishemiju miokarda, infarkt ili inflamacija miokarda (miokarditis), akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), akutno oštećenje bubrega i hipervolemija, stress-kardiomiopatija i tahiaritmije [3]. Klinička prezentacija, prisustvo postojećih KV komorbiditeta i nalaz radiografije RTG thoraxa (kardiomegalija i/ili bilateralni pleuralni izliv, kongestija plućnih krila pri bazama) su od najveće važnosti. Značajno povišeni nivoi BNP a ne NT-proBNP takođe sugerišu akutnu HF. Preporučuje se oprezna upotreba transtorakalne ehokardiografije (TTE) uz uzglavlje pacijenta (point of care-POC) da se spreči kontaminacija osoblja i/ili opreme od pacijenta. Ista strategija lečenja akutne HF može se primeniti kod pacijenata sa i bez COVID-19 [3,47]. Što se tiče prognoze, u jednom skorašnjem izveštaju 23% svih hospitalizovanih pacijenata razvilo je AHF, dok je prevalencija hronične HF bila značajno veća u slučajevima sa smrtnim ishodom u poređenju sa preživelimima (52% naspram 12%,  $P < 0,0001$ ) [3].

### *Hronična srčana insuficijencija (CHF)*

Rizik od infekcije COVID-19 može biti veći kod hroničnih pacijenata sa srčanom

insuficijencijom HF zbog starosti i prisustva više komorbiditeta. Kod ambulantno stabilnih pacijenata sa HF, bez hitnih kardioloških stanja, ordinirajući lekar treba da se uzdrži od bolničkog lečenja. Medicinska terapija prema smernicama (uključujući pet paralelnih stubova terapije po novom ESC vodiču [3,47]: Beta-blokatore, SGLPT-2 inhibitore, antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA), diuretik Henleove petlje kod kongestije i jedan od inhibitora RAAS, najbolje sakubitril/valsartan ili ACEI, ILI ARBa), treba nastaviti kod pacijenata sa hroničnom HF, bez obzira na COVID-19. Važno je implementacija telemedicine za pružanje medicinskih saveta i praćenje stabilnih pacijenata sa COVID-19.

### **Arterijska Hipertenzija**

Utvrđena je povezanost između hipertenzije i rizika od teških komplikacija ili smrti od infekcije COVID-19 uz zbunjujući nedostatak uticaja starosti i komorbiditeta povezanih sa starenjem i hipertenzijom. Ipak, trenutno nema dokaza koji bi sugerisali da je hipertenzija sama po sebi nezavisan faktor rizika za teške komplikacije ili smrt od infekcije COVID-19 [3]. Uprkos mnogim spekulacijama, dokazi iz nedavno objavljene serije opservacionih kohortnih studija sugerišu da prethodni ili sadašnji tretman sa ACEI ili ARB ne povećava rizik od infekcije COVID-19 ili rizik od razvoja teških komplikacija od infekcije COVID-19 u poređenju na rizik kod pacijenata koji uzimaju druge antihipertenzivne lekove. Lečenje hipertenzije treba da prati postojeće preporuke u Smernicama ESC-ESH. Tokom pandemije COVID-19 nije potrebna nikakva promena ovih preporuka za lečenje [3].

### **COVID 19 Miokarditis**

Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje da SARS-CoV-2 može dovesti do svih formi miokardita od subkliničkog do fulminantnog miokarditisa. Treba posumnjati na miokarditis kod pacijenata sa COVID-19 i akutnim bolom u grudima, promenama ST segmenta, srčanom aritmijom i hemodinamskom nestabilnošću. Pored toga, dilatacija LV sa sniženom EF, globalna ili multisegmentalna hipokontraktilnost LV uz značajno povećanje kardiotroponina T i I i nivoa oba ili samo jednog natriuretskog peptide (BNP i /ili NTproBNP) uz isključenje značajnog CCS su elementi za postavljanje radne kliničke dijagnoze. Posebno treba posumnjati na

miokarditis kod COVID-19 pacijenata sa AHF: edemom pluća ili kardiogenim šokom a bez anamnestičkih podataka o predhodnom KVB. Ehokardiografija kao prva i rutinska imidžing metoda često pokazuje dijasolnu disfunkciju, multisegmentalna hipokontraktilnost, dilataciju obe komore i značajno smanjenje sistolne funkcije – pad EF) i nekad mali perikardni izliv. Oštećenja miokarda zbog SARS-CoV-2-infekcije u vidu, specifične abnormalnosti deformacije (strejna) u bazalnim segmentima leve komore bila su veoma rasprostranjena čak i kod pacijenata sa blagim simptomima [17]. CCTA je predložena kao najbolji pristup za isključivanje istovremene koronarne bolesti a CMR, ako je dostupna može se koristiti za dalju dijagnostičku procenu. Endomiokardijalna biopsija se ne preporučuje kod pacijenata sa COVID-19 sa sumnjom na miokarditis [3].

### **Efikasnost antikovid vakcinacije i post-vakcinacioni miokarditis**

Vakcine su pokazale efikasnost u smanjenju morbiditeta i mortaliteta od COVID-19 u randomizovanim kliničkim ispitivanjima i studijama u stvarnom svetu, što smanjuje i kardiovaskularne komplikacije. Njihova široka upotreba dovela je do značajnog smanjenja incidence COVID-19.

Od jula 2021. godine, CDC sistem za prijavu neželjenih događaja (VAERS) primio je preko 1100 prijava miokarditisa ili perikarditisa nakon prijema vakcinacije protiv COVID-19 (prvenstveno mRNA vakcine) i potvrdio ih je oko 70%. U Evropi (EEA) su takođe prijavljeni slučajevi miokarditisa sa mRNA vakcinama i, uglavnom kod mladih odraslih osoba, češće kod muškaraca i obično nakon druge doze vakcine. Miokarditis, koji se može otkriti magnetnom rezonancom srca, obično se javlja u roku od 3 do 5 dana nakon vakcinacije i predstavlja nelagodnost u grudima, abnormalni EKG i povišenje troponina. Iako je tačan mehanizam nepoznat, verovatno je imunološki posredovan. Moguća incidenca asimptomatskih slučajeva, faktori rizika i dugoročni efekti tek treba da se utvrde. Sve u svemu, čini se da je miokarditis nakon imunizacije COVID-19 retkost (~na 24 doze na milion vakcinisanih), blag i verovatno sam prolazi u većini slučajeva. Lečenje je prvenstveno suportivno [48,49].

## ZAKLJUČAK

Akutna lezija srca je uobičajena vanplućna manifestacija COVID-19 sa potencijalnim hroničnim posledicama. Kliničke manifestacije obuhvataju direktno oštećenje srca i mehanizme indirektnog imunog oštećenja KVS i daju implikacije na lečenje pacijenata nakon oporavka od akutne infekcije. Hipertenzija (56,6%) i dijabetes (33,8%) su najčešći komorbiditeti kod inficiranih sa COVID-19, kod kojih je potrebna hospitalizacija. KV manifestacije COVID-19 variraju, a akutna infekcija je povezana sa širokim spektrom KV komplikacija, uključujući akutne koronarne sindrome, moždani udar, srčanu insuficijenciju sa akutnim početkom, aritmije, miokarditis, venski tromboembolizam, kardiogeni šok i srčani zastoj.

Najčešće direktno oštećenje srca je akutna srčana lezija, definisana značajnim povećanjem srčanih troponina u serumu u >12% inficiranih i ehokardiografskim znacima oštećenja tekture miokarda usled inflamacije, oštećenja segmentne pokretljivosti, globalne sistolne i dijasolne funkcije leve komore i inflamacijom perikarda. Među hospitalizovanim pacijentima sa COVID-19, dokazi o akutnom oštećenju srčane funkcije su česti: akutna srčana insuficijencija (3%-33%), kardiogeni šok (9%-17%), ishemija ili infarkt miokarda (0,9%-11%), disfunkcija leve komore [10%-41%] odnosno, desne komore [33%-47%], biventrikularna

disfunkcija [3%-15%]), stres kardiomiopatija (2%-5,6%), aritmije (9%-17%), venska tromboembolija/plućna embolija (23%-27%).

Povišen troponin T je udružen sa češćim razvojem teških komplikacija: akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), malignih aritmija (VT, VF), akutne koagulopatije i akutnog bubrežnog oštećenja. Brojni pojedinačni slučajevi upućuju na izrazito visoke vrednosti i dinamiku troponina T tipičnu za neokluzivni infarkt miokarda uz normalne koronarne arterije. Patohistološki nalazi miokarditisa uverljivo sugeriraju COVID-19 miokarditis ili direktno oštećenje kardiomiocita u izrazito snažnoj zapaljenskoj reakciji, citokinskoj oluji.

Oko 10% pacijenata sa COVID-19 može doživeti „PRODUŽENI ILI LONG COVID SINDROM“ ili POST-AKUTNI COVID 19 (PASC). Simptomi PASC su veoma različiti po raznolikosti, ozbiljnosti i trajanju.

Teoretski, predviđena povećanja nivoa Angiotenzina II od strane COVID-19 infekcije mogu se obuzdati davanjem maksimalnih doza ACEI i ARB.

Kardiovaskularna disfunkcija i bolest su često fatalne komplikacije teške infekcije virusom COVID-19 a srčane komplikacije mogu javiti, čak i kod pacijenata bez osnovne srčane bolesti, kao deo akutne infekcije i povezane su sa težim oblikom COVID 19 oboljenja i povećanim mortalitetom.

## LITERATURA:

- Rossouw TM, Anderson R, Manga P and Feldman C. Emerging Role of Platelet-Endothelium Interactions in the Pathogenesis of Severe SARS-CoV-2 Infection-Associated Myocardial Injury. *Front Immunol.* 2022;13:776861. doi: 10.3389/fimmu.2022.776861. PMID: PMC8854752 PMID: 35185878
- AlShahrani I, Hosmani J, Shankar VG, AlShahrani A, Togoo RA, et al. COVID-19 and cardiovascular system-a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(2):343-351. doi: 10.31083/j.rcm2202041.
- The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020). Dostupno na: <https://www.medbox.org/document/esc-guidance-for-the-diagnosis-and-management-of-cv-disease-during-the-covid-19-pandemic#GO>
- Mina K. Chung, Joseph Loscalzo et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2021;128:1214-1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997 April 16, 2021 1219.
- Hosseiny M. et al. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19) lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 5: 1-5.
- Azevedo RB et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension* 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
- Isabela da Silva Costa et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5):805-816.
- Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242.
- Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
- Jing Yang et al, Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-95.
- Guo T. et al. Cardiovascular implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAAC*, (published online March 27), 2020;5(7):811-818.

12. Shi S, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Madjid M. et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiology.* 2020;5(7):831-840.
15. Austin Tutor et al. Spectrum of Suspected Cardiomyopathy Due to COVID-19: A Case Series. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100926.
16. Libby P, Bonow OR, Douglas L, Mann DL, Tomaselli FG, et al. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE, TWELFTH EDITION. *ELSEVIER* 2022;1743-63.
17. Stephan Stöbe et al. Echocardiographic characteristics of patients with SARS CoV 2 infection. *Clinical Research in Cardiology* 2020;109(12):1549-1566.
18. COVID-19 and Cardiology Last updated on 10 February 2022. Dostupno na <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>
19. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;142(4):342-353.
20. Jajodia A, Ebner L, Heidinger B, K CA, Prosch H. Imaging in corona virus disease 2019 (COVID-19)-A scoping review. *Eur J Radiol Open* 2020;7:100237.
21. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S et al. The Role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: A multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; 296(1):172-80.
22. Giustino G et al. Characterization of myocardial injury in patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2043–2055.
23. Ogunbe O, Kumbo B, Fadodun OA, Latha T, Meyer D et al. Subclinical myocardial injury, coagulopathy, and inflammation in COVID-19: A meta-analysis of 41,013 hospitalized patients. *IJC Heart & Vasculature.* 2022;40:100950. doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100950
24. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. COVID-19-Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation.* 2021;143(3):230-243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754.
25. Bernhard Metzler, Ivan Lechner, [...], and Sebastian J. Reinstadler. Cardiac injury after COVID-19: Primary cardiac and primary non-cardiac etiology makes a difference. *Int J Cardiol.* 2022; 350: 17–18.
26. Ojha V et al, Cardiac magnetic resonance imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of cardiac magnetic resonance imaging findings in 199 patients. *J Thorac Imaging.* 2020;36:73–83.
27. Puntmann VO, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
28. Carfè A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
29. Huang C, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232.
30. Bujia LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020;48:107233.
31. Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 and the heart: a systematic review of cardiac autopsies. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:626975.
32. Cardiology in the Time of COVID-19: Current Status of the COVID-19 Pandemic. dostupno na: <https://www.youtube.com/watch?v=KeLcqsISrZg>
33. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107300.
34. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2440–2447.
35. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol.1 & Vol.2)* 21st Edition. McGrawHill 2022; 1508-11.
36. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in patients with severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;383(19):1827–1837.
37. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2021;325(7):632–644.
38. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;384(3):238–251.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
40. Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: a structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Tri-als.* 2020;21(1):734.
41. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020;158(3):1143–1163.
42. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, et al. Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: a nationwide population-based cohort study. [published online ahead of print January 5, 2021]. *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciab003>
43. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;382(25):2441–2448.
44. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;382(25):2431–2440.
45. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers

- on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID- 19: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2021;325(3):254–264.
46. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin- angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open- label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275–284.
47. Bastać D, Joksimović Z, Pavlović S, Bastać M, Raščanin A, Đorđioski I. PROMENA PARADIGME U LEČENJU HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE PO ESC VODIČU 2021 -NOVI INOVATIVNI LEKOVI U FOKUSU. *TMG* 2022; 47(1):40-47.
48. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021 Aug 4:e2113443.
49. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol.* Published online June 29, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2833>.

UDK 616.718.5-001.48:616.13/.14  
COBISS.SR-ID 78598665

## PREKID ARTERIJSKE KOLATERALNE MREŽE KAO UZROK AMPUTACIJE POTKOLENICE NAKON KONKVAZACIJE UZROKOVANE MOTOKULTIVATOROM. STUDIJA SLUČAJA

*Ivan Golubović (1), Predrag Stojiljković (1), Mihailo Ille (2), Milan Radojković (3), Nemanja Jovanović (3), Milan Lazarević, Ivana Golubović (3), Ivan Milošević (2), Zoran Baščarević (4), Dejan Tabaković (5), Nebojša Mitić*

(1) KLINIKA ZA ORTOPEDIJU I TRAUMATOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR NIŠ, SRBIJA; (2) KLINIKA ZA ORTOPEDIJU I TRAUMATOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR BEOGRAD, SRBIJA; (3) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU, SRBIJA; (4) INSTITUT ZA ORTOPEDSKU HIRURGIJU „BANJICA”, BEOGRAD, SRBIJA; (5) KLINIKA ZA ORTOPEDIJU I TRAUMATOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR KOSOVSKA MITROVICA, SRBIJA

**Apstrakt: Uvod.** Konkvazacija noge izazvana motokultivatorom je jedna od najtežih povreda u traumatologiji kostiju i zglobova. Jaki udarci oštih noževa motokultivatora proizvode snažnu silu koja lako oštećuje i meka tkiva i kosti. Pošto se motokultivatori koriste u obradi zemljišta, rane su veoma kontaminirane prljavštinom i đubrivima, pa otuda i anaerobni bacili koji stvaraju spore, kao što su tetanus i patogeni gasne gangrene. **Studija slučaja.** Ovaj rad prikazuje lečenje muškarca starog 69 godina sa hroničnom arterijskom insuficijencijom donjih ekstremiteta koji je zadobio tešku povredu potkolenice (IIIB otvoreni prelom tibije prema Gustillu) benzinskim motokultivatorom tokom obavljanja poljoprivrednih radova. Zbog odsustva pulsacija urađena je višeslojna CT angiografija i arteriografija. Arteriografijom povređene noge potvrđena je hronična okluzija prednje tibijalne arterije i brojne stenotične lezije peronealne i zadnje tibijalne arterije. Zadnja tibijalna arterija je bila hronično začepljena u svom distalnom delu i povezana sa stopalom umereno razvijenim kolateralnim arterijama koje su obezbeđivale vitalnost povređene noge. I pored preduzetih osnovnih principa lečenja ove teške povrede (primarni hirurški tretman rana, spoljna fiksacija, rekonstrukcija mekog tkiva, antibiotska i antitetanusna profilaksa) zbog infekcije i gangrene lečenje je završeno amputacijom potkolenice. **Zaključak.** Amputacija noge se može očekivati kod ove vrste povreda u slučajevima ekstenzivne destrukcije tkiva u polju postojeće hronične arterijske insuficijencije kod starijih pacijenata, čak i u odsustvu povrede magistralnih krvnih sudova usled traumatskog prekida kolateralnih mreža kod takvih pacijenata.

**Ključne reči:** konkvazacija noge, IIIB otvoreni prelom tibije, spoljna fiksacija, hronična arterijska insuficijencija, amputacija potkolenice

### UVOD

Poljoprivrednik je jedno od najčešćih zanimanja u Srbiji. Konkvazacija noge izazvana motokultivatorom spada među najteže povrede u traumatologiji kostiju i zglobova. Čvrsti udarci oštih noževa motokultivatora proizvode snažnu silu koja lako oštećuje meka tkiva i kosti. Pošto se motokultivatori koriste u obradi zemljišta, rane su veoma kontaminirane prljavštinom i đubrivima, pa otuda i anaerobni bacili koji stvaraju spore, kao što su tetanus i patogeni gasne gangrene. Destrukcija kože i mekih tkiva, kominucija i defekt kostiju, visok nivo i anaerobne i aerobne kontaminacije i preteće infekcije čine lečenje ovih povreda, posebno

otvorenog preloma potkolenice, složenim i izazovnim [1].

Pažljivo ispiranje ovih rana, uklanjanje svih stranih tela i prljavštine i temeljan hirurški debridman oštećenog tkiva ključni su za uspešnu prevenciju infekcije, kako nespecifične tako i specifične (tetanus i gasna gangrena). Takođe, obavezna je stabilizacija preloma spoljnom skeletnom fiksacijom, antibiotska terapija i antitetanusna zaštita. Kvalitetna fizikalna terapija nakon uspešnog zarastanja rana mekog tkiva i preloma kostiju neophodna je za rani oporavak pacijenta i brži povratak svakodnevnim aktivnostima [2].

Najčešće komplikacije konkvazacije noge uključuju infekciju mekog tkiva i kostiju,

gasnu gangrenu, nepravilno zarastanje preloma i na kraju amputaciju [3,4]. Zarastanje može biti ugroženo i prognoza pogoršana zbog vaskularne insuficijencije usled povrede magistralnih krvnih sudova. Otvoreni prelomi tipa Gustilo IIIC spadaju među najteže povrede potkolenice.

Ove povrede se često javljaju kod ljudi starijih od 60 godina koji imaju prateće bolesti. Hronična arterijska insuficijencija donjih ekstremiteta u velikoj meri otežava hirurško lečenje ove povrede.

**Cilj rada** je da se prikaže pacijent koji se leči od teške konkvacije potkolenice i stopala izazvane benzinskim motokultivatorom tokom poljoprivrednih radova. Cilj nam je bio da opišemo specifičnosti takve povrede, probleme koji mogu nastati i komplikacije koje se mogu javiti tokom lečenja ove teške traume.

#### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent, star 69 godina, povređen je prilikom obrade zemlje motokultivatorom kada je mašina udarila u prepreku u tlu, promenila smer i oštrim sečivima mu nanela teške povrede i desne i leve potkolenice i stopala. Povrede su uključivale otvoreni prelom leve potkolenice Gustillo tip IIIB sa defektom mekog tkiva, tešku posekotinu dorzuma levog stopala takođe sa defektom mekog tkiva i posekotinu desne potkolenice. On je prvobitno primljen u hitnu pomoć regionalne bolnice gde su mu procenjene povrede i urađena je gipsana imobilizacija leve noge. Nakon toga, pacijent je upućen na Klinikum za ortopediju i traumatologiju Kliničkog centra Niš gde je odmah urađena reanimacija i

preoperativna priprema. Pregledom je utvrđen veliki defekt kože i potkožnog tkiva na prednjoj levoj potkolenici sa razderanom i prekinutom tetivom prednjeg mišića tibijalisa. Rendgenski snimci su otkrili smrvljeni prelom proksimalne trećine leve potkolenice i prelom medijalnog maleolusa leve noge. Deformisana je leva potkolenica u proksimalnoj trećini sa potpunim funkcionalnim oštećenjem. Krepitacije su bile pri pokretima i palpaciji mesta preloma. Prednji i zadnji tibijalni puls nisu postojali.

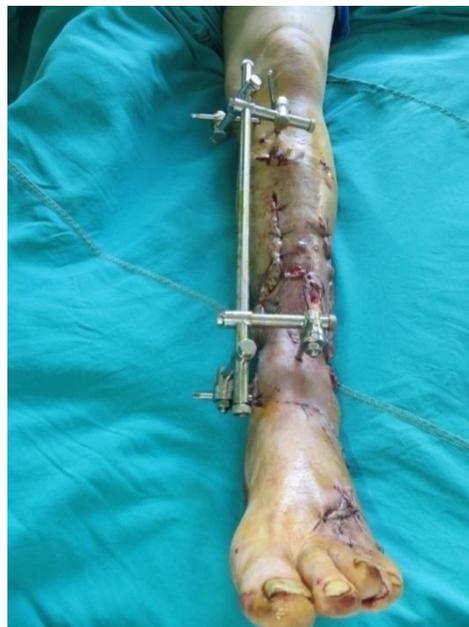
Višeslojnom CT angiografijom otkrivene su višestruke stenozе u poplitealnim i tibioperonealnim arterijama povređene noge, kao i značajne lezije u kruralnim arterijama (Slika 1). Nakon preoperativne pripreme, urađjen je hirurški zahvat 9 sati nakon povrede, uz primarnu obradu rana, redukciju preloma i spoljnu fiksaciju (slika 2). U nedostatku izraženog krvarenja, kao i povreda glavnih krvnih sudova, nije bilo potrebe za vaskularnom rekonstrukcijom.

Postoperativnom angiografijom je potvrđena hronična okluzija prednje tibijalne arterije i brojne stenotične lezije peronealne i zadnje tibijalne arterije. Zadnja tibijalna arterija je bila hronično začepljena u svom distalnom delu i povezana sa stopalom umereno razvijenim kolateralnim arterijama koje su obezbeđivale vitalnost povređene noge (slika 3). Takođe su detektovane dodatne višestruke stenozе i okluzije u proksimalnim arterijskim segmentima našeg pacijenta.

Slika 1. Višeslojna CT angiografija povređene potkolenice



Slika 2. Leva potkolenica posle primarne nege rane i spoljne skeletne fiksacije.



Slika 3. Postoperativna angiografija potkolenice.



Pacijentu je data antitetanusna zaštita i antikoagulantna profilaksa duboke venske tromboze i plućne tromboembolije (nadroparin 0,6mL/24h). Pacijent je primio postoperativnu intravensku antibiotsku terapiju (ceftriakson 2gr dnevno, amikacin 500mg/12h i metronidazol 500mg/8h). Vaskularni hirurg je dao medikamentoznu terapiju hronične arterijske insuficijencije donjih ekstremiteta.

Nakon toga, došlo je do nekroze mekog tkiva prednje potkolenice i dorzuma stopala sa suvom gangrenom trećeg prsta (Slika 4).

Slika 4. Nekroza mekog tkiva prednje leve potkolenice i dorzuma stopala sa suvom gangrenom trećeg prsta.



Sekundarni debridman rane uključujući nekrosektomiju i amputaciju gangrenoznog

trećeg prsta levog stopala urađen je u spinalnoj anesteziji (Slika 5).

Slika 5. Leva potkolenica i stopalo nakon sekundarnog debridmana rane uključujući nekrosektomiju i amputaciju gangrenoznog trećeg prsta



Usledilo je opšte pogoršanje, teška infekcija rane, infekcija oko šrafova skeletnog fiksatora i kritična ishemija potkolenice.

Multidisciplinarni tim ortopeda, vaskularnih i plastičnih hirurga doneo je odluku o amputaciji potkolenice zbog vitalne indikacije (Slika 6).

Slika 6. Teška infekcija amputacionog patrljka.



Perioperativno, pacijentu je dato 1750mL pune transfuzije krvi i 1500mL sveže zamrznute plazme. Postoperativno je nastavljena sa antibioticima (ceftriakson 2gr dnevno, klindamicin 600mg/12h i vankomicin 1gr/12h) i subkutani antikoagulans (nadroparin 0,6mL/24h). Izvršeno je detaljno svakodnevno čišćenje i previjanje rana. Međutim, došlo je do infekcije i nekroze amputacionog patrljka. Uklonjeni su svi šavovi, urađen je debridman

patrljka i on je ostavljen širom otvoren. Nastavljena je temeljna svakodnevna nega rana. Sedam dana nakon amputacije urađen je sekundarni debridman patrljka i zatvaranje rane (Slika 7). Postoperativni tok je protekao bez komplikacija. Patrljak je zarastao i šavovi su uklonjeni. Pacijent je upućen na fizikalnu terapiju i kod specijaliste za protezu ekstremiteta.

Slika 7. Amputacijski panj nakon ponovljenog debridmana i sekundarnog zatvaranja rane.



## DISKUSIJA

Poljoprivreda je jedna od najvažnijih privrednih grana u Srbiji. Povrede udova uzrokovane motokultivatorom skoro uvek uključuju oštećenje kože i mekih tkiva, povrede magistralnih krvnih sudova, teške smrvljene frakture i često traumatske amputacije. Ove povrede su veoma obogaljujuće i mogu dovesti do smrti. Mogućnosti rekonstrukcije tkiva su male i zahtevaju multidisciplinarni pristup koji uključuje ortopede, vaskularne i plastične hirurge.

Konkvazacija potkolenice izazvana benzinskim motokultivatorom zahteva hitno hirurško lečenje koje obezbeđuje zadovoljavajuće opšte stanje pacijenta. Lečenje otvorenog preloma potkolenice kontaminiranog zemljom uključuje pedantno ispiranje rane, uklanjanje svih stranih tela i prljavštine, temeljno hirurško uklanjanje oštećenog tkiva, stabilizaciju preloma spoljnom skeletnom fiksacijom, terapiju antibiotikom, zaštitu od tetanusa i odloženo zatvaranje rane [5].

Primarna hirurška nega – debridman otvorene rane preloma je ključan za prevenciju ili uspešno lečenje infekcije. Ako je moguće, to se mora uraditi u roku od šest sati nakon povrede kako bi se sprečila progresivna kontaminacija rane i infekcija, uključujući gasnu gangrenu, tetanus i osteitis. Pre primarnog tretmana neophodni su bris rane, mikrobiološki pregled za identifikaciju kontaminirajućih mikroorganizama i njihovu osetljivost na antibiotike (biogram i antibiogram). Prvi korak je pedantno ispiranje rane fiziološkim rastvorom i vodonik peroksidom (ponekad više od 10L), a zatim detaljno čišćenje i uklanjanje svih stranih tela – prljavštine, komada odeće i ostataka ćelija. Debridman mora da obuhvati opsežno hirurško uklanjanje devitalizovanog mekog tkiva (kože, masti, fascije, mišića i kosti) [6]. Pošto nekrotično mišićno tkivo predstavlja sredinu osetljivu i na aerobne i na anaerobne bakterije, prilikom debridmana mišića potrebno je obratiti posebnu pažnju na adekvatnu procenu njegove boje, konzistencije, kontraktibilnosti i krvarenja. Obavezno je hirurško uklanjanje mišićnog tkiva koje ne krvari i zateže se na dodir, nema prirodnu ružičastu zdravu boju i ne izgleda vitalno. Ako je potrebno, debridman rane otvorenog preloma može se ponoviti nakon 24 ili 48 sati (sekundarni debridman) nakon demarkacije i izlaganja dalje (nove) devitalizacije tkiva. Za uspešnu prevenciju

dubokog osteitisa i spasavanje nogu najvažnija je adekvatna primarna hirurška nega [7,8].

Dalji tretman obuhvata repoziciju kostiju i spoljašnju skeletnu fiksaciju koja je metoda izbora za stabilizaciju otvorenog preloma potkolenice osim kod Gustilo tip I preloma kada je moguća unutrašnja fiksacija. Spoljna skeletna fiksacija obezbeđuje optimalne biomehaničke uslove za uspešno zarastanje preloma, dobar pristup zbrinjavanju rana i ne treba da ometa pokrete kolena i skočnog zgloba. Postoperativno, pacijenti se rano mobilizuju, počinju sa pokretima kolena i skočnog zgloba i hodaњem [9].

Problemi vezani za spoljnu skeletnu fiksaciju uključuju uobičajenu infekciju mekog tkiva i kostiju oko šrafova aparata, posebno ako se primenjuje duže od šest meseci. Edvards i dr. su prikazali 50 (29,24%) pacijenata sa infekcijom mekog tkiva i 4 (2,33%) sa lokalnim osteitisom oko šrafova u studiji od 171 pacijenta sa otvorenim prelomom lečenim spoljnom skeletnom fiksacijom [10]. Marsh i dr. prijavili su pojavu 39 (38,61%) pacijenata sa komplikacijama u vezi sa šrafovima uređaja među 101 pacijentom sa otvorenim prelomom tibije lečenih eksternom skeletnom fiksacijom, od kojih je 10 zahtevalo zamenu uređaja. Međutim, u istoj studiji primećena je niska pojava duboke infekcije kostiju oko preloma (6%) [11].

Rana agresivna rekonstrukcija mekog tkiva tokom prvih 7 dana nakon povrede, kako bi se pokrili prelomljeni koštani segmenti kod pacijenata sa otvorenim prelomima III stepena, značajno smanjuje rizik od infekcije, nepravilnog zarastanja preloma/nezarastanja i amputacije [12]. Odloženo zatvaranje rane je poželjno i izvodi se nakon što je infekcija definitivno isključena, šivanjem ili zahvatima plastične i rekonstruktivne hirurgije (fasciokutani ili mikrovaskularni režanj), u zavisnosti od veličine defekta mekog tkiva [1].

Ranu intravensku terapiju antibioticima kod pacijenata sa otvorenim prelomima potkolenice treba započeti odmah po prijemu. Tri antibiotika se obično daju u periodu od pet dana kako bi se pokrila celokupna bakterijska flora pošto postoji velika kontaminacija zemljištem. Nakon završenog mikrobiološkog pregleda, dalje antimikrobno lečenje treba primeniti prema rezultatima antibiograma i nastaviti još 48-72 sata za otvorene prelome tipa I i II i 120 sati za tip III [6]. Antitetanusna zaštita

je obavezna za sve pacijente sa otvorenim prelomima.

Ishod lečenja kod ovakvog bolesnika zavisi, između ostalog, od rezidualne perfuzije povređene noge koja može biti smanjena kako usled povrede magistralnog suda, tako i zbog već postojeće hronične arterijske insuficijencije. Pošto je naš pacijent imao izraženu uznapredovalu asimptomatsku okluzivnu arteriosklerozu noge potvrđenu angiografski, odsustvo klinički značajne kritične ishemije moglo se objasniti samo funkcionalnom kolateralnom cirkulacijom koja je kompenzovala ozbiljan perfuzioni deficit. Ekstremna trauma kakva je prikazana kod našeg pacijenta, uključujući povredu i isključenje kolateralnog arterijskog snabdevanja krvlju, može dovesti do kritične ishemije noge i gangrene. Iskustvo sa našim pacijentom kod koga je došlo do posttraumatske gangrene ekstremiteta i amputacije pokazuje težinu posledica oštećenja kolateralne cirkulacije koje je često neizbežno kod ovakvih povreda. S obzirom da vitalnost nogu kod pacijenata sa hroničnom arterijskom insuficijencijom može zavisiti od prohodnosti ne

više od jednog jedinog naizgled beznačajnog kolateralnog suda prečnika 1-2 mm, njegovo oštećenje usled traume ili hirurške ligacije može smanjiti perfuziju do kritične ishemije i gangrene.

Amputacija potkolenice zbog kontaminirane sredine zahteva odloženo zatvaranje patrljka kada nema znakova infekcije.

#### ZAKLJUČAK

Amputacija noge može se očekivati kod konkvazantnih povreda potkolenice u slučajevima ekstenzivne destrukcije tkiva u polju postojeće hronične arterijske insuficijencije kod starijih pacijenata, čak i u odsustvu povrede magistralnih krvnih sudova usled traumatskog prekida kolateralnih mreža.

*Zahvalnost: Ovaj rad je deo projekta III 41017 Virtuelni osteoartikularni sistem čoveka i njegova primena u pretkliničkoj i kliničkoj praksi, koji finansira Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije.*

#### LITERATURA:

- Golubović Z, Stojiljković P, Mačukanović-Golubović L, Milić D, Milenković S et al. Lečenje otvorenih preloma potkolenice metodom spoljne skletne fiksacije. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65(5): 343-7.
- Cross WW, Swiontkowski MF. Treatment principles in the management of open fractures. *Indian J Orthop.* 2008; 42(4): 377-86.
- Kohlprath R, Assal M, Ucakay I, Holzer N, Hoffmeier P, Suva D. Open fractures of the tibia in the adult: surgical treatment and complication. *Rev Med Suisse* 2011; 7(322): 2482-4.
- Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures. A new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984; 24: 742-6.
- Golubovic I, Stojiljkovic P, Golubovic Z, Jeremic S, Radojkovic M, Stevanovic G et al. Leg amputation caused by petrol tiller with open lower leg fracture. *Acta Medica Medianae* 2014; 53(1): 34-41.
- Golubovic I, Ristic B, Stojiljkovic P, Ciric M, Golubovic I, Radovanovic Z et al. Results of open tibial fracture treatment using external fixation. *Srp Arh Celok Lek.* 2016; 144(5-6): 293-9.
- Golubovic I, Vukasinovic Z, Stojiljkovic P, Golubovic Z, Stamenic S, Najman S. Lecenje otvorenih segmentnih preloma potkolenice metodom spoljne skletne fiksacije. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(11-12): 737-7.
- Kindsfater K, Jonassen EA. Osteomyelitis in grade II and III open tibia fractures with late debridement. *J Orthop Trauma* 1995; 9(2): 121-7.
- Mitkovic M, Bumbasirevic M, Golubovic Z, Micic I, Mladenovic D, Milenkovic S, et al. New concept in external fixation. *Acta Chir Iugosl* 2005; 52(2): 107-11.
- Edwards CC, Simmons SC, Browner BD, Weigel MC. Severe open tibial fractures. Results treating 202 injuries with external fixation. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 230: 98-115.
- Marsh JL, Nepola JV, Wuest TK, Osteen D, Cox K, Oppenheim W. Unilateral external fixation until healing with the dynamic axial fixator for severe open tibial fractures. *J Orthop Trauma.* 1991; 5: 341-8.
- Caudle RJ, Stern PJ. Severe open fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(6): 801-7.

UDK 616.12-008.313-085  
COBISS.SR-ID 78579465

## ZNAČAJ ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U PREVENCIJI TROMBOEMOLIJSKIH KOMPLIKACIJA KOD PACIJENTA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM TOKOM 14-TOGODIŠNJEG PRAĆENJA - PRIKAZ SLUČAJA

Anastasija Raščanin (1), Dušan Bastać (1), Mila Bastać (2), Maja Mladenović (3), Igor Đorđioski (3), Ivana Arandjelović(3)

(1)INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", KOSANČIĆEV VENAC BR.16, ZAJEČAR; (2) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (3) ZC ZAJEČAR

**Sažetak:** UVOD. Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća dugotrajna aritmija i predstavlja jedan od glavnih problema javnog zdravlja pre svega zbog starenja opšte populacije, kod koje se ova aritmija češće javlja i može da izazove tromboembolijski moždani udar. Kardioembolijski moždani udar udružen sa AF je obično težak, sklon recidivima i često fatalan ili sa trajnom nesposobnošću. Uobičajeni faktori rizika za moždani udar sumirani su u kliničkom skor baziranom na faktorima rizika koji se naziva **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** Skor. Antikoagulantni efekat se meri internacionalnim normalizovanim odnosom protrombinskih vremena (PT/INR). Loša kontrola antikoagulantnog efekta povećava rizik kako od tromboembolijskih, tako i od hemoragijskih komplikacija. Optimalan balans između koristi i rizika od primene oralnih antagonista vitamina K (VKA) postiže se kada je INR 2,0 do 3,0 i vreme provedeno u tom terapijskom opsegu (TTR) ≥ 70%. **PRIKAZ SLUČAJA:** Prikazujemo slučaj pacijentkinje gde je sprovedena uspešna prevencija ponovnih tromboembolijskih komplikacija tokom 14-togodišnjeg praćenja. Na ovaj način se potvrđuje značaj oralne antikoagulantne terapije, kada je INR u terapijskom opsegu u najvećem broju merenja. Pacijentkinja M.D, starosti 60 godina prvi put dolazi na pregled u Internističku ordinaciju "Dr Bastać" 2008. godine zbog osećaja nestabilnosti i osećaja lupanja srca. Zbog hipertenzije gradus II koja nije dobro regulisana uzima antihipertenzivnu terapiju dve godine unazad. Pacijentkinja leči povišen holesterol statinima. Navodi da je pre dve godine imala prvi moždani udar a pre godinu dana se desio i drugi moždani udar. Oba moždana udara su verifikovana višeslojnim kompjuter-tomografskim skenom (MSCT) endokranijuma. Našoj pacijentkinji je izračunat visok **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** skor 4 (hipertenzija, ženski pol i prethodni moždani udar) a procenjeni godišnji rizik za moždani udar iznosi 9,27 %. Njen rizik od krvarenja -HAS BLED Skor je umeren i iznosi 2 (hipertenzija, CVI). Na osnovu **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** rizik od neželjenih tromboembolijskih događaja je visok i zahteva uvođenje oralne antikoagulantne terapije. Pacijentkinji je uveden u terapiju acenokumarol po šemi da vrednost PT/INR bude između 2.0 i 3.0. Dobra antikoagulisanoost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT /INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena) dok je slaba antikoagulisanoost: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%). U slučaju naše pacijentkinje TTR iznosi oko 70 % što predstavlja odličnu antikoagulisanoost. Tokom 14 godina praćenja na tri meseca, kao i na skorašnjoj kontroli 2022 godine pacijentkinja se oseća dobro, bez novih tromboembolijskih komplikacija i bez epizoda krvarenja. **ZAKLJUČAK.** Antitrombotskom terapijom sa vitamin K antagonistima postignuta je dobra antikoagulisanoost kod naše pacijentkinje i dugorajna uspešna prevencija kardioembolijskih moždanih udara kod AF. Ističemo potrebu visoke motivisanosti pacijenata za redovno praćenje nivoa antikoagulisanoosti putem INR i punu angažovanost ordinirajućeg lekara. Povodom ovog slučaja ističemo čest problem kašnjenja sa uvođenjem antokoagulantne terapije kod atrijalne fibrilacije. Prevencija moždanog udara je kamen temeljac u zbrinjavanju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

**Ključne reči:** atrijalna fibrilacija, prevencija moždanog udara, tromboembolijski moždani udar, vitamin K antagonisti, non-vitamin K antikoagulantni lekovi, INR, TTR,

### UVOD

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća dugotrajna aritmija i predstavlja jedan od glavnih problema javnog zdravlja pre svega zbog

starenja opšte populacije, kod koje se ova aritmija češće javlja i izaziva tromboembolijski moždani udar [1]. Atrijalnu fibrilaciju (AF) karakteriše dezorganizovana, brza i nepravilna

aktivacija pretkomora, uz nedostatak kontrakcije pretkomora i sa nepravilnom frekvencijom komora. Elektrokardiografski se registruju apsolutno nepravilni RR intervali (zbog čega se naziva i apsolutna aritmija), nedostatak P talasa i pretkomorska frekvenca je veća od 300/min. Faktori rizika za razvoj AF, osim starosti, obuhvataju hipertenziju, dijabetes melitus, oboljenje srca i apneju tokom spavanja/sleep apnea). AF petostruko povećava rizik od ishemijskog moždanog udara. Kardioembolijski moždani udar udružen sa AF je obično težak, vrlo sklon recidivima i često fatalan ili sa trajnom nesposobnošću [2]. Ishemijski moždani udar kod bolesnika sa AF najčešće je uzrokovan diseminacijom tromba formiranog u aurikuli leve pretkomore [3]. Rizik za moždani udar udružen sa AF nije homogen, zavisi od prisustva specifičnih faktora rizika/modifikatora

moždanog udara. Uobičajeni faktori rizika sumirani su u kliničkom skoru baziranom na faktorima rizika koji se naziva **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** Skor. Kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost 65-74 godina, dijabetes, periferna vaskularna bolest i ženski pol donose po 1 poen, dok prethodni ishemijski moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA) kao i starost  $\geq 75$  godina nose 2 poena u ovom skoru (TABELA 1). Doživotna antikoagulantna terapija preporučuje se uvek kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u prevenciji moždanog udara kada je **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** skor  $> 2$  kod muškaraca i  $> 3$  kod žena (klasa preporuka I, nivo dokaza A), a može biti razmotrena kod **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** skora = 1 kod muškaraca ili = 2 kod žena (klasa preporuka IIa, nivo dokaza B) [4].

TABELA 1. **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** skor: Klinički faktori rizika za moždani udar i tranzitorni ishemijski atak

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b> Skor faktori rizika		Skor
C	Kongestivna srčana insuficijencija	1
H	Hipertenzija	1
A2	Starost $>75$ godina	2
D	Dijabetes	1
S	Šlog/tranzitorni ishemijski atak	2
V	Vaskularna bolest	1
A	Starost 65-74 godina	1
Sc	Ženski pol	1
Maksimalni skor		9

TABELA 2. Jednogodišnja učestalost moždanog udara (%) kod AF prema vednosti **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC** skor

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b> skor	Jednogodišnja učestalost moždanog udara %
0	0.78
1	2.01
2	3.71
3	5.92
4	9.27
5	15.26
6	19.74
7	21.50
8	22.38
9	23.64

Pre uvođenja oralne antikoagulantne terapije bi trebalo proceniti rizik od krvarenja i za to se koristi HAS-BLED skor (hipertenzija,

abnormalna bubrežna/renalna funkcija, prethodni moždani udar, anamneza o krvarenju ili predispozicija, labilan INR, starost preko 65

godina, upotreba droga/alkohola). Ukoliko je on visok, odnosno preko 3, treba razmotriti korekciju faktora rizika koji se mogu modifikovati i češće pratiti te pacijente. Visok

skor nije razlog obustave antikoagulantne terapije već nalaže povećanu opreznost. (klasa preporuka IIa, nivo dokaza B) (TABELA 3) [5].

TABELA 3. HAS-BLED Skor: procena rizika od krvarenja za pacijente sa AF

Faktori rizika		Skor
H	Hipertenzija	1
A	Abnormalna funkcija jetre ili bubrega (1 poen za svaki)	1 ili 2
S	Šlog	1
B	Krvarenje ili predispozicija	1
L	Labilne vrednosti INR	1
E	Stariji od 65 godina	1
D	Lekovi ili alkohol (1 poen za svaki)	1 ili 2
Maksimalni skor		9

Više od 60 godina u prevenciji moždanog udara kod pacijenta sa AF koriste se vitamin K antagonisti (VKA) [6]. Oralni VKA su derivati kumarina koji inhibiraju sintezu vitamin K – zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X) u jetri. Predstavnicima ove grupe lekova su acenokumarol, varfarin i fenprokumon [7]. Bezbedna i efikasna primena ovih lekova podrazumeva redovne kontrole pokazatelja intenziteta anti-koagulantnog efekta VKA koji je označen kao INR-a (internacionalni normalizovani odnos protrombinskih vremena pacijenta prema zdravoj kontroli), koji treba da bude u opsegu od 2,0 do 3,0 [8].

Loša kontrola INR-a povećava rizik kako od tromboembolijskih, tako i od hemoragijskih komplikacija, a optimalan balans između koristi i rizika od primene oralnih VKA postiže se kada je TTR odnosno vreme u terapijskom opsegu ≥ 70% [9].

Poslednjih nekoliko godina završeno je više randomizovanih kliničkih studija faze III koje su poredile efekat novih oralnih antikoagulantnih lekova (NOAC ili pravilnije ne-vitamin K antagonista) sa varfarinom u prevenciji trombo-embolizma u AF. Novi lekovi su podeljeni u dve grupe:

- oralni direktni inhibitori trombina (dabigatran) i
- oralni direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban).

Prednost novih lekova leži u manjem broju klinički značajnih interakcija sa hranom i drugim lekovima i odsustvu potrebe za redovnim

laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog efekta, uz jednaku efikasnost u prevenciji tromboembolija i manju učestalost značajnih krvarenja u poređenju sa VKA [10,11].

### Prikaz slučaja

Prikazujemo slučaj pacijentkinje kojim se ukazuje na značaj oralne antikoagulantne terapije, kada je najveći deo vremena INR u terapijskom opsegu između 2-3, u prevenciji ponovnih tromboembolijskih komplikacija tokom 14-togodišnjeg praćenja. Dokumentacija za izradu ovog rada je elektronski zdravstveni karton pacijenta kao i njegova lična medicinska dokumentacija (nalazi laboratorijskih analiza, izveštaji lekara specijalista i otpustna lista). Primenjen je metod retrospektivne analize medicinske dokumentacije.

Radi se o pacijentkinji M.D, starosti 60 godina koja prvi put dolazi na pregled u Internističku ordinaciju "Dr Bastać" 2008. godine zbog osećaja nestabilnosti i osećaja lupanja srca. Zbog hipertenzije gradus II koja nije dobro regulisana uzima antihipertenzivnu terapiju dve godine unazad, leči povišen holesterol statinom. Lupanje i preskakanje srca traje unazad 2 godine. Navodi da je pre dve godine imala prvi moždani udar a pre godinu dana se desio i drugi moždani udar (hemipareza levo). Oba moždana udara su verifikovana višeslojnim kompjuter-tomografskim skenom (MSCT) endokranijuma. Pacijentkinja je nepušač, predgojazna BMI 29.0 sa izraženom abdominalnom gojaznošću (obim struka 104cm)

i metaboličkim sindromom. Pri fizikalnom pregledu utvrđujemo da je pacijentkinja kardiopulmonalno kompenzovana i hemodinamski stabilna. Srčani ritam je nepravilan, tonovi jasni, šumovi se ne registruju. Krvni pritisak na dolasku izmeren na brahijalnoj arteriji obostrano je 170/100 mmHg.

Auskultacijom pluća nalazi se normalan disajni šum. Jetra nije uvećana i nema pretibijanih edema. Hematološke i biohemijske analize su u granicama normale. EKG na dolasku: atrijalna fibrilacija, fr 85/min, normogram, inkompletni blok leve grane, horizontalna depresija ST -0,5 u V5-V6 (Slika 1).

Slika 1. EKG na dolasku iz 2008. godine



Ehokardiografski nalaz iz 2008. godine ukazuje da je leva komora normalnih dimenzija bez hipertrofije miokarda i sa očuvanom globalnom sistolnom funkcijom i dijastolnom disfunkcijom gradus I. Nema segmentnih ispada u kontraktivosti zidova leve komore. Mitralni kuspisi su lako voluminozniji sa minornom mitralnom regurgitacijom. Leva prekomora lako dilatirana, 39 mm merena u standardnom parasternalnom preseku. Desna komora normalnih dimenzija.

Nakon završenog fizikalnog pregleda i dodatne dijagnostike izračunat je rizik od moždanog udara **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** Skor kao i **HAS BLED** Skor. Našoj pacijentkinji je izračunat visok rizik od moždanog udara - **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** skor 4 (hipertenzija, ženski pol i prethodni moždani udar) a procenjeni godišnji rizik za moždani udar iznosi 9,27 %. (TABELA 2). Izračunati rizik od krvarenja - **HAS BLED** Skor iznosi 2 (hipertenzija, CVI). Na osnovu **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** rizik od neželjenih tromboembolijskih događaja je visok i zahteva odmah uvođenje oralne antikoagulantne terapije. Pacijentkinji se u terapiju uvodi acenokumarol po šemi da vrednost PT/INR bude između 2.0 i 3.0 uz

napomenu da ukoliko dođe do epizode ozbiljnog krvarenja obustavi uzimanje acenokumarola, da proveri vrednost PT/INR-a i da se javi lekaru. Nakon ovog prvog pregleda pacijentkinja je redovno dolazila na kontrolne preglede. PT/INR je rađen u početku na 2 nedelje a kasnije na mesec dana. Kada je postignuta stabilnost u INR, bile su dovoljne kontrole INR na 2 meseca, što je optimalno za ove pacijente.

Vreme u terapijskom opsegu (TTR) nije moglo da se izračuna najčešće korišćenom metodom Rosendaal-a zbog nepostojanja dovoljno velikog broja merenja INR-a u toku godina dana (12 odnosno jednom mesečno). Zato je korišćena metoda koju su u svojoj studiji "Jednogodišnje praćenje kvaliteta oralne antikoagulantne terapije u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i analiza uticaja na kvalitet antikoagulacije" koristili Dr D. Bastać i saradnici gde je kriterijum za odličnu antikoagulisnost bio da u toku godinu dana 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude  $\geq 2$  - TTR >60-85% vremena). Dobra antikoagulisnost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT/INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50-60% vremena) dok je slaba antikoagulisnost: 0-2

izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%) [3]. U slučaju naše pacijentkinje TTR iznosi oko 70 % što predstavlja odličnu antikoagulisanoost.

Tokom 14 godina redovnog praćenja na tri meseca, kao i telefonskim konsultacijama oko postizanja optimalnog INR, kao i na skorašnjoj kontroli 29.04.2022. godine, pacijentkinja ima dobru antikogulisanoost, stabilan INR i subjektivno se oseća dobro. Hipertenzija je regulisana, LDL holesterol <1,4mmol. Zahvaljujući tome pacijentkinja je bez novih tromboembolijskih komplikacija i bez epizoda krvarenja.

#### DISKUSIJA

Poslednjih nekoliko godina završeno je više randomizovanih kliničkih studija faze III koje su poredile efekat novih oralnih antikoagulantnih lekova sa varfarinom u prevenciji trombo-embolizma u AF. Novi lekovi su podeljeni u dve grupe: oralni direktni inhibitori trombina (dabigatran) i oralni direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Prednost novih lekova leži u manjem broju klinički značajnih interakcija sa hranom i drugim lekovima i odsustvu potrebe za redovnim laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog efekta, uz jednaku efikasnost u prevenciji tromboembolija i manju učestalost značajnih krvarenja u poređenju sa VKA [10,11]. Ali, prikazani slučaj pokazuje da se i klasičnom antitrombotskom terapijom sa VK antagonistima može postići dugotrajna uspešna prevencija ponavljanih kardioembolijskih moždanih udara u bolesnika sa permantnom atrijalnom fibrilacijom.

Visok **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc** skor 4 (hipertenzija, ženski pol i prethodni moždani udar) sa procenjenim godišnjim rizikom za moždani udar 9,27 % bio je apsolutna indikacija za uvođenje antikoagulantne terapije kod naše pacijentkinje. Njen rizik od krvarenja - HAS BLED Skor je umeren i iznosi 2 (hipertenzija, CVI). Na osnovu **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc** rizik od neželjenih tromboembolijskih događaja je visok i uvedena je odmah oralna antikoagulantna terapija acenokumarolom po šemi da vrednost PT/INR bude između 2.0 i 3.0 Nažalost, zbog kašnjenja u terapijskom smislu, propušteno je 2 godine od strane ordinirajućih lekara i tek posle 2 moždana udara mi uvodimo antikoagulantnu terapiju. Problem kašnjenja sa uvođenjem antokoagulantne terapije kod posebno asimptomatske AF je veliki u praktičnom radu.

Potreban je napor u medicinskoj praksi da se rano uvede oralna antikoagulantna terapija kod AF i izbegnu dobro preventabilni događaji kao što je kardioembolijske komplikacije, posebno moždani udar.

Osobe koje nemaju finansijsku mogućnost za uzimanje NOAK-a, mogu biti adekvatno lečene kvalitetnom antikoagulacijom dikumarolskim preparatima (VKA) uz angažovanje ordinirajućeg lekara i motivisanost pacijenta. Ipak, jasne indikacije za prelazak sa antagonista vitamina K na NOAK bez obzira na finansijsko opterećenje pacijenta jesu: labilan INR, česta krvarenja, tromboembolijski ataci uprkos relativno dobrom vremenu provedenom u terapijskom opsegu (TTR).

Sa druge strane antagonista vitamina K imaju prednost kod AF u prevenciji moždanog udara kada su novi antikoagulantni lekovi (NOAC, non-VK antagonisti) kontraindikovani kod AF u sklopu mitralne stenoze i kod mehaničkih veštačkih valvula. Takođe, kod teže bubrežne insuficijencije, kada je brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min i kod svih bolesnika na hemodijalizi mora se sa NOAK-a preći na dikumarolske preparate.

#### ZAKLJUČAK

Prikazani slučaj potvrđuje stav da se i u eri novih antikoagulantnih lekova NON-VK antagonista (NOAK-a) klasičnom antitrombotskom terapijom sa Vitamin K antagonistima može postići dobra antikoagulisanoost i dugotrajna uspešna prevencija ponavljanih kardioembolijskih moždanih udara u bolesnika sa permantnom ali i paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom na osnovu **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc** skora. Takođe se može postići odsustvo značajnih hemoragijskih komplikacija, čiji rizik procenjujemo HAS BLED Skorom.

Tokom 14 godina praćenja na tri meseca, kao i na skorašnjoj kontroli, 2022. godine naša pacijentkinja je bez novih tromboembolijskih komplikacija i bez epizoda krvarenja. To dokazuje da bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom mogu biti adekvatno lečeni kvalitetnom antikoagulacijom dikumarolskim preparatima uz veliko angažovanje ordinirajućeg lekara i dobru motivisanost pacijenta i kada nemaju finansijske mogućnosti za prelazak na NON VITAMIN K antikoagulantne lekove.

Povodom ovog slučaja ističemo čest problem kašnjenja sa uvođenjem antokoagulantne terapije kod atrijalne fibrilacije. Potreban je napor u medicinskoj praksi da se rano uvede oralna antikoagulantna terapija kod

AF i izbegnu dobro preventabilni događaji kao što su kardioembolijske komplikacije posebno moždani udar. Prevencija moždanog udara je kamen temeljac u zbrinjavanju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

#### REFERENCE:

1. Tatjana S. Potpara, Marina M. Ličina, et al. Prevencija tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije: savremeni aspekti i perspective. *Srce i krvni sudovi*. 2012; 31(2): 68-76.
2. Kasper D, Hauser S, Jameson L. et al. Harisonovi principi interne medicine - prevod sa engleskog jezika. 2021; 19(2):1485-1486.
3. Arandelović I, Raščanin A, Bastać M, Bastać D. Jednogodišnje praćenje kvaliteta oralne antikoagulantne terapije u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i analiza uticaja na kvalitet antikoagulacije. *Timočki medicinski glasnik*. 2017; 42 (4): 224-235.
4. Pharithi RB, Ranganathan D, O'Brien J, Egom EE, Burke C, Ryan D et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Irish Journal of Medical Science*. 2019; 188(1): 101-8.
5. Tze-Fan Chao, Milan A Nedeljkovic, Gregory Y H Lip, Tatjana S Potpara. Stroke prevention in atrial fibrillation: comparison of recent international guidelines. *European Heart Journal Supplements*. 2020; 22(suppl 0): 053-060.
6. Gregory Y H Lip, Deirdre A Lane. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(19):1950-62.
7. Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, et al. National assessment of w anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(13):1407-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002601.
8. V. Jokić, N. Jokić, M. Polovina, Tatjana S. Potpara. Upućenost obolelih od atrijalne fibrilacije u osnove oralne antikoagulantne terapije. *Srce i krvni sudovi*. 2015;34(2):46-50.
9. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-91.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*;365:883-891.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

## 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 vankuverskim 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](http://www.icmje.org), kao i na [www.tmg.org.rs/saradn.htm](http://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](http://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](http://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](mailto: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.  $12.5 \pm 3.8$ ), 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 Medicusu. 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](mailto:tmglasnik@gmail.com)

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

**TI MOČKI  
MEDICINSKI  
GLASNIK**

**TI MOK  
MEDICAL  
GAZETTE**

---